

RAIVA HUMANA (RABV)

*Lavinia Vitória Morais Silva
Bernadete Priscila Rabêllo Vieira de Santana
Layenne Gabrielly Aragão da Silva
Angélica Santana Freire de Vasconcelos
Edlayne Rayssa Diniz Melo
Elayne Rayane Diniz Melo
Gustavo Henrique da Silva
Alexandre Muller Zigmundo da Silva Leite
Risonildo Pereira Cordeiro*

INTRODUÇÃO

A raiva humana é uma das doenças mais letais conhecidas, uma vez que, estabelecidos os sintomas, a taxa de letalidade é próxima de 100%. A doença está presente em todos os continentes, com exceção da Antártida, concentrando-se sobretudo na África e na Ásia, onde ocorre a maior parte das cerca de 59.000 mortes estimadas por ano (Schneider; Sciancalepore, 2025). A infecção humana ocorre quando o vírus da raiva (RABV), presente na saliva de um mamífero infectado, atravessa a barreira cutânea por meio de mordidas ou arranhões. Ainda que essa letalidade seja quase absoluta após o início dos sintomas, a morte pode, na maioria das vezes, ser evitada por meio da profilaxia pós-exposição (PEP) oportuna (Whitehouse *et al.*, 2023). A origem do nome do gênero é atribuída a Lyssa, deusa grega associada à raiva, ao frenesi e à loucura (Green; Carpenter; Dunn, 2011). A própria palavra “raiva” deriva do termo latino associado à loucura e ao delírio (Bassin; Rupprecht; Bleck, 2010).

Apesar da disponibilidade de vacinas eficazes e da PEP, a raiva continua a causar mortalidade considerável, principalmente em partes da Ásia e em todo o continente africano, onde o acesso à PEP, ao diagnóstico oportuno e a programas de vacinação canina permanece limitado (Yang *et al.*, 2025). A Índia concentra cerca de um terço dos casos globais da doença, apesar da indisponibilidade de dados confiáveis e recentes sobre a raiva humana e as mordidas de animais no país (Thangaraj *et al.*, 2025).

Em resposta à magnitude do problema, a Organização Mundial da Saúde, a Organização Mundial da Saúde Animal, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e a Aliança Global para o Controle da Raiva uniram-se, em 2015, em torno do objetivo de eliminar a raiva humana mediada por cães. Já em 2018, foi lançado o plano estratégico “Zero by 30”, que estabeleceu como meta global zerar as mortes por raiva humana mediadas por cães até 2030 (Yang *et al.*, 2025).

Ainda que o desafio da raiva prevaleça em diversos lugares, parte do mundo eliminou com sucesso os casos humanos transmitidos por cães. O Brasil e o México demonstraram

resultados importantes na redução de casos humanos e caninos. Em 2019, a OMS reconheceu o México como livre da raiva transmitida por cães como problema de saúde pública. No Brasil, entre 2000 e 2017, foram registrados 188 casos, dos quais 46,6% associados a cães e 45,9% a morcegos. Nos anos mais recentes, no entanto, os casos transmitidos por animais silvestres, como morcegos, cachorros-do-mato, raposas e primatas não humanos, tornaram-se proporcionalmente mais expressivos (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019). O Brasil segue a mesma direção, uma vez que possui um programa nacional de controle da raiva criado por meio de um acordo entre o Ministério da Saúde e o Ministério da Agricultura em 1973, como precursor da abordagem One Health. Desde o princípio, o programa desenvolveu uma ação integrada através do acesso gratuito à PEP para a população em risco, de campanhas de vacinação em massa de cães, de um sistema de vigilância conjunta, bem como de conscientização (Schneider; Sciancalepore, 2025).

A raiva apresenta, entretanto, características que favorecem seu controle em comparação com outras doenças zoonóticas invisibilizadas, já que existem vacinas humanas e animais de baixo custo, além de testes diagnósticos para vigilância (Schneider; Sciancalepore, 2025). Dessa forma, Whitehouse *et al.* (2023) relatam que as vacinas modernas de cultura celular contra a raiva foram introduzidas na década de 1980. Essas vacinas são altamente imunogênicas, seguras e amplamente reconhecidas pela indução de respostas antirrábicas eficazes; no entanto, casos raros de falha vacinal foram relatados.

Apesar da disponibilidade dessas medidas de prevenção e controle, a raiva é considerada uma doença negligenciada pela OMS, e seu controle faz parte da estratégia de acabar com a negligência para alcançar os objetivos de desenvolvimento sustentável (World Health Organization, 2020). Por esse motivo, é importante continuar o esforço para garantir à população vulnerável o acesso à PEP: o mundo enfrenta uma afluência sem precedentes de crises (mudanças climáticas, inflação, conflitos e insegurança alimentar) que afetam de forma desproporcional os países em desenvolvimento (Schneider; Sciancalepore, 2025).

AGENTE ETIOLÓGICO

A raiva é uma doença zoonótica viral aguda transmitida por mamíferos, tendo os cães domésticos como seus principais transmissores urbanos (Fotedar; Shankariah, 2026). O agente etiológico da enfermidade é o vírus da raiva (RABV), pertencente ao gênero *Lyssavirus*, família *Rhabdoviridae*. o gênero compreende 18 espécies descritas, das quais sete foram associadas a desfechos fatais em humanos (Embregts *et al.*, 2026).

Estruturalmente, o RABV exibe morfologia cilíndrica em formato de projétil ou “bala”, medindo aproximadamente 75×200 nm (Itakura *et al.*, 2023). Apresenta-se envolto por uma camada lipídica derivada da membrana plasmática da célula hospedeira durante a brotação viral. Seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA de sentido negativo, que codifica

sequencialmente cinco proteínas estruturais: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína da matriz (M), glicoproteína (G) e a subunidade catalítica maior (L) da RNA polimerase dependente de RNA (Wang; Xing, 2024). A glicoproteína transmembrana (RABV-G) é responsável por intermediar a ligação a receptores específicos e promover a fusão de membranas dependentes de pH ácido, permitindo a liberação do genoma no citoplasma da célula infectada. Essa proteína também é o principal alvo de anticorpos neutralizantes e o antígeno central das vacinas antirrábicas (You *et al.*, 2026).

As demais proteínas associam-se ao genoma para formar o complexo ribonucleoprotéico (RNP), a unidade infecciosa mínima responsável pela transcrição e replicação viral (Wang; Xing, 2024). A síntese e a montagem do RNP ocorrem em inclusões citoplasmáticas sem membranas, denominadas corpúsculos de Negri, que concentram a maquinaria necessária à replicação (Nikolic *et al.*, 2023). Funcionalmente, a nucleoproteína (N) encapsida e protege o RNA viral contra endonucleases do hospedeiro, enquanto a fosfoproteína (P) atua como cofator catalítico e antagonista da imunidade inata, neutralizando a sinalização de interferon do tipo I (Shi *et al.*, 2024). Paralelamente, a proteína da matriz (M) modula a taxa de transcrição viral e coordena a condensação e brotação na membrana lipídica celular. Por ser envelopado, o RABV exibe uma expressiva fragilidade físico-química no ambiente extracelular, sendo rapidamente inativado por desidratação em temperaturas maiores que 56 °C, radiação ultravioleta, solventes lipídicos e tensoativos comuns (Chen *et al.*, 2024).

