

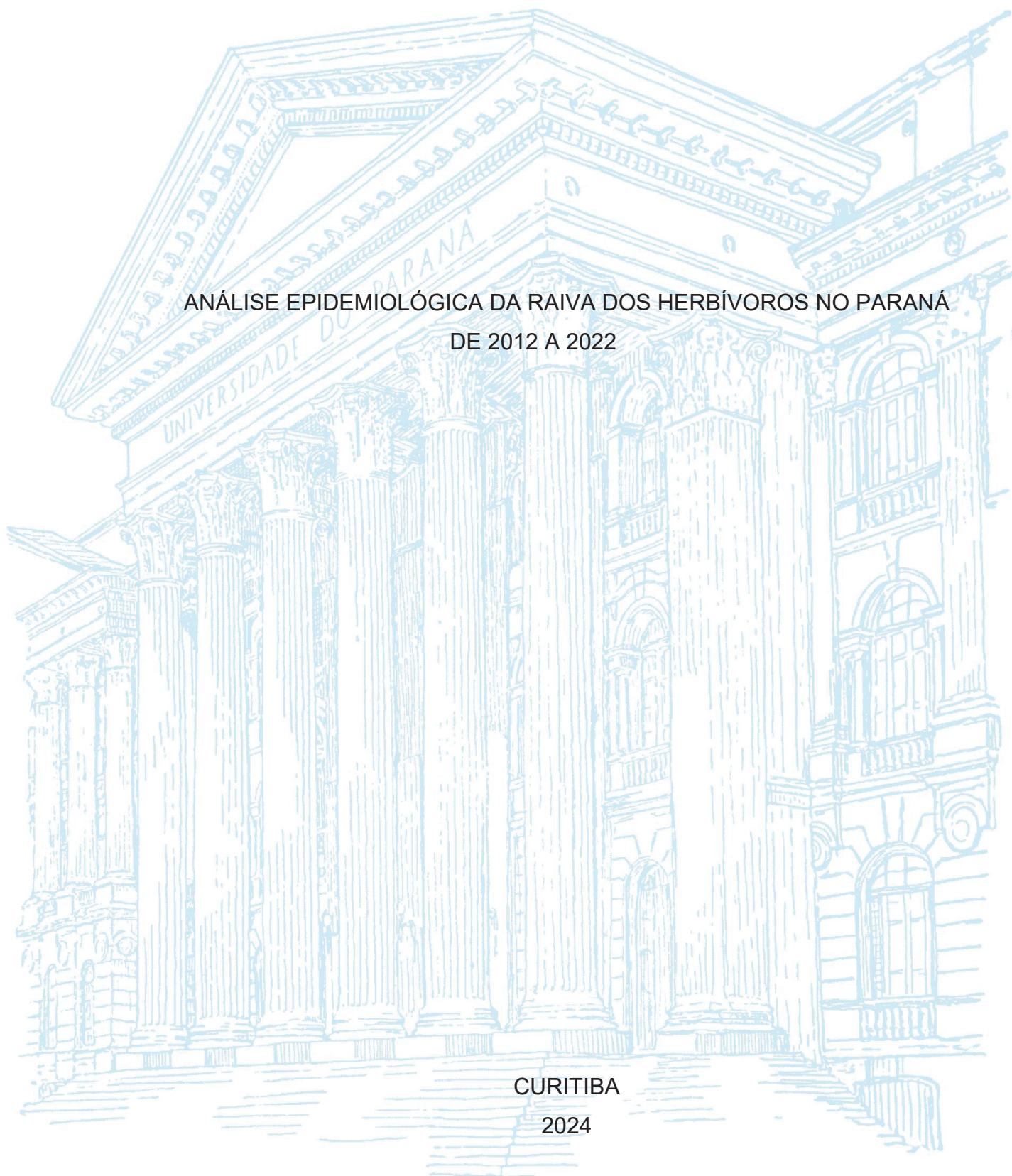
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA SILVA MORAIS DE PAULA

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA DOS HERBÍVOROS NO PARANÁ  
DE 2012 A 2022

CURITIBA

2024



JULIANA SILVA MORAIS DE PAULA

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA DOS HERBÍVOROS NO PARANÁ DE  
2012 A 2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, no Setor de Ciências Agrárias, na Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Roque de Barros Filho

CURITIBA

2024

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Paula, Juliana Silva Morais de

Análise epidemiológica da raiva dos herbívoros no Paraná de  
2012 A 2022 / Juliana Silva Morais de Paula. – Curitiba, 2024.  
1 recurso online: PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor  
de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Roque de Barros Filho

1. Epidemiologia. 2. Zoonoses. 3. Bovinos. I. Barros Filho, Ivan  
Roque de. II. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA SILVA MORAIS DE PAULA** intitulada: **Análise epidemiológica da raiva dos herbívoros no Paraná de 2012 a 2022**, sob orientação do Prof. Dr. IVAN ROQUE DE BARROS FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Fevereiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

06/03/2024 14:54:28.0

IVAN ROQUE DE BARROS FILHO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

01/03/2024 08:48:16.0

JOÃO HENRIQUE PEROTTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

01/03/2024 08:37:49.0

ELIZABETH MOREIRA DOS SANTOS SCHMIDT

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA)

Dedico este trabalho à minha  
família, que com seu amor  
incondicional me fazem acreditar  
que tudo é possível.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe Valéria, meu pai Rafael, minhas irmãs Laura e Alice, meu irmão Henrique e minha sobrinha Catarina, por todo o apoio, incentivo e amor, essenciais para que esse trabalho fosse realizado.

Ao meu orientador Ivan, por sempre acreditar em meu potencial e desde a graduação oferecer apoio e incentivo para que minha jornada acadêmica pudesse ter continuidade.

Ao Professor Perotta, por todo o apoio, paciência e disponibilidade ao me ajudar no desenvolvimento do trabalho.

À minha estimada colega de profissão e inspiração, Elzira Jorge Pierre, que além de me ensinar pacientemente sobre a raiva, me permitiu espaço e oportunidade para crescer profissionalmente.

À equipe da Adapar, principalmente, Rafael, Marta, Elenice, Mariana, Pauline, Cristina, Danielle, Teotônio e Patrícia, pelo aprendizado adquirido, acolhimento e valorização do meu trabalho.

Ao Ricardo, pela dedicação e paciência ao me ajudar na coleta dos dados.

Viver é partir, voltar e  
repartir Partir, voltar e  
repartir

Viver é partir, voltar e  
repartir Partir, voltar e  
repartir

Emicida

## RESUMO

A raiva dos herbívoros é uma doença endêmica no estado do Paraná, causando prejuízos à produção animal, bem como oferecendo riscos à saúde pública. As ações de vigilância e prevenção da doença do Paraná são executadas pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar), com base nos pilares determinados pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa). A análise de dados epidemiológicos e espaciais pode contribuir para a prevenção da disseminação da doença, por meio do planejamento estratégico das atividades a serem executadas. A presente análise epidemiológica tem como objetivo elucidar possíveis padrões na distribuição dos casos de raiva dos herbívoros no Paraná, entre 2012 e 2022. Foram coletados, das bases de dados do serviço veterinário oficial estadual e federal, dados relacionados à investigações de síndromes neurológicas em herbívoros no Paraná. Foi realizada análise descritiva e estatística, além da distribuição geográfica das investigações e focos de raiva dos herbívoros. No período estudado foram registradas 3.056 investigações de síndrome neurológica e 785 focos de raiva dos herbívoros. Bovinos, morcegos e equinos foram as espécies com os maiores índices de investigação, enquanto os bovinos, equinos e ovinos apresentaram as maiores taxas de positividade com 33,39%, 17,78% e 12,5%, respectivamente. Há registro de 886 abrigos de morcegos ativos e cadastrados na Agência de Defesa Agropecuária do Paraná, sendo em sua maioria naturais (69,75%), composto principalmente por cavernas (171), furnas (156), grutas (139) e tocas em terra (91). A distribuição dos focos de raiva foi amplamente homogênea no estado, com ocorrências em 314 dos 399 municípios e presença em todas as regiões. Os municípios com maiores números de focos foram: Prudentópolis, Cascavel, Palmeira e Ampére. A região dos Campos Gerais engloba grande parte dos municípios com maiores ocorrências, bem como detém 2,36% das propriedades de bovinos no estado e 71 abrigos de morcegos. Houve associação significativa entre o número de focos e os anos analisados, as estações do ano e os meses do ano, além de correlação inversamente proporcional entre o índice pluviométrico e a ocorrência de casos. Os resultados encontrados no presente trabalho permitiram a identificação de municípios e regiões do estado com características semelhantes e que concentravam as maiores incidências de casos de raiva dos herbívoros no estado e que podem ser utilizados como base teórica para o direcionamento de esforços das atividades de defesa agropecuária.

Palavras-chave: raiva; epidemiologia; bovinos; Paraná; defesa agropecuária.



## ABSTRACT

Rabies in herbivores is an endemic disease in the state of Paraná. It causes damage to livestock production and presents a risk for public health. The activities of vigilance and prevention of rabies cases in herbivores of Paraná are executed by the agency of agricultural and livestock defense service (Adapar), based on legislation of the Ministry of State of Agriculture and Livestock (Mapa). The analysis of epidemiological and spatial data regarding diseases can contribute to prevention of dissemination, t 2022. Data related to neurological syndromes investigations in herbivores in Paraná were collected from the official state and federal veterinary service databases. Was performed descriptive and statistical analysis of data, and analyzed the geographical distribution of investigations and cases of rabies in herbivores. During the period studied, were registered 3.056 neurological syndromes investigations and 784 rabies cases in herbivores were registered. Bovines, bats and equines were the species most investigated, whereas, bovines, equines and sheeps had the highest positivity rates, with 33,39%, 17,78% and 12,5%, respectively. There are 886 bat shelters active and registered on the database of the agricultural and livestock defense agency of Paraná. The majority was natural shelters (69,75%), mostly caves through activities strategically planned. This epidemiological analysis aims to elucidate possible distribution patterns on rabies cases in herbivores, in Paraná, between 2012 and (171), furnaces (156), grottos (139), ground burrows (91). The cases of rabies were widely distributed in the state, with occurrences in 314 of 399 municipalities and registered in all regions. Prudentópolis, Cascavel, Palmeira and Ampére were the municipalities with the highest numbers of cases. The region called "Campos Gerais" comprises most of municipalities with the highest registers of cases, and hold 2,36% of the bovines properties in the state and 71 bat shelters. There were significant associations between the number of cases and the years analyzed, seasons and months of the year. Inversely proportional correlation was observed between pluviosity and the number of cases. The outcomes of this study allowed the identification of municipalities and regions of the state with similar characteristics which concentrated the major number of rabies in herbivore cases in the state. This data can be utilized as theoretical guidelines to direct the agricultural and livestock defense service activities.

Key words: rabies; epidemiology; bovines; Paraná; agricultural and livestock defense service

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Proporção entre focos de raiva e investigações de síndrome neurológica, no período de 2012 a 2022, no estado do Paraná. ....	65
FIGURA 2 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros ao longo dos meses, dos anos de 2012 a 2022, no estado do Paraná. ....	68
FIGURA 3 - Número de focos de raiva dos herbívoros e índice pluviométrico (mm) de 2012 a 2022 no estado do Paraná. ....	69
FIGURA 4 - Proporção de investigações de síndrome neurológica, amostras positivas para raiva e taxa de positividade em espécies sob vigilância, no estado do Paraná, entre 2012 e 2022. ....	71
FIGURA 5 - Mapa de calor com a densidade de propriedades criadoras de bovinos no Paraná (2024) e distribuição de focos de raiva dos herbívoros. ....	72
FIGURA 6 - Distribuição de abrigos ativos de morcegos cadastrados na Adapar (PR, até maio de 2023). ....	74
FIGURA 7 - Divisão das unidades regionais de sanidade agropecuária e municípios no estado do Paraná com a presença de focos, entre 2012 e 2022. ....	75
FIGURA 8 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros, entre os anos de 2012 a 2022, no estado do Paraná. ....	77
FIGURA 9 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, no município de Prudentópolis/PR. ....	79
FIGURA 10 – Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros e do índice pluviométrico, de 2012 a 2022, no município de Prudentópolis/PR. ....	80
FIGURA 11 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, no município de Cascavel/PR. ....	82
FIGURA 12 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros e o índice pluviométrico, de 2012 a 2022, no município de Cascavel/PR. ....	83
FIGURA 13 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, nos municípios dos Campos Gerais. ....	87

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Investigações, focos e taxas de positividade da raiva dos herbívoros no estado do Paraná, de 2012 a 2022.....	63
TABELA 2 - Comparação da taxa de positividade de análises epidemiológicas em outros estados do Brasil.....	64
TABELA 3 - Espécies e taxas de positividade de amostras relacionadas à investigações de síndromes neurológicas.....	70
TABELA 4 - Municípios com os maiores números de focos de raiva dos herbívoros e proporção no total de focos registrados no Paraná, entre 2012 e 2022.....	76

## LISTA DE SIGLAS

PNCRH - Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros  
PNPR - Programa Nacional de Profilaxia da Raiva  
INAMPS - Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência  
Social SUS - Sistema Único de Saúde  
ABRASCO - Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde  
Coletiva, CEBES - Centro Brasileiro de Estudos de Saúde  
OMSA - Organização Mundial para a Saúde  
Animal RABV - Vírus da raiva  
NCAM - Molécula de adesão celular neuronal  
mGluR2 - Receptor metabotrópico de glutamato  
2 RNA – Ácido ribonucleico  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
RT-PCR - Teste da reação em cadeia da polimerase, precedida de transcrição reversa  
ADAPAR - Agência de Defesa Agropecuária do Paraná  
MAPA - Ministério da Agricultura e Pecuária  
SFA - Superintendências Federais da Agricultura  
LACEN - Laboratório Central do Estado  
SDA - Secretaria de Defesa Agropecuária  
SISBRAVET - Sistema Brasileiro de Vigilância e Emergências Veterinárias IN -  
Instrução normativa  
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de  
Notificação INMET - Instituto Nacional de Meteorologia  
URS - Unidade regional de sanidade  
agropecuária IBGE - Instituto Brasileiro de  
Geografia e Estatística

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
	2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
	3.1 ASPECTOS DA EPIDEMIOLOGIA BRASILEIRA E DA EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA .....	15
	3.1.1 Histórico .....	15
	3.1.2 Epidemiologia aplicada .....	16
	3.1.3 Epidemiologia da raiva.....	22
	3.2 RAIVA, UMA DOENÇA ANCESTRAL: ALGUNS ASPECTOS HISTÓRICOS.....	27
	3.2.1 História da raiva e literatura .....	27
	3.2.2 Raiva na América Latina e no Brasil .....	29
	3.2.3 Variação antigênica do vírus da raiva transmitida por morcegos.....	34
	3.2.4 Raiva - um problema de saúde pública .....	37
	3.2.5 Saúde única.....	40
	3.3 A RAIVA DOS HERBÍVOROS.....	40
	3.3.1 O vírus rábico .....	40
	3.3.2 Transmissão.....	43
	3.3.3 Sinais clínicos e diagnóstico .....	46
	3.4 DEFESA AGROPECUÁRIA.....	52
	3.4.1 Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) .....	52
	3.4.2 Investigação de síndromes neurológicas .....	53
<b>4</b>	<b>ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA DOS HERBÍVOROS NO PARANÁ DE 2012 A 2022.....</b>	<b>61</b>
	4.1 MATERIAL E MÉTODOS.....	61
	4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	63
	4.2.1 Distribuição de focos de raiva no período de 2012 a 2022.....	63
	4.2.2 Espécies .....	70

4.2.3	Abrigos de morcegos .....	73
4.2.4	Distribuição espacial .....	74
4.2.5	Prudentópolis.....	77
4.2.6	Cascavel.....	80
4.2.7	Campos Gerais.....	84
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>90</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>92</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>108</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A raiva, causada pelo vírus do gênero *Lyssavirus* (ICTV, 2022) e considerada uma doença tropical negligenciada (WHO, 2021), pode acometer diversas espécies de mamíferos, incluindo seres humanos (RBE, 2021), representando um problema de saúde pública (BRASIL, 2009) e um risco, principalmente para pessoas que possuem contato direto com animais de produção e animais silvestres (BRASIL, 2022).

Atualmente, a raiva dos herbívoros encontra-se heterogeneamente distribuída em diversas regiões do estado do Paraná, acometendo bovinos, equinos, ovinos, suínos, morcegos hematófagos e não hematófagos (ADAPAR, 2022).

O Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) surgiu em 1996 e, atualmente, é comandado pelo Departamento de Saúde Animal do Ministério da Agricultura e Pecuária. O objetivo do PNCRH é o controle da doença por meio da vacinação de animais suscetíveis e o controle do *Desmodus rotundus*, bem como ações de profilaxia e vigilância epidemiológica (BRASIL, 2009). A Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar) é responsável pela execução das ações do Programa no estado do Paraná (ADAPAR, 2024b).

Um sistema de vigilância epidemiológico é composto por processos de coleta, análise e interpretação de dados, para posterior embasamento de ações de prevenção e controle de doenças (MEDRONHO et al., 2009).

A partir de um banco de dados da ocorrência de doenças ao longo do tempo, há a possibilidade de análise dos fatores relacionados à tendência histórica das informações, as variações cíclicas, variações sazonais e variações irregulares. Pode-se ainda, identificar padrões de disseminação e avaliar se as medidas de controle empregadas estão sendo efetivas (MEDRONHO et al., 2009).

Com o objetivo de investigar os padrões de distribuição dos focos de raiva dos herbívoros no Paraná, foi realizada uma análise epidemiológica dos registros de investigações de síndrome neurológica em animais sob vigilância, no estado do Paraná de 2012 a 2022, a partir de dados da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Coletar e analisar dados a fim de elucidar o padrão epidemiológico da distribuição da raiva dos herbívoros no estado do Paraná/Brasil, durante a série histórica de 2012 a 2022.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Organizar banco de dados sobre as investigações de síndrome neurológica ocorridas no estado do Paraná, de 2012 a 2022.
- b) Analisar a distribuição espacial dos casos de raiva dos herbívoros no Paraná, de 2012 a 2022.
- c) Identificar fatores influenciadores do meio ambiente e atividades antrópicas na ocorrência de raiva dos herbívoros no Paraná, de 2012 a 2022.



### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 ASPECTOS DA EPIDEMIOLOGIA BRASILEIRA E DA EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA

##### 3.1.1 Histórico

Asclépio, que representa o Deus da medicina na mitologia grega, foi a grande figura inspiradora de Hipócrates (MIALHE; MOSCHINI; PIGA, 2022), considerado um dos patriarcas da epidemiologia (MEDRONHO et al., 2009).

De acordo com Ujvari (2020), segundo a mitologia grega, Asclépio era o deus responsável pela cura das doenças enviadas por seu pai Apolo. Sendo assim, a partir do século VI a.C., Asclépio se tornou o símbolo da cura, por aproximadamente mil anos, deixando como herança o mito relacionado às suas filhas, Higeia e Panacea.

Higeia representava a saúde integrativa, entre seres humanos e meio ambiente, com foco em ações de prevenção (MEDRONHO et al., 2009), originando assim, a palavra higiene. Já a deusa Panacea, seria a representação da medicina individual baseada na medicação dos pacientes (UJVARI, 2020).

Baseado em tais conceitos, a medicina higéica era utilizada por Hipócrates como referência em suas práticas médicas na Grécia. Entretanto, seus seguidores acabaram por abandonar seus preceitos coletivos, por conta de pressões sociais das polis atenienses, empregando assim, em sua maioria, a medicina individualizada em suas práticas (ALMEIDA FILHO, 1986).

No século XVIII, na Inglaterra, outro profissional considerado precursor da ciência epidemiológica foi Thomas Sydenham (1624-1689). O médico, conhecido como o “Hipócrates inglês” (FISCHER, 1913), foi o criador do conceito da “história natural das doenças” (MEDRONHO et al., 2009), que associa fatores ambientais a fatores intrínsecos ao organismo do paciente, para explicar os processos de adoecimento e a proposição de tratamentos (THOMAS; GREENHILL; LATHAM, 1848).

Segundo Foucault (1977), a primeira utilização da contagem de pacientes a fim de executar a vigilância de uma doença, foi registrada na França, em um caso com inúmeros ovinos doentes, causando impactos

econômicos à produção têxtil do país.

A estatística, parte fundamental da epidemiologia, tem sua denominação originada do termo “medida do Estado”, e surgiu a partir da influência de forças políticas, com a instauração do estado moderno de governo e do capitalismo, se fazendo necessário o uso de registros estatais, também para as áreas da saúde (MEDRONHO et al., 2009).

A inclusão da estatística nos estudos da epidemiologia foi impulsionada principalmente por Major Greenwood, que deu os primeiros passos para a chamada epidemiologia experimental (GREENWOOD et al., 1936).

Com o passar dos anos, a partir do século XVII, a revolução industrial mudou a imagem da participação da medicina na promoção da saúde das pessoas, uma vez que os intensos modos de trabalho adicionaram à medicina, aspectos políticos, sendo portanto, percebidas, as fortes influências dos fatores sociais na ocorrência das doenças (ALMEIDA FILHO, 1986; MEDRONHO et al., 2009).

### 3.1.2 Epidemiologia aplicada

Segundo Hadad Filho (2020), em 1825, foi publicado um dos primeiros trabalhos aplicados em epidemiologia e análise de dados. Desenvolvido por Pierre-Charles-Alexandre Louis, de título “*Recherces anatomico-pathologiques sur la phthisie*” (Investigações anátomo-patológicas sobre a tísica”), discorre sobre os dados relacionados à observações de sintomas registrados e lesões em autópsias, dos mesmos pacientes, atendidos no Hospital de *la Charité* (LOUIS, 1825). Por meio da análise das frequências de sintomas e lesões, Pierre foi capaz de atestar a ocorrência de lesões tuberculosas em diversos órgãos, além dos pulmões, as quais eram anteriormente desconhecidas (HADAD FILHO, 2020).

Dentre os primeiros feitos descritos na área da epidemiologia, pode-se citar também o trabalho desenvolvido pela enfermeira inglesa Florence Nightingale, durante a Guerra da Crimeia em 1854. Segundo Winkelstein (2009), Nightingale foi líder de uma equipe de enfermeiras, designadas a melhorar as condições sanitárias de um hospital militar. Por meio de suas habilidades técnicas e competências na área da matemática e estatística,

Nightingale foi capaz de diminuir em 2% a mortalidade do hospital, em 6 meses de trabalho. Seus trabalhos na área da estatística foram ainda reconhecidos com um convite feito pela *Royal Statistical Society* a filiar-se à instituição, tornando-se a primeira mulher a realizar tal feito.

Também de grande repercussão, foi o trabalho desenvolvido por John Snow em 1854, que ao estudar a causa da disseminação de casos de cólera em Londres, distribuiu as localizações geográficas das ocorrências em um mapa de distribuição de água da cidade e a partir disso, deu início a um novo ponto de vista na abordagem da epidemiologia, sendo seus princípios utilizados até os dias atuais (FINE et al., 2013).

Na mesma época, aproximadamente no ano de 1854, o químico Louis Pasteur, se dedicava ao estudo de técnicas de fermentação de cervejas e vinhos, descobrindo assim o poder do aquecimento sobre a sobrevivência de microrganismos contaminantes (RIBEIRO, 1997).

De acordo com o descrito por Medronho et al. (2009) entre 1860 e 1900 foram aprofundados os estudos das transmissões de doenças de forma individual e no controle de epidemias de enfermidades contagiosas no mundo. O controle de doenças como a malária, febre amarela e varíola, afecções que ocorriam em portos de países tropicais, receberam especial atenção das escolas médicas. E no final do século XIX, a dicotomia, medicina individual e medicina coletiva, ganhou força, apartando-se os aspectos sociais do contexto da prevenção de doenças a nível individual.

Apesar disso, alguns autores ainda realizavam seus trabalhos no intuito de esclarecer o papel social na ocorrência das doenças. Como observado no trabalho de Joseph Goldberger, em 1915, sobre a pelagra, onde na respectiva situação, apesar da crença da doença ser infecciosa, constatou-se posteriormente, as fortes correlações entre a ocorrência da enfermidade e os aspectos sociais em que os pacientes acometidos estavam inseridos (MEDRONHO et al., 2009).

Em outro exemplo, no trabalho de Hill (1965), é abordada a importância da ocupação profissional do paciente na ocorrência das doenças. Assim, o autor aprofunda-se no tema, na tentativa de esclarecer a relação causa-efeito das doenças, analisando as características ambientais que podem preceder a ocorrência do evento (doença) investigado. A partir disso, o autor discorre sobre

os principais aspectos que devem ser considerados no momento da delimitação da causa de um efeito observado, gerando assim os nove critérios de Hill, utilizados até os dias atuais: força da associação, consistência de diferentes estudos, especificidade, precedência temporal, gradiente biológico, plausibilidade biológica, coerência com outro conhecimento biológico, experiência e analogia.

No Brasil, no século XIX, ainda antes das descobertas quanto aos aspectos bacteriológicos das doenças e apesar das influências da medicina ocidental nas práticas medicinais brasileiras, criou-se a Escola Tropicalista Bahiana. Fundada por médicos da região, visava abordar de maneira adaptada às condições do país, as doenças tropicais que aqui se disseminavam (FIGUEIRÔA, 2002).

Em Paris, após aprofundamento de Louis Pasteur em assuntos voltados a agentes infecciosos que afetam a saúde humana e animal, o pesquisador passa a aplicar-se à produção de substâncias profiláticas e terapêuticas contra doenças infecciosas (RIBEIRO, 1997). Pasteur foi um dos primeiros pesquisadores a produzir vacinas para uso em animais e em pessoas, realizando um feito significativo ao utilizar uma vacina elaborada em seu laboratório em 25 ovelhas, com uma versão atenuada da bactéria *Bacillus anthracis*, causadora do carbúnculo, demonstrando o poder vacinal por meio da morte das 25 ovelhas não vacinadas e a sobrevivência de 24 ovelhas vacinadas (FIORAVANTI, 2022).

Em 1885, Pasteur aplicou pela primeira vez a vacina anti-rábica por ele elaborada, em um menino de 9 anos que havia sido mordido por um cão raivoso. Após o sucesso das aplicações nessa situação, a vacina passou a ser utilizada no tratamento da doença (RIBEIRO, 1997).

Após apoio de Dom Pedro II, foi inaugurado no Rio de Janeiro o primeiro Instituto Pasteur do país, em 1888, antes mesmo da inauguração da instituição em Paris. Sendo fundados outros institutos voltados à atuação contra a raiva, nos anos subsequentes, como em Recife (PE) (1889), em Juiz de Fora (MG) (1908), em Porto Alegre (RS) (1910) e em Florianópolis (1912) (FIORAVANTI, 2022).

No Brasil, o trabalho de outros pesquisadores resultou em avanços científicos, como a vacina contra a febre amarela elaborada pelo professor de

química e biologia Domingos José Freire Júnior e a identificação das epidemias de febre tifoide e cólera, por meio do trabalho do médico Adolfo Lutz (RIBEIRO, 1997).

Em contrapartida, as primeiras ações de controle de doenças no Brasil foram marcadas pelo autoritarismo militar e medidas compulsórias (MEDRONHO et al., 2009).

Primeiro, em 1903, houve a tentativa de controlar a epidemia de febre amarela que assolava o Rio de Janeiro. Com a criação do Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, inúmeras ações de controle foram instauradas sob a gestão de Oswaldo Cruz, diretor-geral de saúde pública da época (SILVA; GONÇALVES, 2019).

A chamada polícia sanitária, aplicava multas e penalidades a proprietários de imóveis em mau estado ou que necessitavam de reformas, até mesmo sob pena de demolição (FRAGA, 1930 apud SILVA; GONÇALVES, 2019). Bem como, entravam em casas, aplicavam remédios em encanamentos, inclusive com a aplicação de gás a base de enxofre no esgoto municipal (FRAGA, 1930 apud SILVA; GONÇALVES, 2019).

A febre amarela foi de grande importância, pois permitiu a observação da aplicação de diversos conceitos da epidemiologia na prática, protagonizando como a primeira doença de notificação imediata obrigatória do país, havendo penalidades para aqueles que mantivessem contato com casos suspeitos e não os notificassem (SILVA; GONÇALVES, 2019).

Outro problema de saúde pública da época foi a epidemia de varíola, também no Rio de Janeiro. Já estava posto um ambiente de tensão econômica e social, gerada por outras medidas do Estado em relação ao comportamento das pessoas e relacionadas à estrutura habitacional da cidade, fruto da tentativa de combater outras doenças, como a febre amarela e a peste bubônica, bem como de “higienizar” a capital e torná-la mais parecida com cidades europeias (CARVALHO, 1939; HOCHMAN; 2011).

Nesse contexto, faz-se a tentativa de controlar a epidemia por meio da determinação, pela segunda vez, da obrigatoriedade da vacinação contra a varíola, associando a mandatoriedade à matrícula de crianças em escolas, realização de viagens, ingresso em vagas de emprego, entre outros, além da

punição financeira para àqueles que não a cumprisse (CARVALHO, 1939).

Em resposta popular, diversos grupos manifestaram-se contra as novas imposições por inúmeros motivos. Alguns atores da mídia da época, principalmente os jornais, sob o comando de grupos religiosos, apresentavam oposição no sentido científico, alegando inveracidade no conceito microbiológico da doença, e também no sentido filosófico, que resguardava o direito de intervir na saúde às instituições ou crenças espirituais. Além desse grupo, outros, como as classes operárias, empresas e militares também demonstraram sua insatisfação perante a instauração do projeto de lei (CARVALHO, 1939).

