



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**  
**DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**NAYLÊ FRANCELINO HOLANDA DUARTE**

**RAIVA NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA,  
AÇÕES DE VIGILÂNCIA E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A  
DOENÇA (1970-2020)**

**FORTALEZA**

**2022**

**NAYLÊ FRANCELINO HOLANDA DUARTE**

**RAIVA NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA,  
AÇÕES DE VIGILÂNCIA E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A  
DOENÇA (1970-2020)**

Defesa de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutora. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Orientador: Prof. Dr. Jorg Heukelbach.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

D873r Duarte, Naylê Francelino Holanda.

Raiva no Estado do Ceará: caracterização epidemiológica, ações de vigilância e o conhecimento da população sobre a doença (1970-2020) / Naylê Francelino Holanda Duarte. – 2022.  
151 f.: il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2022

Orientação: Prof. Dr. Jorg Heukelbach.

1. Vírus da raiva. 2. Epidemiologia. 3. Transmissão. 4. Monitoramento epidemiológico. 5. Quirópteros. 6. Animais selvagens. 7. Conhecimentos, atitudes e prática em saúde. I. Título.

CDD 610

---

**NAYLÊ FRANCELINO HOLANDA DUARTE**

**RAIVA NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA,  
AÇÕES DE VIGILÂNCIA E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A  
DOENÇA (1970-2020)**

Defesa de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutora. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Aprovada em: 22/02/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jorg Heukelbach (orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Silvana Regina Favoretto Lazarini  
Universidade de São Paulo (USP)

Dedico este estudo a todas as vítimas da raiva do estado do Ceará (*in memoriam*) e suas famílias...  
Dedico esta conquista às pessoas mais importantes da minha vida.

Aos que me deram a vida:

*Meu pai querido, que teve coragem e nos trouxe da zona rural para a cidade para estudar...*

“Nesse rosto que o tempo fez mudar  
Pai, sempre será o meu maior tesouro  
Pai, lembro que você disse um dia:  
Filho, o mundo lá fora apresenta um brilho  
E é você quem vai descobrir  
Se é prata ou ouro  
Pai, eu lutei com a vida  
Eu briguei com o mundo  
Atrás do sucesso eu descí no fundo  
Onde só quem busca um sonho vai  
Pai, eu não desisti, porque eu queria  
Na sua frente estar um dia  
Só pra dizer obrigado, pai!” (Rick e Renner).

*Minha amada, inesquecível e eterna rainha, minha mãe (in memoriam) ...*

“De todo o amor que eu tenho, metade foi tu que me deu,  
Salvando Minh’alma da vida, sorrindo e fazendo o meu eu.  
Se queres partir, ir embora, me olha de onde estiver,  
Que eu vou te mostrar que eu tô pronta, me colha madura do pé.  
Salve, salve essa nega, que axé ela tem. Te carrego no colo e te dou minha mão.  
Minha vida depende só do teu encanto, Santinha, pode ir tranquila, teu rebanho está pronto.  
Teu olho que brilha e não para tuas mãos de fazer tudo e até  
A vida que chamo de minha, neguinha, te encontro na fé.  
Me mostre um caminho agora, um jeito de estar sem você.  
O apego não quer ir embora, diacho, ele tem que querer.” (Maria Gadú).

À minha preciosa família:

*Meu querido esposo, companheiro de todas as horas...*

“Eu nem sonhava, te amar desse jeito.

Hoje nasceu novo sol, no meu peito.  
Quero acordar, te sentindo ao meu lado.  
Viver o êxtase de ser amada.  
Com sua ajuda, tranquila e serena.  
Vou aprendendo, que amar vale a pena.  
Que essa amizade, é tão gratificante.  
Que esse diálogo, é muito importante” (Guilherme Arantes).

*Minha adorável e amada filha primogênita Bárbara Holanda Duarte (Baby), minha advogada linda e defensora dos direitos humanos...*

“Ó bem-amada, Princesa, olhos d'água  
Menina da lua, quero te ver clara  
Clareando a noite intensa deste amor  
O céu é teu sorriso, no branco do teu rosto, a irradiar ternura  
Quero que desprendas de qualquer temor que sintas  
Tens o teu escudo, o teu tear  
Tens na mão, querida, a semente de uma flor  
Que inspira um beijo ardente  
Um convite para amar” (Maria Rita)

*Minha filha Bruna Holanda Duarte (Galeguinha), médica veterinária dedicada e linda...*

“Eu serei sua defensora por toda a vida, como sua guardiã  
Eu serei sua guerreira protetora, sua primeira direção  
Eu serei o seu anjo de plantão, eu estarei sempre alerta  
A maior de todas as honras, ser como sua guardiã”  
(Alanis Morrisette).

*Minha filha caçulinha, bailarina e dentista, Jéssica Holanda Duarte (Kekinha)...*

“Promete que não vai crescer distante  
Promete que vai ser para sempre assim  
Promete esse sorriso radiante  
Todas as vezes que você pensar em mim  
Promete sempre me abraçar quando eu chegar  
Que eu prometo ser para sempre o seu porto seguro  
Prometo dar-te eternamente o meu amor” (Ana Vilela).

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar forças para eu continuar a buscar as minhas realizações e por me fazer acreditar que sou capaz de alcançar e realizar mais esta grande e importante conquista.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo auxílio de bolsa de estudo durante a minha dedicação ao doutorado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jorg Heukelbach, que tive a oportunidade de conhecer e por quem tive a felicidade de ser orientada, ocasião em que aprendi muito. Obrigada pela colaboração, dedicação, paciência, por repassar tantos conhecimentos, por me orientar de forma ética e contribuir para o meu crescimento no saber acadêmico.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar, muito obrigada pelas orientações e pela colaboração no desenvolvimento do meu doutorado.