Modo de Transmissão

A raiva humana caracteriza-se como uma encefalite viral altamente fatal, transmitida principalmente pelo contato da saliva de animais infectados com mucosas ou lesões na pele. Essa inoculação parentérica da secreção infectada ocorre comumente por meio de mordeduras, bem como por lambeduras em pele lesionada ou arranhaduras, ainda que em menor incidência. O desenvolvimento do vírus restringe-se aos mamíferos, que atuam como reservatórios da patologia. Em razão do neurotropismo viral, o período de incubação é variável em cada hospedeiro, variando, em média, de 20 a 90 dias, sendo influenciado por fatores relacionados ao modo de infecção, reservatório animal e às características da lesão de entrada (Islam *et al.*, 2025; de Sousa *et al.*, 2026).

A transmissão do RABV é esquematizada através de quatro ciclos epidemiológicos: o ciclo urbano, que envolve cães e gatos domésticos; o ciclo rural, composto por animais de produção (suínos, bovinos, equinos, entre outros); o ciclo aéreo, que engloba os morcegos (tanto hematófagos quanto não-hematófagos); e o ciclo silvestre, constituído pelo envolvimento de raposas, guaxinins, saguis, entre outros animais (Macêdo *et al.*, 2025). Após a penetração do patógeno na pele ou mucosas de um hospedeiro suscetível, o vírus multiplica-se no local de inoculação e percorre o trajeto axonal retrógrado desde as terminações nervosas

periféricas até o sistema nervoso central, disseminando-se de forma centrífuga pelo corpo até chegar às glândulas salivares e ser excretado para perpetuar o ciclo de infecção (Pinheiro, 2020).

Embora a transmissão pelo ciclo urbano tenha declinado no Brasil em decorrência das campanhas massivas de vacinação em cães e gatos, os casos envolvendo reservatórios dos ciclos silvestre e aéreo têm ganhado relevância epidemiológica. Isso se deve a fatores antrópicos, como a expansão urbana, o desmatamento, o tráfico de fauna e o avanço agropecuário, que aproximam e intensificam o contato humano com animais silvestres (Vilaça, 2025). Além das vias clássicas associadas aos vetores animais, existem casos raros de vias de transmissão atípica, como transplante de órgãos e tecidos, inalação de aerossóis em ambientes saturados de alta concentração viral e a transmissão inter-humana, que já foram documentados na literatura científica (Winkler *et al.*, 1973; Houff *et al.*, 1979; Srinivasan *et al.*, 2005).

O desenvolvimento e o desfecho da doença dependem de uma série de variáveis concernentes aos diversos pontos da cadeia de infecção do RABV. A eficiência da infecção é multifatorial, associando-se à densidade de inervação periférica no local do ferimento (locais onde há alta densidade de inervação, como mãos e face, apresentam maior risco e menor período de incubação), a profundidade do trauma e o tropismo celular da cepa viral envolvida (Santos *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017). Em suma, a transmissão da raiva humana resulta de uma interação complexa entre diversos fatores que, diante de uma letalidade que se aproxima de 100% após a emergência dos sintomas neurológicos, exige uma avaliação criteriosa de qualquer exposição. Assim, a compreensão de suas vias de infecção constitui uma base fundamental para identificação precoce do risco de contaminação e para a indicação oportuna da profilaxia pós-exposição (Honorato *et al.*, 2024).

Patogenia e Fisiopatologia

A infecção por RABV inicia-se com a ligação da glicoproteína viral (G) a receptores celulares específicos localizados nas terminações nervosas e junções neuromusculares, tais como os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), a molécula de adesão de células neurais (NCAM) e o receptor p75NTR. O período de incubação é extremamente variável, podendo o patógeno permanecer no tecido muscular por um período prolongado (de 2 meses a 6 anos), uma janela temporal que abre margem para a intervenção com a profilaxia pós-exposição e a eventual eliminação espontânea pelo sistema imune do hospedeiro (Singh *et al.*, 2017).

Após a ancoragem à membrana, o vírus é internalizado por meio de endocitose adsorptiva ou mediada por receptor. Com a acidificação do compartimento endossomal, a proteína G sofre uma mudança conformacional, desencadeando assim a fusão das membranas do vírus e

do endossoma e liberando o complexo ribonucleoproteico (RNP) do vírus no citoplasma celular (Dietzschold *et al.*, 2008). Como as células de mamíferos carecem de enzimas capazes de transcrever RNA de fita negativa (sentido negativo), o RABV produz sua própria RNA polimerase dependente de RNA (proteína L) para realizar a transcrição. À medida que proteínas virais são acumuladas em níveis suficientes, a polimerase sintetiza novas cópias de RNA de sentido positivo, as quais servem como moldes para a replicação do genoma viral. Os complexos RNA-proteína resultantes formam novos virions na membrana celular, promovendo uma amplificação do vírus em células musculares e em macrófagos (Kiflu, 2024).

Na sequência, por meio dos fusos musculares em nervos sensoriais e de terminações nervosas não mielinizadas na junção neuromuscular em nervos motores, o RABV ascende em sentido centrípeto ao longo dos axonemas até atingir o SNC. Esse deslocamento ocorre via sistema de transporte axonal rápido e estritamente retrógrado (alcançando velocidades de até 100mm/dia) e o vírus volta a replicar-se nos gânglios da raiz dorsal e nas células dos cornos ventrais da medula espinal (Mazarakis *et al.*, 2001; Hemachudha *et al.*, 2013). Uma vez estabelecido no SNC, o vírus multiplica-se, principalmente, em estruturas como o hipotálamo, tálamo, hipocampo, tronco encefálico, medula espinal e cerebelo, ao mesmo passo em que se dissemina periféricamente e alcança outros órgãos, como pulmões, glândulas suprarrenais, rins, fígado, coração, pele e, por fim, glândulas salivares, onde é excretado para viabilizar novas transmissões (Gomes *et al.*, 2012).

Para assegurar sua sobrevivência, o RABV induz imunossupressão local que inibe a apoptose neuronal precoce, mantendo a célula hospedeira viva enquanto se replica e restringe a proliferação e recrutamento de células de defesa no SNC. Isso se dá pelo bloqueio da produção e sinalização de interferon do tipo I (IFN-I) (mediante ligação da proteína P com quinases celulares, impedindo a fosforilação e ativação de fatores de transcrição), bem como pela interrupção da fusão das células infectadas com os lisossomos, o que impossibilita a conclusão da autofagia. As vesículas autofágicas passam a atuar como suporte estrutural e refúgio para a replicação viral, evitando que os antígenos virais sejam apresentados ao sistema imune adaptativo. A partir desse acúmulo e reorganização proteica no citoplasma, formam-se inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas conhecidas como corpúsculos de Negri, cujo achado histopatológico é sinal patognomônico da doença. A proteína N também contribui para a evasão imune ao encapsular rigorosamente o RNA viral, impedindo o seu reconhecimento por receptores citoplasmáticos. Adicionalmente, ao suprimir a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias (CXCL10, CCL5, IL-17 e IFN- γ), o RABV previne a infiltração de leucócitos e inibe a migração de células de defesa para a barreira hematoencefálica (BHE) (Hemachudha *et al.*, 2002; Fernandes, 2009; Rieder *et al.*, 2012; Senba *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2017).