Conhecido pela população como o “Código de torturas”, a lei aprovada em 1904 (HOCHMAN; 2011) foi divulgada pelo jornal A Notícia, antes mesmo da finalização de sua elaboração, e causou grande comoção popular. Foi fundada então, a Liga contra a Vacina Obrigatória e inúmeras manifestações, violentas ou não, foram promovidas contra a aplicação da vacinação compulsória (CARVALHO, 1939).

Concomitantemente, em São Paulo, em 1903, foi criado o Instituto Pasteur, com o objetivo principal de atuar na profilaxia de pessoas contra a raiva, além do tratamento anti-rábico (RIBEIRO, 1997).

Nos anos seguintes, figuras brasileiras importantes para a epidemiologia, ganharam destaque mundial com trabalhos desenvolvidos no Brasil. Como por exemplo, o médico e biólogo Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas, que foi capaz de caracterizar, sozinho, o ciclo completo da doença de Chagas, sendo por tal descoberta, indicado ao Prêmio Nobel, apesar de não tê-lo recebido (SOUZA; MESQUITA, 2020).

No ensino também houve avanços. Criado em 1918, o Laboratório de Higiene e Saúde Preventiva estabelece-se relacionado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, denominada atualmente de Faculdade de Saúde Pública. Por meio de patrocínios, o laboratório é transformado em instituto e posteriormente, em 1938, em escola. Esta última oferecia curso de especialização para médicos sanitaristas de todo o Brasil (USP, 2023).

De 1950 a 1970, os aprendizados pós-guerra dos Estados Unidos exerceram forte influência no sanitarismo do Brasil, principalmente em relação às doenças endêmicas e seu controle, tendo como exemplo, as frentes de

trabalho exercidas no país, para o controle da malária e o controle momentâneo do *Aedes aegypti* (MEDRONHO et al., 2009).

Na década de 1970, frente à grave epidemia de doença meningocócica, dentre outros problemas de saúde pública, busca-se a organização e articulação entre os diferentes entes responsáveis, como os ministérios, secretarias de saúde estaduais e municipais, e até mesmo do setor privado (BRASIL, 2001).

De difícil execução, mesmo com os esforços empregados, a divisão já existente permanece clara entre a medicina preventiva, responsabilidade pertencente ao Ministério da Saúde, e da medicina curativa, objeto do Ministério da Previdência e Assistência Social. Mesmo nesse cenário, cria-se o Sistema de Vigilância Epidemiológica, o Plano Nacional de Imunização e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2001).

A evolução dos estudos epidemiológicos contra a raiva ocorreu concomitantemente às demais frentes da epidemiologia, sendo criado em 1973, uma iniciativa de ação nacional contra a doença, o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), fruto de eventos técnicos promovidos pelo Instituto Pasteur de São Paulo (VIEIRA et al., 2014)

Ainda na mesma década, em 1979, impulsionados pelo momento de ditadura civil-militar a qual o país era submetido, foram organizados grupos em prol da promoção da saúde como um direito de todos, visto que na época, havia a oferta de serviços de saúde somente para aqueles que possuísem vínculo empregatício. Estes eram então, atendidos pelo Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS), enquanto os desempregados dependiam das instituições filantrópicas para o recebimento de cuidados médicos (PRATA, 2019; ABRASCO, 2023).

Ainda desse movimento em prol da saúde, chamado também de reforma sanitária, surgiu a Abrasco, Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, fruto da 1ª Reunião sobre Formação e Utilização de Pessoal de Nível Superior na Área da Saúde Coletiva (ABRASCO, 2023).

Anos após, em 1986, ocorre então a VIII Conferência Nacional de Saúde, que define as diretrizes básicas para a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), alterando assim, o acesso dos desempregados e informais aos serviços de saúde (PRATA, 2019).

Apesar das diferentes frentes de ação defendidas pelos grupos participantes da conferência, como a Abrasco, o Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (Cebes), trabalhadores de saúde, sindicatos, partidos políticos, entre outros, foi gerado no evento, um documento utilizado como base para a discussão sobre o acesso à saúde, estatização de serviços, dentre outros tópicos, no Congresso Constituinte e, posteriormente, utilizado como base para o texto da Constituição (PRATA, 2019).

Quatro anos após, em 1990, é então realizado o I Congresso de Epidemiologia em Campinas, representando um importante momento para o desenvolvimento da epidemiologia no Brasil. Abordando a epidemiologia e questões sociais, reuniu mais de mil profissionais. Além disso, no mesmo ano é criado o Centro Nacional de Epidemiologia, que promove a integração da epidemiologia dentro das atividades do SUS (MEDRONHO et al., 2009).

### 3.1.3 Epidemiologia da raiva

Sobre a história da epidemiologia veterinária, poucos são os trabalhos disponíveis para acesso em bases de periódicos e artigos científicos, aparentando haver escassez de estudos sobre a evolução dessa área do conhecimento dentro da Medicina Veterinária. No entanto, há muitos estudos sobre a epidemiologia da raiva dos herbívoros em diferentes regiões do Brasil e do mundo (ROSATTE, 1987; PEIXOTO, 2014; DOGNANI et al., 2016; SEETAHAL, et al., 2017; SILVA, et al., 2019; SODRÉ, et al., 2023).

As características epidemiológicas da raiva são amplas e variadas, visto que o vírus é capaz de infectar todos os animais mamíferos (CDC, 2023). São encontradas disponíveis maiores informações quanto à distribuição mundial da raiva transmitida pelos cães. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a raiva transmitida pelos cães e a raiva em humanos encontram-se amplamente distribuídas em todos os países, exceto em alguns países, dentre estes, nas Américas, os Estados Unidos, Canadá, México, Chile e o Uruguai, onde não há registros de raiva transmitida por cães. Em 2021, o Brasil foi classificado como país com a raiva canina controlada, juntamente com outros países como Argentina, Equador e Paraguai, na América do Sul (WHO, 2021).

A raiva que ocorre em humanos ainda é endêmica em diversos países,



principalmente do continente africano e asiático, sendo transmitida principalmente pelos cães e agravada pelos serviços de saúde deficitários e programas de controle da doença limitados (WHO, 2021). No continente africano, os principais grupos acometidos são crianças e pessoas em situação de vulnerabilidade social em áreas rurais (SINGH et al., 2017).

A doença é classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma doença tropical negligenciada (WHO, 2021) e sofre com grande padrão de subnotificação, portanto, os dados analisados pelos órgãos de controle, por vezes, não refletem a verdadeira incidência da doença (SINGH et al., 2017).

Apesar da tendência de queda do número de ocorrências de raiva humana no Brasil nos últimos 30 anos, até o mês de maio de 2023 foram registrados 2 casos de raiva em humanos. Um deles ocorreu no estado de Minas Gerais, onde um produtor rural contraiu a doença ao entrar em contato com um bovino infectado com a variante que ocorre no morcego *Desmodus rotundus*. No outro caso, um homem foi infectado após agressão por um primata não humano da espécie *Callithrix jacchus*, popularmente conhecido como sagui (BRASIL, 2023b).

De 2010 a 2023, foram registrados no Brasil, 47 casos de raiva em humanos (BRASIL, 2023b); Os registros disponibilizados pelo Ministério da Saúde datam até o mês de maio de 2023, e descrevem que os animais transmissores da raiva para humanos foram cães, morcegos, primatas não humanos, raposas, felinos, bovino e espécies não identificadas, contabilizando respectivamente, nove, 24, cinco, dois, quatro, um e dois casos de agressão.

O registro de um grande número de casos transmitidos por morcegos e o caso transmitido por bovino com sintomatologia nervosa, evidenciam a importância do controle da raiva dos herbívoros, de seu ciclo rural e silvestre aéreo.

Considera-se que a doença possa se disseminar por quatro ciclos de cadeias epidemiológicas distintas, mas que se interconectam: o ciclo urbano, transmitido principalmente pelos caninos e felinos; o ciclo rural, sendo afetados principalmente bovinos, equinos e animais de produção, o ciclo silvestre aéreo, participando da transmissão, os morcegos (quirópteros) e finalmente, o silvestre terrestre, no qual estão envolvidos outros mamíferos terrestres como raposas e primatas não humanos (BRASIL, 2022; BRASIL, 2023a).

Em trabalho de Queiroz et al. (2009), foi descrita uma mudança no perfil epidemiológico da doença no estado de São Paulo, no período considerado entre 1993 a 2007, com a transição de maior registro de casos do ciclo urbano para o ciclo rural e aéreo da doença.

A ocorrência da raiva em animais de produção se dá principalmente pela estreita relação entre o ciclo silvestre aéreo e o rural, por meio do contato de morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus* e os herbívoros domésticos (BRASIL, 2023a).

Segundo o Manual Técnico para o controle da raiva dos herbívoros (2009), como os herbívoros são hospedeiros acidentais na cadeia de transmissão, não assumiriam o papel de transmissores, em situações usuais, finalizando a rota de transmissão a partir de seu óbito. Entretanto, como citado anteriormente e também no Manual Técnico (2009), a transmissão pode ocorrer, ainda que menos frequentemente, de forma acidental.

Muitos são os fatores que influenciam na transmissão do vírus rábico para animais de produção, dentre estes, aqueles relacionados ao meio ambiente e ao comportamento do morcego hematófago, são importantes na transmissão da doença (BRASIL, 2009). Um desses fatores é a receptividade, que engloba os aspectos relacionados à manutenção do *Desmodus rotundus* em determinada região, ou seja, aquelas características do ambiente que permitirão o abrigo e alimentação do morcego. Como por exemplo, a presença e disponibilidade de animais ao ar livre para repasto, como os animais de produção, a declividade de terrenos e altitude, propiciando a formação de abrigos naturais e a localização de abrigos artificiais (BRASIL, 2009; DIAS et al., 2011).

Em trabalho de Dias et al. (2011), foi observada uma distância para repasto de em média 5 quilômetros ao redor do abrigo, sendo essa, a distância mais concentradora de registros de mordedura, na análise de espoliações registradas na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, no estado de São Paulo.

Em estudo de Souza (2019), a distância máxima dentro de grupamentos no tempo-espaço de casos de raiva, em uma análise temporal, foi de 60 quilômetros, indicando que pode haver uma concentração de atividade de espoliação e transmissão do vírus a partir de um foco primário em áreas de risco elevado.

A presença de relevo declivoso, como depressões delimitadas por picos pode acrescentar um fator de risco à ocorrência da doença (SOUZA, 2019).

Ainda, todos os abrigos estudados em trabalho de Mialhe, Moschini e Piga (2022), encontravam-se localizados junto a corpos d'água, podendo representar um fator de receptividade a ser considerado em análises epidemiológicas.

Outro fator que influencia a distribuição da doença é a vulnerabilidade, que pode ser entendida como o grau de facilidade propiciado ao morcego no acesso a determinadas áreas, levando assim a uma maior circulação viral (DIAS et al., 2011). Dentre as variáveis que afetam o nível de vulnerabilidade podem ser citadas alterações antropológicas no meio ambiente, como a realização de obras, ferrovias e o desmatamento, implementação de criação animal ou retirada abrupta de criação animal (BRASIL, 2009).

Em trabalho de Mialhe, Moschini e Piga (2022), 62,5% (5/8) dos abrigos mapeados na área de estudo, eram abrigos artificiais, sendo casas abandonadas utilizadas pelos morcegos. Estes eram ainda localizados em regiões de pastagem isoladas ou pastagem junto a outro tipo de exploração do solo.

A movimentação de animais e pessoas entre diferentes regiões também pode assumir papel como disseminador da doença. Em estudo de Peixoto et al. (2014) foram encontradas semelhanças genéticas entre os vírus isolados de amostras de bovinos, equinos e búfalos, do estado do Pará e do Maranhão, possivelmente justificado pela grande proximidade entre os estados e o constante fluxo de animais de produção e de pessoas.

A variação sazonal da ocorrência da raiva, fator incluso com frequência em estudos sobre a doença, aparentam não possuir correlação direta. Em trabalho de Souza (2019) não foi observada variação nas ocorrências de raiva conforme as épocas do ano no estado de Pernambuco. No Paraná, conforme descrito por Dognani et al. (2016) também não foi constatado relacionamento entre estes fatores. No entanto, houve um padrão cíclico com intervalo de 18 anos na distribuição das ocorrências. No estado do Piauí, o maior número de casos no ano de 2019, dentro de uma série histórica de 2007 a 2011, foi descrito como possivelmente relacionado ao caráter cíclico da enfermidade, bem como foi justificado pelo aumento de atividades do programa de vigilância

no estado no respectivo período (SANTOS et al., 2016).

Em diversos estudos (PÓVOAS, et al., 2012; DOGNANI et al., 2016; SANTOS et al., 2016; SILVA et al., 2019; SODRÉ et al., 2023), a espécie bovina foi a mais investigada e aquela com o maior registro de casos, seguido pelos equinos, e na sequência as demais espécies de herbívoros. A exceção são os animais silvestres, que apresentam taxas de investigação e positividade amplamente variáveis entre os estudos citados.

Apesar disso, em trabalho de Souza (2019) foram encontrados grupamentos de casos, dentro da análise de uma série temporal no estado de Pernambuco, em regiões de baixa densidade populacional bovina e baixa existência de propriedades de criação animal.

Segundo trabalhos envolvendo o estudo filogenético dos vírus circulantes em bovinos, em sua maioria são provenientes da variante do morcego hematófago *Desmodus rotundus*, e também de linhagens de herbívoros (KANITZ et al., 2014; PEIXOTO et al., 2014). Entretanto, há ainda registros de bovinos infectados por cepas de variantes caninas (PEIXOTO et al., 2014).

Em estudo de Almeida (2020) foi encontrada ainda variação genética entre vírus isolados de amostras de bovinos, equinos e ovinos, em uma mesma região ou município, em um curto período de tempo, o que pode indicar a circulação de vírus provenientes de diferentes colônias de morcegos, ou menos provavelmente, de mutação viral. Achado semelhante foi descrito em trabalho de Kanitz et al. (2014), onde mutações em aminoácidos do gene N sugeriram haver mais de uma variante viral circulando em um mesmo surto.

Corroborando com o exposto, em estudo de Mialhe, Moschini e Piga (2022), 12,5% dos abrigos estudados continham morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* dividindo o abrigo com outras espécies de morcegos não hematófagos, o que poderia facilitar a circulação do vírus e a ocorrência de mutações.

Quando em comparação com outras enfermidades dos herbívoros, a raiva é representativa, sendo descrita como a segunda doença de maior ocorrência em bovinos da região da Amazônia Equatorial, de 2011 a 2019, em trabalho de Ortiz-Naveda et al. (2023), representando 29,12% dos casos analisados. Em estudo de Dognani et al. (2016), os resultados encontrados

serviram de base para estimativa de que a cada 10 bovinos que vem à óbito por síndrome neurológica no Paraná, 3 possam ter sido infectados com o vírus da raiva, entre os anos de 1977 a 2012.

No estado do Paraná, a doença encontra-se continuamente presente, segundo os relatórios de atividades da Gerência de Saúde Animal da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (2023). No ano de 2022, foram registrados no estado 296 investigações, com taxa de positividade de 38,17%, sendo que no ano anterior, a taxa de positividade foi de 35,5%, e em 2020 foi de 18% (ADAPAR, 2020, 2021, 2022).

Se observadas, as últimas taxas de positividade registradas no estado do Paraná e o descrito em trabalho de Dognani et al. (2016), que encontrou taxa de positividade de 28,1% em análise de série histórica de 1977 a 2012, com variação entre 2,9 e 43% de taxa, e média de 29,1+/-9,4% durante os anos, percebe-se que a faixa de variação desse valor, pode ser bem ampla na comparação entre diferentes anos na mesma região. Apesar disso, constatou-se que a doença manteve-se endêmica no estado por todo o período avaliado (DOGNANI et al., 2016).

No entanto, diferentes regiões, com variadas características ambientais e de predisposição à ocorrência da raiva dos herbívoros, podem apresentar o mesmo nível de risco de disseminação (SOUZA, 2019), evidenciando a necessidade de estudos regionais e aplicados, a fim de estabelecer medidas efetivas de acordo com as características epidemiológicas particulares.

Um problema presente e marcante na vigilância da disseminação da raiva dos herbívoros é o silêncio epidemiológico, presente em diversos estados do Brasil (DOGNANI et al., 2016; SANTOS et al., 2016; SOUZA, 2019), e que poderia ser mitigado também a partir de iniciativas de educação em saúde e conscientização da importância da notificação pelos grupos interessados (SANTOS et al., 2016).

## 3.2 RAIVA, UMA DOENÇA ANCESTRAL: ALGUNS ASPECTOS HISTÓRICOS

### 3.2.1 História da raiva e literatura

Do sânscrito “*rabhas*”, que significa “praticar a violência”, origina-se a

palavra “raiva”, termo utilizado para descrever o que acredita-se ser a doença mais antiga já registrada pela humanidade (FU, 1997; KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009). O vocábulo tem relação com o deus hindu da morte, Yama, descrito na religião como o guardião do submundo. Segundo o hinduísmo, Yama é o responsável pela determinação do destino das almas após a morte, de acordo com as suas ações durante a permanência terrena. Sua figura é representada junto de dois cães com quatro olhos, que seriam os mensageiros da morte e guias no caminho para o submundo (FU, 1997; SLEIPNIR, 2023), havendo portanto, a relação da figura canina e a origem da palavra “raiva”.

Ainda, a raiva aparece de forma marcante na produção do escritor grego Homero, em seu texto literário, “A Ilíada”, que descreve dois de seus personagens, Aquiles e Heitor, como pessoas acometidas por uma “fúria de lobo”. Tal comportamento de descontrole animalesco teria sido causado pela possessão do deus da guerra sob os mesmos. Este estado alterado recebe então, o nome de “*lussa*”, que na língua original dos poemas homéricos faz alusão ao contexto em que o termo era também utilizado para designar os chamados “cães loucos”, que infectados com o vírus da raiva, apresentavam comportamento anormal e agressivo (NAGY, 2019).

A palavra “*Lyssa*”, forma latinizada da palavra “*lussa*” foi ainda utilizada por Eurípedes, em sua tragédia grega, Hércules, como nome da personificação feminina da loucura, capaz de despertar comportamentos de agressividade nos personagens, bem como é relatada a produção de espuma pela boca. Além disso, em A Ilíada é descrita como “capaz de permear completamente o corpo” do personagem Heitor. O termo foi ainda o originário do nome do gênero do vírus da raiva, *Lyssavirus* (KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009).

Acreditava-se ainda na suspeita de que a doença fosse causada pela presença de um verme, de nome “*lytta*”, embaixo da língua dos pacientes acometidos. Bem como, era descrito como hidrofobia, por conta da sede e medo da água, observados nos quadros clínicos de pacientes humanos (WOLDEHIWET, 2002).

Desta forma, observa-se que a raiva está presente desde muito cedo na história da humanidade, a partir dos escritos literários, geralmente ligada aos sinais de “loucura”, alteração comportamental causada pela doença em animais e pessoas, sua associação com os cães e relacionada até mesmo à descrição

científica da enfermidade.

### 3.2.2 Raiva na América Latina e no Brasil

Retrocedendo muitos anos na história, os antecedentes filogenéticos da origem do vírus da raiva que acomete os morcegos nas Américas ainda não foi elucidado. O comportamento errático e móvel dos morcegos dificulta ainda mais o estudo do histórico filogenético da doença na espécie (DAVIS, BOURHY, HOLMES, 2006).

Autores citam a possibilidade da chegada das variantes infectantes de morcegos junto da colonização do Velho Mundo pelos europeus, conforme apontado por Davis, Bourhy e Holmes (2006), que na busca por um ancestral comum recente para as variantes isoladas de morcegos na América Latina, relataram a compatibilidade da identificação da variante originária com o período da colonização das Américas. Entretanto, os mesmos autores enfatizam a necessidade de maior aprofundamento nos estudos do tema, visto que em seu trabalho não conseguiram realizar a análise filogenética das sequências gênicas de mais da metade dos genes analisados no estudo.

Corroborando com o citado, em estudo de Kuzmina et al. (2013), o ancestral comum mais recente do vírus da raiva infectante de morcegos, isolada nas Américas, apresentou data de identificação de 732 anos, sugerindo o surgimento do vírus nas Américas em período de tempo anterior à chegada dos colonizadores na região.

De acordo com Davis, Bourhy e Holmes (2006), os sete genótipos do vírus da raiva podem ser divididos em dois grupos: vírus geralmente isolados de morcegos e variantes, e vírus geralmente isolados dos demais mamíferos. Adicionalmente, acredita-se haver um terceiro grupo, que infecta guaxinins e gambás, também originados das variantes de morcegos.

No Brasil, a atenção inicial foi dada à raiva canina, principalmente pela atuação do Instituto Pasteur, que desde sua criação em 1903, configura papel de suma importância na caracterização da história da raiva no Brasil. Fundada por médicos paulistas e imigrantes, no estado de São Paulo, passou por diferentes perfis de atuação junto ao combate da raiva, principalmente na aplicação da profilaxia da mesma (RIBEIRO, 1997).

Inicialmente impulsionada pelo governo de São Paulo, foi em sua primeira fase implementada como uma instituição profilática para a raiva, sendo a experiência temporariamente frustrada, resultando na necessidade de encaminhar os pacientes da enfermidade para o homônimo, Instituto Pasteur, localizado no Rio de Janeiro (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

Apesar dos primeiros entraves, a iniciativa foi continuada pelos médicos Ulysses Paranhos e Bittencourt Rodrigues, que por meio de ações junto a figuras políticas e da elite paulistana da época, conseguiram realizar então, a inauguração do instituto em agosto de 1903. Por fim, em novembro de 1903, foi realizado o tratamento do primeiro paciente do Instituto (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

Em 1905, após certa crise na organização administrativa do Instituto, Antonio Carini, médico italiano, foi contratado como dirigente do Instituto Pasteur, sendo anos depois protagonista de uma importante descoberta quanto à participação dos morcegos na disseminação da doença, até então desconhecida na América Latina (CARNEIRO, 1954; TEIXEIRA, 1995).

No estado de Santa Catarina, no ano de 1911, foi descrito o primeiro caso identificado de raiva transmitida por morcego hematófago na América Latina (CARINI, 1911 *apud* CARNEIRO, 1954). Antonio Carini foi o primeiro profissional no Brasil e na América Latina a relatar um surto de raiva dos herbívoros causada por mordedura de morcego hematófago, sendo primeiramente descredibilizado, para alguns anos depois, ter sua constatação validada por uma dupla de médicos alemães (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

A constatação se deu por meio da análise atenta dos fatores ambientais da região litorânea de Santa Catarina, onde 4.000 animais, dentre bovinos e equinos, já haviam vindo a óbito, em ambas as margens do rio Itajaí, local onde a transmissão por meio do cão seria improvável. Carini observou também a presença de morcegos hematófagos, bem como de mordeduras, levantando assim a hipótese de que a doença estava sendo transmitida por estes últimos. Sua suposição foi também confirmada por meios laboratoriais, pela observação de corpúsculos de Negri no citoplasma de células do sistema nervoso central dos animais necropsiados (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004; VIEIRA et al., 2014).



No entanto, sua teoria não foi bem aceita no meio científico, até 1916, quando Haupt e Rehaag foram capazes de identificar corpúsculos de Negri nos tecidos nervosos de morcegos hematófagos envolvidos em episódios de espoliação, ratificando assim a importância desse animal na disseminação da raiva para animais de produção (HAUPT; REHAAG, 1921 *apud* CARNEIRO, 1954; CARNEIRO, 1954; TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

Somente muitos anos após, são tomadas as primeiras ações de abrangência nacional para o combate à raiva. Em 1973, é criada no Brasil, uma iniciativa nacional para o controle da zoonose, resultado da realização do Seminário sobre Técnicas de Controle da Raiva em 1972, promovido pelo Instituto Pasteur. O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) e a Comissão Nacional de Profilaxia da Raiva são criadas então, por meio de convênio entre o Ministério da Saúde e da Agricultura, a Central de Medicamentos e a Organização Pan-Americana da Saúde (VIEIRA et al., 2014). O PNPR concentrou esforços, dentre outras atividades, na promoção da vacinação de cães e gatos, em todo o país, diminuindo significativamente os casos de raiva urbana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

No que se refere à América Latina, no período entre 1975 e 2006, observou-se que no Brasil, contrariamente a alguns países da região, não houve tendência clara no número de ocorrências. Com um limite máximo de 13 casos por ano, excetuaram-se os anos de 2004 e 2005, com 22 e 42 casos respectivamente (SCHNEIDER et al., 2009).

Maior atenção ao papel dos morcegos no controle da disseminação da raiva foi dada anos após, com a realização de um seminário, ocorrido em 1992, que abordou, pela primeira vez, aspectos da raiva humana, raiva urbana e dos herbívoros transmitida por morcegos hematófagos, de forma unificada (VIEIRA et al., 2014), demonstrando a importância da perspectiva da saúde única no controle das zoonoses, antes mesmo do conceito ser amplamente estudado e aprofundado. No mesmo ano, outro evento sobre o controle da raiva dos morcegos foi promovido (VIEIRA et al., 2014).

Após diversas fases institucionais, somente a partir de 1996, o Instituto Pasteur consolida-se como referência nacional no controle da raiva, atuando em conjunto com os Ministérios da Saúde e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

Em artigo de Fu (1997), o autor cita que a situação epidemiológica mundial da raiva na época era de estado de epidemia, excetuando poucos países, e que a doença beneficiava-se dos reservatórios selvagens e de animais domésticos para a sua disseminação global. O autor cita ainda que a raiva transmitida por morcegos hematófagos causava grandes impactos econômicos para a atividade pecuária da América do Sul e era classificada como endêmica nas regiões entre a Argentina e o México.

Conforme descrito em trabalho de Schneider et al., publicado em 2009, com o passar dos anos, alguns aspectos epidemiológicos da doença parecem ter sofrido poucas alterações. Em seu estudo se faz a comparação entre os resultados descritos em artigos científicos sobre a ocorrência de surtos de raiva em humanos, transmitida por morcegos, na região do Maranhão. Quando analisados em paralelo, ambos estudos, um deles realizado em 1994 (SCHNEIDER, 1996), e o outro em 2005 (KNEGT et al., 2005), pode ser observada uma estagnação no número de pessoas mordidas por morcegos hematófagos, mesmo com uma década de intervalo entre os estudos. Tais fatos deixam clara a dificuldade e complexidade envolta no controle da doença e de seus fatores determinantes, apesar de todos os esforços dedicados ao tema durante a história.

Quanto às características e importância epidemiológica dos morcegos na América Latina, conforme descrito em estudo de Escobar et al. (2015), o Brasil foi o país com a segunda maior diversidade de espécies de morcegos dentre os demais da América Latina incluídos no estudo (24 países), entre 1953 e 2012. Foram sumarizadas 155 espécies, com nove espécies endêmicas somente no território brasileiro, entretanto estas últimas não estão envolvidas em casos de animais positivos.

Além disso, não foi encontrada nos países da América Latina, relação entre a taxa de positividade de morcegos e sua diversidade de espécies nos países, individualmente. Contudo, houve correlação estatística entre a família da espécie de morcego e sua taxa de positividade, com 17% dos animais da família *Phyllostomidae*, família do morcego *Desmodus rotundus*, sendo diagnosticados como positivos, entre os anos de 1953 e 2012 (ESCOBAR et al., 2015).

Além disso, o tipo de dieta apresentou significativa influência nas taxas

de positividade desses animais, com predominância de positivos dentre os morcegos hematófagos, os quais apresentaram taxa de 100% de positividade para as três espécies hematófagas conhecidas e relatadas em trabalhos científicos. Todavia, conforme pontuado pelos autores, por conta da baixa diversidade de espécies de morcegos dentro desse grupo de dieta, esse valor pode, estatisticamente, não ser válido, quando comparado às espécies com outras dietas, que possuem maior diversidade (ESCOBAR et al., 2015).

Ainda em estudo de Escobar et al., (2015), na América Latina, as espécies de maior distribuição geográfica foram de, predominantemente, morcegos insetívoros. A espécie *Lasiurus cinereus* apresentou a maior distribuição geográfica, com  $39,2 \times 10^6$  km<sup>2</sup> de abrangência. Dentre as espécies hematófagas, o *Desmodus rotundus* apresentou a maior distribuição, com uma área de  $19,3 \times 10^6$  km<sup>2</sup> de distribuição.

No que se refere às taxas de positividade para raiva em diferentes espécies de morcegos dentre os países latinos estudados em trabalhos científicos, o Brasil figura-se como o maior concentrador de casos, com 43 relatos, escritos em inglês ou espanhol, no período entre 1953 e 2012 (ESCOBAR et al., 2015).

Apesar da liderança entre os países analisados, a coleta de dados sobre a distribuição da raiva na América Latina apresenta divergências no tipo de vigilância realizado por cada país e região (ESCOBAR et al., 2015), levando ao desconhecimento das reais prevalência, incidência e distribuição geográfica da doença ao longo dos anos.

Dentre os animais silvestres infectados com o vírus da raiva na América do Sul entre 2009 e 2018, os morcegos representaram 93% (1.990) das espécies positivas (MESKE et al., 2021).

Adicionalmente, os morcegos foram a espécie mais notificada em 22% das unidades notificantes da América do Sul participantes do estudo de Meske et al. (2021), entre 2009 e 2018. Como também, no mesmo estudo, o ciclo aéreo da doença foi responsável pela transmissão da raiva para humanos em 76% dos casos registrados no Brasil (38 casos) e 70% dos casos na América do Sul foram transmitidas pelo contato entre humanos e espécies silvestres.