A todos os professores membros da banca examinadora, Dr. Roberto da Justa Pires Neto, Dra. Silvana Regina Favoretto Lazarini e Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, muito obrigada pela ajuda, disponibilidade, colaboração e valiosas sugestões e considerações.

Aos professores da Pós-Graduação em Saúde Pública da UFC, em especial a Prof. Dra. Maria Lúcia Magalhães Bosi, por me ajudar e aconselhar em momentos decisivos da minha vida; a Prof. Dra. Ligia Regina Franco Sansigolo Kerr, a Prof. Dra. Marcia Maria Tavares Machado, Prof. Dra. Maria do Socorro de Sousa, Prof. Dra. Vera Lúcia Mendes de Paula Pessoa e ao Prof. Dr. Ricardo José Soares Pontes, obrigada por tanto aprendizado.

Aos servidores e amigos da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFC, Dominik Garcia Araújo Fontes, Zenaide Fernandes de Queiroz e José Hemison de Sousa Magalhães, obrigada por serem tão prestativos, receptivos e acolhedores durante a minha trajetória na UFC.

Aos muitos colegas da pós-graduação que tive a oportunidade de conhecer e compartilhar os momentos difíceis da trajetória como aluna.

Aos agentes de controle de endemias (ACE) e agentes comunitários de saúde (ACS) de todo o estado do Ceará que muito contribuíram na coleta de dados da minha pesquisa com tanto empenho e compromisso, em especial a minha querida amiga Cristiane Freire Ibiapino e família, que sempre me acolheram e me ajudaram em todos os momentos.

Ao meu querido amigo José Airton Negreiro, que muito contribuiu e me ajudou nos momentos que precisei.

Aos profissionais do Same do Hospital São José que me ajudaram na coleta de dados dos prontuários, em especial a Lisiete e Jeane, e aos demais colegas que contribuíram.

Aos meus amigos Hernani e Alacyr, que sempre me deram forças para continuar.

Ao Sr. Manoel Diniz e Edilson, colegas de trabalho, companheiros de muitas jornadas, com os quais aprendi muito, a vocês o meu muito obrigada.

Aos amigos Júlio e Erivaldo, amigos de todas as horas, que sempre me deram forças nos momentos difíceis.

Aos meus queridos e adoráveis alunos, membros da Associação de Educação Ambiental Humanitária de Bem-Estar Animal, Guarda Responsável e Animais Silvestres – Beaguaras (Bianca, Dalana, Davi, Ester, Felipe, Fernanda, Isabelle, Juliana, Karina, Tatiane, Vanessa, Verônica, Victória, Alex, Amilton, Camila, Clara, Daniel, Isabel, Marcela, Nicoli, Rafinha, Raphael, Rodrigo, Tatiana, Fabiana, Ivina, Eliana e Darana), sempre presentes em todos os momentos, incentivando-me a continuar pela busca da realização dos meus sonhos e na luta pela causa animal.

Às minhas colegas e professoras Verônica Campelo, Salete Lobão e Graça Leite.

À minha amiga irmã, Damazia Lira, que sempre me confortou com palavras de encorajamento e de força.

Aos meus pais, que considero minhas referências de vida e encorajadores da busca pelos meus sonhos. À minha mãe, Maria Santa Francelino (Santinha) (*in memoriam*), a quem dedico todas as minhas conquistas – “era você, mamãe, que sempre me inspirava quando falava que eu era a sua realização como profissional”, obrigada por me ensinar a ser uma pessoa do bem e por me dar tanto carinho e amor. Te amo muito! Ao meu pai, Miguel Holanda de Souza, homem de muita coragem, que, em um certo dia, levou os 13 filhos da área rural para morar na área urbana, pensando única e exclusivamente na nossa educação. Tudo o que sou hoje, devo a vocês, meus queridos pais.

Aos(às) meus(minhas) irmãos(ãs) (Nereu, Noélia, Norma, Núbia, Neuda, Nestor, Nádia, Nicael, Nivania, Nágila, Nilton e Neila), muito obrigada pela força e confiança. Amo vocês.

Aos meus queridos sobrinhos, que me apoiaram, acreditaram em mim e pelo incentivo para eu chegar até o final do doutorado.

Ao meu querido filho do coração e amigo Lucas, obrigada por me ajudar e sempre me encorajar, fazendo-me achar que sou capaz.

À minha querida família, meu bem mais precioso: ao meu querido esposo, Lourismar da Silva Duarte, que sempre me ajudou em todos os momentos difíceis, obrigada pela paciência, pela compreensão, pelo apoio e, acima de tudo, pelo companheirismo de sempre. Às minhas maiores riquezas: minhas filhas Bárbara Holanda Duarte, Bruna Holanda Duarte e

Jéssica Holanda Duarte, que sempre me encorajaram com as suas palavras: “Calma Mainha, você vai conseguir”, muito obrigada minhas adoradas e amadas filhas, por acreditarem em mim. Sem vocês eu não teria conseguido. Amo todos do fundo do meu coração.

Ao meu querido e amado genro, Francisco Júnior Queiroga Gadelha, pela força, encorajamento e por acreditar em mim, sempre dizendo “vai dar certo”. Muito obrigada!