Embora o quadro clínico da raiva humana evolua, na quase totalidade dos casos, para o coma e o óbito, o exame anatomopatológico do cérebro revela um dano estrutural mínimo. Esse achado demonstra que a letalidade do RABV não decorre da destruição tecidual massiva do cérebro, mas sim de uma disfunção neuronal severa. À medida que a replicação viral ocorre ativamente nos neurônios, as proteínas virais G e P alteram a expressão e afinidade de receptores na fenda sináptica, incluindo receptores serotoninérgicos, GABAérgicos, nicotínicos e muscarínicos, o que desencadeia alterações comportamentais intensas e compromete a transmissão dos impulsos nervosos (Fernandes, 2009; Jackson, 2010). Além disso, o acúmulo de proteínas virais no citoplasma do hospedeiro induz um aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas mitocôndrias neuronais, levando à degeneração axonal focal e perda progressiva da conectividade entre as redes neurais (Jackson *et al.*, 2011).

Manifestações Clínicas

Geralmente, são descritas duas formas clínicas da raiva: a encefálica (furiosa) e a parálitica (muda). Os estágios clínicos da raiva são: incubação, pródromo, sinais neurológicos agudos, coma e morte (Hemachudha *et al.*, 2013). O período de incubação, ou fase de eclipse, pode variar de semanas a anos, mas normalmente dura de 1 a 2 meses e não depende do local da mordida nem da forma clínica. Durante a maior parte do período de incubação, o vírus da raiva permanece no músculo como uma infecção denominada “latente” ou de baixa taxa de replicação, confinada à porção do músculo na qual foi transmitida (Hemachudha *et al.*, 2013). O primeiro sintoma neurológico em seres humanos costuma ser dor, parestesia ou prurido no local da infecção, devido à replicação viral nos gânglios da raiz dorsal locais e à ganglionite associada (Fooks *et al.*, 2014).

A fraqueza nas extremidades mordidas pode ser evidente no quadro inicial em ambas as formas. Algumas características da forma furiosa são a flutuação do nível de consciência, a hidrofobia ou aerofobia, os espasmos inspiratórios e os sinais de disfunção autonômica. Essas manifestações podem ou não ocorrer simultaneamente e podem desaparecer durante o coma. Contudo, pacientes comatosos com raiva furiosa desenvolvem fraqueza flácida dos membros, o que tem sido frequentemente interpretado erroneamente como raiva parálitica (Hemachudha *et al.*, 2013). Em contrapartida, Hemachudha *et al.* (2013) descrevem que a paralisia flácida ascendente associada aos neurônios motores inferiores, com apenas distúrbios motores, é a manifestação inicial da raiva parálitica, na qual a consciência é preservada até a fase pré-terminal. Além disso, a progressão para o coma e a morte costuma levar mais tempo do que na forma encefálica (Fooks *et al.*, 2014).

Sinais e sintomas atípicos da raiva, que divergem de acordo com a infecção por variantes do vírus da raiva de morcegos ou cães, têm sido cada vez mais reconhecidos. Essas diferenças clínicas podem refletir diferenças nas vias de disseminação do vírus no sistema nervoso. O

reconhecimento de que a raiva transmitida por morcegos pode apresentar manifestações clínicas diferentes daquelas da raiva transmitida por cães pode contribuir para o diagnóstico precoce da doença (Udow; Marrie; Jackson, 2013). A amplitude das manifestações clínicas da raiva pode dificultar seu reconhecimento, tornando seu diagnóstico diferencial bastante amplo. Lyons *et al.* (2026) destacam que esse diagnóstico diferencial inclui infecções virais, doenças imunomediadas e toxidromes. Além disso, foram relatados casos em que a raiva simulou neuropatias autoimunes.

EPIDEMIOLOGIA

A raiva humana permanece concentrada globalmente na Ásia e na África, mas os indicadores internacionais não são diretamente aplicáveis à realidade sócio-sanitária nacional. Estimativas baseadas no *Global Burden of Disease* indicam tendência decrescente nas taxas de incidência, mortalidade e anos de vida perdidos entre 1990 e 2021, embora análises comunitárias e probabilísticas demonstrem que os registros oficiais ainda subestimam a ocorrência real em países endêmicos (Yang *et al.*, 2025; Zuo *et al.*, 2025; Gan *et al.*, 2023). Na Índia, por exemplo, as estimativas obtidas por pesquisa domiciliar são muito superiores às séries administrativas, enquanto revisões africanas apontam heterogeneidade dos sistemas de registro e dificuldade para mensurar casos e óbitos (Thangaraj *et al.*, 2025; Nyasulu *et al.*, 2021; Rubeshkumar *et al.*, 2023).

No Brasil, a frequência absoluta é menor, a ocorrência permanece focal, regionalmente desigual e associada a diferentes fontes de exposição. Nesse sentido, a raiva humana pode ser compreendida como uma doença negligenciada no país pela invisibilidade epidemiológica, persistência de lacunas de vigilância e reduzida percepção de risco produzida pela baixa frequência dos registros, sem que isso signifique ausência de relevância sanitária (Farias *et al.*, 2024; Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019; Nyasulu *et al.*, 2021). A trajetória brasileira revela redução dos casos humanos ao longo do tempo, acompanhada por transformação na distribuição das fontes de exposição. O registro nacional de 2000 a 2017 reuniu 188 casos, dos quais 85,6% ocorreram entre 2000 e 2008; os cães estiveram associados a 46,6% dos episódios e os morcegos, a 45,9% (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019).

A atualização nacional até 2025 manteve 188 casos no conjunto retrospectivo e calculou média de 7,52 ocorrências anuais, com concentração predominante nas regiões Norte e Nordeste (Catozo *et al.*, 2025). A análise brasileira produzida durante o período da COVID-19 também descreveu mudanças na notificação, na investigação e na composição das fontes associadas aos casos humanos (Farias *et al.*, 2024). A tendência nacional, portanto, não corresponde apenas a uma diminuição linear dos registros, mas a uma transição epidemiológica na qual a participação relativa dos focos silvestres se tornou mais expressiva,

sem esquecer a relevância histórica dos cães (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019; Catozo *et al.*, 2025; Farias *et al.*, 2024).

Os registros oficiais mais recentes associam os casos principalmente a morcegos, seguidos por primatas não humanos, cães, felinos e outros mamíferos (Brasil, 2026; Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019). Essa configuração indica coexistência de diferentes ciclos e interfaces entre ambientes silvestres, domésticos e urbanizados, e não uma substituição absoluta do ciclo canino por um único ciclo silvestre (Catozo *et al.*, 2025; Farias *et al.*, 2024; Lima *et al.*, 2023).

Os morcegos ocupam posição central na epidemiologia humana atual, sobretudo porque a detecção da circulação viral depende das práticas de vigilância e porque determinados contatos podem não ser reconhecidos. No Ceará, a positividade observada em morcegos aumentou de 2,5% para 10,9% após a implantação de vigilância passiva, resultado que mostra a influência da coleta e da investigação sobre o total registrado da circulação viral (Duarte *et al.*, 2020). A importância dos morcegos, portanto, decorre tanto da sua presença nos registros recentes quanto da dificuldade de reconstruir com precisão determinados eventos de exposição (Duarte *et al.*, 2020; Dato *et al.*, 2016; Sousa *et al.*, 2023).

