

# Revisão Bibliográfica das Alterações Histológicas na Raiva

*Julio Hoineff<sup>1</sup>*

*Vitor Richter de Almeida<sup>1</sup>*

*Prof<sup>a</sup> Dra. Maria das Graças Fernandes Sales<sup>2</sup>*

**Resumo:** A raiva é uma doença fatal, transmitida em grande parte, no Brasil, por morcegos hematófagos. Trata-se de um vírus RNA de polaridade negativa, que apresenta tropismo pelo tecido nervoso, sendo causador de uma série de violentos sintomas conforme sua instalação pelo organismo, desde as primeiras unidades axonais, até o acometimento da medula espinhal, tronco encefálico, assim como outras nobres estruturas do sistema nervoso central. Dessa forma, observam-se quadros de necrose neuronal, meningite, perivasculites, cromatólise central, nódulos gliais e ainda se identificam, histologicamente, corpúsculos de Negri. Por ser uma doença grave e ainda sem um protocolo de cura definido, é fundamental a existência de uma profilaxia eficiente, em que principalmente os grupos mais suscetíveis a desenvolverem a doença, possam ter acesso.

**Palavras Chave:** Raiva Humana, Sistema Nervoso, Profilaxia

**Abstract:** Rabies is a fatal disease. In Brazil, it is largely transmitted by hematophagous bats. It is an RNA virus of negative polarity which exhibits a tropism to the nervous tissue. It causes serious symptoms, depending upon its installation in the human body. Starting at the first axonal units, it advances towards the spinal cord, the brainstem, and other noble structures of the central nervous system, generating observable neural necrosis, meningitis, perivasculitis, central chromatolysis, and glial nodules, as well as histologically identified Negri corpuscles. Because it is a deadly disease with undefined cure protocol, it is essential that an efficient and accessible prophylaxis is provided, mainly, to groups of individuals who are the most susceptible of developing the disease. Key words: Human Rabies, Nervous System, Prophylaxis

---

<sup>1</sup> Graduando do 4º ano de Medicina da EMSM

<sup>2</sup> Professora da Disciplina de Morfologia Funcional II da EMSM

## **Introdução**

O estudo do cérebro e seus tecidos compõe um campo da área médica, que a partir das novas tecnologias, evoluiu consideravelmente nas últimas décadas. Diante disso, as diversas enfermidades causadoras de agressões do tecido nervoso tiveram seus processos fisiopatológicos melhores compreendidos, além de avanços no âmbito da terapêutica. Uma das doenças que mais apresentou diminuição de incidência, principalmente em função de medidas profiláticas, foi a raiva humana (SVS/MS. Atualizado em 13/05/2020). O agente agressor é um vírus com tropismo por neurônios, causador de uma taxa de mortalidade de quase 100% (JACKSON, 2010).