O *Desmodus rotundus* e sua distribuição estão diretamente ligados à ocorrência de casos de raiva em animais de produção, uma vez que os

primeiros são a principal fonte de transmissão da doença para os últimos (MESKE et al., 2021). Em concordância, observa-se que o decréscimo nas ocorrências da doença nos animais silvestres pode acarretar na diminuição dos casos nos animais de produção, como observado no trabalho de Meske et al. (2021), o qual descreveu um deslocamento de queda conjunta no número de casos destes dois grupos de animais, no ano de 2013 na América do Sul.

Outro aspecto que pode influenciar na interação entre o número de casos em animais de produção e morcegos, é de que a vigilância de casos em morcegos é intensificada naquelas regiões em que estão havendo ocorrências em animais de produção e, portanto, há a possibilidade de que o número de casos investigados aumente ou diminua concomitantemente em ambos os grupos animais (ÁLVAREZ; SÁENZ; BUITRAGO, 2014).

Segundo Meske et al. (2021), na América do Sul no período entre 2009 e 2018, quando comparadas as notificações de raiva em animais domésticos e animais silvestres, foram registrados nos sistemas das Organização Mundial para a Saúde Animal (OMSA), os seguintes valores: 2.740, 2.143 e 18.568 casos em cães e gatos, animais silvestres e animais de produção, respectivamente. Bem como, os animais de produção apresentaram também a maior média anual, com 1.857 casos/ano, enquanto as médias de notificação envolvendo cães e gatos, e animais silvestres foram de 274 e 214 por ano, respectivamente.

Além disso, os animais de produção apresentaram importante distribuição, sendo notificado casos envolvendo esta espécie em 59% das unidades notificantes abrangidas no estudo, demonstrando ampla disseminação da doença em herbívoros de produção nas diferentes regiões da América do Sul. Apesar do elevado número de casos em animais de produção, a tendência cumulativa do número de casos nessa espécie teve propensão decrescente, enquanto as ocorrências em animais silvestres, cães e gatos, e humanos não apresentaram tendências, no período de 2009 a 2018 (MESKE et al., 2021).

### 3.2.3 Variação antigênica do vírus da raiva transmitida por morcegos

Na tentativa de identificar um possível relacionamento filogenético entre

os vírus infectantes de morcegos e de outros mamíferos, Davis, Bourhy e Holmes (2006) descreveram que, para determinados genes (P e N) isolados de morcegos e outros mamíferos, foram encontradas evidências que sugerem uma origem embasada nas variantes dos mamíferos. Entretanto, quando avaliado o gene G, o resultado observado é justamente o oposto, com as variantes de morcegos indicando serem a base originária para as variantes dos mamíferos. Complementarmente, a hipótese de que ambas as variantes tenham a mesma “idade”, também não pôde ser descartada a partir da análise dos três genes. Dessa forma, não há suficiente elucidação que ateste qual dos grupos foi o possível originário.

Em estudo de Kuzmina et al. (2013), foi descrita uma discrepância entre as origens das variantes de morcegos insetívoros e hematófagos, sendo que este último não denota como possível ancestral do primeiro. No entanto, em trabalho de Davis, Bourhy e Holmes (2006), o estudo filogenético sobre as variantes do vírus da raiva, isolados de morcegos em todo o mundo, demonstraram que um mesmo grupo filogenético foi identificado como associado à ocorrência de raiva em morcegos insetívoros e hematófagos na América Latina, bem como, outros dois grupos genéticos também foram descritos, não havendo entretanto, conexão congênere entre os mesmos. Além disso, foi também identificado na referida pesquisa, uma variante isolada do morcego *Eptesicus furinalis*, um grupo genético semelhante à classe descrita em regiões da América do Norte, porém isolado de animais no Brasil. Adicionalmente o padrão de distribuição das variantes infectantes de morcegos no mundo ao longo da história, parecem também parcialmente elucidadas. Davis, Bourhy e Holmes (2006) atestam que as variantes do vírus, entre os hospedeiros mamíferos, tende a agrupar-se por região geográfica, apesar de possuir variantes de diferentes regiões do mundo sendo transmitidas em uma mesma região, por diferentes espécies animais, sugerindo que há um fluxo genético entre as variantes de diferentes locais.

Contudo, não há esclarecimento quanto à história evolutiva e possível linhagem de origem das variantes encontradas em morcegos da América do Norte e do Sul, visto que ambos são misturados entre si, apesar da distância geográfica. Tal fato leva à inferência de que a especificidade por espécie e

distribuição geográfica possa ter acontecido muitos anos antes do período investigado, e de forma impeditiva à identificação do ancestral originário entre os dois grupos (KUZMINA et al., 2013). Corroborando o exposto, há evidências de possíveis variações gênicas que tais variantes sofreram e ainda poderão sofrer, bem como, da existência do fluxo gênico, visto que em estudo de Davis, Bourhy e Holmes (2006) foram identificadas sequências gênicas originadas na América Latina, mas que deram origem a novas linhagens genéticas isoladas em morcegos não-migratórios da América do Norte (DAVIS; BOURHY; HOLMES, 2006).

O principal grupo do vírus da raiva infectante de morcegos descrito na América Latina foi identificado majoritariamente em três grupos de morcegos. Um dos ramos genéticos isolado principalmente de *Desmodus rotundus* e *Artibeus* (morcego frugívoro), o segundo isolado do *Tadarida brasiliensis* e finalmente, o mais distinto dentro do grupo, a variante isolada de morcegos insetívoros do Chile (DAVIS; BOURHY; HOLMES, 2006). A variante antigênica mais documentada, por país da América Latina, foi o AgV3, identificado principalmente no *Desmodus rotundus*, em 12 países diferentes (ESCOBAR et al., 2015).

Evidencia-se uma segregação das variantes de acordo com o comportamento de seus hospedes, no caso dos morcegos, estando portanto, filogeneticamente próximos, daquelas variantes infectantes de animais com características comportamentais semelhantes, mesmo quando os mesmos não habitam regiões geograficamente parecidas e estão separadas por quilômetros de distância. Tais distribuições provavelmente se dão por conta da capacidade destes, de deslocar-se por longas distâncias, migrar e superar os limites do relevo das regiões, quando comparados aos mamíferos, por exemplo (DAVIS; BOURHY; HOLMES, 2006).

Há ainda a possibilidade, como observado entre as espécies *Desmodus rotundus* e *Artibeus* no Brasil, da apresentação de alta similaridade genética entre as diferentes variantes isoladas nestes. Isto se dá provavelmente por co-habitarem cavernas e abrigos, bem como por possuírem semelhantes padrões comportamentais (DAVIS; BOURHY; HOLMES, 2006).

Em estudos científicos publicados, foram identificados no Brasil, entre 1953 e 2012, nove variantes antigênicas, configurando como o país da América

Latina com o maior número de variantes antigênicas da raiva circulantes em morcegos, bem como apresentou o maior número de espécies de morcegos positivos (43 espécies), havendo correlação positiva entre ambos os fatores (ESCOBAR et al., 2015).

Entretanto, foi observado por Escobar et al. (2015) que tal proporção aparenta estar mais fortemente conectada aos esforços científicos sobre o tema nos diferentes países, sendo identificado maior número de variantes antigênicas naqueles países com maior número de descrições de morcegos positivos em artigos científicos.

Deve-se considerar ainda que, para a análise das variantes do RabV (vírus da raiva) em morcegos, tendo como objetivo a detecção de variação genética, descrição da diversidade de hospedeiros, e de distribuição geográfica, há a necessidade de disponibilidade de um vasto banco de dados contínuo (DAVIS; BOURHY; HOLMES, 2006). Portanto, o estudo da variação genética dos 15 genótipos do vírus da raiva se torna uma tarefa complexa e laboriosa, principalmente quando consideradas as variantes infectantes de morcegos.

### 3.2.4 Raiva - um problema de saúde pública

Meske et al. (2021) observaram forte associação positiva entre a ocorrência de casos de raiva em pessoas e raiva em animais de produção, se analisadas as unidades administrativas notificantes na América do Sul no período entre 2009 e 2018.

Observou-se também uma chance de ocorrência de casos de raiva em seres humanos de 1,21 vezes maior, nos semestres em que houve ocorrências da doença em animais de produção. Além disso, nos semestres em que houve ocorrência de casos em animais de produção e casos em animais silvestres, houve um aumento de 20% e 16% no número de casos em pessoas, por unidade notificante, respectivamente (MESKE et al., 2021).

Há também uma relação de indicador entre a ocorrência da doença em animais de produção e animais silvestres, onde o primeiro grupo indicaria a circulação do vírus no segundo, em determinada região. Bem como, a transformação de espaços naturais, majoritariamente silvestres, em áreas urbanizadas, podem proporcionar maiores chances de contato entre as

pessoas e os morcegos, por exemplo (MESKE et al., 2021).

Outras espécies de animais silvestres e domésticos, também participantes da transmissão do vírus da raiva para pessoas já foram registradas no Brasil, como a transmissão por mordida de macaco, contato com saliva de veado e contato com gato infectado (MESKE et al., 2021).

Ao longo dos anos, os principais transmissores da raiva para humanos foram se modificando. No ano de 2004, foram registrados 91 casos em humanos na América Latina, com o Brasil registrando 22 casos, o maior número de ocorrências (OPS, 2023). Entretanto, a maior mudança observada, foi no animal transmissor da raiva, quando pela primeira vez na América Latina, desde a criação do Programa Regional para a Vigilância Epidemiológica da Raiva em 1969, o número de casos de raiva em seres humanos transmitido por morcegos superou o número de casos de raiva em seres humanos transmitida por cães (SCHNEIDER et al., 2005).

O Instituto Pasteur, atuando com foco no estado de São Paulo, foi o primeiro no Brasil a estabelecer normas de controle de morcegos não hematófagos em áreas urbanas, em resposta ao aumento de 96% no número de casos de raiva transmitida por morcegos entre 1988 e 2007, no estado de São Paulo (VIEIRA et al., 2014).

No período entre 2009 e 2018, duas regiões da América do Sul configuraram como centros conglomerados de ocorrência da raiva em humanos, pets, animais silvestres e animais de produção, dentre estas, a zona sudeste do Brasil (MESKE et al., 2021).

Em 2005, foram registradas ocorrências de 55 casos de raiva humana transmitida por morcego na América Latina, sendo majoritariamente em território brasileiro, com 43 casos, principalmente na região amazônica (OPS, 2023).

Na América Latina observa-se a ocorrência de casos de raiva em seres humanos, em locais com estruturas de atendimento à saúde, precárias, bem como, pessoas com situações de moradia e trabalho precárias, e/ou locais limítrofes a áreas silvestres, facilitando assim, o acesso dos morcegos hematófagos às mesmas, associado à deficiência no acesso aos serviços de saúde, e protocolos pré e pós-exposição (MESKE et al., 2021).

Adicionalmente, outros fatores como a localização remota das



comunidades, que por vezes são regiões rurais, a limitação de recursos financeiros governamentais e das pessoas em si, a falta de informações epidemiológicas, alterações humanas no meio ambiente, como o desmatamento, exploração mineral e o cessar da criação de animais de produção, são atores desse enredo complexo do combate à disseminação da raiva humana transmitida pelos cães e morcegos na América Latina (SCHNEIDER et al., 2009; MESKE et al., 2021).

Corroborando com o exposto, em trabalho de Khayli et al. (2021), no Marrocos, entre 2000 e 2018, 81% dos casos de raiva em animais, cães e ruminantes, registrados no país, situavam-se em áreas rurais, aparentando haver relação entre os ambientes rurais e a ocorrência da doença.

Outros fatores relacionados às atividades econômicas e moradia das pessoas infectadas, também podem ser contribuintes para a ocorrência da doença, como mudanças nas atividades produtivas de uma determinada região, existência de abrigos para morcegos hematófagos e fontes de alimentação para os mesmos (SCHNEIDER et al., 2009).

Complementarmente, a movimentação de animais, devido à migração de populações, também pode contribuir para a distribuição da doença em regiões antes não acometidas (KHAYLI et al., 2021). Como observado no estudo de Khayli et al. (2021), as ações humanas sob o espaço natural, podem causar o desequilíbrio do ambiente, já propenso à presença da doença, levando à disseminação e emergência da raiva (SCHNEIDER et al., 2009).

Há ainda a particularidade da possibilidade de que projetos de infraestrutura, como construções civis, possam servir como “fator atrativo” para a aglomeração de pessoas e animais, como os cães de companhia, por exemplo, e ao ocorrer a doença na região, a mesma espalha-se ao longo da área de obras, até alcançar áreas rurais fronteiriças (KHAYLI et al., 2021).

Em trabalho de Fu, publicado em 1997, o autor questiona a possibilidade do desenvolvimento de algum princípio que, a partir do impedimento da replicação do vírus da raiva nos tecidos nervosos do hospedeiro, pudesse bloquear o quadro desencadeado pelo mesmo. Observa-se no entanto que, 26 anos depois, esse nível de conhecimento científico até este momento não foi descoberto e apreendido, havendo portanto ainda, muito espaço para aprofundamento científico, de forma a controlar as mortes

causadas por essa doença, em animais e pessoas.

### 3.2.5 Saúde única

Apesar dos esforços congregados por diferentes órgãos, instituições e governos, a situação epidemiológica da raiva em morcegos, animais de produção e animais de companhia pode ser considerada complexa e de difícil controle (MESKE et al., 2021).

Embora existam lacunas na notificação da doença no meio rural e silvestre, alguns autores apontam que os dados relativos à doença nos animais de produção e silvestres são mais confiavelmente reportados e coletados, do que os dados de ocorrência em humanos e animais de companhia, na América do Sul (MESKE et al., 2021), e como é sabido, a coleta de dados epidemiológicos da doença, é de suma importância no planejamento de ações efetivas de profilaxia e controle.

Alguns fatores como a falta de execução de campanhas de vacinação contra a raiva em animais de produção, legislações defasadas e estratégias de trabalho descoordenadas, podem ser entraves no combate à disseminação da doença (MESKE et al., 2021).

A integração entre a saúde humana e animal, e a conservação da biodiversidade e do meio ambiente, ou seja, aplicação do conceito de saúde única, com enfoque intersetorial, deve ser a metodologia mais adequada para a abordagem da complexa questão da raiva transmitida por morcegos (ESCOBAR et al., 2015). Além disso, fatores como a educação, infraestrutura e condições dignas de moradia, podem afetar diretamente a ocorrência da doença, principalmente em seres humanos, e por conseguinte, devem ser os focos das atividades dos elos envolvidos na prevenção da disseminação da raiva (SCHNEIDER et al., 2009).

## 3.3 A RAIVA DOS HERBÍVOROS

### 3.3.1 O vírus rábico

Causada por um microorganismo do gênero *Lyssavirus*, a raiva é uma

das doenças mais importantes do mundo, devido ao seu impacto na saúde pública e criações animais (ICTV, 2022; BRASIL, 2009).

O vírus da raiva (RabV) pertence à ordem Mononegavirales, família Rhabdoviridae, gênero e espécie *Lyssavirus* (ICTV, 2022). Dentre a subdivisão dos *Lyssavirus*, o vírus rábico é classificado como o genótipo 1, sendo o genótipo mais estudado e conhecido do grupo (RODRIGUEZ et al., 2007).

O vírus envelopado com formato de projétil e RNA de fita única e sentido negativo, possui aproximadamente de 100 a 300 nm de comprimento e de 75 a 80 nm de largura (RODRIGUEZ et al., 2007; BRIGGS, 2016).

Seu material genético tem formato helicoidal (RODRIGUEZ et al., 2007), recoberto por proteínas do nucleocapsídeo (N), pela fosfoproteína polimerase (P) e pela RNA polimerase (L), formando assim, um núcleo ribonucleoproteico, que se encontra condensado junto com as proteínas da matriz (M), resultando no formato de projétil característico do vírus (BRIGGS, 2016).

Essa estrutura condensada ganha então um envelope, derivado das membranas celulares, onde se inserem as glicoproteínas G, que se projetam para a superfície externa da membrana celular. Essas glicoproteínas são importantes no reconhecimento do vírus e na produção de anticorpos em animais (MILLER, 2022).

A proteína do nucleocapsídeo (N) é a proteína viral mais conservada e protege o material genético contra as ribonucleases, além de fazer parte do transporte axoplasmático intraneuronal, tendo assim, importante função no transporte e disseminação do vírus no corpo do hospedeiro (RODRIGUEZ et al., 2007). Por seu caráter conservado, pode ser utilizado como marcador na identificação de genótipos do vírus da raiva e por conseguinte, de sua distribuição no espaço e tempo, auxiliando na vigilância epidemiológica da doença (BRIGGS, 2016).

A fosfoproteína polimerase (P), por sua vez, é a proteína menos conservada no vírus rábico (RODRIGUEZ et al., 2007; BRIGGS, 2016).

O vírus da raiva apresenta capacidade de mutação rápida, por conta da inexistência de um sistema de revisão em sua replicação viral (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Como um exemplo da alta taxa de mutação do vírus rábico pode ser citado o trabalho descrito por Kanitz et al. (2014), que

descreveu um surto de casos de raiva em bovinos na cidade de Pinhal Grande, no Rio Grande do Sul. Das 27 amostras positivas com gene N sequenciado, 11 apresentavam linhagens características do vírus rábico encontrado em morcegos *Desmodus rotundus*.

Dentre essas, uma apresentou uma mutação sinônima em um nucleotídeo e outras três apresentaram mutações não sinônimas em nucleotídeo, sendo que uma delas apresentava ainda, troca de aminoácidos no sequenciamento. Foram identificados, no total, três subgrupos de linhagem genética em uma mesma região geográfica (KANITZ et al., 2014).

As alterações encontradas em nucleotídeos foram consideradas pormenores pelos autores, sendo sugerido pelos mesmos que, provavelmente, estes vírus pertençam todos a uma mesma sublinhagem viral. No entanto, a amostra em que foi observada mutação em aminoácidos sugere a existência de mais de uma linhagem circulante no mesmo surto (KANITZ et al.; 2014).

Outras proteínas de importante função para o vírus rábico são as glicoproteínas G, sustentadas pela estrutura do envelope viral, são reconhecidas pelo organismo do hospedeiro no processo de produção de anticorpos, principalmente por conta de seu domínio antigênico, porção da proteína que se encontra na parte externa da membrana viral (RODRIGUEZ et al., 2007).

Além disso, ela está relacionada também ao grau de patogenicidade das variações gênicas do vírus e a capacidade de invasão de tecidos nervosos (MILLER, 2022). Apesar da relação entre a glicoproteína G e a possível apoptose da célula do hospedeiro, em trabalho de Luís (2019), não foram observadas correlações em relação à quantidade de glicoproteína G expressa em culturas celulares e o tempo da observação da apoptose. Foi detectada apoptose em menor tempo de observação em culturas celulares infectadas com estirpe viral com menor taxa de expressão de glicoproteínas G. Tais fatos abrem precedentes para maiores estudos nessa área, que incluam outros indicadores de morte celular, para maiores esclarecimentos sobre o tema.

Finalmente, a proteína RNA polimerase (L) faz parte de um conjunto com as proteínas P e N, sendo responsáveis pela transcrição do genoma viral, e a proteína da matriz (M) faz parte do processo de montagem e brotamento de vírions através da membrana viral (RODRIGUEZ et al., 2007; BRIGGS, 2016).

Por conta de sua membrana lipoproteica, derivada da membrana plasmática do hospedeiro, o vírus rábico é sensível a detergentes, solventes de gordura, entre outros produtos de limpeza. Além disso, fora do corpo do hospedeiro, o vírus apresenta baixa resistência, sendo morto pela luz e pelo calor (MILLER, 2022).

Processos de descontaminação, como o uso da radiação ultravioleta e altas temperaturas (50°C a 15 minutos) também inativam o vírus (RODRIGUEZ et al., 2007). No entanto, em temperaturas muito baixas, como a -70°C, o vírus pode sobreviver por tempo indefinido (RODRIGUEZ et al., 2007).

### 3.3.2 Transmissão

A transmissão do vírus pode se dar por meio da presença de descontinuidades da barreira da pele, permitindo ao vírus o acesso às mucosas, além do contato direto com mucosas como a do nariz, boca e olhos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Geralmente, a inoculação ocorre por conta da mordedura que leva a saliva contaminada ao contato com mucosas (BRIGGS, 2016). O contato com outros fluidos corporais também pode transmitir a doença (BRIGGS, 2016).

Após o contato, o vírus adere-se à célula do hospedeiro por meio da ligação da glicoproteína G com receptores da membrana plasmática (RODRIGUEZ et al., 2007). Pode ainda, ocorrer a infecção do sistema nervoso por vírus que se replicou no próprio sítio muscular do local da inoculação (LAFON, 2005).

Ainda é desconhecido o efeito da rota de entrada do vírus sobre a sua patogenicidade, nem mesmo sabe-se qual o caminho mais provável que o vírus percorre durante a infecção do sistema nervoso (LAFON, 2005). Pouco se conhece também sobre quais receptores específicos são responsáveis pela ligação com a glicoproteína G e a adsorção do vírus à célula do hospedeiro (RODRIGUEZ et al., 2007).

Estudos *in vitro* que analisam o papel do receptor nicotínico de acetilcolina na entrada do vírus da raiva no organismo apresentaram evidência

de ligação entre os receptores musculares e a glicoproteína G do vírus rábico (LAFON, 2005). No entanto, no organismo *in vivo*, há controvérsias quanto à sua participação no processo. Sabe-se que os receptores colinérgicos são distribuídos na fenda sináptica, porém, estão localizados na membrana muscular pós-sináptica. Portanto, a ligação do vírus ao receptor seria capaz de causar uma infecção muscular, mas não progredir pelo sistema nervoso, pois para tanto, seria necessária a presença do vírus na porção pré-sináptica da junção neuromuscular (LAFON, 2005).

A molécula de adesão celular neuronal (NCAM), presente na porção pré-sináptica da junção neuromuscular (LAFON, 2005), também foi constatada como um receptor para o vírus da raiva *in vitro*. Em trabalho de Thoulouze et al. (1998), foi observada a presença dos receptores em células infectadas pelo vírus, enquanto naquelas culturas com menor presença de receptores, observou-se menor suscetibilidade à infecção viral. Ainda, a presença do vírus causa a diminuição da expressão de receptores NCAM na superfície da célula do hospedeiro e o uso do NCAM solúvel tem a capacidade de neutralizar a infecção pelo vírus rábico. *In vivo*, a diminuição da distribuição dos receptores impactou na progressão do vírus nos tecidos nervosos, sendo menos distribuído nos tecidos de camundongos com deficiência de receptores NCAM, bem como a sua mortalidade foi postergada, quando em comparação aos camundongos saudáveis.

O receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGluR2) (WANG et al., 2018), o receptor de neurotrofina p75NTR (LANGENVIN et al., 2002), entre outros receptores e constituintes da membrana celular, podem apresentar a função de carrear a adsorção do vírus da raiva para o interior da célula hospedeira (LAFON, 2005).

Todavia, foi proposto por Lafon (2005), uma possível rota de entrada e disseminação do vírus rábico no organismo do animal infectado com a saliva contaminada. Após a inoculação próxima a junção neuromuscular e terminações nervosas, as partículas virais livres na junção neuromuscular entram em contato com os receptores de acetilcolina, adentrando assim, o tecido muscular e replicando-se.

Com o aumento do volume de partículas virais, o alcance dos mesmos à porção pré-sináptica é facilitada, onde podem ligar-se aos receptores NCAM.

Tais receptores podem estar próximos de concentrações lipídicas na membrana celular, facilitando a fusão da membrana viral ou otimizando o desligamento entre os vírus e os receptores de acetilcolina (LAFON, 2005).

Uma vez ultrapassada a barreira da junção neuromuscular, os vírus são envoltos por vesículas de pH neutro e ácido, o que leva à liberação dos nucleocapsídeos do interior do envelope viral para o citoplasma da célula do hospedeiro. Outra hipótese é de que o vírus, com a sua forma intacta, seja transportado em vesículas, até o soma celular, para então iniciar seu processo de replicação. Evidências indicam ainda, a participação do receptor p75NTR no transporte entre células, por meio das cavéolas, para assim seguir, em percurso retrógrado, pelos axônios neuronais (LAFON, 2005).

Considerando que as partículas virais encontram-se em vesículas dentro do citoplasma celular, acredita-se haver uma fusão entre essas e os lisossomos celulares, causando a liberação da estrutura helical associada ao material genético, chamada de ribonucleoproteína, dando início assim, à transcrição e replicação do vírus (RODRIGUEZ et al., 2007).

A partir disso, há então a produção das cinco proteínas presentes no vírus, G, L, N, M, P, com as conseqüentes alterações e adições necessárias para o ajuste das proteínas à sua forma final (MILLER, 2022).

Em seguida, há a encapsidação das partículas internas do vírus e dá-se o enovelamento do material genético da ribonucleoproteína. O RNA e as proteínas dão origem ao nucleocapsídeo, que se liga à membrana plasmática do hospedeiro, para dar início ao processo de brotamento. O brotamento não necessariamente causa a lise da célula, podendo haver fases sequenciais de brotamento em uma mesma célula, mantendo sua viabilidade (RODRIGUEZ et al., 2007).

Além de replicar-se, o vírus realiza também seu deslocamento no sentido centrípeto, em direção ao sistema nervoso central (BRIGGS, 2016). Em trabalho de Kelly e Strick (2000), no qual analisou-se o transporte transneuronal *in vivo* do vírus rábico em tecido nervoso de primatas não humanos, foi observado um padrão de progressão retrógrada do vírus em todos os pontos de inoculação. A movimentação para a próxima “linha de neurônios” ocorreu dentro das 24 horas seguintes à inoculação, superando assim uma fenda sináptica entre as mesmas dentro desse período.

Quando alcançado o sistema nervoso central, o vírus continua sua replicação e inicia então a fase de deslocamento centrífugo, a fim de distribuir-se em nervos periféricos e para outros órgãos e tecidos não neurais, dentre eles, as glândulas salivares (BRIGGS, 2016).

### 3.3.3 Sinais clínicos e diagnóstico

Os principais efeitos danosos da atividade viral são a instalação de um quadro de encefalite (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017) e disfunção neurológica (BRIGGS, 2016). O mecanismo por meio do qual o vírus rábico causa o quadro clínico geralmente observado nos animais infectados ainda não foi totalmente elucidado (DIETZSCHOLD; SCHENELL; KOPROWSKI, 2005). Além disso, os achados histopatológicos são consideravelmente incompatíveis com o quadro clínico observado nos infectados (BRIGGS, 2016).

Em estudo histopatológico e por imunofluorescência de cérebros de seres humanos de pacientes positivos para a raiva, foram descritos, no trabalho de Farahtaj et al. (2019), os patognomônicos corpúsculos de Negri, em todas as 9 amostras analisadas. Os corpúsculos de Negri são agregados de nucleocapsídeo proteico viral, que quando observados na imunofluorescência aparecem marcados na cor verde fluorescente (FARAHTAJ et al., 2019). No estudo citado, os corpúsculos puderam ser observados também no exame histopatológico, ricos em eosinófilos e com formato de bordas definidas.

Em cortes histopatológicos de cérebro humano podem ser observadas também, a proliferação de astrócitos, com edema e núcleos de tamanho aumentado (FARAHTAJ et al., 2019). Há ainda a presença de neurônios degenerados, cromatina condensada e pouco citoplasma, circundada por grupos de oligodendrócitos e macrófagos. Estes apresentam coloração vermelha em seu corpo celular, com formato angular e atrofiado, bem como os núcleos celulares são densos e retraídos (FARAHTAJ et al., 2019). Farahtaj et al. (2019) descreveram também a presença de manguito perivascular associado aos nervos em degeneração.

Nos herbívoros é comum a observação de lesões em tronco encefálico, cerebelo, medula espinhal e no cérebro (LANGOHR et al., 2003; LIMA et al., 2005).



No exame histopatológico de bovinos infectados podem ser observados manguitos perivasculares de células mononucleares, lesões focais, multifocais ou difusas na substância branca do cérebro, corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos (LIMA et al., 2005), microgliose, neuronofagia e presença de nódulos de Babe (LANGOHR et al., 2003). Além disso, nas meninges e no parênquima do encéfalo e da medula espinhal podem ser encontrados infiltrados celulares intramurais com linfócitos, macrófagos e plasmócitos. Além disso, nos mesmos tecidos citados, na substância cinzenta, nos núcleos do tronco encefálico e no telencéfalo, podem estar presentes, manguitos perivasculares, sendo de maior tamanho, na substância cinzenta e nos núcleos do tronco encefálico (LANGOHR et al., 2003).

Adicionalmente, podem ser observadas lesões no gânglio trigêmeo, com processos inflamatórios e infiltrado inflamatório de linfócitos nos espaços interneuronais (LIMA et al., 2005). São descritos também no gânglio trigêmeo, cromatólise neuronal, presença de nódulos de Babes e inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2011).

Corpúsculos de Negri também são observados nas amostras bovinas, sendo constatada uma correlação inversamente proporcional entre a quantidade de corpúsculos presentes em uma célula nervosa e o seu tamanho (LIMA et al., 2005). Semelhantemente, também foi observado que, quanto menor o grau de inflamação do tecido nervoso, ou se mesma é ausente, maior a frequência da observação dos corpúsculos de Negri (LANGOHR et al., 2003; LIMA et al., 2005).

Em equinos, já foram observados esferóides axonais no córtex cerebral, tálamo e tronco encefálico (LIMA et al., 2005), meningoencefalite e meningomielite com manguito perivascular linfoplasmocitário, neuronofagia, microgliose focal, baixa presença de corpúsculos de Negri e focos de hemorragia na substância cinzenta da medula espinhal cervical (PEDROSO et al., 2010).