A epidemiologia molecular reforça a existência de múltiplas linhagens e de conexões entre diferentes hospedeiros. Foram descritas variantes de morcegos próximas às encontradas em saguis associados à epidemiologia humana, linhagens terrestres na América do Sul e evidências de contato entre ciclos silvestres e domésticos (Sousa *et al.*, 2023; Caraballo *et al.*, 2021). Em amostras do Norte e do Nordeste, foram identificadas variantes AgV3, AgV6 e uma variante associada a *Callithrix* (Cunha *et al.*, 2023).

Em síntese, a epidemiologia brasileira da raiva humana é marcada por baixa frequência absoluta, elevada gravidade, concentração municipal, desigualdade regional e transformação das fontes de exposição. O Brasil apresenta carga registrada menor que os grandes polos asiáticos e africanos, mas compartilha com eles o problema da subestimação e da produção desigual de dados, enquanto se diferencia pela participação proporcionalmente importante de fontes silvestres nas ocorrências humanas (Yang *et al.*, 2025; Nyasulu *et al.*, 2021; Catozo *et al.*, 2025).

Portanto, a raiva humana continua sendo configurada como um agravo negligenciado no território brasileiro, subsistindo à margem das prioridades sanitárias com rastreo descontinuado. Sua compreensão depende de uma abordagem integrada, que articule estudos temporais, perfil populacional, distribuição territorial e vigilância genômica (Catozo *et al.*, 2025; Furlan *et al.*, 2026; Neves *et al.*, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico rápido de casos suspeitos de raiva humana é fundamental para orientar a profilaxia pós-exposição (PEP) de indivíduos potencialmente expostos ao paciente, além de contribuir para a adoção de medidas adequadas de manejo clínico (Macedo *et al.*, 2006). Nesse contexto, os avanços na produção de antivirais e no tratamento intensivo hospitalar têm possibilitado o tratamento de diversas doenças virais. O relato histórico do primeiro tratamento bem-sucedido da raiva humana sintomática nos Estados Unidos, por meio de indução de coma, demonstrou pela primeira vez a possibilidade de sobrevivência e reforça a importância do diagnóstico precoce diante dos avanços terapêuticos mais recentes (Willoughby *et al.*, 2005) e reforça a importância do diagnóstico precoce caso tratamentos eficazes para a raiva estejam disponíveis.

Casos suspeitos de raiva humana demandam diagnóstico rápido e preciso, embora o diagnóstico baseado exclusivamente nas manifestações clínicas seja difícil e não confiável, exceto diante da presença de sinais característicos, como hidrofobia ou aerofobia. Um diagnóstico confiável é fundamental para o manejo adequado do paciente e para fornecer informações relevantes às autoridades de saúde pública envolvidas no controle e na vigilância epidemiológica da doença, especialmente durante a investigação de casos de encefalite fatal de etiologia desconhecida (Macedo *et al.*, 2006). Nesse contexto, a raiva deve ser considerada um diagnóstico diferencial em qualquer paciente que apresente encefalite de causa desconhecida (Instituto Pasteur, 2004).

A maioria das técnicas convencionais utilizadas para o diagnóstico *post-mortem* da raiva não é adequada para o diagnóstico *antemortem*, em virtude dos riscos associados à realização de biópsia cerebral em pacientes vivos. A sensibilidade das técnicas empregadas no diagnóstico *antemortem* da raiva varia consideravelmente de acordo com o estágio da doença, o estado dos anticorpos, a natureza intermitente do derramamento viral e o treinamento da equipe técnica (Smith *et al.*, 2003).

Os primeiros sinais clínicos de raiva são inespecíficos, e o diagnóstico geralmente é confirmado mais tarde no curso da doença ou no *post mortem* (Rupprecht; Hanlon; Hemachudha, 2002). O atraso no diagnóstico pode favorecer a disseminação da doença entre os contatos e resultar na indicação desnecessária de profilaxia pós-exposição para pessoas em risco (Wacharapluesadee; Hemachudha, 2001). O diagnóstico precoce pode evitar gastos com testes diagnósticos desnecessários e tratamentos médicos inadequados (Crepin *et al.*, 1998). Além disso, o diagnóstico precoce pode reduzir significativamente o número de potenciais exposições ao vírus durante o contato com o paciente e permitir a identificação precoce das pessoas que necessitam de profilaxia (David *et al.*, 1999; Rupprecht; Hanlon; Hemachudha, 2002).

As amostras laboratoriais utilizadas no diagnóstico *antemortem* incluem soro, líquido cefalorraquidiano, saliva, impressões de córnea e biópsias de regiões altamente inervadas,

como a pele do pescoço (Smith *et al.*, 2003). O vírus da raiva (RABV) geralmente está presente nas células nervosas que circundam as bases dos folículos capilares. Nas biópsias da pele do pescoço, o diagnóstico pode ser realizado por meio do teste de anticorpos fluorescentes (FAT), em cortes congelados, e da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), utilizando o RNA extraído da biópsia (Trimarchi; Smith, 2002).

Tratamento

A raiva é reconhecida mundialmente como uma doença tropical negligenciada de grande impacto em países de média e baixa renda, caracterizada por uma taxa de letalidade extremamente alta após a manifestação clínica dos sintomas neurológicos. Em países desenvolvidos, as medidas preventivas e a profilaxia pós-exposição configuram-se como as principais estratégias para evitar os desfechos fatais (Lacy; Phasuk; Scholand, 2024). No que tange ao manejo terapêutico, a doença continua como um dos maiores desafios atuais, em razão da sua fisiopatologia associada à invasão e disseminação no sistema nervoso central (Catozo *et al.*, 2025).

Ao confinar-se no neuroeixo central, o vírus impõe uma barreira funcional e anatômica para os agentes terapêuticos convencionais. Simultaneamente, a preservação da integridade da barreira hematoencefálica durante as fases iniciais da infecção impede que anticorpos neutralizantes e fármacos antivirais cumpram sua função (Lacy; Phasuk; Scholand, 2024; Fooks *et al.*, 2017). Diante desse contexto e da ausência de terapias antivirais com eficácia curativa consolidada após o início dos sintomas, a conduta clínica divide-se entre a palição sintomática e tentativas de suporte neurocrítico experimental (Catozo *et al.*, 2025).

Para profilaxia, existem vacinas de alta eficácia indicadas para a imunização pré-exposição (PrEP). Concomitantemente, a profilaxia pós-exposição (PEP) consiste em uma intervenção combinada de três pilares, que compreende o manejo local imediato da lesão, a administração do esquema vacinal e a infiltração de imunoglobulina antirrábica humana ao redor da ferida, antes do ingresso do patógeno nas junções neuromusculares (Kessels *et al.*, 2017).

O primeiro pilar, o manejo local imediato da lesão, consiste numa lavagem mecânica com água corrente e sabão por no mínimo 15 minutos, associada ao emprego de antissépticos tópicos com atividade virucida (Wilde *et al.*, 2017). O segundo pilar, a imunização ativa com vacinas de cultivo celular, induz a síntese endógena de anticorpos neutralizantes protetores ao longo de 7 a 14 dias (Kessels *et al.*, 2017; Rao *et al.*, 2022). Por fim, nas exposições classificadas como graves ou envolvendo reservatórios de alto risco, cenário no qual o vírus ainda se encontra restrito aos tecidos periféricos (Ledesma; Lemos; Horta, 2020), agrega-se a imunização passiva mediante a infiltração de imunoglobulina antirrábica humana ou soro

heterólogo diretamente dentro e ao redor do sítio da lesão, garantindo barreira humoral imediata durante a janela de latência da resposta imune vacinal (Brasil, 2014; WHO, 2018).