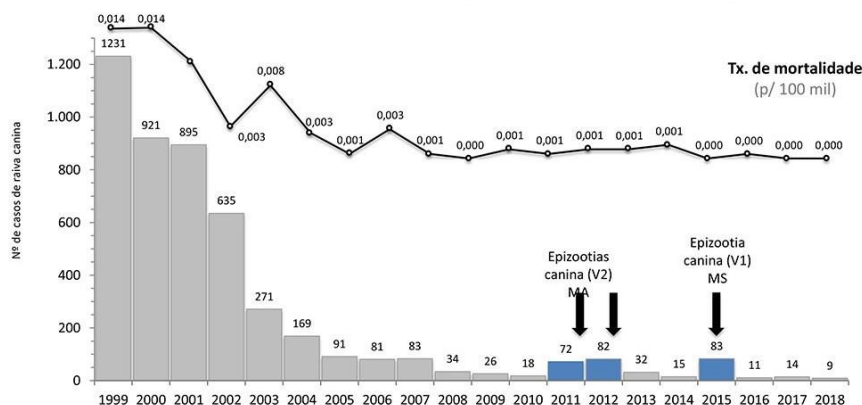
## **No Brasil**

Segundo dados do Ministério da Saúde, na última década, o Brasil experimentou uma redução do número de casos de raiva humana. Entre os anos de 2010 a 2018 foram registrados apenas 36 focos. O principal animal envolvido na transmissão dessa doença foi o morcego, responsável por 19 ocorrências, seguido por cães, responsáveis por 9 casos. Felinos e primatas também são citados, com respectivamente 3 e 4 incidências. Dentro desse intervalo de tempo, o ano de 2014 destaca-se com zero registros. Em 2017, registraram-se 6 agravos, sendo 5 deles relacionados a agressão direta por morcegos. Em 2018, registraram-se 11 notificações, das quais 10 foram associadas a um surto na área rural do Pará envolvendo morcegos. No primeiro semestre de 2020, foi notificado 1 caso, após acidente com morcego, no estado do Rio de Janeiro (SVS/MS. Atualizado em 13/05/2020).

Os dados do Ministério da Saúde também mostram a redução de registros de casos de raiva canina no país. Assim, é possível observar uma importante queda da incidência de casos de raiva humana associada a acidentes com cães na última década, no país. Associa-se a esse fato, as campanhas de vacinação para os cães domésticos no Brasil (SVS/MS. Atualizado em 13/05/2020).

Mesmo com os avanços dos últimos anos contra a transmissão da raiva a humanos, ainda tratamos de uma doença que não existe cura quando os sintomas neurológicos se instalam, na grande maioria dos casos. Dessa forma, entender a relação do vírus com as células do tecido nervoso pode ser um importante caminho para novas abordagens terapêuticas. Esse artigo tem, portanto, o objetivo de abordar a literatura acerca da relação do vírus com o organismo humano, trazendo aspectos da composição viral, do tecido nervoso e as consequências dessas interações.

Gráfico 1: Número de casos de raiva canina e a taxa de mortalidade para a raiva humana transmitida em função do tempo.



Fonte: SVS/MS. Atualizado em 13/05/2020

## O Sistema Nervoso

O sistema nervoso consiste em uma complexa rede de estruturas formada por componentes do tecido nervoso, conjuntivo e vascular. Didaticamente existem divisões que podem ser identificadas dentro desse mesmo sistema, sobretudo, para facilitar o entendimento dos processos que nele acontecem. Anatomicamente, identifica-se o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e sistema nervoso periférico (nervos cranianos, espinhais e periférico, além de gânglios nervosos e terminações nervosas especializadas) (JUNQUEIRA, 2013). Funcionalmente, identifica-se o sistema nervoso autônomo e o somático formados, respectivamente, pelas partes autonômicas e somáticas tanto do sistema nervoso central quanto do sistema nervoso periférico. O sistema nervoso autônomo, por sua vez, é dividido em simpático e parassimpático.

Independentemente das divisões e categorizações existentes acerca desse complexo sistema, sua composição global é formada, sucintamente, por neurônios (unidades funcionais do tecido nervoso), células da neuroglia (adjacentes aos neurônios, porém sem capacidade de transmissão de impulso nervoso), além de outros tipos de células e tecidos que irão formar a substância branca, substância cinzenta, meninges e barreira hematoencefálica (SANTOS, 2004).

Os neurônios são unidades morfológicamente complexas, porém quase todos apresentam três componentes: dendritos, corpo celular e axônio. Podem ser categorizados como sensoriais, motores ou interneurônios, sendo esses últimos, os mais numerosos e responsáveis por interligar a rede nervosa formada pelos neurônios motores e sensitivos. Quanto ao número de prolongamentos que se estendem a partir do corpo celular, podem ser caracterizados como bipolares ou multipolares ou unipolares (KIERSZENBAUM, 2016).