Em pequenos ruminantes, podem ser observadas lesões como manguito perivascular, gliose e meningite (LIMA et al., 2005).

Nos herbívoros, existem ainda casos de amostras de animais suspeitos que apresentam exames histopatológicos sem nenhuma alteração, mas que ao serem submetidos à imunofluorescência direta e prova biológica, resultam em

positivo (MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2011).

Em exames de necropsia, pode ser observada distensão de bexiga urinária e ampola retal (LIMA et al., 2005), provavelmente, consequência das alterações causadas pelo vírus no sistema parassimpático.

Podem ainda ser observadas lesões resultantes do comportamento alterado do animal anteriormente ao óbito, como hematomas subcutâneos e escoriações na cabeça (LIMA et al., 2005). Além disso, a hiperemia de vasos leptomeníngeos, pode estar presente (MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2011).

Adicionalmente, há a descrição de casos sem nenhuma lesão observada na necropsia (LIMA et al., 2005).

Quanto aos sinais *ante mortem*, o quadro clínico da raiva apresenta variação geralmente entre a forma paralítica e a raivosa, entretanto, não apresenta sintomatologia definida, podendo variar de acordo com a espécie acometida (RODRIGUEZ et al., 2007). Ainda, o período de duração do curso clínico é variável, sendo descrito na literatura dentro de uma faixa comum de tempo, ainda assim variável, como descrito em trabalho de Lima et al. (2005) com período clínico observado de 2 a 8 dias, 4 a 14 dias descrito por Marcolongo-Pereira et al. (2011), 2 a 10 dias descrito por Langohr et al. (2003) e de três a oito dias, conforme descrito por Reis et al. (2003). Entretanto, esse intervalo não segue um padrão claro, como demonstrado em trabalho de Lima et al. (2005), no qual foi descrito um caso de raiva em caprino, cujo curso clínico teve duração de 35 dias.

Em estudo de Lima et al., (2005), foram investigados 60 casos de raiva em bovinos, equinos, caprinos e ovinos. Observaram-se sinais clínicos compatíveis com a raiva paralítica, raivosa/paralítica, e quadros não característicos, respectivamente.

Sobre o mesmo assunto, em trabalho de Langohr et al. (2003), dos 25 bovinos positivos para raiva no teste de imunofluorescência direta, em sua maioria, apresentaram quadro de raiva paralítica, incluindo sinais como, incoordenação de membros pélvicos, hipoestesia da região pélvica, cegueira, bruxismo, tremores musculares na cabeça, opistótono e prurido intenso (irritação cutânea). Entretanto, um dos animais apresentou alterações comportamentais como, o aumento da frequência de mugidos e agressividade, o que poderia ser compatível com a forma furiosa da doença (LANGOHR et al.,

2003).

Reis et al. (2003) descreveu que 77,38% dos casos de raiva atendidos na Clínica de Bovinos da Universidade Federal da Bahia (84 casos), apresentavam quadro clínico apático com sinais predominantemente neurológicos.

Geralmente, os sinais clínicos observados apresentam correspondência com a localização das lesões encontradas no sistema nervoso central (LIMA et al., 2005) e com a duração da doença antes do óbito (LANGOHR et al., 2003).

Em bovinos, foram observados no trabalho de Lima et al. (2005), maiores ocorrências de incoordenação, decúbito lateral e esternal, paralisia dos membros pélvicos, sialorreia, paresia de membros pélvicos, apatia, dificuldade de deglutição e paralisia de membros torácicos, caracterizando um quadro de paralisia progressiva. Entretanto foi descrita uma ampla gama de variação entre os sinais. Em estudo de Reis et al. (2003) foi também observado animais com peristaltismo intestinal diminuído, tensão abdominal aumentada, andar cambaleante e tônus muscular aumentado.

Os equinos também apresentam quadros variáveis, com sinais de agressividade, bem como outros pacientes podem demonstrar sinais de depressão profunda (LIMA et al., 2005). Em estudo de Pedroso et al. (2010), todos os equídeos observados (13 animais) apresentaram a forma paralítica da doença.

Os sinais clínicos mais observados em equinos no estudo de Lima et al. (2005) foram incoordenação, paresia de membros, apatia, ataxia, andar em círculo, mudanças de comportamento, decúbito lateral e paralisia de membros pélvicos e torácicos. Em trabalho de Pedroso et al. (2010), foi também descrita em equídeos, paralisia de cauda, depressão e diminuição do tônus lingual.

Entretanto, outros sinais não característicos podem ser observados entre equídeos, sendo descrito por Pedroso et al. (2010), um caso de muar infectado com o vírus da raiva, que até poucos instantes antes do óbito, ainda ingeria água e alimento, apesar dos demais sinais clínicos como, movimento de pedalagem e paralisia flácida de membros.

Em ovinos e caprinos podem ser observados sinais variáveis, a depender da porção de tecido nervoso mais afetada, incluindo apatia, convulsões, movimento de pedalagem, pressionar a cabeça contra objetos,

sialorreia, opistótono, flacidez de língua, paralisia e paresia de membros (LIMA et al., 2005).

O diagnóstico de animais infectados pelo vírus da raiva se dá, principalmente, após o óbito (BRASIL, 2009). Por conta da enfermidade causar sinais inespecíficos e muito variados, o animal com sintomatologia nervosa é enquadrado como animal suspeito até a comprovação laboratorial (BRASIL, 2009).

Os exames laboratoriais para diagnóstico da raiva, reconhecidos pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa), são a imunofluorescência direta, o isolamento viral, o teste de inoculação em camundongo (prova biológica) e o teste em cultura celular (BRASIL, 2009). Entretanto, outros métodos podem ser aprovados pelo Mapa e incorporados na rotina, como por exemplo, a reação em cadeia da polimerase, em tempo real, precedida de transcrição reversa (RT-PCR em tempo real) utilizado pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar) desde novembro de 2021 (AGRICULTURA E ABASTECIMENTO, 2021).

Segundo a Instrução Normativa nº 08 de 2012, todas as amostras pertencentes ao Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) devem ser submetidas à imunofluorescência direta e à prova biológica.

A imunofluorescência direta é uma técnica diagnóstica reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) (WOAH, 2023). O teste pode ser realizado com amostras do tecido cerebral do animal suspeito para detecção de antígenos, bem como é utilizado para detectar antígenos virais em culturas celulares ou tecido cerebral de camundongos inoculados para teste diagnóstico (WOAH, 2023).

Para a sua realização faz-se a impressão de tecido de diferentes porções do sistema nervoso central em uma lâmina. Após o preparo da lâmina, adiciona-se o conjugado, composto pelo anticorpo contra o vírus da raiva ligado a uma molécula fluorescente, para a visualização da lâmina no microscópio de fluorescência. Ao microscópio pode ser observado, em amostras positivas, pontos concentrados de luminescência, resultantes da excitação, por meio de luz ultravioleta, da molécula fluorescente do anticorpo ligado aos agregados de proteínas do nucleocapsídeo presente nas células do tecido analisado (WOAH,

2023).

Em estudo de Rodrigues et al. (2022), conduzido no Setor de Diagnóstico da Raiva do Instituto Pasteur de São Paulo, foram comparadas a sensibilidade, especificidade e acurácia da imunofluorescência direta, prova biológica e do teste em cultura celular, no diagnóstico da raiva em diversas espécies.

Por meio da análise repetida, com os três testes, de 6514 amostras provenientes de tecidos nervosos de cães, bovinos, equinos, gatos, pequenos ruminantes, morcegos e outros animais silvestres, constatou-se que o teste com maiores resultados inconclusivos foi o teste em cultura celular, com uma sensibilidade de 70,42%. Enquanto a prova biológica foi o teste com maiores valores negativos e especificidade de 100%. Finalmente, o teste com maior número de positivos foi a imunofluorescência direta, com sensibilidade de 93,58% e especificidade de 95,67% (RODRIGUES et al., 2022).

Os valores de sensibilidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da prova biológica foram de 89,58%, 98,97%, 100% e 98,87%, respectivamente. O teste realizado em cultura celular apresentou especificidade de 86,16%, acurácia de 84,62%, valor preditivo positivo de 35,63% e valor preditivo negativo de 95,55%. Enquanto a imunofluorescência direta apresentou acurácia de 95,67%, valor preditivo positivo de 71,28% e valor preditivo negativo de 100% (RODRIGUES et al., 2022).

Observou-se, portanto, que a imunofluorescência direta obteve os maiores valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo, quando comparada com a prova biológica e o teste em cultura celular (RODRIGUES et al., 2022).

Por conta de questões éticas, esforços têm sido feitos com o intuito de substituir a prova biológica por outros meios de diagnóstico, como por exemplo, o RT-PCR em tempo real, reconhecido pelo Mapa e utilizado atualmente pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (AGRICULTURA E ABASTECIMENTO, 2021). O RT-PCR em tempo real permite a detecção, de maneira rápida, da presença de RNA viral em amostras, mantendo a alta sensibilidade e especificidade para a detecção do material genético dos *Lyssavirus* spp., e por conta disso, tem a capacidade de processar amostras com o vírus morto (WOAH, 2023) e amostras em má qualidade

(AGRICULTURA E ABASTECIMENTO, 2021). Além disso, o resultado de uma amostra testada com RT-PCR pode ser apresentado dentro de 48 horas, enquanto a prova biológica tem um tempo de execução de 30 dias (AGRICULTURA E ABASTECIMENTO, 2021).

Visto que, o tratamento de animais suspeitos não é recomendado devido ao risco de infecção humana e o tratamento de animais confirmados é impossibilitada pelo óbito, a única ação possível para o combate à doença se dá por meio da vacinação dos animais hospedeiros e o monitoramento e controle de animais reservatórios (RODRIGUEZ et al., 2007).

### 3.4 DEFESA AGROPECUÁRIA

#### 3.4.1 Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH)

A Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar) é uma autarquia do governo do estado do Paraná, criada por meio da Lei 17.026 - 20 de dezembro de 2011, após movimentação de setores da sociedade civil em prol do fortalecimento da estrutura de defesa agropecuária do estado (ADAPAR, 2024a).

Dentre os objetivos da instituição inclui-se a promoção e fiscalização de políticas e programas de defesa agropecuária no combate àqueles fatores que possam impactar a saúde humana, o bem-estar animal e a sanidade animal (PARANÁ, 2011).

Segundo a instrução normativa 50 de 2013, do Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa), a raiva é classificada como categoria 2, ou seja, como doença de notificação obrigatória de qualquer caso suspeito, em múltiplas espécies. Dessa forma, a doença está incluída nos Programas de Saúde Animal do Ministério da Agricultura e Pecuária, sendo o foco principal do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH).

O principal objetivo do PNCRH é a diminuição da prevalência da raiva entre os herbívoros domésticos. As Superintendências Federais da Agricultura (SFA) são responsáveis pela comunicação entre os níveis federais e estaduais de controle da doença. O diagnóstico, com confirmação laboratorial também é controlado diretamente pelo nível federal de vigilância por meio do

credenciamento de laboratórios para a realização de diagnóstico da raiva. Atualmente existem 24 laboratórios credenciados no Brasil, dentre eles, o Laboratório Central do Estado (LACEN) e o Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti, este último pertencente à Adapar, ambos situados em Curitiba/Paraná (BRASIL, 2022).

O Programa de Controle da Raiva dos Herbívoros no estado do Paraná desempenha ações no intuito de prevenir e controlar a raiva transmitida pelo *Desmodus rotundus* aos animais herbívoros domésticos e ao próprio ser humano (ADAPAR, 2024b).

As principais normas federais norteadoras das atividades a serem desempenhadas em relação à raiva dos herbívoros no Brasil são a instrução normativa 05/2002, portaria SDA 168/2005, instrução normativa 41/2020 e a instrução normativa 141/2006.

A instrução normativa (IN) nº 05 de 1º de março de 2002, dispõe sobre as normas técnicas para o controle da doença, determinando, por exemplo, o tipo de vacina a ser utilizada, os tipos de manejos de controle dos morcegos hematófagos que podem ser empregados, a implementação da educação sanitária como meio de prevenção da doença, entre outros.

Já a portaria SDA nº 168 de 27 de setembro de 2005, aprova o Manual Técnico para o Controle da Raiva dos Herbívoros, que em sua 2ª edição, lançada em 2009, descreve com detalhes, tópicos como as estratégias do programa, a vacinação de herbívoros, o controle populacional de transmissores, o modo de atuação em focos, entre outros assuntos.

De forma interna, as atividades desenvolvidas pelo Programa Estadual seguem o disposto no procedimento operacional padrão (2022), desenvolvido com base nas legislações e normas federais.

### 3.4.2 Investigação de síndromes neurológicas

O Sistema Brasileiro de Vigilância e Emergências Veterinárias (SISBRAVET) é uma das opções primárias para o recebimento de notificações resultantes da vigilância passiva, para casos que envolvam a saúde animal.

Criado em 2019 e em operação desde 2020, tem como objetivo o planejamento e gerenciamento da prevenção, detecção e reação em tempo

adequado da vigilância de doenças pertencentes aos programas de saúde animal, ou seja, de interesse para a atividade pecuária (MAPA, 2021).

Outra porta de entrada para a notificação de suspeitas de ocorrência da raiva dos herbívoros é por meio da comunicação aos serviços veterinários estaduais, que então fazem o registro da notificação no Sisbravet. Essa comunicação pode ser realizada por qualquer meio de mídia ou presencialmente, de forma anônima ou nominal. No Sisbravet, a notificação é realizada de forma online, por meio do respectivo site. Durante todo o atendimento do caso, as atividades desenvolvidas pelo serviço veterinário oficial também são registradas no Sisbravet.

Conforme consta na IN 50/2002 e no Manual Técnico de Controle da Raiva dos Herbívoros (2009), todos os casos suspeitos da doença, ou seja, animais com sintomatologia nervosa, bem como a observação de espoliações por morcegos hematófagos ou a presença de abrigos, devem ser notificados imediatamente ao serviço veterinário oficial. Tal responsabilidade recai principalmente sobre proprietários de animais, médicos veterinários autônomos e médicos veterinários do serviço oficial (BRASIL, 2009). No entanto, é demandada a notificação obrigatória por parte de qualquer cidadão, quando houver suspeita de caso (BRASIL, 2013).

Após o recebimento da notificação, é de responsabilidade do serviço veterinário oficial, o atendimento do caso em até 24 horas (BRASIL, 2002). O enquadramento da suspeita como um caso de raiva somente ocorre após o resultado positivo em análises laboratoriais (BRASIL, 2009). Segundo o Manual Técnico de Controle da Raiva dos Herbívoros (2009) é considerado um foco de raiva em herbívoros aquela propriedade com um caso laboratorialmente positivo e que comprovadamente, por meio de investigação epidemiológica, tenha se infectado naquela determinada propriedade.

O serviço veterinário oficial, após a fundamentação da suspeita a partir da análise dos aspectos clínicos e epidemiológicos da doença (MAPA, 2019?), enquadra o caso como investigação de síndrome neurológica (ADAPAR, 2022).

No atendimento das síndromes neurológicas devem ser coletadas amostras do sistema nervoso de herbívoros com sintomatologia nervosa (BRASIL, 2009) ou de morcegos inteiros com sintomatologia nervosa (ADAPAR, 2022).



Para a realização da coleta, recomenda-se a espera pela morte natural do animal doente (MAPA, 2019?). O procedimento de coleta deve ser executado por médico veterinário ou pessoa habilitada (BRASIL, 2009), ou pode ainda a amostra ser coletada pelo médico veterinário do serviço oficial (ADAPAR, 2022).

De acordo com o procedimento operacional padrão da Adapar (2022), as porções do sistema nervoso central a serem coletadas são: tronco encefálico, fragmentos do cérebro e fragmentos do cerebelo, que devem ser armazenados em refrigeração (2 a 8°C). Outros fragmentos, do cérebro, cerebelo, tronco encefálico e o monobloco (gânglios do trigêmeo, rede admirável carotídea e a hipófise), devem ser conservados em formol. Quando coletados morcegos, os mesmos devem ser coletados inteiros e acondicionados sob refrigeração ou congelamento.

Para o envio das amostras utiliza-se uma tríplice embalagem, que pode ser composta por frascos de plástico, sacos de plástico, caixa isotérmica preenchida por gelo reciclável ou gelo seco, ou em caixa de papelão (MAPA, 2019?). A combinação dos diferentes materiais e a formação das barreiras deve garantir que o material fique vedado e garanta o transporte seguro durante o envio.

No estado do Paraná são utilizados os testes reconhecidos pelo Mapa, imunofluorescência, e o teste da reação em cadeia da polimerase, em tempo real, precedida de transcrição reversa (RT-PCR em tempo real) (AGRICULTURA E ABASTECIMENTO, 2021). Diagnósticos diferenciais para doenças neurológicas também são executados, como a detecção de vírus da família Herpesviridae, febre catarral maligna, rinotraqueíte infecciosa bovina, meningoencefalite equina, entre outros (ADAPAR, 2022).

Após o resultado positivo, é configurado então um foco de raiva dos herbívoros e devem ser estabelecidas atividades no foco e no perifoco (BRASIL, 2009). As atividades a serem realizadas nos focos podem utilizar como base o modelo de círculos concêntricos ou o modelo de bloqueio linear (PICCINNI, 1985 *apud* BRASIL, 2009).

O modelo de círculos concêntricos determina como referência, a propriedade foco investigada. A partir disso, estabelece-se um raio de 25 km, que é considerada a zona de alerta, como a distância limite para a

implementação da intensificação das atividades de vigilância epidemiológica. A zona perifocal consiste na faixa de distância mais imediata conseguinte ao perifoco, situada a 12 km do foco atendido. A partir da zona de alerta, as atividades devem ser realizadas no sentido reverso, se deslocando da faixa mais afastada em direção ao foco primário central (BRASIL, 2009).

A zona perifocal consiste nos 12 km conseguintes à ocorrência do foco primário, e deve receber grande atenção do serviço veterinário oficial, pois consiste na distância dentro da capacidade de alcance dos morcegos hematófagos possivelmente infectados (BRASIL, 2009). Poucos são os trabalhos que analisam a distância ideal para a determinação da área do perifoco a partir do foco primário. Em contrapartida, existem estudos que abordam a área de influência dos abrigos de morcegos sob a ocorrência de focos (DIAS et al., 2011; PUGA, 2015; FERREIRA, 2020).

Em trabalho de Ferreira (2020) constatou-se que 40% das propriedades com focos estavam dentro do raio de influência de 10 km de abrigos ativos de morcegos, nos municípios do Brasil. Enquanto em trabalho de Dias et al. (2011), 94% dos focos do Vale do Rio Paraíba do Sul, em São Paulo, estavam sob a influência de uma área de 5 km ao redor dos abrigos. E adicionalmente, Puga (2015) descreve que 78,9% das propriedades com ocorrências de mordeduras, estavam sob o raio de 3 km ao redor de abrigos de morcegos hematófagos ativos, na Zona da Mata Mineira, em Minas Gerais. Foi posto ainda pelo autor, um questionamento sobre a determinação legislativa da atuação em raios de 12 km, uma vez que a atuação da defesa agropecuária em tão ampla área, seria de difícil execução, bem como, os resultados do referido trabalho contrariam tal determinação.

Outra metodologia de ação na região do perifoco é por meio do modelo de bloqueio linear da progressão da raiva, adotada em regiões de relevo acidentado, com a presença de encostas, cadeias de montanhas, bacias hidrográficas ou ainda com a presença de rodovias. Do mesmo modo, devem ser desenvolvidas atividades a partir da extremidade externa de uma distância de 12 km do foco inicial, de forma regressa, do ponto mais externo para o mais interno (BRASIL, 2009).

Dentre as atividades a serem desenvolvidas na área do foco e perifoco, inclui-se a vacinação dos herbívoros. Anteriormente era norteada pelo artigo 30

da IN 05/2002, porém o mesmo foi revogado pela alteração descrita na instrução normativa nº 41, de 19 de junho de 2020, que estabelece que a vacinação antirrábica deve ser recomendada aos animais suscetíveis em focos e perifocos, não possuindo caráter obrigatório.

Recomenda-se a vacinação, de bovinos e equídeos com 3 meses ou mais. Devem ser utilizadas vacinas inativadas, administrando 2 ml, por via subcutânea ou intramuscular, a cada um ano, para animais já vacinados, ou após 30 dias, após a primeira vacinação (BRASIL, 2002).

No estado do Tocantins, pôde ser percebida a eficácia da vacinação dos herbívoros para a diminuição dos casos de raiva. Em 2015, foi publicada a portaria estadual 444/2015, que estabelecia a obrigatoriedade da vacinação de bovídeos, equídeos, ovinos e caprinos, em determinadas cidades do estado, após um alto número de ocorrências. Em 2019, foi revogada a obrigatoriedade por meio da portaria 373/2019, após significativa queda, de 66,7%, no número de focos de raiva, no período entre 2015 e 2019 (GOVERNO DO TOCANTINS, 2019). Dentre as ações implementadas, são citadas pelos responsáveis pelo Programa Estadual, ações de controle de morcegos hematófagos e atividades educativas (GOVERNO DO TOCANTINS, 2019).

Adicionalmente, em estudo de Lima et al. (2005) foi constatado que somente um dos 36 animais afetados pela doença no estado da Paraíba, entre 2002 e 2004, estava vacinado.

Devem ser implementadas também ações de controle dos transmissores, principalmente no raio dos 12 km a partir do foco primário (BRASIL, 2009). Além dos morcegos, devem ser observadas a presença de outras espécies animais que possam estar atuando como transmissoras (BRASIL, 2002).

Segundo a lei federal nº 5.197 de 1967, todos os animais da fauna silvestre constituem propriedade do Estado, sendo proibida a caça, apanha ou destruição. Bem como, a seção I do capítulo V, art. 29 da lei federal nº 9.605 de 1998 estipula os tipos de punições àqueles que infringirem o exposto e cometerem crimes contra a fauna.

Assim como outras espécies de morcegos, o morcego hematófago *Desmodus rotundus* está incluído nos grupos de animais protegidos pelo Estado. No entanto, as exceções podem ser estabelecidas pelo legislativo,

quando estes animais puderem ser nocivos à agricultura ou saúde pública (BRASIL, 1967).

Estabelecido pela instrução normativa n° 5 de 2002, e alterada pelo artigo 19 da IN n° 41 de 2020, podem ser realizados métodos de controle dos morcegos hematófagos utilizando-se de substâncias anticoagulantes ou outros métodos de eutanásia, desde que sob supervisão de médico veterinário.

Devem ser consideradas as particularidades topográficas de cada região e as possíveis restrições legais ao determinar o método de controle de transmissores. Atenção deve ser direcionada para que o controle afete tão somente a espécie alvo, não prejudicando a ecologia do ambiente em que se encontram. Para tanto, deve ser realizado de maneira seletiva e cautelosa (BRASIL, 2009).

Existem dois modos de executar o método seletivo de controle de morcegos, diretamente e indiretamente. O método seletivo direto, que deve ser executado exclusivamente pelo serviço veterinário oficial, consiste na captura e aplicação de pasta vampiricida, composta principalmente por warfarina, substância anticoagulante, que quando ingerida causa grave hemorragia, levando o animal ao óbito (BRASIL, 2009). A aplicação deve ser realizada no dorso do morcego, que quando solto retorna ao seu abrigo e entra em contato com outros morcegos da colônia, levando diversos animais ao óbito (DEFESA AGROPECUÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2024). O método deve ser realizado com precaução e cuidado, por profissional capacitado, pois oferece risco de infecção pela raiva (DEFESA AGROPECUÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2024.)

No método indireto, aplica-se a pasta vampiricida ao redor de mordeduras dos animais espoliados, com o intuito da ingestão da substância pelo morcego, levando o mesmo ao óbito (BRASIL, 2009). Nessa metodologia, faz-se proveito do hábito do morcego de retornar à mesma mordedura, local anteriormente espoliado, para a realização do repasto. Essa aplicação pode ser realizada pelo próprio produtor, mediante orientação de médico veterinário capacitado (DEFESA AGROPECUÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2024).

Em estudo de Gomes et al. (2006), observou-se um comportamento de maior fidelidade das morcegas fêmeas a um mesmo abrigo, sendo mais efetiva a disseminação da pasta vampiricida, fortalecida também por seu

comportamento gregário, de maior interação com outros membros da colônia e tempo de permanência no abrigo, quando comparado aos machos.

Em trabalho de Linhart, Crespo e Mitchell (1972) observou-se uma redução de 95% na atividade dos morcegos após uma noite de captura de morcegos em curral e aplicação do anticoagulante. A captura de morcegos em currais é uma opção de captura, onde contem-se os animais, principalmente bovinos, em currais, após o telamento do mesmo com redes, para a posterior captura dos morcegos. Os bovinos são contidos durante a noite, e espera-se observar a tentativa de espoliação por morcegos hematófagos. Estes devem ficar presos às linhas da rede instalada e nos mesmos é aplicada a pasta vampiricida. Os morcegos devem ser soltos antes do nascer do sol, para que regressem aos seus abrigos originais e o controle seja mais efetivo.

Outras duas opções de captura de morcegos para a realização do método direto são: a captura em frente à abrigos e captura no interior de abrigos (ADAPAR, 2022). Esta última somente é recomendada em situações excepcionais e mediante autorização dos órgãos ambientais competentes (BRASIL, 2009).

O cadastro e monitoramento de abrigos de morcegos é parte fundamental do controle da doença (BRASIL, 2009). O cadastramento georreferenciado desses locais deve ser utilizado pelos serviços estaduais de defesa sanitária animal, devido à importância das áreas de influência de abrigos sob a ocorrência de focos (BRASIL, 2009). Em trabalho de Ferreira (2020) foram constatadas chances 6 vezes maiores da ocorrência de focos naquelas propriedades contidas sob a área de influência de 10 km de abrigos.

Além das medidas anteriormente citadas, na região do foco e perifoco devem ser intensificadas atividades de educação em saúde animal, com a comunicação da ocorrência dos focos em meios de comunicação, promover ações de educação junto à população, incentivar a vacinação dos herbívoros, bem como o uso da pasta vampiricida (ADAPAR, 2022).

A efetividade das ações de controle e prevenção da raiva dos herbívoros depende diretamente da conscientização e colaboração, principalmente de produtores e veterinários, visto que é dos mesmos que partem as notificações, bem como são os responsáveis pela vacinação dos herbívoros e pela aplicação da pasta vampiricida (BRASIL, 2009).

No entanto, inúmeras barreiras podem ser enfrentadas pelo serviço veterinário oficial no processo de criação dessa rede de colaboração. Zocca (2018) em seu estudo sobre a implementação de um programa de educação em saúde para produtores de leite do estado de São Paulo, aponta as dificuldades ligadas à visão negativa dos produtores em relação às atividades fiscalizatórias. A IN 05/2002 estabelece a necessidade da organização de associações comunitárias, como conselhos municipais de sanidade animal, para a constituição de uma estrutura mais sólida de educação sanitária e divulgação da doença.

Outro importante aspecto a ser considerado nas investigações de síndromes neurológicas é a segurança das pessoas que possam ter entrado em contato com o animal doente. Segundo o Guia de Vigilância em Saúde (2022), do Ministério da Saúde, todo evento de acidente com animal potencialmente transmissor da raiva deve ser registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Ainda, grupos profissionais que estejam permanentemente expostos ao risco de infecção, como médicos veterinários, técnicos em agropecuária e pessoas que manejam animais de produção, possuem a indicação da vacinação profilática contra a raiva.

O protocolo pré-exposição é constituído de 3 doses, seguida do controle sorológico, para averiguação de resposta imune adequada. O protocolo pós-exposição depende da espécie animal agressora e do grau de gravidade do acidente, podendo ser administradas vacinas e/ou soros, juntamente ao acompanhamento médico (BRASIL, 2022).

Devem ser repassadas informações aos produtores e envolvidos na investigação, sobre a importância da imunização das pessoas contra a raiva e a busca por atendimento médico em caso de acidentes envolvendo animais positivos (ADAPAR, 2022).

A investigação de síndrome neurológica diagnosticada como raiva, pode ser encerrada após 90 dias contados do último óbito ocorrido na propriedade em investigação, pois no intervalo que corresponde ao dobro do período de incubação da doença, espera-se que não sejam registrados novos casos de raiva (BRASIL, 2009).

## **4 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA DOS HERBÍVOROS NO PARANÁ DE 2012 A 2022**

### **4.1 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo, a partir do levantamento de dados relacionados às investigações de síndrome neurológica no estado do Paraná, nos anos entre 2012 e 2022. O acesso aos dados foi cedido pela Gerência de Saúde Animal da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar). Os dados são registrados periodicamente pela coordenação do Programa Estadual de Profilaxia e Controle da Raiva dos Herbívoros e pela área de Epidemiologia da Agência.

A Agência é responsável pela realização das investigações, coleta e processamento de amostras de suspeitas de síndrome neurológica no Paraná, além da gestão dos dados das investigações provenientes dos sistemas de informação epidemiológica federal e estadual.

Informações sobre as investigações e focos dos anos entre 2012 a 2019 foram extraídos da base de dados de registros do Programa, a partir de planilhas Excel, com informações referentes à propriedade, aos animais investigados, dados epidemiológicos, de diagnóstico clínico, entre outros. Os dados relativos às ocorrências de 2020, 2021 e 2022 foram extraídos de relatórios emitidos no Sistema Brasileiro de Vigilância e Emergências Veterinárias e incluíam informações mais detalhadas sobre a investigação epidemiológica, dados do proprietário e características do caso clínico.

Maiores informações, principalmente quanto à localização geográfica de propriedades foco dos anos de 2012 a 2019 foram extraídos da plataforma de informações da Adapar, o Sistema de Defesa Sanitária Animal.