Entretanto, é fundamental destacar que a aplicabilidade dessas medidas encerra-se com o início dos sintomas neurológicos, momento em que a invasão do neuroeixo torna a administração de imunoglobulinas e vacinas contraindicada (Ledesma; Lemos; Horta, 2020). Diante da contraindicação, o manejo de casos sintomáticos consiste em protocolos de suporte neurocrítico e farmacoterapia combinada. No Brasil, o protocolo Recife, uma adaptação do protocolo americano Milwaukee, é a base oficial para o tratamento no país, padronizado como o Protocolo de Tratamento da Raiva Humana no Brasil (Brasil, 2022).

Nesse registro, há duas possibilidades de conduta. Na primeira, diante de um quadro com suspeita clínico-epidemiológica de raiva humana, a diretriz determina a admissão imediata do paciente em leito de Unidade de Terapia Intensiva, sob isolamento de contato com equipamento de proteção individual completo (Brasil, 2022). A abordagem inicial é a estabilização clínica precoce por meio de obtenção de acesso venoso central, sondagens vesicais de demora e nasoenteral, preferencialmente pós-pilórica em crianças ou na presença de distensão gástrica, além do início imediato de terapia nutricional hipercalórica e hiperproteica para conter a perda ponderal. Além disso, busca-se assegurar a normovolemia com cristalóides isotônicos e o suporte ventilatório invasivo protetor, atentando-se para o manejo da hipersalivação profusa (Brasil, 2022).

Na fase de pré-confirmação laboratorial, institui-se sedação para adaptação à ventilação mecânica com midazolam (0,03 a 0,6 mg/kg/h) associado a fentanil (1 a 2 mcg/kg/h), indicando-se a substituição precoce do opioide por quetamina (0,5 a 1,0 mg/kg/h). É contraindicado estritamente o uso de barbitúricos e propofol (Brasil, 2022). Ao mesmo tempo, é prescrita nimodipina na dose de 60 mg via enteral a cada 4 horas para a prevenção e atenuação de vasoespasma cerebral, vitamina C (1 g/dia IV) como antioxidante endotelial e profilaxias intensivas gerais para tromboembolismo venoso preferencialmente (com heparina de baixo peso molecular), hemorragia digestiva alta (com ranitidina ou inibidores de bomba de prótons) e úlceras por pressão (Brasil, 2022).

O suporte neurocrítico exige a manutenção de metas fisiológicas estritas para prevenir lesão neurológica secundária: cabeceira elevada a 30° com alinhamento cefálico, pressão arterial média maior ou igual a 80 mmHg, pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg em ventilação mecânica, SpO₂ maior ou igual a 94%, PaCO₂ entre 35 e 40 mmHg evitando hiperventilação, pressão de platô menor que 30 cmH₂O, hemoglobina maior ou igual a 10 g/dL, natremia mantida entre 140 e 150 mEq/L, glicemia entre 70 e 110 mg/dL com infusão contínua de insulina se estiver maior que 180 mg/dL, diurese maior que 0,5 mL/kg/h e normotermia rigorosa entre 35 °C e 37 °C (Brasil, 2022).

Uma vez estabelecida a confirmação laboratorial da infecção (segunda conduta), o protocolo nacional determina a manutenção das medidas da primeira conduta. A sedação é aprofundada para atingir o nível VI na escala de Ramsay, monitorada por eletroencefalograma ou índice biespectral, mediante a otimização de midazolam (1 a 2 mg/kg/h IV) associado a quetamina em dose plena de neuroproteção (2 mg/kg/h IV), momento no qual o fentanil deve ser suspenso e reservado apenas para resgates eventuais de sedação (Brasil, 2022). No eixo antiviral, inicia-se amantadina 100 mg via enteral a cada 12 horas (200 mg/dia). A contraindicação ao uso de ribavirina é mantida. Por fim, é administrada a biopterina na dose de 2 mg/kg via enteral a cada 8 horas para restaurar os níveis do cofator tetraidrobiopterina (BH4) e restabelecer a síntese central de catecolaminas e serotonina comprometidas pela neuroinflamação rábica (Brasil, 2022).

Prevenção e Controle

A prevenção e o controle da raiva fundamentam-se na interrupção da transmissão zoonótica e na mitigação de um impacto global que ultrapassa 50 mil mortes humanas por ano e acarreta prejuízos anuais de US\$ 5,5 bilhões, atingindo de forma desproporcional populações vulneráveis e crianças. A vacinação anual de mais de 70% da população canina pode interromper a transmissão e, eventualmente, levar à eliminação da raiva se repetida ao longo de vários anos, enquanto outras estratégias, como o abate, são menos eficazes (Cuddington; McAuliffe, 2023). No âmbito humano, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) é indicada a grupos sob risco ocupacional contínuo, como médicos-veterinários, pesquisadores laboratoriais, guardas florestais e viajantes em áreas endêmicas, utilizando esquemas nos dias 0, 7 e 21 ou 28 por via intramuscular ou intradérmica (Conceição; Abreu, 2021).

Para a imunização humana, a evolução biotecnológica substituiu as formulações pioneiras de Louis Pasteur pelas vacinas purificadas em cultura celular e ovos embrionados, padronizadas pela Organização Mundial (OMS) da Saúde desde 1984 por induzirem títulos séricos neutralizantes protetores entre o 7º e o 14º dia (Amicizia *et al.*, 2024). Formulações amplamente licenciadas, como a Rabipur® (vacina inativada purificada em células de embrião de galinha com a cepa Flury-LEP), consolidaram regimes tradicionais de Profilaxia Pós-Exposição (PEP), tais como o protocolo intramuscular de Essen que consiste em cinco a seis doses e o esquema reduzido de Zagreb, quatro doses em três visitas (Amicizia *et al.*, 2024). Não obstante, a exigência de esquemas com múltiplas doses, os custos elevados, a complexidade logística e as dificuldades de acesso à imunoglobulina antirrábica ainda representam barreiras críticas para a adesão integral à PEP em regiões com recursos socioeconômicos limitados (Conceição; Abreu, 2021; Fang; Yu; Zhu, 2024).

No Brasil, os últimos casos de raiva em humanos transmitidos por cães ocorreram em 2013, no Maranhão, e em 2015, no Mato Grosso do Sul, ambos com variantes do vírus típicas

de cães (AgV1/AgV2). Entretanto, apesar do controle na transmissão canina, o Brasil tem enfrentado desafios no que tange a transmissão por animais silvestres, especialmente os morcegos (Brasil, 2026).

SITUAÇÃO NO BRASIL

A raiva humana segue com ocorrência esporádica no Brasil, mas sua baixa frequência não significa risco epidemiológico ausente. A literatura nacional descreve um cenário de poucos casos, elevada gravidade e distribuição concentrada no território (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019). Estudos mais recentes indicam, ao mesmo tempo, mudança nas fontes de exposição e persistência de ocorrências em áreas específicas (Catozo *et al.*, 2025; Farias *et al.*, 2014). Por isso, a situação brasileira precisa ser compreendida a partir da combinação entre número de casos, localização, período de ocorrência e espécie associada à exposição, sem ater-se apenas ao escopo nacional (Furlan *et al.*, 2026).