Para a viabilidade da transmissibilidade de informação de um neurônio para outro (sinapse), é necessário que haja uma fenda sináptica onde o terminal axônico do neurônio esteja em contato com partes de outros neurônios. Dependendo da forma como essa transmissão ocorre, poderá ser classificada como axodendrítica (axônio com dendrito), axossomática (axônio com o corpo celular) ou axoaxônica (axônio com axônio), sendo química ou elétrica (KIERSZENBAUM, 2016).

Vale apresentar a junção neuromuscular: região de sinapse entre fibra muscular estriada esquelética e o axônio motor. É composta por ramificações de axônios motores na superfície da célula muscular, com a formação de botões pré-sinápticos. O axônio e todas as fibras musculares inervadas por ele formam uma unidade motora (KIERSZENBAUM, 2016).

A raiva é uma entidade viral neurotrópica, que acomete o sistema nervoso, sendo responsável por uma verdadeira encefalite viral aguda. O agente etiológico pertence à ordem Mononegavirales, à família Rhabdoviridae e ao gênero Lyssavirus. O vírus é do tipo RNA, apresentando filamento único, envelopado e com polaridade negativa. Apresenta dimensões aproximadas de 75nm de diâmetro e 100nm a 300nm de comprimento, descrito morfológicamente como em “formato de projétil”. Formado por um nucleocapsídeo helicoidal envelopado por uma bicamada lipoproteica, destaca-se a existência de uma glicoproteína (G), constituinte do envelope viral, que permite a ligação do vírus aos receptores de acetilcolina, característica importante para a neurovirulência (FERNANDES, 2009).

A transmissão viral ocorre por secreções infectadas, atingindo o organismo, sobretudo, através da mordedura animal ou de uma ferida aberta, na pele ou mucosas (JACKSON, 2010). De forma rara, a inalação de aerossóis contendo vírus ou o transplante de tecidos infectados são responsáveis pela contaminação de outros indivíduos. Após a introdução do vírus, ocorre o acometimento das unidades axoniais, ocorrendo progressiva difusão para o SNC. Ao atingir gânglios e raízes sensitivas, o vírus atinge a medula espinhal, o tronco cerebral, propagando-se centrifugamente às terminações sensitivas na córnea, folículos pilosos, glândulas salivares e vísceras (FERNANDES, 2009).

O período de incubação do agente etiológico no organismo é variável, dependendo, do inóculo, da imunidade e do local da via de introdução (distância relativa ao SNC e concentração regional de tecido nervoso – o que justifica a maior gravidade e período de incubação mais curto das mordeduras nas mãos e face devido à alta concentração de terminais sensitivos nestas regiões). Admite-se que o tempo de incubação depende do tempo de proliferação local do vírus, uma vez que, ao penetrar nos axônios, a chegada no SNC é de cerca de 3 a 5 dias. A excreção salivar do vírus ocorre, no cão, alguns dias antes dos primeiros sintomas (GOMES, 2012).

Fundamentalmente, existem três ciclos da raiva. O ciclo urbano é sustentado, em suma, por animais domésticos - caninos e felinos, devendo constituir o principal foco do órgão responsável pela prevenção e controle da doença. O morcego hematófago – *Desmodus rotundus*, por sua vez, é o principal transmissor da doença aos herbívoros, sendo essencial para a instalação do ciclo rural. O ciclo aéreo, é importante na manutenção do vírus entre as várias espécies de morcegos, a partir da disseminação do vírus na medida em que são os únicos mamíferos que voam (GOMES, 2012).

O período prodromático da doença, é de curta duração e usualmente descrito por sintomas vagos e inespecíficos como febre, mal-estar geral, cefaleia, irritabilidade, mialgias, anorexia e tosse não produtiva. Tem início com a migração centrípeta do vírus da periferia para o gânglio da raiz dorsal e SNC (HEMACHUDHA, 2002). Em mais da metade dos casos, são relatadas parestesias e/ou fasciculações musculares ao redor do local da inoculação do agente viral. Com a evolução do quadro, começam a surgir sinais indicativos de encefalite, tais como diminuição da acuidade auditiva ou surdez, diplopia, visão turva e estrabismo (GOMES, 2012).