Foram consideradas na análise todas as amostras processadas pelo Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti, incluindo amostras de herbívoros domésticos e silvestres. Não foram consideradas investigações registradas com amostras de morcegos processados pelo Laboratório Central do Estado (LACEN), pois em sua maioria pertenciam à área urbana. Não foram consideradas amostras provenientes de outro estado processadas no Laboratório Marcos Enrietti.

Investigações envolvendo morcegos hematófagos, não hematófagos e

outras categorias alimentares, foram classificadas como “morcegos”, bem como foi considerada a quantidade de uma amostra de morcego para cada investigação, devido à inconsistência de informações referentes a tais detalhes.

A referência utilizada como data de início da investigação foi a data da colheita da amostra, por ser a informação presente em todos os registros.

Informações sobre a localização de propriedades de criação animal e localização de abrigos de morcegos, bem como o tipo de abrigo e a categoria animal abrigada, foram extraídos da base de dados interna da Adapar.

Os índices pluviométricos das diferentes regiões do Paraná foram consultados na plataforma do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET). Foi realizado o pareamento entre os municípios com dados do índice pluviométrico disponíveis e as respectivas unidades regionais de sanidade agropecuária. Os municípios com investigações de síndrome neurológica foram então agrupados de acordo com suas respectivas unidades regionais (URS). Foi realizada a extração das informações por meio de filtros, tendo como referência a URS, o mês e o ano do início da investigação, e em seguida, realizado o cálculo da média do índice pluviométrico a partir dos registros de precipitação total (mm) por horário.

Foi realizada uma análise exploratória descritiva dos dados de distribuição das investigações e focos por ano, por meses do ano, por espécie acometida, por município, por unidade regional de sanidade agropecuária e por localização geográfica.

As informações disponíveis foram então compiladas e organizadas no software Excel, para a realização dos testes estatísticos. Foi executado o teste de normalidade Shapiro-Wilk, teste do Qui-quadrado para a verificação da possibilidade da existência de associação entre o ano de ocorrência e o número de focos, estações do ano e o número de focos e entre meses do ano e o número de focos. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para a análise da existência de diferença no número de focos entre os anos, ou seja, ao longo da série histórica estudada. O mesmo teste foi utilizado para a análise da diferença no número de focos entre as unidades regionais de sanidade agropecuária, e entre o número de focos envolvendo bovinos, equídeos (equinos e muares), bubalinos, caninos, caprinos, felinos, morcegos, ovinos e suínos. Para o estudo da correlação entre o índice pluviométrico e a ocorrência de focos, utilizou-se o



teste de Spearman.

A partir da compilação dos dados, os mapas foram confeccionados no programa Qgis (versão 3.28.15).

## 4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.2.1 Distribuição de focos de raiva no período de 2012 a 2022

No período entre 2012 e 2022, foram registradas 3.056 investigações de síndromes neurológicas em herbívoros no estado do Paraná. Destas, 785 foram enquadradas como focos de raiva, apresentando assim, uma taxa de positividade geral de 25,69% (Tabela 1). Corroborando com o descrito por Dognani et al. (2016) que relataram uma taxa de positividade geral de 28,1% no período entre 1977 e 2012, no mesmo estado.

TABELA 1 - Investigações, focos e taxas de positividade da raiva dos herbívoros no estado do Paraná, de 2012 a 2022

Ano	Focos	Investigações	Taxa de positividade (%)
2012	114	422	27,01
2013	83	359	23,12
2014	37	217	17,05
2015	43	232	18,53
2016	43	244	17,62
2017	47	200	23,5
2018	47	247	19,03
2019	84	317	26,5
2020	77	234	32,91
2021	94	279	33,69
2022	116	305	38,03
Total	785	3.056	25,69

FONTE: A autora (2024).

Em comparação com alguns estados, o Paraná apresenta altas taxas de positividade (Tabela 2), conforme observado em trabalho de Silva et al. (2019), que descreveram taxa de positividade geral de 16,62% (68/409) para raiva dos herbívoros no Maranhão. Trabalho de Queiroz et al. (2009) relatou 4,9% (518/10.579) de positividade para raiva em animais do estado de São Paulo, entre 1993 e 2007. Em estudo de Lima et al. (2005), encontrou-se taxa de positividade de somente 7,13% (32/449) em amostras da Paraíba, de 2002 a

2004.

Já em estudo de Matta et al. (2010), uma taxa de positividade de 33,5% (745/2.225) foi observada para as suspeitas clínicas do estado de Mato Grosso, entre 1996 e 2006; e finalmente, em estudo de Neves (2008), foi descrita taxa de positividade de 23,7% (584/2.467) para amostras do Mato Grosso do Sul, entre 1998 e 2006. Portanto, ambos se aproximam numericamente da taxa de positividade encontrada no Paraná.

Entretanto, em trabalho de Santos et al. (2016) foi constatada taxa de positividade dos resultados laboratoriais de investigações de síndrome nervosa no estado do Piauí, de 2007 a 2011, de 53,03% (35/66), sendo duas vezes maior do que a taxa observada no estado do Paraná. Além disso, em pesquisa de Souza (2019) também foi observada alta taxa de positividade, quando comparado ao presente estudo, com 44,7% (334/747) de positivos nas investigações realizadas no estado de Pernambuco de 2004 a 2018.

No entanto, é importante observar que a quantidade de investigações executadas nos dois estados citados são menores do que os observados no Paraná, podendo portanto justificar a disparidade entre as taxas de positividade destes em comparação com os resultados do presente trabalho.

Além disso, todos os períodos analisados não correspondem ao mesmo intervalo de tempo, podendo causar distinções nos resultados encontrados.

TABELA 2 - Comparação da taxa de positividade de análises epidemiológicas em outros estados do Brasil

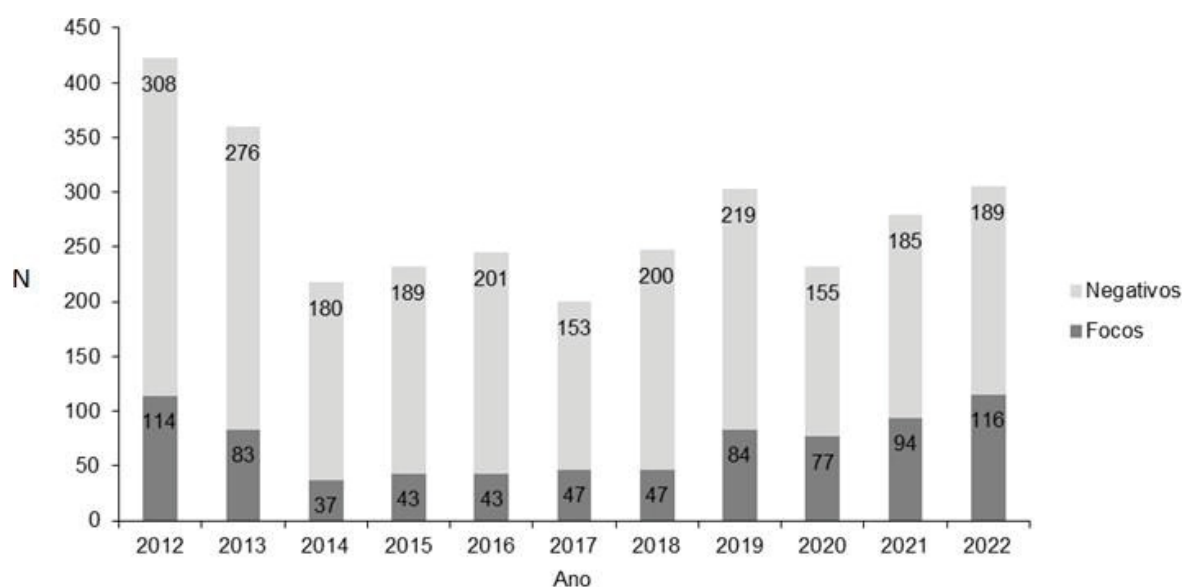
Local/Período/Autor	Taxa de positividade
Paraíba/ 2002 a 2004/ Lima et al. (2005)	7,13% (32/449)
Mato Grosso do Sul/ 1998 a 2006/ Neves (2008)	33,5% (745/2.225)
São Paulo/ 1993 a 2007/ Queiroz et al. (2009)	4,9% (518/10.579)
Mato Grosso/ 1996 a 2006/ Matta et al. (2010)	23,7% (584/2.467)
Piauí/ 2007 a 2011/ Santos et al. (2016)	53,03% (35/66)
Maranhão/ 2010 a 2018/ Silva et al. (2019)	16,62% (68/409)
Pernambuco/ 2004 a 2018/ Souza (2019)	44,7% (334/747)

Fonte: A autora (2024).

A partir da pesquisa bibliográfica realizada no presente estudo, foi perceptível a baixa disponibilidade de estudos atuais sobre a situação epidemiológica da raiva dos herbívoros nos estados do sul do Brasil.

Houve correlação significativa entre os anos analisados e o número de focos de raiva dos herbívoros registrados ( $p < 0,0001$ ). Os anos de maior incidência foram 2012 e 2022, com 14,52% e 14,77% dos casos, respectivamente (Figura 1). O ano de menor incidência foi 2014, com somente 4,71% de todos os focos registrados, estando aproximadamente 48% abaixo da mediana analisada no período investigado.

FIGURA 1 - Proporção entre focos de raiva e investigações de síndrome neurológica, no período de 2012 a 2022, no estado do Paraná



FONTE: A autora (2024).

O número de focos durante o período de 2012 a 2022 não apresentou distribuição normal. Houve diferença significativa para o número de focos entre os anos de 2022 e 2014 ( $p < 0,0001$ ). Não foi observada diferença significativa no número das ocorrências entre os demais anos.

A mediana de casos para série histórica de 2012 a 2022 foi de 77 casos/ano, com variação de 37 a 116 casos. Segundo Queiroz et al. (2009), a taxa de positividade pode indicar a situação epidemiológica de determinada região. A taxa de positividade média observada para o período foi de 25,31%, com variação de 17,05% a 38,03%. Os anos de 2014 e 2022 foram, respectivamente, os anos com menor e maior número de casos, e de taxa de

positividade.

Tal relação não esteve presente em todos os anos analisados, de acordo com a observação descritiva dos dados (Tabela 1), visto que não há aparente correlação entre o número de casos e taxas de positividade nos demais anos, diferindo dos resultados encontrados por Dognani et al. (2016), os quais indicaram forte correlação entre o número de casos e as taxas de positividade nos anos da série histórica de 1977 a 2012, no Paraná.

Portanto, apesar da aparente variação, houve estabilidade no número de casos, exceto pela significativa diminuição no número de casos em 2014 e aumento significativo no número de casos em 2022.

Se considerada a análise histórica realizada por Dognani et al. (2016), que teve início em 1977 e data limite em 2012, pode-se fazer conexão com o observado no presente trabalho, visto que o ano de 2012 fazia parte da porção descendente do número de casos, tendo portanto uma constante queda, seguida pelos anos de 2014, 2015, 2016, 2017 e 2018. No entanto, estimava-se pelo referido autor, que no ano de 2014, ocorreriam de 48 a 58 casos de raiva, e de 165 a 173 casos de outras doenças neurológicas, resultados os quais não foram observados no presente trabalho, quando em 2014 foram confirmados 37 casos de raiva dentre 217 investigações.

Houve correlação significativa entre o número de focos de raiva e as estações do ano ( $p < 0,001$ ). A maior parte dos focos ocorreu durante o outono e o inverno. Seguido do verão e da primavera, com os menores números de ocorrências. Tais resultados corroboram com os descritos por Marcolongo-Pereira et al. (2011) no Rio Grande do Sul. A observação do outono como uma das duas estações de maior ocorrência de focos corrobora com os resultados observados por Neves (2008) no Mato Grosso do Sul e Dognani et al. (2016) no Paraná.

Os resultados do presente trabalho diferem dos observados em estudos de Póvoas et al. (2012) e Lima et al. (2005), onde não foram observadas variações associadas à época do ano, no Maranhão e na Paraíba, respectivamente, bem como diverge dos resultados de Neves (2008), que relatou o verão como o mês de maior ocorrência no Mato Grosso do Sul.

Há a tendência de que os morcegos, a partir de estímulos do meio ambiente, sincronizem a fase de nascimento de uma nova ninhada ao período

em que as condições ambientais sejam as mais favoráveis possíveis aos seus filhotes (HEIDEMAN, 2000).

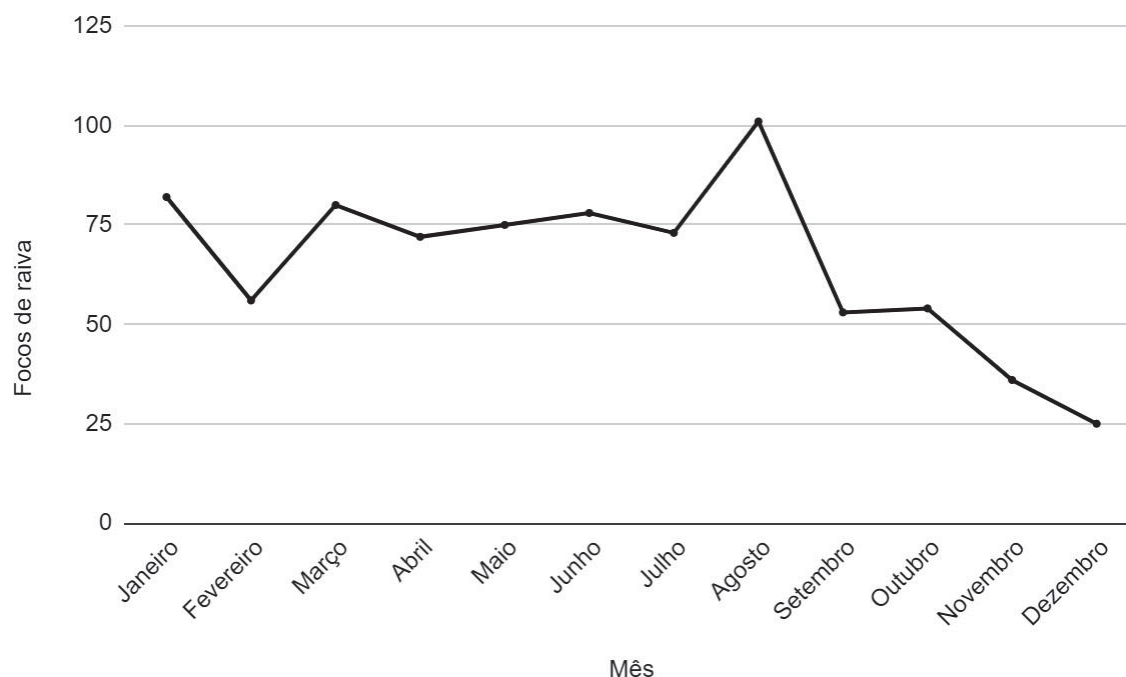
O maior número de casos durante o outono e inverno poderia ser explicado pelas boas condições para produção de alimentos e animais, propiciadas pela primavera e pelo verão, explicando assim, o aumento no número de morcegos jovens, que saem de seus ninhos durante o outono/inverno, causando um maior número de mordeduras e, possivelmente, um maior número de focos (HEIDEMAN, 2000).

Em relação ao número de casos positivos durante uma mesma estação, todas apresentaram maiores resultados negativos do que positivos, destacando-se a primavera quando 80,57% das amostras foram negativas.

Houve correlação significativa entre o número de focos e os meses do ano ( $p < 0,001$ ). Os meses de maiores incidências de casos positivos, na série histórica de 2012 a 2022, foram o mês de agosto, com 12,86% (101) dos casos, seguido do mês de janeiro, com 10,44% (82) dos casos (Figura 2). Tais resultados corroboram parcialmente com os descritos por Neves (2008), que descreveu maiores ocorrências entre os meses de janeiro e junho no Mato Grosso do Sul.

Póvoas et al. (2012) relataram que todos os meses do ano apresentaram número de ocorrências distribuídas de forma homogênea no Maranhão. Adicionalmente, Dognani et al. (2016) e Souza (2019) não observaram a presença de sazonalidade nos registros dos focos de raiva.

FIGURA 2 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros ao longo dos meses, dos anos de 2012 a 2022, no estado do Paraná



FONTE: A autora (2024).

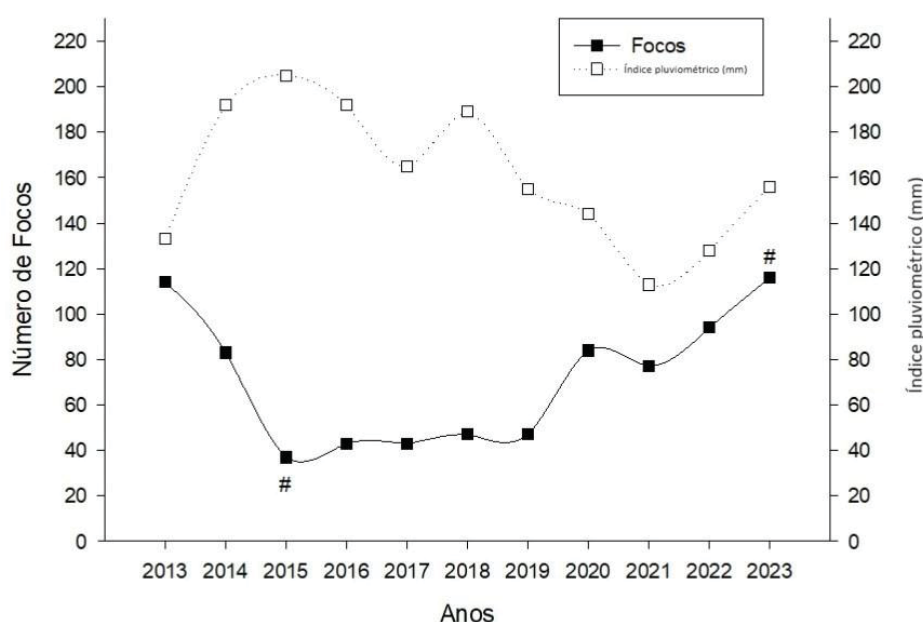
O inverno engloba o mês de agosto, estando, dessa forma, em concordância com a correlação observada entre as estações do ano e o número de focos. No entanto, o mês de janeiro situa-se no verão, estação não constante entre o período de maior registro de ocorrências. Tais resultados podem ser justificados, possivelmente, pelos baixos valores de registros de casos nos meses de dezembro e fevereiro, com 25 e 56 casos, respectivamente, enquanto nos meses de janeiro e março foram registrados 82 e 80 casos positivos, respectivamente. Tal proporção pode gerar um baixo número geral de casos no verão, apesar do mês de janeiro apresentar alto número de casos.

Os meses com as maiores taxas de positividade foram janeiro e agosto, com respectivamente 35,49% e 28,69% das amostras analisadas positivas. Dezembro foi o mês com a menor taxa de positividade (14,70%).

Segundo análise descritiva dos dados, não foram observadas maiores taxas de positividade naqueles meses com maior número de investigações, com exceção do mês de agosto. Os meses com as maiores realizações de investigações foram agosto e julho, com 352 e 288 investigações, respectivamente.

Constatou-se que há correlação entre o índice pluviométrico por mês/ano em cada unidade regional de sanidade agropecuária (URS) e o número de focos, entretanto, essa correlação pode ser considerada fraca. Ambos os fatores apresentam correlação significativa inversamente proporcional, com valor de  $p=0,0132$  ( $R= -0,0491$ ) (Figura 3). Logo, quanto maior o índice pluviométrico, menor a incidência de casos positivos dentro de uma mesma unidade regional.

FIGURA 3 - Número de focos de raiva dos herbívoros e índice pluviométrico (mm) de 2012 a 2022 no estado do Paraná



FONTE: A autora (2024).

Segundo Mello (2009), a variação no número de animais amostrados nas coletas de grupos de morcegos da Reserva Biológica de Poço das Antas apresentou correlação com o índice pluviométrico do período. Segundo o estudo, houve maior número de morcegos frugívoros e nectarívoros amostrados nas épocas chuvosas do ano, quando comparado às épocas secas, apresentando portanto, uma correlação positiva entre o número de animais na região e o índice pluviométrico. Morcegos hematófagos foram coletados em número significativamente menor do que os demais grupos, e não apresentaram correlação com o índice pluviométrico do local. Assim sendo, no presente trabalho, foram observados resultados que contrariam o observado por Mello (2009) em outros grupos de morcegos.

Tal constatação pode ser justificada pelo comportamento dos morcegos hematófagos, quando comparado aos morcegos frugívoros e nectarívoros, uma vez que os primeiros, para a realização do repasto, devem sair de seus abrigos e dirigir-se até um local onde haja animais disponíveis para a espoliação, enquanto os demais grupos podem habitar copas de árvores e sub-bosques (MELLO, 2009), estando mais próximos de suas fontes de alimento.

Além disso, Faria (1996) relatou que em seu trabalho, na Reserva de Santa Genebra, em Campinas/São Paulo, a detecção de maiores atividades de morcegos frugívoros em períodos de alto índice pluviométrico podem estar relacionados à maior disponibilidade de alimento, nessa época, para esse grupo de morcegos. Não foi observado, no entanto, correlação entre a disponibilidade de flores, em períodos secos, e a atividade dos morcegos nectarívoros.

#### 4.2.2 Espécies

No presente trabalho foram registradas investigações relacionadas às seguintes espécies: anta, asinino, bovino, bubalino, bugio, canino, caprino, cervo, gambá branca, equino, felino, irara, lhama, lontra, morcego, muar, ovino, primata, quati e suíno (Figura 4).

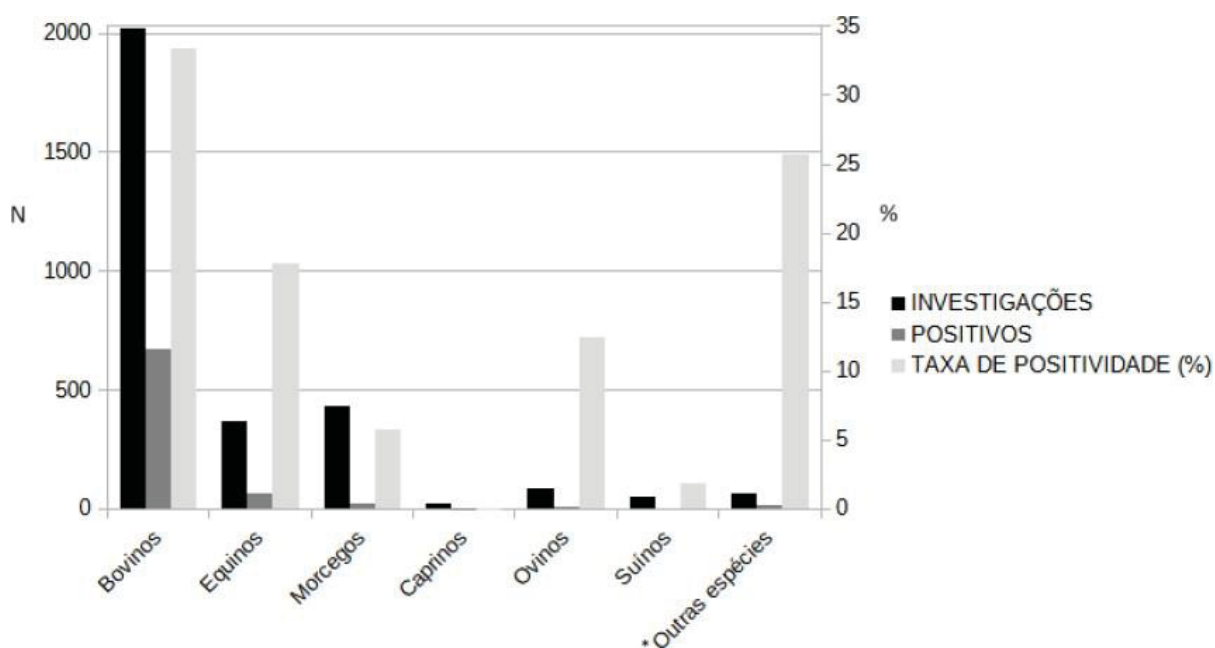
Dentre as investigações analisadas no estado do Paraná (3.056), 2.024 (65,93%) envolviam bovinos, 430 (14%) morcegos, 371 (12,07%) equinos, 88 (2,84%) ovinos, 54 (1,7%) suínos, 23 (0,75%) caprinos, e 66 (5%) envolviam animais de outras espécies (Tabela 3 - em anexo). Diferiram ( $p < 0,001$ ), os focos entre as espécies bovina e as demais, exceto morcegos e equinos. A quantidade de focos envolvendo equinos e as demais espécies, exceto os bovinos e os morcegos, também diferiu significativamente. Assim como os focos em morcegos diferiram significativamente das demais espécies, exceto bovinos, equinos e bubalinos.

Observa-se, portanto, a importância epidemiológica dos equinos e dos morcegos na incidência da doença no estado, visto que as incidências nessas espécies foram semelhantes, de forma significativa, às ocorrências em bovinos, espécie com o maior número de animais do estado, quando comparadas às demais espécies (IBGE, 2022).



As maiores taxas de positividade foram observadas nas amostras bubalinas (45,45%), bovinas (33,39%), equinas (17,78%) e ovinas (12,5%). A alta taxa de positividade da espécie bubalina, quando comparadas às demais, pode ser justificada pelo baixo número de amostras analisadas com somente 11 investigações, sendo dentre estas, 5 positivas. Corroborando com os resultados encontrados no presente estudo, em diversos trabalhos, como nas pesquisas de Póvoas, et al. (2012), Dognani et al. (2016), Santos et al. (2016), Silva et al. (2019), Sodré et al. (2023), foram descritas maiores quantidades de investigações com bovinos, e em seguida com equinos, configurando também como as espécies com maiores taxas de positividade (Tabela 3 - em anexo).

FIGURA 4 - Proporção de investigações de síndrome neurológica, amostras positivas para raiva e taxa de positividade em espécies sob vigilância, no estado do Paraná, entre 2012 e 2022



\*Outras espécies: anta, asinina, bubalina, canina, cervo, gambá branco, felino, irara, lhama, lontra, muar, primata não humano, quati.

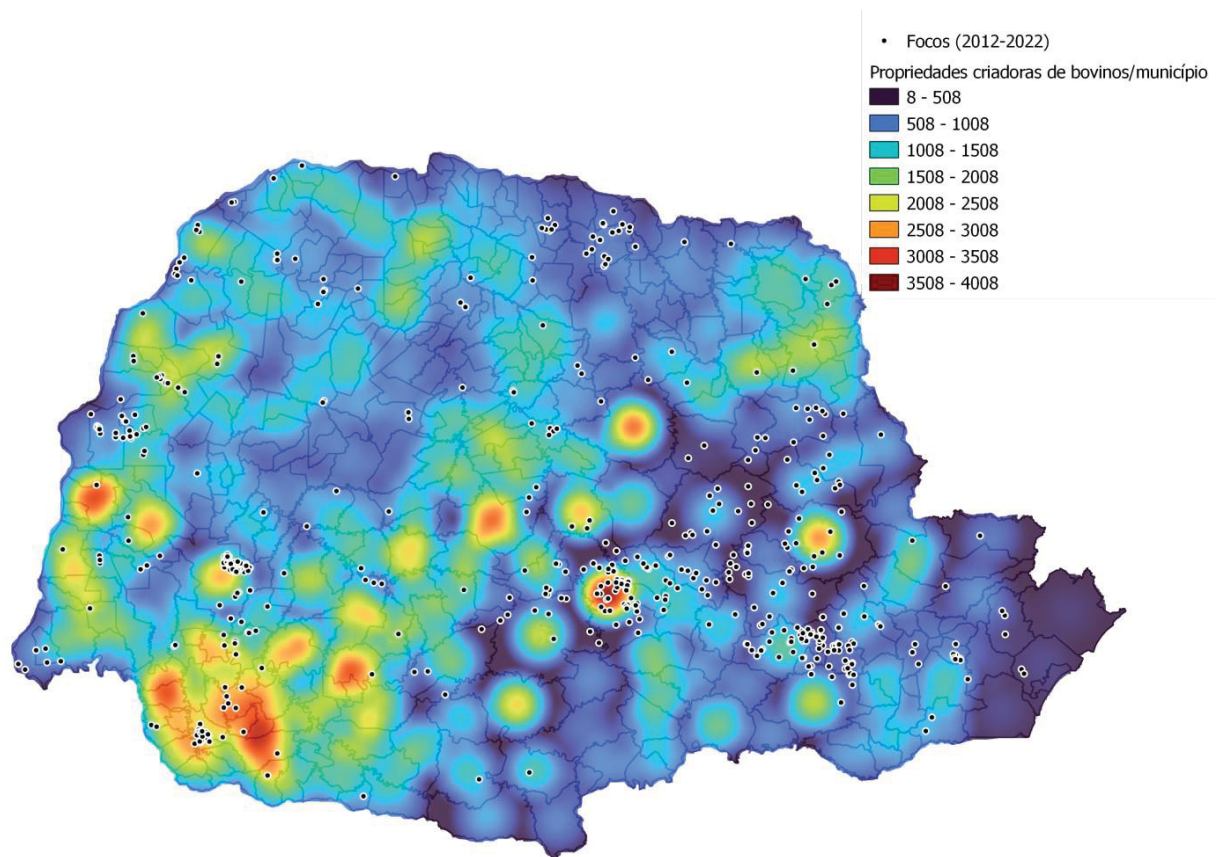
FONTE: A autora (2024).