Segundo dados oficiais mais recentes, foram registrados 54 casos de raiva humana no Brasil entre 2010 e 2026 (Brasil, 2026). Desse total, 23 foram associados a morcegos, 12 a primatas não humanos, 10 a cães, 5 a felinos, 2 a raposas, 1 a bovino e 1 a cervídeo (Brasil, 2026). O levantamento nacional mais recente reuniu 188 casos no período de 2001 a 2025 e calculou média de 7,52 casos por ano (Catozo *et al.*, 2025). A análise identificou média anual de seis registros entre 2001 e 2024 (Furlan *et al.*, 2026). As diferenças entre os totais decorrem dos períodos e dos critérios de análise, mas a literatura é consensual ao indicar uma incidência pouco frequente e territorialmente focalizada (Catozo *et al.*, 2025).

A distribuição recente não é contínua pelo território brasileiro. Entre 2001 e 2024, os casos humanos identificados ocorreram em apenas 81 dos 5.570 municípios do país (Furlan *et al.*, 2026). Nos dados nacionais mais atuais, 36,17% dos casos estavam no Norte e 50,53% no Nordeste (Catozo *et al.*, 2025). A literatura brasileira recente registra que alguns estados permanecem longos períodos sem registros e posteriormente apresentam episódios isolados (Farias *et al.*, 2024). A ausência temporária de casos, portanto, não deve ser interpretada automaticamente como desaparecimento da circulação epidemiológica (Farias *et al.*, 2024). A análise municipal destacou municípios como Ouricuri, em Pernambuco, Viseu, no Pará, e diferentes localidades do Maranhão (Furlan *et al.*, 2026). A modelagem espacial identificou maior adequabilidade ambiental no Norte e no Nordeste, contudo, uma área favorável não implica necessariamente a presença de casos confirmados nos municípios (Neves *et al.*, 2024).

A situação brasileira também precisa ser interpretada à luz da subnotificação. Em território africano, uma revisão de escopo encontrou grande heterogeneidade entre estudos e limitações na captação de casos e óbitos (Nyasulu *et al.*, 2021). No Brasil, observou-se que mudanças na vigilância durante a pandemia podem ter afetado a notificação e a investigação (Farias *et al.*, 2024). Esses contextos não são diretamente equivalentes, mas mostram que as

estatísticas oficiais mensuram a demanda diagnosticada, diferindo da verdadeira carga epidemiológica da condição (Nyasulu *et al.*, 2021; Farias *et al.*, 2024; Thangaraj *et al.*, 2025).

A principal conclusão é que o Brasil passou por uma mudança na configuração epidemiológica da raiva humana, e não apenas por uma redução linear dos casos (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019; Farias *et al.*, 2024; Catozo *et al.*, 2025). A participação relativa de fontes caninas diminuiu, enquanto morcegos, primatas não humanos, felinos e outros hospedeiros associados a variantes silvestres ganharam importância (Farias *et al.*, 2024; Brasil, 2026; Catozo *et al.*, 2025). Essa transição ocorre de maneira desigual entre estados e municípios e não elimina a participação histórica ou contemporânea dos cães (Vargas; Romano; Merchán-Hamann, 2019; Brasil, 2026; Catozo *et al.*, 2025). A compreensão da situação nacional depende da articulação entre séries históricas, distribuição municipal, fonte provável de exposição, vigilância e caracterização molecular (Catozo *et al.*, 2025; Sousa *et al.*, 2023; Furlan *et al.*, 2026)

PESQUISAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas futuras para o enfrentamento da raiva consistem na inovação das plataformas vacinais, no avanço da imunoterapia e na busca por elucidar alvos antivirais e neuroprotetores (Conceição; Abreu, 2021; Lacy; Phasuk; Scholand, 2024). No que diz respeito a vacinas, o desenvolvimento de vacinas de mRNA encapsuladas em nanopartículas lipídicas (LNPs), como a CV7202, SYS6008 e LVRNA001, busca simplificar a PEP para regimes de apenas duas doses, demonstrando capacidade de induzir imunidade humoral sustentada e ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+ em modelos animais de grande porte e primatas não humanos (*Macaca fascicularis*), embora ainda demandem ajustes para superar o descompasso translacional observado em ensaios clínicos de Fase I (Fang; Yu; Zhu, 2024). Simultaneamente, a concepção de vacinas atenuadas segue investigada pelo potencial de conferir imunidade celular e humoral duradoura em dose única com menor custo de fabricação (Conceição; Abreu, 2021).

Na imunoterapia, os anticorpos monoclonais (mAbs) surgem como alternativas sustentáveis à escassa IGR, destacando-se o Rabishield™ (mAb IgG1 humano, na dose de 3,33 UI/kg) e novas triagens com camundongos humanizados que obtiveram clones de alta afinidade e potência neutralizante superior a 0,5 UI/mL (Conceição; Abreu, 2021). Além do uso profilático periférico, anticorpos como o F11 demonstraram reduzir a carga viral intracerebral e reverter sinais clínicos após inoculação letal, enquanto os mAbs RVC20 e RVC58 bloqueiam a glicoproteína RABV-G em sua conformação de pré-fusão durante a fase sintomática (Lacy; Phasuk; Scholand, 2024). Estratégias complementares incluem vetores virais recombinantes (RABV-62scFv) para entrega local no sítio da infecção, adjuvantes imunoestimuladores à base de oligodesoxinucleotídeos e anticorpos biespecíficos desenhados

para transpor ativamente a barreira hematoencefálica (Conceição; Abreu, 2021; Lacy; Phasuk; Scholand, 2024).

Por fim, a abordagem antiviral direta, como a inibição da replicação viral por favipiravir e o silenciamento gênico por siRNA/amiRNA (Yamada *et al.*, 2016; Ren *et al.*, 2023), passa a ser combinada à modulação de vias celulares do próprio hospedeiro para mitigar o dano inflamatório. Essa frente inclui o bloqueio de proteínas celulares sequestradas pelo vírus, como a ABCE1 (Zandi *et al.*, 2021), a inibição de HDAC pelo TMP269 (Yin *et al.*, 2023) e o acionamento da via antioxidante Nrf2 pela bardoxolona metil (Chi *et al.*, 2023). Paralelamente, o ajuste da imunidade inata mediado por TRIM21/TRIM25 (Zhang *et al.*, 2023a, 2023b) e o potencial citoprotetor de canabinoides sobre astrócitos e micróglia (Kozela; Juknat; Vogel, 2017), aliados a métodos de permeabilidade controlada da barreira hematoencefálica (Hooper *et al.*, 2009), consolidam um modelo multimodal voltado ao resgate clínico da raiva sintomática.

REFERÊNCIAS

AMICIZIA, D. *et al.* Burden of human rabies disease: its potential prevention by means of Rabipur® vaccine. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 3, p. E356-E370, 2024.

BASSIN, S. L.; RUPPRECHT, C. E.; BLECK, T. P. Rhabdoviruses. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. p. 2249-2258.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Raiva humana**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

CARABALLO, D. A. *et al.* A novel terrestrial rabies virus lineage occurring in South America: origin, diversification, and evidence of contact between wild and domestic cycles. **Viruses**, v. 13, n. 12, art. 2484, 2021.

CATOZO, R. G. *et al.* Two decades of human rabies in Brazil: epidemiological trends, emerging risks and treatment challenges. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 58, e0110-2025, 2025.

CHI, Y. *et al.* Bardoxolone methyl inhibits the infection of rabies virus via Nrf2 pathway activation in vitro. **Virology Journal**, v. 20, n. 1, art. 275, 2023.