Na fase neurológica, a doença deve ser identificada de acordo com as suas duas apresentações clássicas – forma furiosa (relacionada principalmente ao vírus transmitidos por canídeos) e forma paralítica (associada, na maioria dos casos, ao vírus transmitidos por morcegos). A disautonomia e a insuficiência respiratória são as principais causas de morte, podendo ocorrer nas duas formas (GOMES, 2012).

Na sua forma furiosa há uma marcante hiper excitabilidade sensitiva, motora e psíquica. Após o período de pródromo, ocorre intensa agitação psicomotora, irritabilidade e alucinações,

somado a importante hipersensibilidade a estímulos de qualquer natureza, verificada com a gênese de episódios convulsivos pós exposição (GOMES, 2012).

Importantes disfunções autonômicas são descritas: midríase, anisocoria, lacrimejamento, sialorreia, sudorese, níveis pressóricos arteriais elevados, além de uma temperatura central que pode ultrapassar 40°C. A disfagia associada a intensa sialorreia integra o quadro tradicionalmente denominado “espumar pela boca”. A hidrofobia verificada por espasmos da musculatura orofaríngea, laríngea e diafragmática após contato físico e/ou visual com líquidos também configura uma importante característica clínica da raiva. De progressão rápida, a evolução para coma, com posterior óbito ocorre em até 10 dias, comumente devido ao acometimento do centro respiratório (GOMES, 2012).

Na chamada raiva paralítica, se faz necessário o diagnóstico diferencial com outras condições como a Síndrome de Guillain-Barré. Cursa com parestesia, dor e prurido no local da mordedura, evoluindo com paralisia muscular flácida precoce e perda do controle esfinteriano. Não há achados clínicos relacionados à hidrofobia e a consciência mantém-se preservada, na maioria dos casos (GOMES, 2012).

O vírus da raiva se multiplica no citoplasma da célula infectada em um processo que ocorre em oito etapas: adsorção, penetração, desnudamento, transcrição, tradução, replicação completa do genoma, montagem e brotamento. A adsorção ocorre entre a membrana celular e a glicoproteína G do vírus. Nessa etapa cabe destacar os receptores celulares envolvidos nessa ligação, sendo o mais importante, o receptor nicotínico de acetilcolina presente nas membranas das junções neuromusculares. Existem vários tipos desse receptor no sistema nervoso, mas apenas uma forma a partir do gene Ialfa é expresso no músculo. Além disso, outros receptores podem estar envolvidos no processo tais como a molécula de adesão da célula neuronal e receptor de neurotrofina p75. Após esse processo o vírus penetra por endocitose com a fusão das membranas, com consequente desnudamento, liberando nucleocapsídeo e a proteína M. Como trata-se de um vírus de RNA negativo, não é possível gerar proteínas diretamente, ocorrendo, portanto, transcrição com a RNA polimerase viral para o sentido positivo e posteriormente tradução das proteínas virais nos ribossomos da célula infectada, excetuando a proteína G que ocorre no RER. Soma-se a isso o processo de replicação do genoma viral através do molde de RNA positivo produzido anteriormente. Acredita-se que a modulação da função da polimerase viral está envolvida com as proteínas N e P produzida e o RNA líder. Na montagem viral é formado o nucleocapsídeo com o genoma e as proteínas N, P e L e compactado com a proteína M e em seguida ocorre o brotamento do vírus, levando parte da membrana celular da célula e a proteína G ancorada anteriormente (VIEIRA, 2007).