Segundo a pesquisa da pecuária municipal do IBGE, realizada em 2022, existiam 7.922.486 bovinos, 247.626 equinos, 7.025.138 suínos, 550.564 ovinos e 74.879 caprinos no estado do Paraná. Na análise das informações extraídas da base de dados da Adapar, foram constatadas 658.208 propriedades dedicadas à criação de bovinos de corte, 40.577 à produção

leiteira e 130.594 que desempenham ambas as atividades.

O alto contingente de bovinos pode justificar o alto número de investigações e de positividade, quando comparados a outras espécies animais. No entanto, ao analisar a distribuição espacial dos casos de raiva e das densidades de propriedades de criação de bovinos no estado, os padrões não apresentam clara tendência de associação (Figura 5).

FIGURA 5 - Mapa de calor com a densidade de propriedades criadoras de bovinos no Paraná (2024) e distribuição de focos de raiva dos herbívoros



FONTE: A autora (2024).

### 4.2.3 Abrigos de morcegos

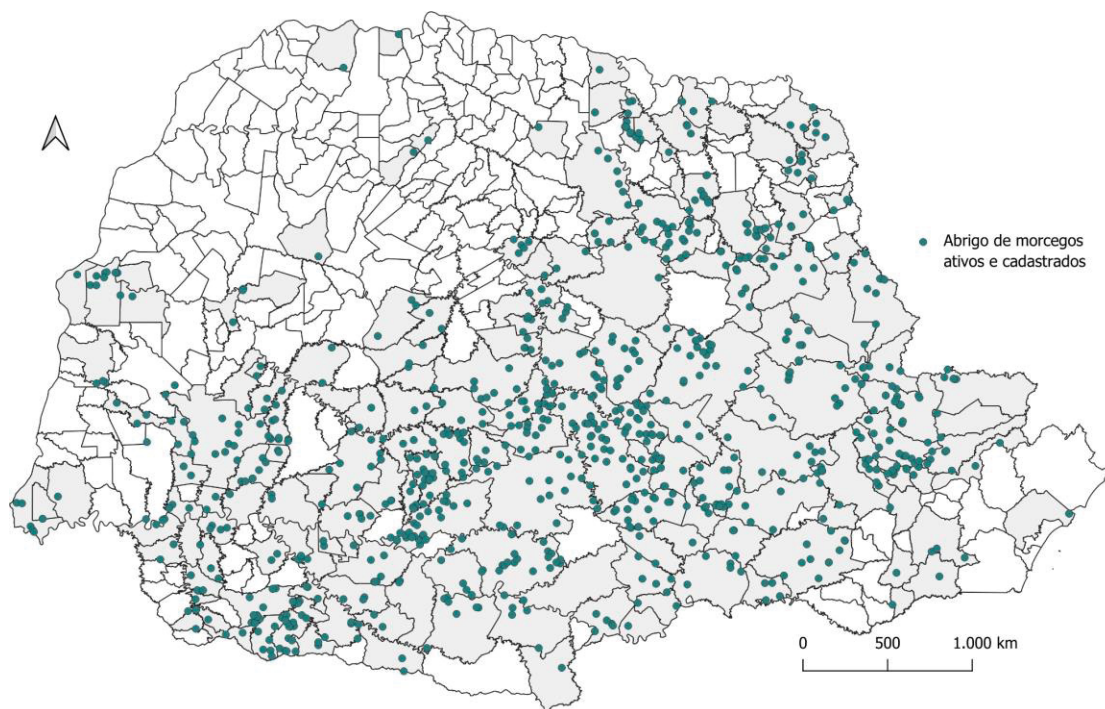
Os abrigos de morcegos são importantes fatores na cadeia de transmissão da raiva dos herbívoros conforme explicitado em trabalho de Dias et al. (2011), no qual 94% das propriedades com focos de raiva na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, em São Paulo, estavam sob influência dos raios de 5 km considerados a partir de abrigos de morcegos.

No Paraná foram contabilizados 886 abrigos ativos e cadastrados na Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar) (Figura 6). Os principais tipos de abrigos são cavernas (171), furnas (156), grutas (139), tocas em terra (91), bueiros (84) e casas (76), sendo em sua maioria abrigos naturais (69,75%), enquanto os artificiais contabilizam 30,24%. Os achados descritos no presente trabalho corroboram com os resultados de Dognani et al. (2016), que relataram 70,9% dos abrigos de morcegos hematófagos classificados como naturais e 29,1% como artificiais, no Paraná, entre 1977 e 2012, demonstrando tendência contínua e com poucas alterações no número de cadastros de abrigos ao longo do tempo.

Os resultados encontrados para os abrigos de morcegos corroboram com Dias et al. (2011), no qual contabilizaram-se 497 abrigos na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, porção paulista, os quais 68,8% eram naturais e 31,2% artificiais.

Na presente análise, somente 16% das propriedades cadastradas e envolvidas em focos de raiva, possuíam em seu cadastro a informação da existência de abrigos de morcegos. Entretanto, há uma lacuna de informações relativas à existência de abrigos. Fator este que pode estar associado à defasagem dos cadastros das próprias propriedades, resultando em dificuldades na verificação da existência de abrigos próximos às propriedades de criação animal, as quais possuiriam assim, um maior nível de receptividade para a ocorrência da raiva dos herbívoros (FERREIRA, 2020).

FIGURA 6 - Distribuição de abrigos ativos de morcegos cadastrados na Adapar (PR, até maio de 2023)



FONTE: A Autora (2024).

Como observado no mapa, a distribuição dos abrigos cadastrados no Paraná, é relativamente homogênea, excetuando-se a mesorregião noroeste.

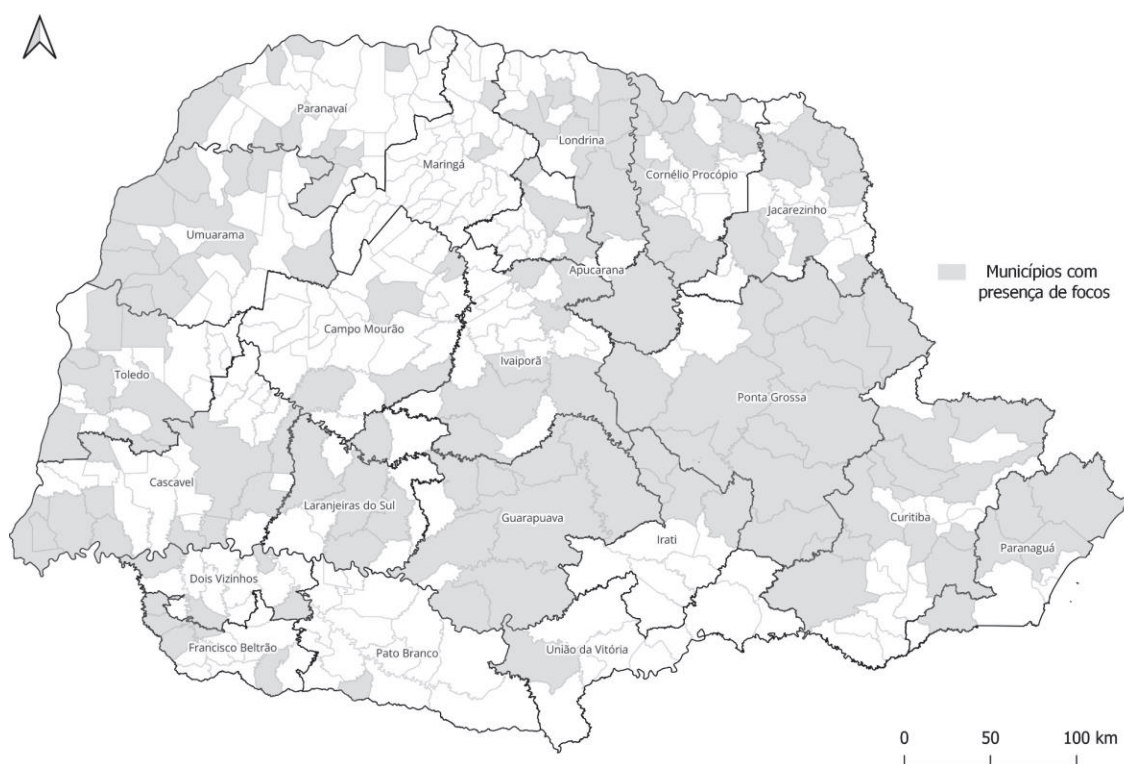
#### 4.2.4 Distribuição espacial

Houve investigações de síndromes neurológicas em 314 dos 399 municípios do estado e ocorrência de focos em 142 destes, com ampla distribuição regional. Os focos estão presentes em todas as unidades regionais de sanidade agropecuária (URS), as quais são utilizadas como referência para a divisão do serviço de defesa agropecuária do Paraná (Figura 7). Esse resultado evidencia uma homogeneidade do serviço prestado entre os escritórios das regionais de todo o estado, mantendo assim a vigilância às suspeitas da doença, independente da região do estado.

Houve diferença significativa no número de focos entre algumas URS do estado ( $p < 0,001$ ). As unidades regionais que apresentaram diferença entre uma ou mais URS foram: Guarapuava, Ponta Grossa, Curitiba, União da Vitória,

Pato Branco, Maringá, Francisco Beltrão, Laranjeiras do Sul, Campo Mourão, Apucarana, Irati e Dois Vizinhos. As URS de Guarapuava e Ponta Grossa diferiram respectivamente de dez e nove URS. Bem como, foram as regionais com as maiores medianas de casos entre os anos e os maiores números absolutos de ocorrências de focos, com 172 focos em Ponta Grossa e 115 focos em Guarapuava, acumulados na série histórica analisada.

FIGURA 7 - Divisão das unidades regionais de sanidade agropecuária e municípios no estado do Paraná com a presença de focos, entre 2012 e 2022



FONTE: A autora (2024).

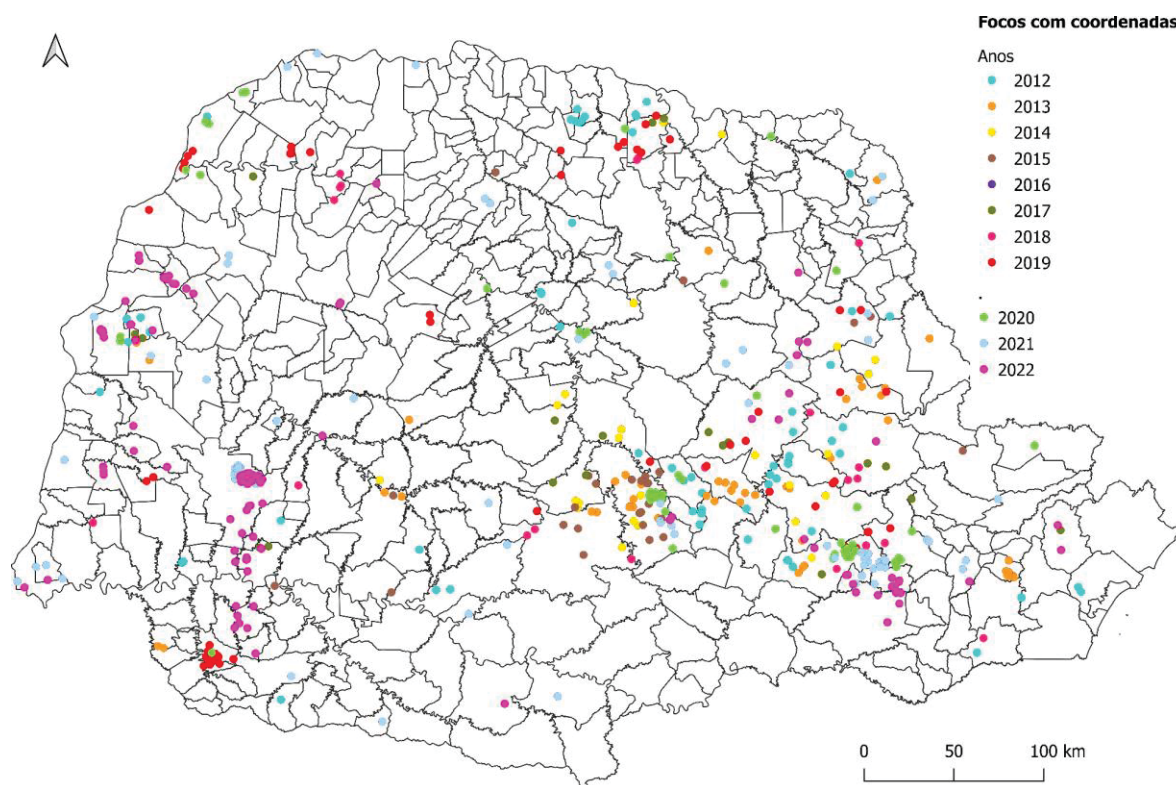
Os municípios com os maiores números de focos de raiva dos herbívoros no Paraná entre 2012 e 2022 foram: Prudentópolis (68 focos - 8,6%), Cascavel (66 focos - 8,4%), Palmeira (56 focos - 7,1%), Ampére (25 focos - 3,1%), Ponta Grossa (22 focos - 2,8%), Tibagi (21 focos - 2,6%), Guarapuava (21 focos - 2,6%) e Turvo (20 focos - 2,5%). Os municípios com maior número de registros, juntos, representaram 38% dos focos, com 299 ocorrências (Figura 8).

TABELA 4 - Municípios com os maiores números de focos de raiva dos herbívoros e proporção no total de focos registrados no Paraná, entre 2012 e 2022

Município	Número de focos (n)	Representatividade no total (%)
Prudentópolis	66	8,37
Cascavel	66	8,37
Palmeira	56	7,1
Ampére	25	3,17
Ponta Grossa	22	2,79
Tibagi	21	2,66
Guarapuava	21	2,66
Turvo	20	2,53
Ipiranga	19	2,41
Terra Roxa	19	2,41
Castro	17	2,15
Arapoti	15	1,9
Querência do Norte	14	1,77
Piraquara	14	1,77
Campo Largo	14	1,77
Francisco Alves	12	1,52
Sertanópolis	12	1,52
Piraí do Sul	11	1,39
Balsa Nova	11	1,39
Florestópolis	10	1,27

Fonte: A autora (2024).

FIGURA 8 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros, entre os anos de 2012 a 2022, no estado do Paraná



FONTE: A autora (2024).

Os municípios com maiores registros de focos foram Prudentópolis (68), Cascavel (66) e Palmeira (56), que somadas, representam 24,20% dos casos registrados de 2012 a 2022 no Paraná.

Os municípios com maior número de ocorrências não apresentam uma tendência clara na distribuição dos casos ao longo dos anos. Por exemplo, no município de Cascavel foram registrados 66 focos, que ocorreram em 2021 e 2022. Não houve focos nos outros nove anos analisados. Os municípios de Prudentópolis e Palmeira apresentaram amplitude no número de focos de 0-22 e 0-21, respectivamente.

#### 4.2.5 Prudentópolis

O município de Prudentópolis situa-se no Planalto de Prudentópolis,

localizado entre o Segundo Planalto do Paraná/Planalto de Ponta Grossa e o Terceiro Planalto do Paraná/Planalto de Guarapuava. A declividade predominante é abaixo de 6%, com vales em formato de “V” aberto, vertentes convexas e topos aplainados (MINEROPAR, 2006). A região, chamada também de “Terra das Cachoeiras Gigantes” (PREFEITURA DE PRUDENTÓPOLIS, 2021), é caracterizada pela presença de serras, como a Serra da Rita, e morros acima de 1.200 metros, como os Morros Trombudo e Trombudinho (TOPOGRAPHIC-MAP, 2023). O relevo acidentado dá origem a dezenas de cachoeiras, bem como é o local da nascente do rio Ivaí (PREFEITURA DE PRUDENTÓPOLIS, 2021; TOPOGRAPHIC-MAP, 2023).

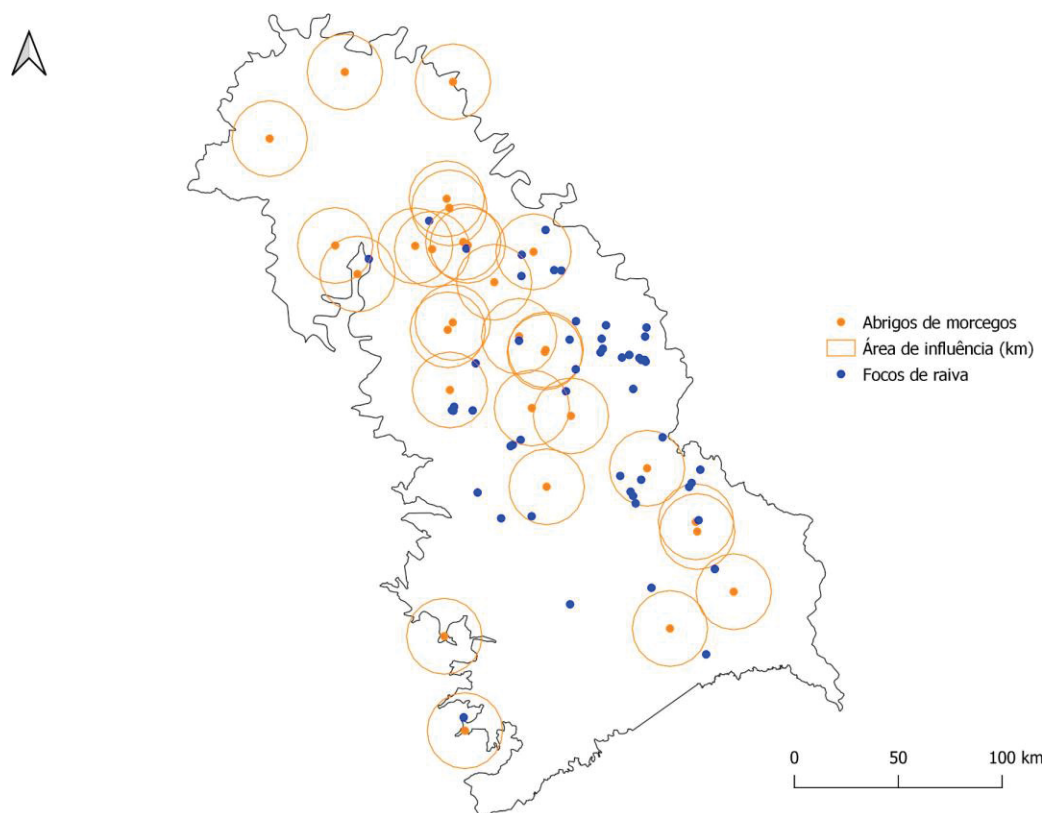
O relevo e as formações geográficas naturais do município podem atuar como fatores atrativos para a formação de abrigos de morcegos hematófagos (BRASIL, 2009), estando registradas a existência de 29 abrigos de morcegos no município, 11 delas com a presença de morcegos hematófagos. Somente dois destes são artificiais, sendo uma ponte e uma casa, e os demais são abrigos naturais, sendo estes, cavernas, buracos, grutas, fendas e tocas em terra.

O município possui o maior número de abrigos cadastrados dentre todos do estado, representando 3,23% do total. Observou-se, portanto, que a região possui características ambientais altamente propícias à formação de abrigos, principalmente naturais.

Dos 68 focos registrados no município, estavam disponíveis 53 coordenadas de localização dos mesmos. Destes, 29 estavam localizados dentro do raio de influência de abrigos de morcegos, havendo uma aparente concentração na localização dos focos na mesma região onde foi observada uma concentração desses locais habitados pelos morcegos (Figura 9).



FIGURA 9 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, no município de Prudentópolis/PR



FONTE: A autora (2024).

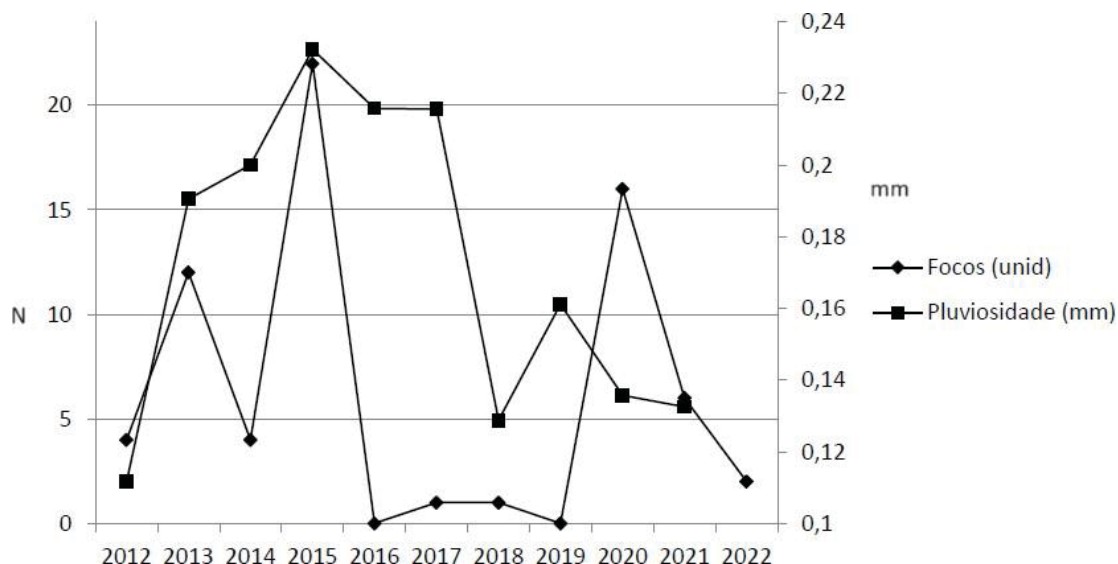
Quanto à presença de animais de produção, o município é caracteristicamente agrário, com presença de criações de animais, inclusive herbívoros. Estão registradas na base de dados da Adapar, 3.489 propriedades de bovinos no município, representando 1,45% das propriedades do estado. Já as propriedades de equinos estão contabilizadas em 829 estabelecimentos, o que representa 1,44% das propriedades do Paraná.

No município de Prudentópolis, houve uma grande amplitude no número de focos, com uma variação de 0 em 2016 a 22 em 2015. Observou-se, portanto, que tal variação aparentemente não apresenta um padrão claro, sendo de difícil delimitação as causas do aumento ou diminuição do número de focos no município.

Quando considerado o índice pluviométrico na região, as médias anuais variaram de 0,1117 a 0,2323 mm/mês. Nos anos de 2016 e 2015, houve uma média de índice pluviométrico de 0,2158 e 0,2323 mm/mês, respectivamente

(Figura 10).

FIGURA 10 – Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros e do índice pluviométrico, de 2012 a 2022, no município de Prudentópolis/PR



FONTE: A autora (2024).

O ano com o maior número de focos foi o ano com o maior índice pluviométrico. No entanto, conforme explicitado a seguir, foi observada correlação inversamente proporcional entre o número de focos e o índice pluviométrico de cada região em determinado mês. Adicionalmente, o ano sem a ocorrência de focos possuiu uma diminuição no índice pluviométrico de apenas 7,1% em comparação com o mesmo índice no ano de maior ocorrência em Prudentópolis, estando também em contrariedade em relação à correlação encontrada na análise estatística.

Conseqüentemente, pode-se considerar que o índice pluviométrico da região não foi um fator determinante no padrão de flutuação no número de focos registrados em Prudentópolis.

#### 4.2.6 Cascavel

Cascavel, o segundo município com o maior número de focos de raiva no período avaliado, situado no Planalto de Palmas/Guarapuava, tem declividade predominante menor do que 6%, com a presença de vales em formato de “U”, topos aplainados, e vertentes retilíneas e convexas

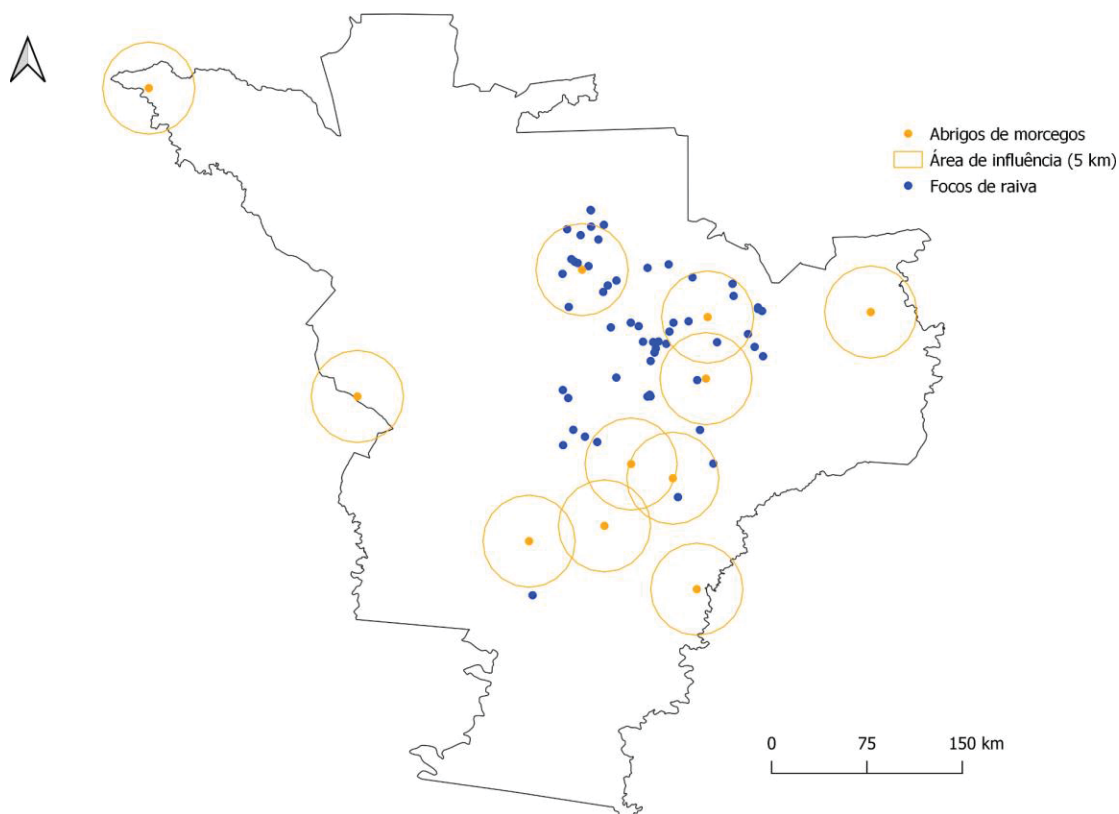
(MINEROPAR, 2006). Segundo Curcio e Debrino (2023), seu relevo é considerado suave. Há no município uma grande quantidade de rios, pois faz parte de três bacias hidrográficas, a bacia do Piquiri, do Iguaçu e do Paraná III (TOSIN, 2005). Dentre estes rios pode-se citar o rio Ivaí, Piquiri e Iguaçu. Segundo Martins et al. (2015), as regiões banhadas por estes rios são ocupadas por atividades de agricultura, matas e pasto, ou seja, com atividade agropecuária. Mialhe, Moschini e Piga (2022) postularam que a existência de leitos de rios, pode ser um contribuinte para a formação de abrigos de morcegos.

Há florestas de matas de araucárias e florestas da bacia do Rio Paraná e Rio Uruguai. Entretanto, tais vegetações encontram-se alteradas por atividades de agricultura e agropecuária (TOSIN, 2005). A presença de matas permanentes e a densidade de herbívoros são consideradas como fator de atração, aumentando a receptividade de uma região para a formação de abrigos (BRASIL, 2009). Apesar disso, em trabalho de Ferreira (2020) há relato do baixo poder preditivo para o fator “formações florestais” em relação à existência de abrigos de morcegos.

Existem somente 11 abrigos cadastrados no município, bem como são poucos os tipos de abrigos, sendo somente uma casa, uma caverna e nove furnas naturais. Tais valores podem ser justificados pela grande porção do território que possui fisiografia característica de áreas planas ou suavemente onduladas, apesar da presença de áreas com grande variação de declividade, como observado na região dos vales escavados nos derrames basálticos, que consistem em manifestações geológicas associadas à presença de bacias do município (TOSIN, 2005).

Como observado na Figura 11, aproximadamente 50% dos focos, com coordenadas disponíveis (26/54), pertencem às áreas de influência de abrigos, considerando um raio de 5 km. Se considerado um raio de 10 km, conforme Ferreira (2020), todos os focos de raiva, com coordenadas disponíveis, estariam inclusos nos raios de influência dos abrigos de morcegos.

FIGURA 11 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, no município de Cascavel/PR



FONTE: A autora (2024).

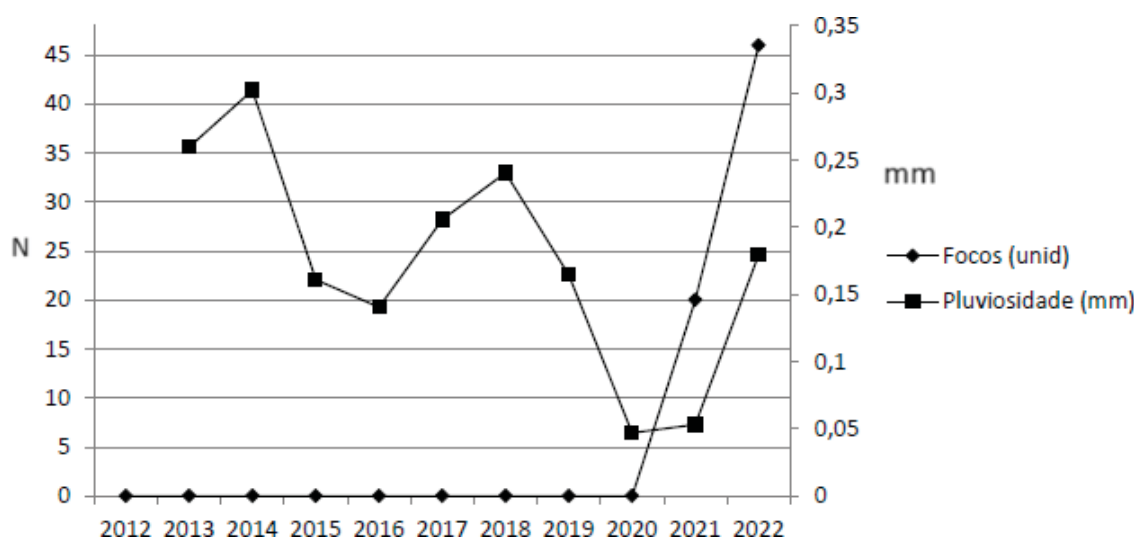
Observa-se portanto, que apesar do baixo número de abrigos existentes no município, quando em comparação com os demais municípios, os focos tendem a ocorrer na mesma região em que se concentram a maior parte dos abrigos.