CHEN, X. *et al.* The roles of rabies virus structural proteins in immune evasion and implications for vaccine development. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 505-520, 2024.

CONCEIÇÃO, T. M.; ABREU, P. A. Inovações imunoterapêuticas e profiláticas no enfrentamento do vírus da raiva: anticorpos monoclonais e plataformas vacinais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 8, e00124520, 2021.

CUDDINGTON, K.; MCAULIFFE, W. H. B. Optimising rabies vaccination of dogs in India. **Epidemiology and Infection**, v. 151, art. e164, 2023.

CUNHA, T. C. A. D. S. da *et al.* Phylogenetic analysis of rabies surveillance samples from north and northeast Brazil. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, art. 1257558, 2023.

DATO, V. M. *et al.* A systematic review of human bat rabies virus variant cases: evaluating unprotected physical contact with claws and teeth in support of accurate risk assessments. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, e0159443, 2016.

DAVID, D. *et al.* Antemortem diagnosis and characterization of virus in three human rabies deaths in Israel between 1996-1997. **Israel Veterinary Medical Association Journal**, v. 54, n. 3, 1999.

DE SOUSA, L. O. *et al.* Raiva humana, um desafio na Saúde Única – revisão bibliográfica. **Revista de Geopolítica**, v. 17, n. 3, e1981, 2026.

DIETZSCHOLD, B. *et al.* Concepts in the pathogenesis of rabies. **Future Virology**, v. 3, n. 5, p. 481-490, 2008.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. **Zoonoses and Public Health**, v. 67, n. 2, p. 186-192, 2020.

EMBREGTS, C. W. E. *et al.* Detection of rabies virus RNA in dog-bite wounds in a rabies-endemic area: evidence from an observational cohort study. **eBioMedicine**, v. 127, art. 106250, p. 1-11, 2026.

FANG, E.; YU, X.; ZHU, X. Advances and translational challenges in mRNA-LNP vaccines against rabies virus. **Expert Review of Vaccines**, v. 23, n. 1, p. 105-118, 2024.

FARIAS, L. A. B. G. *et al.* Human rabies during the COVID-19 pandemic: insights into rabies worldwide and Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 57, e00300, 2024.

FECHINE HONORATO, P.; BEZERRA, A. L.; MORAIS, C. E.; CAVALCANTI, D. S. Desafios e avanços na saúde pública: uma análise da raiva. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 11, p. 1861-1873, 2024.

FERNANDES, E. R. **O processo inflamatório, a resposta imune "in situ" e a morte neuronal em sistema nervoso central de pacientes com raiva transmitida por morcegos**. 2009. Tese (Doutorado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

FOOKS, A. R. *et al.* Rabies. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, art. 17091, 2017.

FOOKS, A. R. *et al.* Current status of rabies and prospects for elimination. **Lancet**, London, v. 384, n. 9951, p. 1389-1399, 2014.

FOTEDAR, N.; SHANKARIAH, H. R. Compliance with anti-rabies post-exposure prophylaxis among animal bite victims attending anti-rabies clinic of a tertiary care centre in urban Bengaluru. **BMC Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, art. 701, p. 1-9, 2026.

FURLAN, M. E. *et al.* Optimizing human rabies prevention in Brazil through spatial prioritization and a One Health approach. **Scientific Reports**, v. 16, e60843, 2026.

GOMES, A. P. *et al.* Raiva humana. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 4, p. 334-340, 2012.

GREEN, A. L.; CARPENTER, L. R.; DUNN, J. R. Rabies epidemiology, risk assessment, and pre- and post exposure vaccination. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v. 14, n. 3, p. 507-518, 2011.

HEMACHUDHA, T. *et al.* Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 5, p. 498-513, 2013.

HOOVER, D. C. *et al.* The promotion of blood-brain barrier permeability is required for intravenously administered virus neutralizing antibodies to clear an established rabies virus infection from the CNS. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 9, e527, 2009.

HOUFF, S. A. *et al.* Human-to-human transmission of rabies virus by a corneal transplant. **The New England Journal of Medicine**, v. 300, n. 11, p. 603-604, 1979.

INSTITUTO PASTEUR; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Relato de caso de raiva humana após exumação no Município de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 741-742, 2004.

ISLAM, M. M. *et al.* Epidemiology, transmission dynamics, risk factors, and future directions of rabies in the Arabian Peninsula using One Health approach: a review. **European Journal of Public Health**, v. 35, supl. 1, p. i14-i22, 2025.

ISRASENA, N. *et al.* Inhibition of rabies virus replication by multiple artificial microRNAs. **Antiviral Research**, v. 84, n. 1, p. 76-83, 2009.

ITAKURA, Y. *et al.* Morphogenesis of bullet-shaped rabies virus particles regulated by TSG101. **Journal of Virology**, v. 97, n. 5, art. e00438-23, p. 1-16, 2023.

JACKSON, A. C. Atualização sobre a patogênese da raiva. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 1, n. 1, p. 167-172, 2010. Tradução de André Diniz.

JACKSON, A. C.; KAMMOUNI, W.; FERNYHOUGH, P. Role of oxidative stress in rabies virus infection. **Advances in Virus Research**, v. 79, p. 127-138, 2011.

KESSELS, J. A. *et al.* Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 95, n. 3, p. 210-219, 2017.

KHAIRULLAH, A. R. *et al.* Tracking lethal threat: in-depth review of rabies. **Open Veterinary Journal**, v. 13, n. 11, p. 1385-1399, 2023.

KIFLU, A. B. The immune escape strategy of rabies virus and its pathogenicity mechanisms. **Viruses**, v. 16, n. 11, art. 1774, p. 1-17, 2024.

KOZELA, E.; JUKNAT, A.; VOGEL, Z. Modulation of astrocyte activity by cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1669, 2017.

KUMAR, P. *et al.* Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system. **Nature**, v. 448, n. 7149, p. 39-43, 2007.

LACY, C. R.; PHASUK, K.; SCHOLAND, S. J. Therapeutic innovations in rabies: overcoming the blood-brain barrier and host-targeted strategies. **Viruses**, v. 16, n. 2, p. 204, 2024.

LACY, M.; PHASUK, N.; SCHOLAND, S. J. Human rabies treatment: from palliation to promise. **Viruses**, v. 16, n. 1, art. 160, p. 1-10, 2024.

LEDESMA, L. A.; LEMOS, E. R. S.; HORTA, M. A. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, e20200352, 2020.

LIMA, J. S. de *et al.* Cat rabies in Brazil: a growing One Health concern. **Frontiers in Public Health**, v. 11, art. 1210203, 2023.

LIU, J. *et al.* BECN1-dependent CASP2 incomplete autophagy induction by binding to rabies virus phosphoprotein. **Autophagy**, v. 13, n. 4, p. 739-753, 2017.

LYONS, H. *et al.* Clinical reasoning: a 35-year-old patient with rapidly progressive ascending weakness leading to loss of brainstem reflexes. **Neurology**, Minneapolis, v. 106, n. 11, e218059, 2026.

MACÊDO, A. L. L. *et al.* Raiva humana: uma abordagem integrada entre saúde humana e animal. In: **Cuidado Integral em Saúde: perspectivas interdisciplinares, políticas públicas e inovações – volume 2**. Guarujá: Editora Científica Digital, 2025. p. 61-77.