Como alterações macroscópicas, destacam-se apenas o edema e a hiperemia difusa, apesar da grave clínica. Entretanto microscopicamente observa-se meningoencefalomielite com alterações inflamatórias em microambientes, principalmente, no tronco cerebral, medula espinhal e gânglios sensitivos. Sendo os quadros mais comuns: nódulos gliais, neuronofagia, necrose neuronal, meningite, perivasculite, cromatólise central, neurônios hialinos, necrose de neurópilo. O corpúsculo de Negri é uma alteração comum, porém nem sempre existente na raiva, sendo uma inclusão viral no citoplasma encontrada com mais frequência no hipocampo e no cerebelo nas células piramidais. Sendo ovalado, eosinófilo e composto por vírus e proteínas. Geralmente não é encontrado alterações inflamatórias nessas regiões (VIEIRA, 2007).

O entendimento sobre a conduta e a profilaxia na raiva é de fundamental importância para os profissionais da saúde pública. Inicialmente, é imprescindível uma exaustiva limpeza do ferimento com água e sabão da região, sem sutura. Ocasionalmente, é necessário a realização da profilaxia antitetânica, respeitando-se a literatura e protocolos. Ainda pode ser adicionado ao esquema, após mordedura ou arranhadura, em geral, a terapia antimicrobiana, evitando riscos de infecções secundárias (GOMES, 2012).

As indicações e abordagens da profilaxia pós-exposição conduzem o prosseguimento do processo de cuidados após a identificação do animal responsável pela mordedura. Nos casos de animais que escaparam, ou que não possam ser observados, a profilaxia ativa e passiva deve ser assegurada. A profilaxia pré-exposição é recomendada para profissionais que tenham contato com animais potencialmente infectados com a doença, além daqueles que trabalham na área de saúde pública, sejam médicos, alunos ou professores (GOMES 2012).

## **Considerações Finais**

Tendo em vista a importante letalidade da raiva humana, o Brasil, mesmo com baixas incidências nos últimos anos, deve não apenas manter o controle da doença, mas também aumentar os conhecimentos acerca da profilaxia, terapêutica e até uma possível e futura cura definitiva. Com as ferramentas atuais que área da saúde dispõe, vale ressaltar a importante relação positiva do prognóstico da exposição com a correta profilaxia tomada, sendo fundamental que todo profissional de saúde esteja apto a atuar rapidamente e assertivamente ao se deparar com uma vítima com potencial risco de vir a desenvolver a enfermidade.

## **Referências Bibliográficas**

- ANTÔNIO, V.E.; BENEDITO, H.P.L.; GOMES, A.P.; HENRIQUES, B.D.; JUNIOR, P.P.P.; MENDONÇA, B.G.; PRADO, M.R.M.C.; SANTANA, L.A.; VITORINO, R.R. **Raiva humana**. Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo, 2012 jul-ago;10(4):334-40.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de diagnóstico Laboratorial da raiva**. Brasília, DF, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil**. Brasília, DF, 2011.
- CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, L.C.U. **Histologia Básica**. 12ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.524, 2013.
- FERNANDES, E.R. **O processo inflamatório, a resposta imune “in situ” e a morte neuronal em sistema nervoso central de pacientes com raiva transmitida por morcegos**. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo; 2009.
- GIMENEZ L.M.; GRASSI, P.E.S.; RIBEIRO, L.F.; SANTOS, P.C.G.; SERON I.C.; VASCONCELOS, M.G.C.; VASCONCELOS, M.I.C. **Histologia do Sistema Nervoso**. Revista científica eletrônica de medicina veterinária, ISSN 1679-7353, Ed. 2, jan.2004.
- HEMACHUDHA, T.; LAOTHAMATAS J.; RUPPRECHT, C.E. **Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges**. Lancet Neurol. 2002;1(2):101-109.
- JACKSON, A.C. **Atualização sobre a patogênese da raiva**. Rev. Pan-Amaz. Saude, 2010; 1(1):167172.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. 4º Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

VIEIRA L.F.P. **Caracterização molecular de vírus da raiva (Lyssavirus – Rhabdoviridae) isolados de espécimes clínicos de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* no Norte e Noroeste fluminense**. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 2007.