À minha querida sogra, mãe e amiga Damiana da Silva Duarte, meu muito obrigada pelas palavras de conforto, encorajamento e fé. Aos(às) meus(minhas) cunhados(as): Antônio, Geraldo, Eliel, Paulo, Luís, Aquiles, Gicélia, Maria, Adriana, Adreia e Vandeilma, muito obrigada.

Obrigada aos amigos Chico e Gorete, que sempre acreditaram que eu chegaria ao final.

Enfim, são muitos para agradecer, portanto, deixo aqui os meus sinceros agradecimentos a todos os que não citei e que participaram de forma direta ou indireta na concretização do meu doutorado. Obrigada a todos!

Plante seu jardim e decore sua alma, ao invés de esperar que alguém lhe traga flores. E você aprende que realmente pode suportar, que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais. Que realmente a vida tem valor e que você tem valor diante da vida. (William Shakespeare).

## RESUMO

Apesar de a raiva canina estar controlada no Ceará, ainda são enfrentados grandes problemas relacionados ao ciclo silvestre da doença. O estudo objetivou caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva e a eficácia operacional das ações de vigilância no estado do Ceará entre 1970 e 2020 e descrever o conhecimento, as atitudes e as práticas da população sobre a doença. Foram realizados estudos do tipo descritivo, com uso de dados da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (Sesa) e do Hospital São José de Doenças Infectocontagiosas (HSJDI), e de questionários aplicados em 27 municípios, com divisão em cinco subestudos: 1 – Caracterização das ações de vigilância da raiva em morcegos no estado do Ceará (Nordeste do Brasil) após a implantação do programa de vigilância passiva; 2 – Descrição da epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará de 1970 a 2019; 3 – Caracterização dos casos da raiva humana no estado do Ceará, Brasil, em um período de 44 anos, de 1976 a 2019; 4 – Descrição da integração da vigilância da raiva humana e medidas preventivas no estado do Ceará, Nordeste do Brasil; 5 – Descrição dos conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas em contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará. No subestudo 1: foi confirmado positivo para o vírus da raiva um total de 8,4% das 1.180 amostras de morcegos enviadas para diagnóstico laboratorial. Destas, 96,2% eram de espécies não hematófagas e 75% pertenciam à família *Molossidae*. Houve aumento do envio de amostras e positividade após a implantação da vigilância passiva. Subestudo 2: dos 171 casos de RH, 75,7% eram homens, 60% tinham até 19 anos e 56% residiam em áreas urbanas. O cão foi transmissor em 74% dos casos. Entre 1970 e 1978, houve crescimento dos casos de 13,7 – IC 95% 4,6; 41,5); e entre 1978 e 2019, redução de - 6,7 – IC 95% -8,8; -5,9), com redução da transmissão por cães e aumento por silvestres a partir de 2005. Subestudo 3: dos 171 casos (76,2%) foram por cão. Apenas 30% tiveram diagnóstico inicial para raiva. A mordedura nas mãos foi a exposição mais frequente (96,6%). Apenas 22% dos pacientes buscaram atendimento após agressão. Os sintomas mais prevalentes foram agressividade/irritabilidade (79,4%) e febre (66,7%). Subestudo 4: os seis últimos casos de RH ocorreram no período de 2005 a 2016 em áreas rurais onde havia poucos recursos. Foram realizadas ações e treinamentos de forma integrada. Os pacientes e seus familiares desconheciam o risco da raiva mediada por animais selvagens e criavam saguis. Apenas um paciente buscou atendimento, mas não recebeu tratamento. Em nenhum dos casos, o diagnóstico inicial foi raiva. Em quatro casos, a transmissão foi por saguis. Os morcegos devem ser considerados alvos da vigilância da raiva com ênfase no estudo da AgV para fornecer evidências adicionais para o planejamento e a

implementação de medidas de controle eficazes. Subestudo 5: a maioria dos entrevistados (92%) havia escutado falar sobre a raiva e citou pelo menos uma espécie que transmitia a doença (79,6%). As espécies mais citadas foram as de macacos (69%) e cães (67,2%). No entanto, 16% desses listaram uma espécie incorreta. Em geral, o conhecimento sobre a sintomatologia e as medidas de prevenção era fraco. A maioria criava cães e gatos (93,8%) e afirmou vaciná-los contra a raiva (85,7%). Um total de 67,3% relatou o aparecimento de animais selvagens de vida livre em volta das suas casas, na sua maioria saguis e canídeos selvagens, e 18,3% afirmaram ataques a animais ou seres humanos. Setenta e três por cento tinham criado ou ainda estavam criando animais selvagens como animais de estimação, na sua maioria macacos-prego (79,5%) e saguis (24,1%). Conclui-se que a vigilância passiva dos morcegos em áreas urbanas e rurais e o fortalecimento da assistência são fundamentais para evitar novos casos humanos no Ceará e em todo território nacional. Houve mudança na dinâmica da transmissão da RH no Ceará, com redução de casos por cão e incremento de silvestres. A maioria dos óbitos humanos foi decorrente da não procura por atendimento e falhas no sistema de saúde. É necessário realizar campanhas educativas sobre o ciclo silvestre e medidas de prevenção de forma contínua e integrada, fortalecimento da vigilância e treinamento profissional. A raiva, no Ceará é uma doença mediada pela fauna silvestre e acomete populações rurais mais vulneráveis. Uma abordagem integrada da saúde é inevitável para a eliminação da raiva humana. Existem importantes lacunas de conhecimento dentro de uma população de alto risco com contato com mamíferos silvestres, com práticas inadequadas relativamente à manutenção de animais selvagens e com medidas tomadas após as agressões por esses animais.