O município tem 2.387 propriedades de bovinos e 401 propriedades criadoras de equinos. Tais estabelecimentos representam 0,99% e 0,70% das propriedades criadoras de bovinos e equinos no estado do Paraná.

O índice pluviométrico médio na região do município de Cascavel foi de 0,1753 mm/mês, com um índice médio mínimo de 0,0469 mm/mês em 2020, e máximo de 0,3020 mm/mês em 2014 (Figura 12). Houve correlação significativa, inversamente proporcional, entre o índice pluviométrico e o número de focos em todas as regionais, o que poderia explicar o aumento brusco no número de casos, que ocorreu nos últimos anos do período analisado. No

entanto, o registro de focos ocorreu de forma distribuída somente nos dois últimos anos do período avaliado, 2021 e 2022. Nos demais anos, não houve registros de focos de raiva no município.

FIGURA 12 - Distribuição dos focos de raiva dos herbívoros e o índice pluviométrico, de 2012 a 2022, no município de Cascavel/PR



FONTE: A autora (2024).

Quando analisada essa distribuição do número de focos em Cascavel, a cronologia dos eventos sugere que houve alteração em algum fator influenciador a partir de 2021.

Se for considerada a hipótese de que o número existente de abrigos, presença de propriedades criadoras de animais e índice pluviométrico tenham se mantido estáveis durante o período de ascendência no número de focos, outras justificativas devem ser investigadas.

Segundo Ferreira (2020), há associação entre a ocorrência de alterações ambientais próximas às propriedades rurais e a ocorrência de focos de raiva. A alteração das condições ambientais de uma determinada região pode promover o desequilíbrio ecológico de espécies nativas, dentre elas a espécie dos morcegos hematófagos *Desmodus rotundus*, levando a uma maior atividade dessa espécie, que, conseqüentemente, pode aumentar o potencial de transmissão da raiva para os herbívoros (FERREIRA, 2020).

A ocorrência de eventos de alteração ambiental, como construção de rodovias e usinas hidrelétricas, e mudanças no padrão de uso de solo da

pecuária para agricultura, por exemplo, são considerados fatores de vulnerabilidade, segundo o Manual de Controle e Prevenção da Raiva dos Herbívoros (2009).

No período entre 2021 e 2023, foram registradas a execução de várias obras rodoviárias na região do município de Cascavel. A obra do contorno oeste de Cascavel, de início em 2021 (PARANÁ PROJETOS, 2022), implementou a duplicação do contorno oeste, com a construção de 14,28 km de pavimento para a nova pista da rodovia 163. Houve ainda a pavimentação de trechos de acesso à cidade, e a ligação entre vias municipais e a referida rodovia.

A obra foi entregue para a utilização pela população em novembro de 2023 (SECRETARIA DE COMUNICAÇÃO SOCIAL, 2023), estando assim em execução durante todo o período analisado quando houve o aumento no número de focos.

Aconteceu também, a duplicação da rodovia 277, em trecho próximo ao município de Cascavel (PARANÁ PROJETOS, 2022). Com início em junho de 2021 e finalização em fevereiro de 2024, a obra consiste na duplicação do trecho que liga o km 574,4 ao km 580,2, incluindo a construção de dois viadutos (ITAIPU, 2024).

Em trabalho de Braga (2014) foi encontrada associação estatística ( $p < 0,001$ ) entre a incidência da raiva e a ocorrência de alterações ambientais, como a construção de rodovias e estradas, e alteração de tipo de atividade agrícola, em cada município do Brasil, no ano de 2010.

Na situação analisada no presente trabalho, as realizações das obras tiveram, dentre seus objetivos, facilitar o escoamento da produção agropecuária da região (ITAIPU, 2024), indicando assim, a presença de propriedades agropecuárias que poderiam ser afetadas por tais alterações ambientais, e por conseguinte, teriam maior vulnerabilidade para a ocorrência de focos de raiva dos herbívoros.

#### 4.2.7 Campos Gerais

Parte dos municípios com maior número de ocorrências (Palmeira, Ponta Grossa, Tibagi, Ipiranga, Castro e Arapoti) pertencem à região dos

Campos Gerais. Esta região é delimitada pela Serra Geral e pela formação geológica chamada de Escarpa Devoniana, caracteristicamente acidentada, marcada por cachoeiras, ruínas naturais e furnas (MELO; MORO; GUIMARÃES, 2007).

A região dos Campos Gerais engloba diversas formações rochosas, que pertencem à unidades de preservação ou não, como o Parque Estadual de Vila Velha, o Cânion Guartelá, as regiões de Cerrado e a Reserva Biológica das Araucárias. Esta última foi oficializada em 2006 e faz parte da Área de Proteção Ambiental da Escarpa Devoniana e contém remanescentes de Floresta Ombrófila Mista e Várzeas (MELO; MORO; GUIMARÃES, 2007; UNIDADES DE CONSERVAÇÃO NO BRASIL, 2023).

Segundo o Manual Técnico de Controle e Erradicação da Raiva em Herbívoros (2009), a declividade acentuada e porcentagem de áreas de mata permanente de uma região, podem propiciar a formação de abrigos para morcegos hematófagos e aumentar o nível de receptividade de uma certa localidade à doença, corroborando com o alto número de registros de focos observados no presente trabalho.

Segundo Melo, Moro e Guimarães (2007), a barreira natural formada pela Escarpa Devoniana associada às formações rochosas, originam ambientes em forma de abrigos naturais, com a presença de “tetos”, que resultam em inúmeros sítios arqueológicos. Além disso, há também a presença de vales de rios na região. Esta última característica, foi descrita por Mialhe, Moschini e Piga (2022) como predominante na distribuição de abrigos no município de São Pedro, em São Paulo, sendo destacado pelos autores a possível importância de tal variável para a existência dos abrigos.

Em trabalho de Ferreira (2020), a alta declividade foi atestada como um preditor da presença de cavernas e abrigos para morcegos. No entanto, no presente trabalho, parte dos municípios dos Campos Gerais encontram-se no Segundo Planalto Paranaense, caracterizado por declividade predominante menor do que 12%, presença de vertentes retilíneas e côncavas, bem como apresenta vales em formato de “U”. Adicionalmente, apesar da alta declividade constar na literatura como fator influenciador para a existência de abrigos (BRASIL, 2009), os resultados do presente trabalho corroboram o descrito no estudo de Mialhe, Moschini e Piga (2022), no qual foram observados que, 62%

dos abrigos de *Desmodus rotundus* encontravam-se em regiões de declividade menor do que 10%, com pastagens, próximos à áreas de relevo escarpado com a presença de vegetação nativa e localizados a uma distância inferior a 3 km de corpos d'água.

Portanto, conforme analisado no presente estudo, as características da região com as maiores ocorrências, contém características que podem torná-la fortemente propícia à ocupação por morcegos, pelas condições ambientais favoráveis.

No entanto, em trabalho de Braga (2014) não foi encontrada correlação entre características ambientais como, remanescentes florestais e declividade acentuada, e o número de focos registrados em 27 estados do Brasil no ano de 2010. Além disso, Ferreira (2020) demonstrou que foi observado baixo poder influenciador da presença de formações florestais na predição da existência de abrigos. Porém, partindo da hipótese de que as características como declividade e a existência de matas permanentes não sejam fatores de impacto na receptividade de uma localidade, deve-se considerar ainda, que a região dos Campos Gerais é composta por municípios marcadamente agropecuários (PARANÁ, 2023), com inúmeras propriedades de criações de animais, conforme observado nos dados descritos a seguir.

Estavam cadastrados na base de dados da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná, no ano de 2023, 5.672 propriedades de bovinos na região dos Campos Gerais, o que representa 2,36% do total das propriedades do estado. As propriedades com equinos existentes somam 2.095, configurando como 3,66% do total registrado.

Segundo a Pesquisa da Pecuária Municipal do IBGE de 2022, na região dos Campos Gerais, classificada como o centro oriental paranaense, existem 421.318 bovinos, 15.233 equinos, 975.317 suínos, 2.270 caprinos e 61.563 ovinos. Portanto, a região que possui apenas 11.761,41 km<sup>2</sup> de extensão (MELO; MORO; GUIMARÃES, 2007), detém 8,97% dos animais dessas espécies no estado, com uma densidade animal de 125,94 herbívoros/km<sup>2</sup>. Segundo a metodologia de Ferreira (2020), a região dos Campos Gerais poderia ser considerada como de alta densidade herbívora, indicador esse que possui elevado poder de predição da ocorrência de ataques de morcegos *Desmodus rotundus*, apesar de não configurar como preditor da ocorrência dos

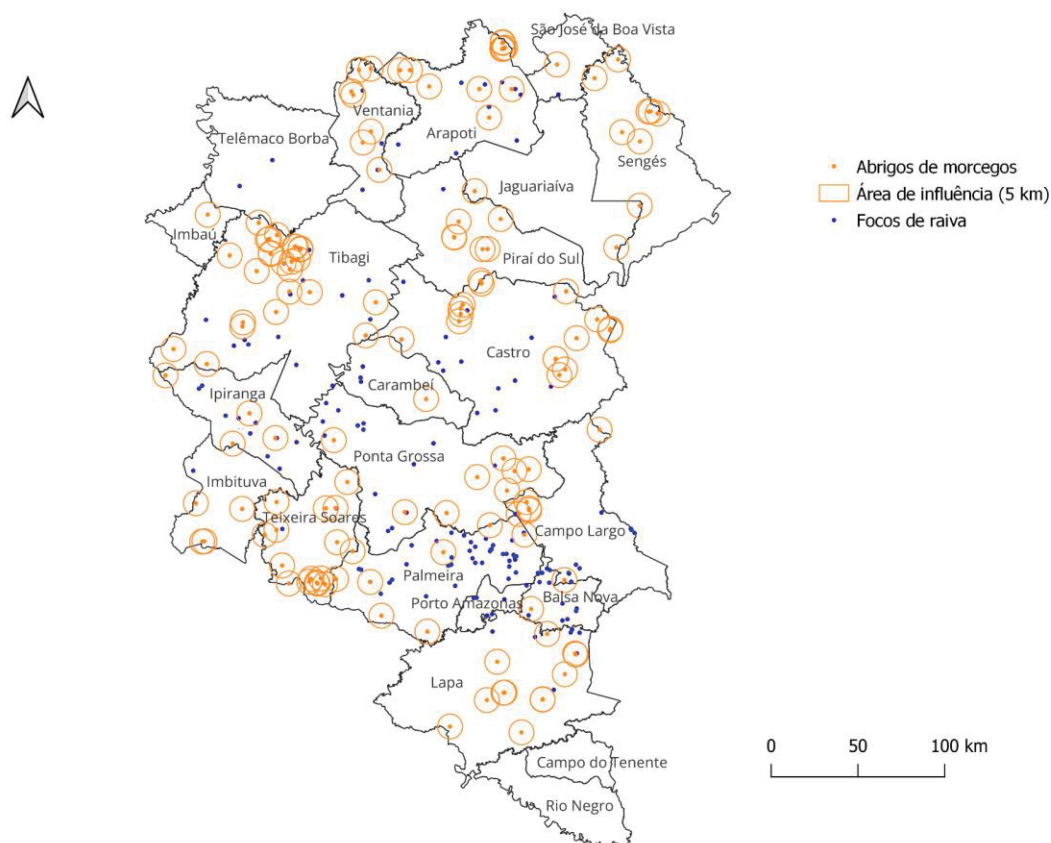


focos propriamente ditos.

A quantidade de abrigos também é forte fator de predição da ocorrência de focos, conforme descrito por Ferreira (2020) e Braga (2014). Ferreira (2020) apontou que regiões sob a área de influência de abrigos de *Desmodus rotundus* podem apresentar chances seis vezes maiores de ocorrência de focos, quando comparado à regiões que não estão sob tal influência.

Na região dos Campos Gerais existem 71 abrigos de morcegos hematófagos e não hematófagos, sendo que em todos os municípios há pelo menos um deles. Dentre estes, Tibagi é o município com o maior número de abrigos, com 25 cadastrados, seguido por Castro com 15 e Arapoti com 12 abrigos (Figura 13).

FIGURA 13 - Distribuição de focos de raiva dos herbívoros (2012 a 2022) e abrigos de morcegos, nos municípios dos Campos Gerais



FONTE: A autora (2024).

No entanto, observa-se que dentre os focos de raiva da região, com as coordenadas disponíveis (164/225), apenas 19 (11%) destes encontram-se sob a área de influência de um abrigo (5 km) cadastrado. Ferreira (2020) observou

valor moderado, de 40% das propriedades com focos estando sob a área de influência de um abrigo, ao considerar um raio de influência de 10 km, o que poderia abranger um maior número de propriedades para um mesmo abrigo.

Tais resultados apontam para uma possível defasagem entre o número de abrigos cadastrados e a sua real distribuição, ou ainda, pode indicar uma baixa correlação entre a presença da área de influência de abrigos da região sobre a ocorrência de casos. Os resultados observados contrariam os descritos por Dias et al. (2011), trabalho no qual o raio de 5 km foi a menor área concentradora do maior número de relatos de mordeduras de morcegos na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, no estado de São Paulo.

Sobre as características dos abrigos, em concordância com os resultados encontrados por Dias et al. (2011), onde, dos abrigos de morcegos analisados na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, 68,8% eram abrigos naturais, No presente trabalho, 71,83% dos abrigos monitorados nos Campos Gerais são abrigos naturais, com predominância geral de grutas (33), bueiros (17) e cavernas (12). Todos possuem a presença de morcegos hematófagos e não hematófagos em seus abrigos, com uma população total estimada de 771 morcegos. Tais proporções diferem dos resultados descritos por Mialhe, Moschini e Piga (2022), os quais constataram que 75% dos abrigos analisados, no município de São Pedro/SP, eram artificiais. A região estudada no citado estudo apresenta algumas semelhanças quando em comparação com a região dos Campos Gerais, como a presença de vales e cobertura formada por floresta nativa, além de pecuária, grandes culturas e pequenas lavouras de subsistência (Mialhe, Moschini; Piga, 2022).

Outro fator, citado na literatura como importante variável na disseminação da raiva dos herbívoros é a movimentação de animais (PEIXOTO et al., 2014). Esses autores isolaram genes relacionados a casos de raiva em herbívoros e em pessoas dos estados do Pará e do Maranhão (SATO et al., 2006; CASTILHO et al., 2010), evidenciando uma possível transmissão devido à proximidade entre as duas regiões, permitindo a ocorrência de movimentos migratórios de pessoas e animais. Na região dos Campos Gerais, estão distribuídas numerosas propriedades rurais, que facilmente podem realizar a comercialização de animais entre si. Portanto, a movimentação de animais é um fator a ser estudado de maneira mais aprofundada a fim de averiguar seu

impacto na distribuição da doença.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coleta e análise de dados sobre as investigações de síndrome neurológica no estado do Paraná, na série histórica de 2012 a 2022, permitiu a identificação de municípios e regiões do com características semelhantes, como nos Campos Gerais, e que concentravam as maiores incidências de focos de raiva dos herbívoros.

Foi possível atestar a influência de aspectos ambientais como a presença de formações rochosas, relevo acidentado e a presença de atividades agropecuárias, configurando como fatores fortemente compartilhados entre os municípios com maiores ocorrências.

A localização dos abrigos de morcegos se apresentou de forma ubíqua em todos os municípios com as maiores concentrações de focos, corroborando com as características ambientais propícias das regiões à formação de abrigos.

Outros fatores como estação do ano, mês do ano, índice pluviométrico, presença de determinada espécie animal e região do estado apresentaram influência, apesar da tendência estagnada do número de casos ao longo dos anos.

Observou-se que a qualidade dos dados coletados durante as investigações afeta diretamente no resultado da análise epidemiológica da doença. O registro e a gestão de informações devem ser considerados parte fundamental para o sucesso das estratégias de prevenção e controle de doenças. O registro de outros aspectos como o índice vacinal dos herbívoros, registros de mordeduras e o uso de pasta vampiricida poderiam agregar profundidade a posteriores investigações sobre o assunto.

Tais resultados podem ser utilizados como base teórica para o direcionamento de esforços das atividades de defesa agropecuária, como campanhas de incentivo à vacinação e vigilância à mordeduras, à determinadas regiões do estado, como em Prudentópolis, Cascavel e Campos Gerais, em determinadas épocas do ano, como no outono e inverno, com caráter preventivo, para um resultado mais efetivo na diminuição da prevalência da raiva dos herbívoros no Paraná.

Uma vez que a raiva dos herbívoros é uma doença prevenível por meio da vacinação dos suscetíveis deve-se fazer um esforço no intuito da

implementação da cultura da vacinação dentre os participantes da cadeia produtiva, principalmente considerando o risco à saúde pública e impactos econômicos da ocorrência da doença.

## REFERÊNCIAS

ABRASCO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA). **História e Memória**. 2024. Disponível em: <https://abrasco.org.br/sobre-a-abrasco/historia-e-memoria/>. Acesso em: 25 jan. 2024

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná). **Relatório anual 2020 Gerência de Saúde Animal**. 2020. Disponível em: [https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos\\_restritos/files/documento/2021-04/relatorio\\_anual\\_2020\\_gerencia\\_de\\_saude\\_animal-mesclado.pdf](https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2021-04/relatorio_anual_2020_gerencia_de_saude_animal-mesclado.pdf). Acesso em: 25 jan. 2024.

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná). **Relatório anual 2021 Gerência de Saúde Animal**. 2021. Disponível em: [https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos\\_restritos/files/documento/2022-04/relatorioanual2022\\_vf.pdf](https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2022-04/relatorioanual2022_vf.pdf). Acesso em: 25 jan. 2024.

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná). **Procedimento Operacional Padrão (POP) para atendimento de focos de raiva**. Curitiba, Paraná, 2022.

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná) **Relatório anual 2022 - Gerência de Saúde Animal**. 2022. Disponível em: [https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos\\_restritos/files/documento/2023-03/relatorio\\_anual\\_gsa\\_2022\\_completo\\_1.pdf](https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2023-03/relatorio_anual_gsa_2022_completo_1.pdf). Acesso em: 25 jan. 2024.

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná). **A Adapar**. 2024a. Disponível em: <https://adapar.pr.gov.br/Pagina/Adapar#:~:text=Em%20de%20dezembro%20d,do%20Abastecimento%20do%20Paran%C3%A1%20%E2%80%93%20SEA B>. Acesso em: 05 jan. 2024.

ADAPAR (Agência de Defesa Agropecuária do Paraná). **Raiva dos Herbívoros - Programa de Profilaxia e Controle**. 2024b. Disponível em: <https://www.adapar.pr.gov.br/Pagina/Raiva-dos-Herbivoros-Programa-de-Profilaxia-e-Controle>. Acesso em: 05 jan. 2024.

AGRICULTURA E ABASTECIMENTO. **Laboratório do Estado é pioneiro no uso de técnica molecular no diagnóstico da raiva**. 2021. Disponível em: <https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Laboratorio-do-Estado-e-pioneiro-no-uso-de-tecnic-a-molecular-no-diagnostico-da-raiva>. Acesso em: 15 jan. 2024.

ALMEIDA FILHO, N. Bases históricas da Epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v.2, n.3, p.304-311, Rio de Janeiro, jul.1986. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S0102-311X1986000300004>. Acesso em: 24 jan. 2024.

ALMEIDA, G. L. **Análise filogenética de amostras de vírus da raiva de herbívoros no Rio Grande do Sul (2012-2017)** e validação de um teste de RT-PCR em tempo real para diagnóstico. 99 p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, 2020.

ÁLVAREZ, L. M. M.; SÁENZ, J. R.; BUITRAGO, J. D. R. Analysis of a program for the prevention and control of wild rabies and its role in the number of cattle outbreaks during years 2001 to 2011. **Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**, vol. 9, n. 2, p. 203-217, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1900-96072014000200006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-96072014000200006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 01 set 2023.

BRAGA, G. B. **Modelo preditivo do risco de ocorrência da raiva em bovinos no Brasil**. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/T.10.2014.tde-07012015-140605>. Acesso em: 05 jan. 2024.

BRASIL. Lei nº 5.197, de 3 de Janeiro de 1967. Dispõe sobre a proteção à fauna e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 146,05 de jan. 1967. p. 177.

BRASIL. Lei nº 9.605, de 12 de Fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 177, 13 de fev. 1998.

BRASIL (Ministério da Saúde). **Curso Básico de Vigilância Epidemiológica**. 1ª ed. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 2001.

BRASIL. Instrução Normativa nº 5, de 1 de março de 2002. Normas Técnicas para o controle da raiva dos herbívoros domésticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1 mar. 2002.

BRASIL. Portaria SDA/MAPA nº 168, de 27 de setembro de 2005. Aprova o MANUAL TÉCNICO PARA O CONTROLE DA RAIVA DOS HERBÍVOROS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 set. 2005.

BRASIL. Instrução Normativa nº 141, de 19 de dezembro de 2006. **Diário Oficial da União**, DF, n. 000139, 20 de dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da raiva dos herbívoros** (Manual Técnico para o Controle da Raiva dos Herbívoros). 2 ed. Brasília: Mapa/ACS, 2009.

BRASIL. Instrução Normativa nº 8, de 12 de abril de 2012. Define os critérios para o diagnóstico de raiva, por meio do Teste de Imunofluorescência Direta (TIFD) e da Prova Biológica em camundongos (PB), a serem adotados pelos laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários do Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária, em atendimento ao Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 abr. 2012. Seção 1.

BRASIL. Instrução Normativa nº 50, de 24 de Setembro de 2013. Altera a lista de doenças passíveis da aplicação de medidas de defesa sanitária animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 de set. 2013, seção 1.

BRASIL (Ministério da Agricultura e da Pecuária). **Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/raiva-dos-herbivoros-e-eeb/programa-nacional-de-controle-da-raiva-dos-herbivoros>. Acesso em: 05 jan. 2024.

BRASIL (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde). **Guia de Vigilância em Saúde**. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL (Ministério da Agricultura e da Pecuária). **Raiva**. 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/raiva-dos-herbivoros-e-eeb/raiva#:~:text=A%20transmiss%C3%A3o%20envolve%20quatro%20ciclos,envolve%20bovinos%2C%20bubalinos%20e%20equinos>. Acesso em: 26 jan. 2024.

BRASIL (Ministério da Saúde). **Raiva Humana**, 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/raiva-humana>. Acesso em: 26 jan. 2024.

BRIGGS, D. J. Rhabdoviridae. In: McVEY, D. S.; KENNEDY, M.; CHENGAPPA, M. M. **Microbiologia veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 664-675.

CARNEIRO, V. Transmission of rabies by bats in latin america. **Bulletin of the World Health Organ**, vol. 10, n. 5, p. 775-780, 1954. PMID: 13182599; PMCID: PMC2542176. Acesso em: 10 set 2023.



CARVALHO, J. M. **Os bestializados: o Rio de Janeiro e a República que não foi**. São Paulo: Companhia das letras, 1ª ed, p. 91-139, 1939.

CASTILHO, J. G.; CARNIELI, J. P.; DURYMANOVA, E. A.; FAHL, W. O.; OLIVEIRA, R. N.; MACEDO, C. I.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; MANTILLA, A.; CARRIERI, M. L.; KOTAIT, I. Human rabies transmitted by vampire bats: antigenic and genetic characterization of rabies virus isolates from the Amazon region (Brazil and Ecuador). **Virus Research**, v.153, n.1, p.100-105, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170210002376>>. Acesso em: 05 jan. 2024.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **Rabies**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/rabies/index.html>. Acesso em: 26 jan. 2024.

FIGUEIRÔA, S. F. M. Ciência e medicina fora da Corte: a Escola Tropicalista Baiana. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v.9, n.3, dez. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702002000300014>. Acesso em: 25 jan. 2024.

CURCIO, G. R.; DEBRINO, M. **Latossolo vermelho do subplanalto Cascavel – características e potencial de uso**. Programa Nacional de Solos - Pronasolos Paraná, 2023. Disponível em: [https://www.agricultura.pr.gov.br/PronasolosPR/Pagina/LATOSSOLO-VERMELHO-D O-SUBPLANALTO-CASCAVEL-caracteristicas-e-potencial-de-uso](https://www.agricultura.pr.gov.br/PronasolosPR/Pagina/LATOSSOLO-VERMELHO-D-O-SUBPLANALTO-CASCAVEL-caracteristicas-e-potencial-de-uso). Acesso em: 05 jan. 2024.

DAVIS, P. L.; BOURHY, H.; HOLMES, E. C. The evolutionary history and dynamics of bat rabies virus. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 6, n.6, p. 464-473, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2006.02.007>. Acesso em: 26 set 2023.

DEFESA AGROPECUÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros (PECRH)**. 2024. Disponível em: <https://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/www/programas/printsend.php?action=print&cod=39>. Acesso em: 05 jan. 2024.

DIAS, R. A.; NOGUEIRA FILHO, V. S.; GOULART, C. S.; TELLES, I. C. O.; MARQUES, G. H. F.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J. S. Modelo de risco para circulação do vírus da raiva em herbívoros no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana Salud Pública**, v.30, n.4, p.370–376, 2011. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9510>. Acesso em: 26 jan. 2024.

DIETZSCHOLD, B.; SCHNELL, M.; KOPROWSKI, H. Pathogenesis of Rabies. *In: The World of Rhabdoviruses*. New York: Springer, 2005. p.45-56.

DOGNANI, R.; PIERRE, E. J.; SILVA, M. C.; PATRÍCIO, M. A. C.; COSTA, S. C.; PRADO, J. R.; LISBÔA, J. A. N. Epidemiologia descritiva da raiva dos herbívoros notificados no estado do Paraná entre 1977 e 2012. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.36, n.12, p. 1145-1154, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016001200001>. Acesso em: 01 maio 2023.

ESCOBAR L. E. A.; PETERSON, A. T., FAVI, M.; YUNG, V.; MEDINA-VOGEL, G.

Bat-borne rabies in Latin America. **Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 57, n.1, p. 63-72, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000100009>. Acesso em: 20 set 2023.

FARAHTAJ, F.; ALIZADEH, L.; GHOLAMI, A.; TAHAMTAN, A.; SHIRIAN, S.; FAZELI, M.; NEJAD, A. S. M.; GORJI, A.; NIKNAM, H. M.; GHAEMI, A. Natural Infection with Rabies Virus: A Histopathological and Immunohistochemical Study of Human Brains. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v.10, n.1, p.6-11, fev. 2019. Disponível em: doi: 10.24171/j.phrp.2019.10.1.03. Acesso em: 17 jan. 2024.

FARIA, D. M. **Uso de recursos alimentares por morcegos filostomídeos fitófagos na reserva de Santa Genebra, Campinas, São Paulo**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Campinas, 1996.

FERREIRA, J. M. **Modelo preditivo de difusão espacial e risco de transmissão da raiva aos herbívoros**. Dissertação (Mestrado em sanidade animal e saúde pública nos trópicos) - Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal do Tocantins. Araguaína, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11612/2210>. Acesso em: 05 jan. 2024.

FINE, P.; VICTORA, C.; ROTHMAN, K. J.; MOORE, P. S.; CHANG, Y.; CURTIS, V.; HEYMANN, D. L.; SLUTKIN, G.; MAY, R. M.; PATEL, V.; ROBERTS, I.; WORTLEY, R.; TORGERSON, C.; DEATON, A. John Snow's legacy: epidemiology without borders. **The Lancet**, v.381, n.9874, p.1302-1311, abr. 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60771-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60771-0). Acesso em: 25 jan. 2024.

FIORAVANTI, C. As ideias de Pasteur em no dia a dia. **Pesquisa FAPESP – Memória**, ed. 322, dez. 2022. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/as-ideias-de-pasteur-em-nosso-dia-a-dia/>. Acesso em: 01 out. 2023.

FISCHER, W. J. Thomas Sydenham, the english hippocrates. **The Canadian Medical Association Journal**, v.3, n.11, p.931-946, nov. 1913.

FOUCAULT, M. **O nascimento da clínica**. Rio de Janeiro:Forense-Universitária, 1ª ed., 129 p., 1977.

FU, Z. F. Rabies and rabies-research: past, present and future. **Vaccine**, vol. 15, p. S20-S24, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(96\)00312-X](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(96)00312-X). Acesso em: 13 set 2023.

GOMES, M. N.; UIEDA, W.; ROSÁRIO, M.; LATORRE, D. O. Influência do sexo de indivíduos da mesma colônia no controle químico das populações do morcego hematófago *Desmodus rotundus* (Phyllostomidae) no Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.1, p. 38-43. jan./mar. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2006000100008>. Acesso em: 05 jan. 2024.