MACEDO, C. I. *et al.* Diagnosis of human rabies cases by polymerase chain reaction of neck-skin samples. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 5, p. 341-345, 2006.

MANI, R. S.; RUPPRECHT, C. E. Post-exposure prophylaxis against rabies: current status and future directions. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 16, n. 4, p. 301-312, 2018.

MAZARAKIS, N. D. *et al.* Rabies virus glycoprotein pseudotyping of lentiviral vectors enables retrograde axonal transport and access to the nervous system after peripheral delivery. **Human Molecular Genetics**, v. 10, n. 19, p. 2109-2121, 2001.

NEVES, J. M. M. *et al.* Modeling of human rabies cases in Brazil in different future global warming scenarios. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 21, n. 3, art. 321, 2024.

NIKOLIC, J. *et al.* Formation of rabies virus Negri bodies: liquid-liquid phase separation and viral replication factories. **Current Opinion in Virology**, v. 62, art. 101358, p. 1-8, 2023.

NYASULU, P. S. *et al.* Rabies mortality and morbidity associated with animal bites in Africa: a case for integrated rabies disease surveillance, prevention and control: a scoping review. **BMJ Open**, v. 11, n. 12, e048551, 2021.

PARROW, E. *et al.* Recent advances in the development of monoclonal antibodies for rabies post exposure prophylaxis: a review of the current status of the clinical development pipeline. **Vaccine**, v. 37, suppl. 1, p. A132-A139, 2019.

PINHEIRO, P. **Raiva humana: transmissão, sintomas e vacina**. MD.Saúde, 2020.

RAO, A. K. *et al.* Use of a modified postexposure and preexposure prophylaxis vaccination schedule for human rabies prevention: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2022. **MMWR. Recommendations and Reports**, v. 71, n. 18, p. 619-627, 2022.

REN, M. *et al.* RVG peptide-functionalized favipiravir nanoparticle delivery system facilitates antiviral therapy of neurotropic virus infection in a mouse model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5851, 2023.

RIEDER, M. *et al.* Genetic dissection of interferon-antagonistic functions of rabies virus phosphoprotein: inhibition of interferon regulatory factor 3 activation is important for pathogenicity. **Journal of Virology**, v. 86, n. 8, p. 842-852, 2012.

RUBESHKUMAR, P. *et al.* Secular trends of rabies in India, 2005-2020: importance of surveillance and implications for elimination strategies. **The Lancet Regional Health - Southeast Asia**, v. 20, art. 100322, 2023.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 2, n. 6, p. 327-343, 2002.

SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. (org.). **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHNEIDER, M. C.; SCIANCALEPORE, S. Heading in the direction of ending human deaths from dog-mediated rabies. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 25, n. 1, p. 13-14, 2025.

SENBA, K. *et al.* Passive carriage of rabies virus by dendritic cells. **SpringerPlus**, v. 2, n. 1, art. 419, p. 1-6, 2013.

SHI, N. *et al.* Molecular mechanisms of rabies virus phosphoprotein in suppressing host interferon signaling and promoting immune evasion. **Frontiers in Immunology**, v. 15, art. 1389201, p. 1-14, 2024.

SINGH, R. *et al.* Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. **Veterinary Quarterly**, v. 37, n. 1, p. 212-251, 2017.

SMITH, J. *et al.* Case report: rapid ante-mortem diagnosis of a human case of rabies imported into the UK from the Philippines. **Journal of Medical Virology**, Hoboken, v. 69, n. 1, p. 150-153, 2003.

SOUSA, L. L. F. de *et al.* Rabies virus variants from bats closely related to variants found in marmosets (*Callithrix jacchus*), a neglected source of human rabies infection in Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 8, e29046, 2023.

SRINIVASAN, A. *et al.* Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1103-1111, 2005.

THANGARAJ, J. W. V. *et al.* Estimates of the burden of human rabies deaths and animal bites in India, 2022-23: a community-based cross-sectional survey and probability decision-tree modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 25, n. 1, p. 126-134, 2025.

TRIMARCHI, C. V.; SMITH, J. S. Diagnostic evaluation. In: JACKSON, A. C.; WUNNER, W. H. (ed.). **Rabies**. San Diego: Academic Press, 2002. cap. 11, p. 307-349.

UDOW, S. J.; MARRIE, R. A.; JACKSON, A. C. Clinical features of dog- and bat-acquired rabies in humans. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 57, n. 5, p. 689-696, 2013.

VARGAS, A.; ROMANO, A. P. M.; MERCHÁN-HAMANN, E. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília**, v. 28, n. 2, e2018275, 2019.

VILAÇA, V. F. *et al.* Ações antrópicas e o ciclo silvestre da raiva: impactos da interação indevida entre humanos e animais silvestres. **Gestus Multidisciplinar**, v. 6, p. 184-192, 2025.

WACHARAPLUESADEE, S.; HEMACHUDHA, T. Nucleic-acid sequence-based amplification in the rapid diagnosis of rabies. **Lancet**, London, v. 358, n. 9285, p. 892-893, 2001.

WANG, P.-H.; XING, L. The roles of rabies virus structural proteins in immune evasion and implications for vaccine development. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 461-469, 2024.

WHITEHOUSE, E. R. *et al.* Human rabies despite post-exposure prophylaxis: a systematic review of fatal breakthrough infections after zoonotic exposures. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 23, n. 5, p. e167-e174, 2023.

WILDE, H.; TEPSUMETHANON, V.; HEMACHUDHA, T. Rabies post-exposure prophylaxis: a review of current practices and future perspectives. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 17, n. 11, p. 1361-1369, 2017.

WILLOUGHBY, R. E. Jr. *et al.* Survival after treatment of rabies with induction of coma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 352, n. 24, p. 2508-2514, 2005.

WINKLER, W. G.; BAKER, E. F.; HOPKINS, C. C. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 226, n. 10, p. 1219-1221, 1973.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030**. Geneva: WHO, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018**. Weekly Epidemiological Record, Geneva, v. 93, n. 16, p. 201-220, 2018.

YAMADA, K. *et al.* Efficacy of favipiravir (T-705) in a mouse model of rabies. **Antiviral Research**, v. 130, p. 249-253, 2016.

YANG, C. *et al.* Disparities in global rabies burden from GBD 2021: children, older adults, and low-SDI countries at continued risk. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 19, n. 10, e0013630, 2025.

YIN, J. *et al.* TMP269, a small molecule inhibitor of class IIa HDAC, suppresses RABV replication in vitro. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1284439, 2023.

YOU, Y. *et al.* Rabies virus glycoprotein: structure, function, and antivirals. **hLife**, v. 4, n. 2, 2025.

ZANDI, F. *et al.* Rabies infection: an overview of lyssavirus-host protein interactions. **Iranian Biomedical Journal**, v. 25, n. 4, p. 226-242, 2021.

ZHANG, B. *et al.* TRIM21 promotes rabies virus production by degrading IRF7 through ubiquitination. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10892, 2023.

ZHANG, B. *et al.* TRIM25 suppresses rabies virus fixed HEP-Flury strain production by activating RIG-I-mediated type I interferons. **Genes**, v. 14, n. 8, p. 1555, 2023.

ZUO, Q. Y. *et al.* Global burden and cross-country inequalities in rabies from 1990 to 2021: a systemic analysis of the global burden of disease study 2021. **BMC Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, art. 213, 2025.