**Palavras-chaves:** vírus da raiva; epidemiologia; transmissão; monitoramento epidemiológico; quirópteros; animais selvagens; conhecimentos, atitudes e prática em saúde.

## ABSTRACT

Although canine rabies is under control in Ceará, major problems related to the sylvatic cycle of the disease are still faced. The study aimed to characterize the dynamics of rabies virus transmission and the operational effectiveness of surveillance actions in the state of Ceará between 1970 and 2020 and describe the knowledge, attitudes, and practices of the population about the disease. Descriptive type studies were conducted, using data from the Health Secretariat of the State of Ceará (Sesa), the São José Hospital for Infectious Diseases (HSJDI) and questionnaires applied in 27 municipalities, with division into five substudies: 1 – Characterization of rabies surveillance actions in bats in Ceará state (Northeast Brazil) after the implementation of the passive surveillance program; 2 – Description of the epidemiology of human rabies in Ceará state from 1970 to 2019; 3 – Characterization of human rabies cases in Ceará state, Brazil, in a period of 44 years, from 1976 to 2019; 4 – Description of the integration of human rabies surveillance and preventive measures in the state of Ceará, Northeast Brazil; 5 – Description of the knowledge, attitudes and practices of people in contact with wild mammals with potential transmission risk for rabies in the state of Ceará. In sub-study 1: a total of 8.4% of the 1,180 bat samples sent for laboratory diagnosis were confirmed positive for rabies virus. Of these, 96.2% were non-hematophagous species and 75% belonged to the Molossidae family. There was an increase in sample submission and positivity after the implementation of passive surveillance. Sub-study 2: Of the 171 RH cases, 75.7% were male, 60% were up to 19 years old, and 56% resided in urban areas. The dog was a transmitter in 74% of cases. Between 1970 and 1978, there was an increase in cases of 13.7 - 95% CI 4.6; 41.5); and between 1978 and 2019, a decrease of - 6.7 - 95% CI -8.8; -5.9), with a reduction in transmission by dogs and an increase by wild ones starting in 2005. Sub-study 3: of the 171 cases (76.2%) were per dog. Only 30% had initial diagnosis for rabies. Hand bite was the most frequent exposure (96.6%). Only 22% of patients sought care after aggression. The most prevalent symptoms were aggression/irritability (79.4%) and fever (66.7%). Sub-study 4: The last six cases of RH occurred in the period from 2005 to 2016 in rural areas where there were few resources. Actions and training were carried out in an integrated manner. Patients and their families were unaware of the risk of rabies mediated by wild animals and raised marmosets. Only one patient sought care but did not receive treatment. In none of the cases was the initial diagnosis rabies. In four cases, the transmission was by marmosets. Bats should be considered targets for rabies surveillance with an emphasis on studying AgV to provide additional evidence for planning and implementing effective control measures. Sub-study 5: Most respondents (92%) had heard

of rabies and cited at least one species that transmitted the disease (79.6%). The most commonly mentioned species were monkeys (69%) and dogs (67.2%). However, 16% of those listed an incorrect species. In general, knowledge about the symptomatology and prevention measures was poor. Most raised dogs and cats (93.8%) and reported vaccinating them against rabies (85.7%). A total of 67.3% reported the appearance of free-living wild animals around their homes, mostly marmosets and wild canids, and 18.3% stated attacks on animals or humans. Seventy-three percent had raised or were still raising wild animals as pets, mostly nail monkeys (79.5%) and marmosets (24.1%). It is concluded that passive surveillance of bats in urban and rural areas and the strengthening of assistance, are fundamental to avoid new human cases in Ceará and throughout the national territory. There was a change in the dynamics of RH transmission in Ceará, with a reduction of cases per dog and an increase in wild cases. Most human deaths were due to not seeking care and failures in the health system. It is necessary to carry out educational campaigns on the wild cycle and prevention measures in a continuous and integrated way, strengthening surveillance and professional training. Rabies, in Ceará is a wildlife-mediated disease that affects the most vulnerable rural populations. An integrated health approach is inevitable for the elimination of human rabies. Important knowledge gaps exist within a high-risk population with contact with wild mammals, with inadequate practices regarding the keeping of wild animals, and with measures taken after animal aggression.

**Keywords:** rabies virus; epidemiology; transmission; epidemiological monitoring; chiroptera; wild animals; health knowledge, attitudes and practice.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pasteur assiste à inoculação da vacina em Joseph Meister.....	19
Figura 2 – Vírus da raiva no sistema nervoso central.....	21
Figura 3 – Representação gráfica da patogenia da raiva.....	24
Figura 4 – Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva no Brasil.....	28
Figura 5 – Distribuição dos níveis de risco do ser humano contrair raiva no mundo em 2013.....	36
Figura 6 – Distribuição dos casos de raiva humana nas Américas em 2021.....	38
Figura 7 – Gráfico da taxa de mortalidade da raiva humana de acordo com a espécie agressora no Brasil (1986-2020).....	39
Figura 8 – Mapa do estado do Ceará, Brasil.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Agente de Controle de Endemias
ACS	Agente Comunitário de Saúde
AgV	Variante Antigênica
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAP	Conhecimento, Atitudes e Práticas
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
COVEP	Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde
CVS	Coordenadoria de Vigilância em Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
GARC	Aliança Global para Controle da Raiva
HSJ	Hospital São José
HSJDI	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFD	Imunofluorescência Direta
IFI	Imunofluorescência Indireta
IM	Imunidade Celular
IN	Instrução Normativa
IP	Instituto Pasteur
LACEN	Laboratório Central
MNH	Morcego Não Hematófago
MS	Ministério da saúde
NUVET	Núcleo de Vetores
OIE	Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	Organização Mundial de Saúde

OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNPR	Programa Nacional de Prevenção da Raiva
RH	Raiva humana
RNA	Ácido Ribonucleico
SESA	Secretaria de Estado de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISS	Sistema de Informação de Saúde Silvestre
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNILAN	Unidade de Laboratório Animal
USP	Universidade de São Paulo
VAR	Variante
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>1.1</b>	<b>Aspectos gerais da raiva</b> .....	19
<b>1.2</b>	<b>Agente etiológico da raiva</b> .....	21
<i>1.2.1</i>	<i>Estrutura do vírus</i> .....	21
<i>1.2.2</i>	<i>Resistência a agentes físico-químicos</i> .....	22
<b>1.3</b>	<b>Patogenia e sinais clínicos da raiva</b> .....	23
<i>1.3.1</i>	<i>Modo de transmissão do vírus da raiva</i> .....	23
<i>1.3.2</i>	<i>Período de incubação e de transmissibilidade do vírus</i> .....	23
<i>1.3.3</i>	<i>Patogenia e imunidade da raiva</i> .....	24
<i>1.3.4</i>	<i>Sinais clínicos da raiva</i> .....	25
<b>1.4</b>	<b>Ciclo epidemiológico da raiva</b> .....	27
<b>1.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	28
<i>1.5.1</i>	<i>Diagnóstico da raiva</i> .....	28
<b>1.6</b>	<b>Prevenção, tratamento e controle da raiva</b> .....	29
<i>1.6.1</i>	<i>Prevenção da raiva humana</i> .....	29
<i>1.6.2</i>	<i>Tratamento profilático pré-exposição e pós-exposição e tratamento humano</i> .....	31
<i>1.6.3</i>	<i>Controle da raiva</i> .....	33
<b>1.7</b>	<b>Situação epidemiológica da raiva</b> .....	36
<i>1.7.1</i>	<i>Epidemiologia da raiva no mundo</i> .....	36
<i>1.7.2</i>	<i>Epidemiologia da raiva no Brasil</i> .....	38
<i>1.7.3</i>	<i>Epidemiologia da raiva no Ceará</i> .....	41
<b>1.8</b>	<b>Justificativa e relevância</b> .....	43
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	44
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	44
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	44
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	45
<b>3.1</b>	<b>Tipo, local de estudo e aspectos éticos</b> .....	45
<b>3.2</b>	<b>Área do estudo</b> .....	45
<b>3.3</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	46
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	47

4.1	Artigo 1 – “Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, Brasil, 1970-2019”.....	48
4.2	Artigo 2 – “Aumento da detecção do vírus da raiva em morcegos no estado do Ceará (Nordeste do Brasil) após implantação de programa de vigilância passiva”.....	58
4.3	Artigo 3 – “Aspectos clínicos da raiva humana no estado do Ceará, Brasil: um panorama de 63 casos”.....	65
4.4	Artigo 4 – “Integração da vigilância da raiva humana e medidas preventivas no estado do Ceará, Nordeste do Brasil”.....	73
4.5	Artigo 5 – “Conhecimento, atitudes e práticas em relação à raiva e seu controle entre criadores de mamíferos silvestres em cativeiro domiciliar no estado do Ceará, Brasil”.....	86
5	CONCLUSÃO.....	102
	REFERÊNCIAS.....	103
	APÊNDICE A – FICHA DE REQUERIMENTO DE PESQUISA – SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ.....	112
	APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.....	113
	APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS PESQUISADORES – UFC.....	114
	APÊNDICE D –TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO – HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI).....	115
	APÊNDICE E – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ.....	116
	APÊNDICE F – CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ.....	118
	APÊNDICE G – FIEL DEPOSITÁRIO – SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ.....	119
	APÊNDICE H – FIEL DEPOSITÁRIO – HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI).....	121
	APÊNDICE I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (UFC).....	122

<b>APÊNDICE J – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP) DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ.....</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICE L – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP) DO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI).....</b>	<b>132</b>
<b>APÊNDICE M – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO – ESTUDO CAP....</b>	<b>136</b>
<b>APÊNDICE N – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>141</b>
<b>APÊNDICE O – PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS E APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS DURANTE O DOUTORADO.....</b>	<b>144</b>
<b>ANEXO A – ESQUEMA PARA PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA COM VACINA DE CULTIVO CELULAR.....</b>	<b>148</b>
<b>ANEXO B – FICHA DE INVESTIGAÇÃO – RAIVA HUMANA – SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN).....</b>	<b>149</b>
<b>ANEXO C – DECLARAÇÃO DE REVISÃO GRAMATICAL E ESTOILÍSTICA.....</b>	<b>151</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais da raiva

A raiva é uma das mais antigas zoonoses, amplamente distribuída nos continentes e com alto índice de letalidade para humanos e animais (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021). Existente há mais de quatro mil anos, é considerada a primeira doença em que os animais, em particular o cão, poderiam transmitir o agente causador para o homem (BABBONI; MODOLO, 2011; LOPES *et al.*, 2021; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2014).