GOVERNO DO TOCANTINS. **Tocantins reduz em 66% os focos de raiva dos herbívoros e retira 13 municípios da obrigatoriedade da vacinação**. 2019. Agência de Defesa Agropecuária. Disponível em: [https://www.google.com/url?q=https://www.to.gov.br/adapec/noticias/tocantins-reduz-em-66-os-focos-de-raiva-dos-herbivoros-e-retira-13-municipios-da-obrigatoriedade-davacinacao/1vgdz4fopk7u&sa=D&source=docs&ust=1707999972202689&usg=AOv Vaw2fF5ve2\\_P6Mg8HiGIR6JzD](https://www.google.com/url?q=https://www.to.gov.br/adapec/noticias/tocantins-reduz-em-66-os-focos-de-raiva-dos-herbivoros-e-retira-13-municipios-da-obrigatoriedade-davacinacao/1vgdz4fopk7u&sa=D&source=docs&ust=1707999972202689&usg=AOv Vaw2fF5ve2_P6Mg8HiGIR6JzD). Acesso em: 05 jan. 2024.

GREENWOOD, M.; HILL, A. B.; TOPLEY, W. W. C.; WILSON, J. Experimental Epidemiology. **British Medical Journal**, v. 1, n.3935, p. 1165-1166, jun. 1936. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2458838/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

HADAD FILHO, Á. Pierre-Charles-Alexandre Louis e o método numérico em medicina. In: O'LERY, M. M.; FEDERICO, L.; ARIZA, Y. (Eds.). **Filosofía e Historia de la Ciencia en el Cono Sur - Selección de Trabajos del XI Encuentro**. São Carlos:Asociación de Filosofía e Historia de la Ciencia del Cono Sur, p. 407-416, mar. 2020.

HEIDEMAN, P. D. Environmental Regulation of Reproduction. In: Crichton, E. G.; Krutzsch, P. H. **The Reproductive Biology of Bats**. Elsevier, 2000. p. 469-499. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780121956707/reproductive-biology-of-bats#book-info>. Acesso em: 05 jan. 2024.

HILL, A. B. The environment and Disease: Association or Causation.

**Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v.58, n.5, p.295-300, maio 1965. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

HOCHMAN, G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.2, p.375-386, fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000200002>. Acesso em: 25 jan. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa da Pecuária Municipal**. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html>. Acesso em: 05 jan. 2024.

ICTV. **Taxon Details Species: Lyssavirus rabies 2022**. Disponível em: [https://ictv.global/taxonomy/taxondetailstaxnode\\_id=202201733&taxon\\_name=Lyssa\\_virus%20rabies](https://ictv.global/taxonomy/taxondetailstaxnode_id=202201733&taxon_name=Lyssa_virus%20rabies). Acesso em: 14 jan 2024.

ITAIPU. **Itaipu entrega trecho de duplicação da br-277, em Cascavel, no Paraná**. Sala de Imprensa, 2024. Disponível em: <https://www.itaipu.gov.br/sala-de-imprensa/noticia/itaipu-entrega-trecho-de-duplicacao-o-da-br-277-em-cascavel-no-parana>. Acesso em: 05 jan. 2024.

KANITZ, F. A.; KOWALSKI, A. P.; BATISTA, H. B. C. R.; JUNIOR, P. C.; OLIVEIRA, R. N.; WEIBLEN, R.; FLORES, E. F. Epidemiologia molecular de surto de raiva bovina na região central do Rio Grande do Sul, 2012. **Ciência Rural**, v.44, n.5, p.834-840, Santa Maria, maio 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782014000500012>. Acesso em: 25 jan. 2024.

KELLY, R. M.; STRICK, P. L. Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system. **Journal of Neuroscience Methods**, v.103, n.1, p.63-71, nov. 2000. Disponível em: DOI: 10.1016/s0165-0270(00)00296-x. Acesso em: 17 jan. 2024.

KHAYLI, M.; LHOR, Y.; BENGOUIMI, M.; ZRO, K.; EL HARRAK, M.; BAKKOURI, A.; AKRIM, M.; YAAGOUBI, R.; EL BERBRI, I.; KICHOU, F.; BERRADA, J.; BOUSLIKHANE, M. Using geostatistics to better understand the epidemiology of animal rabies in Morocco: what is the contribution of the predictive value? **Heliyon**, v.7, n.1, p. e06019, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06019>. Acesso em: 01 out 2023.

KNEGT L, V.; RENOINER, E. I. M.; ARAÚJO, W. N.; WADA, M. Y.; ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, H. J.; LÍRIO, M. G.; RIOS, J. M. T.; HATCH, D. L. Prevalence study on vampire-bat (*Desmodus rotundus*) bites in a rural population following an outbreak of rabies-related deaths-Maranhão State, Brazil, 2005. In: RITA XVII, 2006, Brasília. **Anais da XVII Conferência Internacional de Raiva nas Américas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 15-20.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. **Raiva – Aspectos gerais e clínica**. Número 8. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009. Disponível em: [https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual\\_08.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_08.pdf). Acesso em: 10 set 2023.

KUZMINA, N. A.; KUZMIN, I. V.; ELLISON, J. A.; TAYLOR, S. T.; BERGMAN, D. L.; DEW, B.; RUPPRECHT, C. E. A reassessment of the evolutionary timescale of bat rabies viruses based upon glycoprotein gene sequences. **Virus Genes**, v. 47, p. 305-310, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11262-013-0952-9>. Acesso em: 22 out 2023.

LAFON, M. Rabies virus receptors. **Journal of NeuroVirology**, v.11,n.1, p. 82-87, fev 2005. Disponível em: doi: 10.1080/13550280590900427. Acesso em: 16 jan. 2024.

LANGEVIN, C.; JAARO, H.; BRESSANELLI, S.; FAINZILBER, M.; TUFFEREAU, C. Rabies Virus Glycoprotein (RVG) Is a Trimeric Ligand for the N-terminal Cysteine-rich Domain of the Mammalian p75 Neurotrophin Receptor\*. **The Journal of Biological Chemistry**, v.277, n.40, p.37655-37662, ago. 2002. Disponível em: DOI: 10.1074/jbc.M201374200. Acesso em: 16 jan. 2024.

LANGOHR, I. M.; IRIGOYEN, L. F.; LEMOS, R. A. A.; BARROS, C. S. L. Aspectos epidemiológicos, clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.1, p.125-131, jan. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000100020>. Acesso em: 18 jan. 2024.

LIMA, E. F.; RIET-CORREA, F.; CASTRO, R. S.; GOMES, A. A. B.; LIMA, F. S. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** [online], v. 25, n.4, pp. 250-264, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2005000400011>>. Acesso em: 05 jan. 2024.

LINHART, S. B.; CRESPO, R. F.; MITCHELL, G. C. Control de murcielagos vampiros por medio de un anticoagulante. **Boletín de la oficina sanitaria panamericana**, v.73, n.2, ago. 1972. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10926/v73n2p100.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 05 jan. 2024.

LOUIS, P. **Recherches anatomico-pathologiques sur la phthisie**. Paris: Chez Gabon et Compagnie, p.34-49, 1825. Disponível em: <https://archive.org/details/recherchesanato01louigoog/page/n9/mode/2up>. Acesso em: 24 jan. 2024.

LUÍS, T. M. B. **Papel da Glicoproteína G do vírus da Raiva na Indução de Apoptose**. 47 p. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Aplicada) - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P., Departamento de Biologia

Vegetal, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Procedimentos para vigilância de doenças nervosas em ruminantes a campo - raiva e encefalopatias espongiformes transmissíveis - EET**. 1ª ed. Brasília: Secretaria de Defesa Agropecuária, [2019?].

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **e-SISBRAVET - Manual do Usuário**. 1ª ed. Brasília: Secretaria de Defesa Agropecuária, 2021. Disponível em: <https://sistemasweb.agricultura.gov.br/pages/manual-sisbravet-20-01-2022.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2024.

MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SALLIS, E. S. V.; GRECCO, F. B.; RAFFI, M. B.; SOARES, M. P.; SCHILD, A. L. Raiva em bovinos na Região Sul do Rio Grande do Sul: epidemiologia e diagnóstico imuno-histoquímico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.4, p.331-335, abr. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011000400010>. Acesso em: 18 jan. 2024.

MARTINS, V. M.; DANZER, M.; CUNHA, J. E.; ROCHA, A. S.; HAYAKAWA, E. H.; SILVA, B. A. Relação solo-relevo no Planalto de Cascavel-PR. In: XXXV Congresso Brasileiro de Ciência do Solo, 2015, Natal/RN. **Anais...** Natal: Sociedade Brasileira de Ciência do Solo, 2015, online. Disponível em: <https://www.eventosolos.org.br/cbcs2015/anais/index.html>. Acesso em : 05 jan. 2024.

MATTA, G. C. A.; NOCITI, D. I. P.; CARVALHO, A. A. B.; NOCITI, R. P.; SAMARA, S. I. Caracterização epidemiológica da raiva bovina no estado de Mato Grosso, Brasil, no período de 1996 a 2006. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.77, n.4, p.601-607, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1808-1657v77p6012010>. Acesso em: 05 jan. 2024.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**, 2ª ed, São Paulo: Atheneu, 2009.

MELO, M. S.; MORO, R. S.; GUIMARÃES, G. B. Os campos gerais do Paraná. In: MELO, M. S.; MORO, R. S.; GUIMARÃES, G. B. **Patrimônio Natural dos Campos Gerais do Paraná**. Editora UEPG, p. 17-21, 2007. Disponível em: [https://ri.uepg.br/riuepg/bitstream/handle/123456789/445/CAPITULO1\\_CamposGeraisParana.pdf?sequence=2](https://ri.uepg.br/riuepg/bitstream/handle/123456789/445/CAPITULO1_CamposGeraisParana.pdf?sequence=2). Acesso em: 05 jan. 2024.

MELLO, M. A. R. Temporal variation in the organization of a Neotropical assemblage of leaf-nosed bats (*Chiroptera: Phyllostomidae*). **Acta Oecologica**, v. 35, n. 2, p. 280-286, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actao.2008.11.008>. Acesso em: 05 jan. 2024.

MESKE, M.; FANELLI, A.; ROCHA, F.; AWADA, L.; SOTO, P. C.; MAPITSE, N.; TIZZANI, P. Evolution of rabies in south america and inter-species dynamics

(2009–2018). **Tropical Medicine and Infectious Disease**, Basel/Suíça, v. 6, n.98, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6020098>. Acesso em: 05 out 2023.

MIALHE, P, J.; MOSCHINI, L. E. Análise de fatores de receptividade e vulnerabilidade na elaboração de modelo de risco de ataques de morcegos hematófagos a bovinos no município de São Pedro-SP. **Archives of Veterinary Science**, v.23, n.2. p.72-83, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v23i2.52298>. Acesso em: 25 jan. 2024.

MIALHE; P. J.; MOSCHINI, L. E.; PIGA, F. G. Análise quantitativa da receptividade a presença de abrigos de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* no Município de São Pedro-SP. **Veterinária e Zootecnia**, v.29, p.001-015, 2022. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/686/404>. Acesso em: 05 jan. 2024.

MILLER, S. Parte IV - Virologia. *In*: RIEDEL, S.; MORSE, S. A.; MIETZNER, T. A.; MILLER, S. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2022. p. 622-629.

MINEROPAR. **Minerais do Paraná - Atlas geomorfológico do Estado do Paraná**, Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Raiva**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva#:~:text=O>. Acesso em 04 out 2023.

NAGY, G. **On cases of wolfish rage experienced by Greek heroes**, 2019. Disponível em: <https://classical-inquiries.chs.harvard.edu/on-cases-of-wolfish-rage-experienced-by-greek-heroes/>. Acesso em: 10 set 2023.

NEVES, S. A. **Sazonalidade e ciclicidade da raiva em herbívoros domésticos no estado de mato grosso do sul, 1998 a 2006**. 84 p. Dissertação (Mestrado em ciência animal) - Programa Mestrado em Ciência Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, 2008.

OPS PANAFETOSA. **SIRVERA - Sistema de Información regional para la vigilancia epidemiológica de la rabia**, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa y Salud Pública Veterinaria, 2023. Disponível em: <https://sirvera.panaftosa.org.br/>. Acesso em: 01 set 2023.

ORTIZ-NAVEDA, N. R.; GUAMÁN-RIVERA, S. A.; GONZÁLEZ-MARCILLO, R. L.; GUERRERO-PINCAI, A. E. Descriptive cross-sectional study on major bovine diseases and associated risk factors in north-eastern Ecuadorian Amazon. **Brazilian Journal of Biology**, v.83, n.e269508, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.269508>. Acesso em: 25 jan. 2024.

PARANÁ. Lei nº 17.026, de 20 de Dezembro de 2011. Cria a Agência de Defesa Agropecuária do Paraná - ADAPAR. **Diário Oficial do Estado do Paraná**, Curitiba, PR, n. 8613, 20 de dez. 2011.

PARANÁ PROJETOS. **Relatório Agenda Show Rural 2022 em Cascavel**. Paraná – Governo do Estado, 2022. Disponível em: [https://www.paranaprojetos.pr.gov.br/sites/paranaprojetos/arquivos\\_restritos/files/documento/2022-03/fsd\\_005\\_deyvitt\\_cascavel.pdf](https://www.paranaprojetos.pr.gov.br/sites/paranaprojetos/arquivos_restritos/files/documento/2022-03/fsd_005_deyvitt_cascavel.pdf). Acesso em: 05 jan. 2024.

PARANÁ. **Paraná 2040: Rotas Estratégica de CT&I: Ecosistema Regional de Ciência, Tecnologia e Inovação Campos Gerais**. Curitiba:SENAI/PR, 2023. Disponível em: <https://www.iaraucaria.pr.gov.br/wp-content/uploads/2023/06/Book-Campos-Gerais-V3.2.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2024.

PEDROSO, P. M. O.; COLODEL, E. M.; GOMES, D. C.; VARASCHIN, M. S.; JÚNIOR, P. S. B.; BARBOSA, J. D.; TOKARNIA, C. H.; DRIEMEIER, D. Aspectos clínico-patológicos e imuno-histoquímicos de equídeos infectados pelo vírus da raiva. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.11, p.909-614, nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010001100002>. Acesso em: 18 jan. 2024.

PEIXOTO, H. C.; GARCIA, A. I. E.; SILVA, S. O. S.; RAMOS, O. S.; SILVA, L. P.; BRANDÃO, P. E.; RICHTZENHAIN, L. J. Molecular epidemiology of rabies virus isolated of herbivores from Brazilian Amazon. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.51, n.2, p.122-130, 2014. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/64516>. Acesso em: 05 jan. 2024.

PÓVOAS, D. R.; CHAVES, N. P.; BEZERRA, D. C.; ALMEIDA, V. M.; SARAIVA, L. Q. Raiva em herbívoros no estado do Maranhão: um estudo retrospectivo. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.19, n.2, p.86-89, maio/ago. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2014.083>. Acesso em: 05 jan. 2024.

PRATA, P. R. S. Revisitando a História da VII Conferência Nacional de Saúde: raízes dos dilemas e desafios do SUS. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v.30, n.4, p.55-62, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.51723/ccs.v30i04.535>. Acesso em: 25 jan. 2024.

PREFEITURA DE PRUDENTÓPOLIS. **Prudentópolis Terra das Cachoeiras Gigantes** (Ficha Técnica), Prudentópolis: Secretaria de Turismo, 3<sup>a</sup> ed., 2021.

PUGA, L. C. H. P. **Modelagem espacial da ocorrência de mordeduras de morcegos hematófagos na zona da mata de Minas Gerais**. Tese (Doctor Scientiae) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária,



Universidade Federal do Paraná. Minas Gerais, 2015. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/6746/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2024.

QUEIROZ, L. H.; CARVALHO, C.; BUSO, D. S.; FERRARI, C. I. L.; PEDRO, W. A. Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do Estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.1, p.9–14, jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000100003>. Acesso em: 05 jan. 2024.

RBE. Rabies Bulletin Europe. **Epidemiology of Rabies**. Disponível em: <https://rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies>. Acesso em: 10 out. 2023.

REIS, M.C.; COSTA, J. N.; PEIXOTO, A. P. C.; FIGUEIREDO, L. J. C.; MENEZES, R. V.; FERREIRA, M. M.; SÁ, J. E. U. Aspectos clínicos e epidemiológicos da raiva bovina apresentados na casuística da Clínica de Bovinos (Oliveira dos Campinhos, Santo Amaro, Bahia), Universidade Federal da Bahia, durante o período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999 (Relato de caso). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.4, n.1, p.12-17, 2003. Disponível em: [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/revista-brasileira-de-saude-e-producao-animal/4-\(2003\)-1/aspectos-clinicos-e-epidemiologicos-da-raiva-bovina-apresentados-na-clinica/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/revista-brasileira-de-saude-e-producao-animal/4-(2003)-1/aspectos-clinicos-e-epidemiologicos-da-raiva-bovina-apresentados-na-clinica/). Acesso em: 19 jan. 2024.

RIBEIRO, M. A. R. Lessons for the history of science in Brazil: São Paulo's Pasteur Institute. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v.3, n.3, p.467-484, fev. 1997. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/11625111>. Acesso em: 01 set 2023.

RODRIGUES, A. C.; MARCUSSO, R. M. N.; SOUZA, D. N.; FAHL, W. O.; CAPORALE, G. M. M.; MACEDO, C. I.; CASTILHO, J. G. A comparative study of direct fluorescent antibody, mouse inoculation, and tissue culture infection testing for rabies diagnoses. **Journal of Virological Methods**, v.300, n.114426, dez. 2022. Disponível em: DOI: 10.1016/j.jviromet.2021.114426. Acesso em: 18 jan. 2024.

RODRIGUEZ, L. L., ROEHE, P. M., BATISTA H., KURATH, G. Rhabdoviridae. *In: Virologia Veterinária*, 1ª ed. Santa Maria: Editora da UFSM, 2007, p. 691-718.

ROSSATE, R. C. Bat Rabies in Canada: History, Epidemiology and Prevention. **The Canadian Veterinary Journal**, v.28, n.12, p. 754-756, dez. 1987. Disponível em: PMCID: PMC1680575. Acesso em: 25 jan. 2024.

SANTOS, A. V. P.; CALDAS, M. L.; KLEIN JUNIOR, M. H.; SILVA, A. L.

D.; CARDOSO FILHO, F. C. Raiva em herbívoros no estado do Piauí no período de 2007 a 2011. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.10, n.3, p.224-228, 2016. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/305786371\\_Rabies\\_in\\_herbivores\\_in\\_the\\_state\\_of\\_Piaui\\_during\\_2007\\_to\\_2011](https://www.researchgate.net/publication/305786371_Rabies_in_herbivores_in_the_state_of_Piaui_during_2007_to_2011). Acesso em: 05 jan. 2024.

SATO, G.; KOBAYASHI, Y.; SHOJI, Y.; SATO, T.; ITOU, T.; ITO, F. H.; SANTOS, H. P.; BRITO, C. J. C.; SAKAI, T. Molecular epidemiology of rabies from Maranhão and surrounding states in the northeastern region of Brazil. **Archives of Virology**, v.151, p.2243-2251, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-006-0770-7>. Acesso em: 05 jan.

SECRETARIA DE COMUNICAÇÃO SOCIAL. **Itaipu investe quase R\$ 125 milhões na duplicação do Contorno Oeste de Cascavel**. Gov.br, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/assuntos/noticias/2023/11/itaipu-investe-quase-r-125-milhoes-na-duplicacao-do-contorno-oeste-de-cascavel>. Acesso em: 05 jan. 2024.

SEETAHAL, J. F.R.; VOKATY, A.; CARRINGTON, C. V. F.; ADESIYUN, A. A.; MAHABIR, R.; HINDS, A. Q. J.; RUPPRECHT, C. E. The History of Rabies in Trinidad: Epidemiology and Control Measures. **Tropical Medicine Infectious Disease**, v.2, n.27, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030027>. Acesso em: 25 jan. 2024.

SCHNEIDER, M. C. **Rabia humana transmitida por murciélago hematófago en Brasil: modelo de transmisión y acciones de control**. 1996. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca/México, 1996.

SCHNEIDER, M. C.; BELOTTO, A.; ADÉ, M. P.; LEANES, L. F.; CORREA, E.; TAMAYO, H.; RODRIGUES, M. J. Epidemiologic Situation of Human Rabies in Latin America in 2004 Current Epidemiologic Situation. **Epidemiological Bulletin**, v. 26, n. 1, 2005. Disponível em: [https://www3.paho.org/english/dd/ais/be\\_v26n1-en-rabia\\_humana\\_al\\_2004.htm](https://www3.paho.org/english/dd/ais/be_v26n1-en-rabia_humana_al_2004.htm). Acesso em: 10 set 2023.

SCHNEIDER, M. C.; ROMIJN, P. C.; UIEDA, W.; TAMAYO, H.; da SILVA, D. F.; BELOTTO, A.; da SILVA, J. B.; LEANES, L. F. Rabies transmitted by vampire bats to humans: An emerging zoonotic disease in Latin America? **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, n. 3, p. 260-269, 2009. Disponível em: DOI: 10.1590/s1020-49892009000300010. Acesso em: 20 set 2023.

SILVA, E. F.; GONÇALVES, S. J. C. Estudo histórico da febre amarela no Brasil com enfoque o Estado do Rio de Janeiro e o papel do enfermagem frente a

doença. **Revista Pró-UniverSUS**, v.10, n.1, p.125-128, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/rpu.v10i1.1627>. Acesso em: 25 jan. 2024.

SILVA, E. M. C.; PINTO, C. S.; ROSA, T. D. S.; BRAGA, M. S. C.; MARTINS, N. S.; OLIVEIRA, R. A.; SANTOS, H. P.; CARVALHO NETA, A. V.; RIBEIRO, D. L. S.; SANTOS, L. S. Estudo retrospectivo da raiva em herbívoros e animais silvestres no estado do Maranhão. **ARS Veterinária**, Jaboticabal/SP, v.35, n.2, p.56-62, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2019v35n2p56-62>. Acesso em: 05 jan. 2024.

SINGH, R.; SINGH, K. P.; CHERIAN, S.; SAMINATHAN, M.; KAPOOR, S.; REDDY, G. B. M.; PANDA, S.; DHAMA, K. 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>. Acesso em: 25 jan. 2024.

SLEIPNIR. **Yama**. Disponível em: <https://mitologia.hi7.co/yama-57ac366e32934.html>. Acesso em: 04 out 2023.

SODRÉ, D. N. A.; ROSSI, G. A. M.; MATHIAS, L. A.; Belo, M. A. A. Epidemiology and Control of Rabies in Cattle and Equines in Rondônia State, a Brazilian's Legal Amazon Area. **Animals**, v.13, n.18, p.2974, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani13182974>. Acesso em: 24 jan. 2024.

SOUZA, F. D. N. **Epidemiologia e distribuição espacial da raiva em herbívoros no estado de Pernambuco, Brasil**. 61 p. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife/PE, 2019.

SOUZA, A. L. A. G.; MESQUITA, C. T. Chagas Disease - Past and Future. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.33, n.6, p.601-603, nov. 2020. Disponível em: DOI: 10.36660/ijcs.20200351. Acesso em: 25 jan. 2024.

TEIXEIRA, L. A. **Ciência e Saúde na Terra dos Bandeirantes: A trajetória do Instituto Pasteur de São Paulo no período de 1903-1916**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p.79-93, 1995. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/rjvhk/pdf/teixeira-9788575412862.pdf>. Acesso em: 20 set 2023.

TEIXEIRA, L. A.; SANDOVAL, M. R. C.; TAKAOKA, N. Y. Instituto Pasteur de São Paulo: cem anos de combate à raiva. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 11, n.3, p. 751-766, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702004000300011>. Acesso em: 13 set 2023.

THOMAS, S.; GREENHILL, W. A.; LATHAM, R. G. **The works of**

**Thomas Sydenham**, London: The Sydenham Society, vol.1, p.29-69, 1848. Disponível em: <https://archive.org/details/worksofthomassyd01sydeiala/page/xxxiv/mode/2up>. Acesso em: 24 jan. 2024.

THOULOZE, M.; LAFAGE, M.; SCHACHNER, M.; HARTMANN, U.; CREMER, H.; LAFON, M. The Neural Cell Adhesion Molecule Is a Receptor for Rabies Virus. **Journal of Virology**, v.72, n.9, p.7181-7190, set. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.72.9.7181-7190.1998>. Acesso em: 16 jan. 2024.

TOPOGRAPHIC-MAP. **Mapa topográfico Prudentópolis**. Disponível em: <https://pt-br.topographic-map.com/map-8v1tp/Prudent%C3%B3polis/?center=-25.13534%2C-50.36957>. Acesso em: 05 jan. 2024.

TORTORA, G. J., FUNKE, B. R., CASE, C. L. Doenças microbiana do sistema nervoso. In: TORTORA, G. J., FUNKE, B. R., CASE, C. L. **Microbiologia**, 12<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, p. 618-621.

TOSIN, G. A. S. **Caracterização física do uso e ocupação da bacia hidrográfica do rio Cascavel**. 55 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídrico e Meio Ambiente). Programa de Pós-Graduação em Engenharia Agrícola, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2005.

UJVARI, S. C. A. Grécia Antiga. In: UJVARI, S. C. A. **História das epidemias**. São Paulo:Contexto, 2020, 1<sup>a</sup> ed. 320 p.

UNIDADES DE CONSERVAÇÃO NO BRASIL. **Reserva Biológica das Araucárias (REBIO)**. 2023. Disponível em: <https://uc.socioambiental.org/pt-br/arp/4458>. Acesso em: 05 jan. 2024.

USP (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO). **Faculdade de Saúde Pública**. Disponível em: <https://sites.usp.br/fsp/historia/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

VIEIRA, A.; KOTAIT, I.; HARDT, L.; KAWAI, J. G. C.; TAKAOKA, N. Os desafios do controle da raiva e outras encefalites (Recortes Históricos - Instituto Pasteur). **Boletim Epidemiológico Paulista**, vol. 11, n. 121, p. 11-20, 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2014/ses-36365/ses-36365-6159.pdf>. Acesso em: 20 set 2023.

WANG, J.; WANG, Z.; LIU, R.; SHUAI, L.; WANG, X.; LUO, J.; WANG, C.; CHEN, W.; WANG, X.; GE, J.; HE, X.; WEN, Z.; BU, Z. Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. **PLoS Pathogens**, v.14, n.7, p.e1007189, jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007189>. Acesso em: 16 jan. 2024.

WHO (World Health Organization). **The global health observatory - Rabies, 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/rabies>. Acesso em: 26 jan. 2024.

WINKELSTEIN, W. Founder of Modern Nursing and Hospital Epidemiology. **Epidemiology**, v.20, n.2, p.311, mar. 2009. Disponível em: DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181935ad6. Acesso em: 25 jan. 2024.

WOLDEHIWET, Z. Rabies: Recent developments. **Research in Veterinary Science**, vol. 73, p. 17-25, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00046-2). Acesso em: 10 set 2023.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH). **Terrestrial Manual Online Access 2023** (Chapter 3.1.18. Rabies (infection with rabies virus and other lyssaviruses). Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/>. Acesso em: 18 jan. 2024.

ZOCCA, M. P. M. **Perspectiva dialógica no processo de educação em saúde veterinária**. 2018. 159 p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

## ANEXOS

Tabela 3 - Espécies e taxas de positividade de amostras relacionadas à investigações de síndromes neurológicas

Local	Anta ( <i>Tapirus terrestris</i> )	Asinin a	Bovino	Bubalino	Canin o	Caprin o	Cervo ( <i>Cervidae</i> )	Gambá branca ( <i>Didelphis albiventris</i> )	Equino	Felino ( <i>Panthera tigris/Leopardu s guttulus</i> )	Irara ( <i>Eira barbara</i> )
Paraná (2024)*	0	0	33,3992	45,4545	0	0	0	0	17,79	0	0
Paraná (1977-2012)/ Dognani et al., 2016	-	**	31	23,3	-	8,9	-	-	21,5**	-	-
Maranhão (2006-2010)/ Póvoas et al., 2012	-	25	36,2	-	-	50	-	-	33,33	-	-
Piauí (2007-2011)/Santos et al., 2016	-	-	61,1	-	-	0	-	-	33,3	-	-
Maranhão (2010-2018)/ Silva et al., 2019***	-	-	35,58	-	-	0	-	-	25,18**	-	-
Amazonia legal (2002-2021)/ Sodré et al., 2023	-	-	16,24****	-	-	-	-	-	126,74****	-	-

Local	Lhama ( <i>Lhama glama</i> )	Lontra ( <i>Lontra Longicaudis</i> )	Morcego (hematófagos e não hematófagos/Chiroptera)	Muar	Ovino	Primata (Bugio/ Alouatta <i>guariba</i> ; Sagui-de-tufos-pretos/ <i>Calli thrix penicillata</i> ; Bugio-ruivo/ <i>Alouatta guariba clamitans</i> )	Quati ( <i>Nasua sp.</i> )	Suíno
Paraná (2024)/*	0	0	5,81395	6,66667	12,5	0	0	1,85185185
Paraná (1977-2012)/ Dognani et al., 2016	-	-	-	-	6,3	-	-	-
Maranhão (2006-2010)/ Póvoas et al., 2012	-	-	-	0	33,33	-	-	-
Piauí (2007-2011)/Santos et al., 2016	-	-	-	-	0	-	-	-
Maranhão (2010-2018)/ Silva et al., 2019****	-	-	-	-	0	-	-	-
Amazonia legal (2002-2021)/ Sodré et al., 2023	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Resultados do presente trabalho

\*\* No estudo, os animais foram agrupados em equídeos

\*\*\* No estudo, os animais foram agrupados pequenos ruminantes (0%) e animais silvestres (4,86%)

\*\*\*\* Taxa de incidência