Apesar de ser uma doença muito antiga, os primeiros estudos científicos só foram iniciados em 1880 por Louis Pasteur, que conseguiu isolar o vírus após consecutivas tentativas de inoculação no cérebro de coelhos (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007; GAUTRET *et al.*, 2015). Após o isolamento do vírus, Pasteur conseguiu produzir a vacina e pela primeira vez imunizou um garoto gravemente ferido por um cão raivoso (Figura 1), possibilitando a descoberta do tratamento profilático da raiva em seres humanos e causando grande revolução na comunidade científica (BABBONI; MODOLO, 2011; KOURY; WARRINGTON, 2021; MARQUES, 2010).

Figura 1 – Pasteur assiste à inoculação da vacina em Joseph Meister



Fonte: Moraes (2017).

Um outro fato relevante sobre a raiva ocorreu em 1911, durante a investigação da morte de vários herbívoros no sul do Brasil, quando o pesquisador Antônio Carini levantou a hipótese de que o morcego hematófago era responsável pela transmissão do vírus para os animais. No entanto, essa hipótese foi confirmada somente em 1925 por Haupt e Rehaag (AGUIAR *et al.*, 2012; HAUPT; REHAAG, 1925; BABBONI; MODOLO, 2011; MELLO *et al.*, 2019).

Em 1973, com o avanço dos casos da raiva humana no Brasil e a necessidade de estruturação e padronização das ações de vigilância, foi criado o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva Humana (PNPR), com o objetivo de reduzir os casos humanos por meio do controle da doença em animais domésticos e profilaxia em todas as pessoas expostas ao vírus (BRASIL, 1973; LIMA *et al.*, 2017; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021; WADA; ROCHA; MAIA-ELKHOURY, 2011).

Apesar de a raiva ser descrita como uma doença totalmente letal, em 2005 foi registrado o primeiro caso de cura da doença no mundo em uma adolescente agredida por morcego, no estado de Wisconsin, nos EUA, através do *Protocolo de Milwaukee* (CAICEDO *et al.*, 2015; WILLOUGHBY *et al.*, 2005). Posteriormente, foi registrado um segundo caso de cura em 2008, na cidade de Floresta, em Pernambuco, após um garoto ser agredido por morcego (KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009). O tratamento do jovem foi adaptado do *Protocolo de Milwaukee* e intitulado *Protocolo de Recife*.

Mesmo com a possibilidade de cura da doença, é importante ressaltar que a raiva é responsável pelo maior percentual de morte entre as encefalites e ainda é caracterizada como uma ameaça mundial para a população (GORAVEY *et al.*, 2021). Entretanto, o conhecimento sobre a prevenção da doença em relação aos animais transmissores, a forma de transmissão e a conduta após agressão por parte da população é de extrema importância na prevenção da enfermidade. Para isso, é necessário o desenvolvimento de programas de educação em saúde voltados para a população em geral, em especial para comunidades com difícil acesso à informação (KANDA *et al.*, 2021; PAL *et al.*, 2021).

Entretanto, as ações consideradas fundamentais para a prevenção da doença elaboradas pelos países, em especial as campanhas de vacinação canina em massa, a implementação da vigilância e as capacitações técnicas e trabalhos educativos com a comunidade, foram adiadas, suspensas ou canceladas devido à pandemia de covid-19 no mundo inteiro, causando grande preocupação em relação ao surgimento de novos casos humanos (OMS, 2022). Isso é uma situação preocupante devido ao aumento da interação dos seres humanos com espécies de animais silvestres, que, conseqüentemente, aumentam os riscos de

transmissão de agentes infecciosos (BOM; DA SILVA COSTA, 2020). Ressalta-se a necessidade de reforçar o olhar para a interdependência da saúde humana, animal e ambiental, buscando a integração de vários setores no contexto da vigilância da raiva e visando Uma “Saúde única” (*One Health*), e, dessa forma, obter resultados mais efetivos no controle da raiva humana transmitida por cães e espécies silvestres (KANDA *et al.*, 2021; OMS, 2018).

## 1.2 Agente etiológico da raiva

### 1.2.1 Estrutura do vírus

O agente etiológico da raiva é um vírus pertencente à ordem *Mononegavirales*, família *Rhabdoviridae* e gênero *Lyssavirus*, que no grego significa loucura (*lyssa*), com origem provavelmente de trocas entre hospedeiros, em especial os morcegos (BATISTA *et al.*, 2007). Sua morfologia é semelhante a um projétil balístico e seu genoma é constituído por RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade negativa (KANDA *et al.*, 2021), mede aproximadamente 60 nm × 180 nm. Possui um nucleocapsídeo, contendo o ácido nucleico, e um envelope externo, uma bicamada contendo lipídios coberta com picos de glicoproteínas transmembrana (LIU *et al.*, 2020; Rupprecht, Charles E., 1996).

O vírus da raiva apresenta dois antígenos principais: um de superfície, formado por uma glicoproteína responsável pela adsorção do vírus à célula do hospedeiro e indutores da formação de anticorpos neutralizantes; e outro interno, formado por uma nucleoproteína, que é grupo específico (BUSO; NUNES; QUEOROZ, 2009; GITTI, 2007; ZEE, 2003). O vírus da raiva está representado na Figura 2.

Figura 2 – Vírus da raiva no sistema nervoso central



Fonte: extraído de Organização Pan-Americana de Saúde (2014).

Desde 1978, quando Victor & Koprowski desenvolveu o estudo da tipificação antigênica com uso de anticorpos monoclonais (Mabs), e mais recentemente, a identificação de variantes virais associadas a focos de raiva em todo o mundo, realizada através da análise de seqüências nucleotídicas, que servem para auxiliar a vigilância epidemiológica local na identificação dos animais (reservatórios) envolvidos na transmissão de casos (Brasil; 2009).

O Comité Internacional sobre a Taxonomia dos Vírus, reconhece atualmente 14 espécies de Lyssavirus: Rabies lyssavirus, Ikoma lyssavirus<sup>b</sup>, Lagos bat lyssavirus, Mokola lyssavirus, Shimoni bat lyssavirus<sup>b</sup>, Duvenhage lyssavirus, Duvenhage lyssavirus, European bat 1 lyssavirus, European bat 2 lyssavirus, Bokeloh bat lyssavirus, Lleida bat lyssavirus<sup>b</sup>, Kotolahti bat lyssavirus<sup>e</sup>, Aravan lyssavirus<sup>b</sup>, Irkut lyssavirus, Khujand lyssavirus<sup>b</sup>, West Caucasian bat lyssavirus<sup>b</sup>, Australian bat lyssavirus, Gannoruwa bat lyssavirus, Taiwan bat lyssavirus<sup>e</sup>. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O único tipo de Lyssavirus presente na América Latina e no Brasil é o tipo 1 – Rabies vírus (RABV), com duas variantes antigênicas, conforme seus respectivos reservatórios naturais (terrestres ou aéreos). No Brasil, foram identificadas sete variantes antigênicas: A variante 1 e 2, que foram isoladas de cães e também de humanos e animais silvestres terrestres; a variante 3, isolada de *Desmodus rotundus*, e também de outras espécies de morcegos, animais de companhia, domésticos, silvestres terrestres e humanos; a variante 4, *Tadarida brasiliensis*, também isolada de outras espécies não hematófagas e animais de companhia; a variante 6, isolada de *Lasiurus cinereus*, de morcego insetívoro e um perfil que mostra reações positivas a todos os Mabs utilizados, observada em amostras de morcego não hematófago, cão e humano (Brasil; 2009).

As outras variantes encontradas, foram associadas a morcegos insetívoros, podendo acometer outros animais (Brasil; 2009), a *Cerdocyon thous* (cachorro do mato) e *Callithrix jacchus* (saguís) no Nordeste do Brasil, ambas não condizem com o painel de anticorpos monoclonais do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, para estudos do vírus rábico nas Américas (BRASIL, 2019).

### **1.2.2 Resistência a agentes físico-químicos**

Os *Lyssavirus* são sensíveis ao calor, podendo ser inativados a temperaturas elevadas, em torno de 50° C durante 15 minutos, a detergentes e solventes lipídicos como éter e clorofórmio, além da dessecação, do congelamento e descongelamento. Têm uma estabilidade relativa a um pH entre 5,0 e 10,0 e sensibilidade à luz ultravioleta (MESLIN; KAPLAN, 1996).

O vírus pode se manter como agente infectante entre 4° C e -70° C e, se for liofilizado, numa temperatura de 4° C, pode manter-se vivo durante anos (BATISTA *et al.*, 2007; CARNIELI JR. *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2012).

### **1.3 Patogenia e sinais clínicos da raiva**

#### ***1.3.1 Modo de transmissão do vírus da raiva***

As infecções pelo vírus da raiva ocorrem pela mordedura ou arranhadura causadas por animais infectados e/ou lambadura de feridas recentes ou de mucosas intactas (BATISTA *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2017). Porém, existem outras formas de transmissão do vírus para os seres humanos que vêm ganhando importância, como a via respiratória, que pode ocorrer pela inalação de aerossóis contendo partículas do vírus ou por transplante de órgãos (ALVES *et al.*, 2020; KOURY; WARRINGTON, 2021). Em 2004, houve o primeiro registro dessa forma de transmissão nos EUA. Um doador, que havia falecido por contrair o vírus da raiva do morcego, transmitiu a doença a quatro pessoas que receberam seus órgãos (BATISTA *et al.*, 2007).

#### ***1.3.2 Período de incubação e de transmissibilidade do vírus***

O período de incubação da doença no homem é extremamente variável, havendo registros de duas semanas a seis anos (média de 2 a 3 meses). Isso depende de alguns fatores, como a profundidade e extensão da lesão, a quantidade de vírus inoculado no momento da agressão e o local do inóculo, pois quanto mais próximo do Sistema Nervoso Central (SNC) for o sítio anatômico de entrada do vírus, mais curto será o período de incubação (BATISTA *et al.*, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a). Em relação aos animais, o período de incubação é diferente dos humanos. Em cães, varia em média de três a oito semanas, com possibilidades de períodos extremos de dez dias a seis meses, ou até se estender por períodos mais longos (LIMA *et al.*, 2017).

O período de transmissibilidade é o intervalo em que há a possibilidade de disseminação do agente infeccioso de um organismo a outro e pode variar de espécie a espécie. No cão e no gato, o vírus pode ser eliminado cerca de dois a quatro dias antes do início do quadro clínico, com transmissão até a morte do animal, que geralmente ocorre cinco dias após, podendo ser estendido caso o animal tenha assistência veterinária (BRASIL, 2008). Nos animais silvestres, não se tem conhecimento do período de transmissibilidade do vírus. Porém,

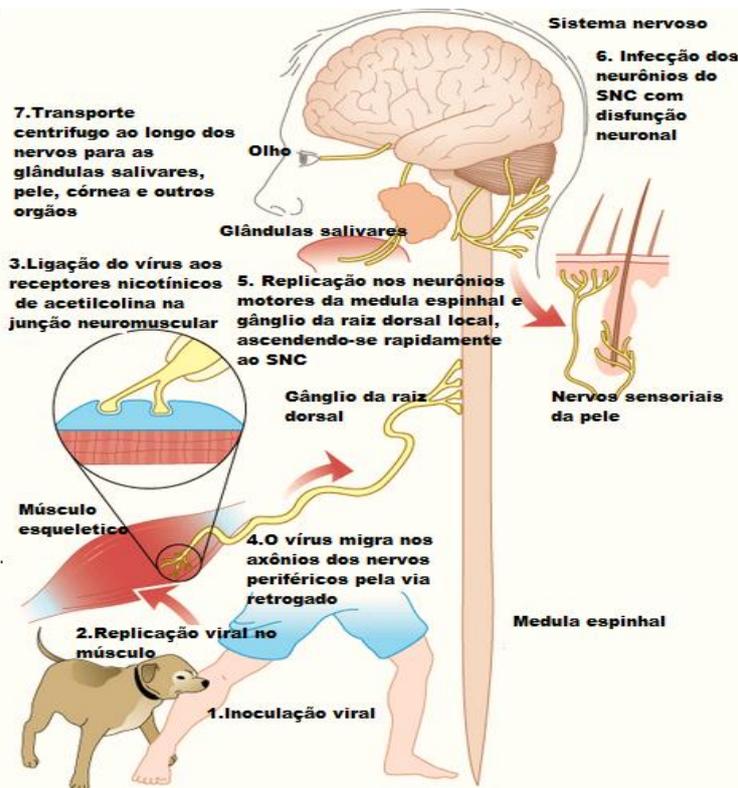
os morcegos albergam o vírus por um maior período de tempo em relação às outras espécies e sem apresentar nenhum sintoma aparente (RIO DE JANEIRO, 2020).

### 1.3.3 Patogenia e imunidade da raiva

A patogenia da raiva é semelhante em todas as espécies de mamíferos. O vírus é introduzido no organismo do hospedeiro através de ferimentos, contato direto com mucosas ou superfícies lesionadas (ALVES *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a). Quando o vírus é inoculado no organismo do animal, as glicoproteínas G se ligam aos receptores do hospedeiro (QUEVEDO *et al.*, 2020) e ele se replica no local da mordedura até atingir os nervos periféricos, sendo conduzido ao SNC (ALVES *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Ao atingir o SNC, ocorre a sua disseminação pelos nervos periféricos, a chamada forma centrífuga, e migra para os tecidos não neuronais, atingindo órgãos, tais como pulmões, coração, rins, bexiga, útero, testículos, folículo piloso e glândulas salivares, e passa a ser eliminado pela saliva (ALVES *et al.*, 2020; KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009; QUEVEDO *et al.*, 2020) (Figura 3).

Figura 3 – Representação gráfica da patogenia da raiva



Fonte: extraído e adaptado de Fauci *et al.* (2006).

A resposta imune a antígenos do vírus da raiva pode acontecer pelo contato natural ou ser conferida pela vacina (BRASIL, 2021). Quando partículas virais penetram nos filetes nervosos, elas se tornam protegidas pela bainha que envolve o nervo da ação dos interferons responsáveis pela resposta imune inespecífica e da ação dos anticorpos produzidos pelo sistema imune. Portanto, quando o vírus é propagado passivamente pelos nervos, não há produção de anticorpos para impedir que ele atinja o sistema nervoso (KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009).

Quando as células apresentadoras de antígenos entram em contato com o vírus da raiva, fagocitam e processam-no para apresentação às células imunes de forma a ativar os linfócitos T auxiliares, que vão produzir diferentes citocinas; estas ativam diferentes células implicadas na eliminação direta das partículas do vírus ou de células infectadas e auxiliam na produção de anticorpos pelos linfócitos B. Nessa fase, os sinais clínicos da doença já são evidentes, o vírus atingiu o sistema nervoso central e, nesse momento, a forma da doença já se tornou irreversível. A produção de anticorpos permanece baixa durante toda a fase da doença, atingindo o pico máximo próximo da morte do paciente (KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009).

A atividade principal dos anticorpos é o bloqueio do vírus extracelular antes que ele encontre o receptor das células nervosas, não permitindo a continuidade de sua replicação no local de infecção e o comprometimento do SNC. Os linfócitos T participam da proteção de diferentes maneiras: estimulando as células B a produzirem anticorpos através dos linfócitos T auxiliares; como efectoras de imunidade, na forma de células -T citotóxicas, lizando células infectadas; induzindo a síntese de substâncias mediadoras da estimulação de diferentes células; e como células de memória imunológica (BRASIL, 2008, 2021).

#### ***1.3.4 Sinais clínicos da raiva***

Os sinais clínicos da raiva podem variar de acordo com a espécie atingida. Pode se manifestar de duas formas clássicas: a raiva furiosa, que acomete mais frequentemente os canídeos e geralmente causa lesões cerebrais, é considerada a mais comum e responde por aproximadamente 85% dos casos; e a forma paralítica, mais comum nos herbívoros, que lesiona a medula e o tronco encefálico (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007; QUEVEDO *et al.*, 2020). Pacientes que desenvolvem a forma paralítica da doença podem ser confundidos com os portadores da síndrome de Guillain-Barré, os quais geralmente apresentam fraqueza dos membros e disfunção da bexiga (KOURY; WARRINGTON, 2021). De acordo com os dados

da Organização Pan-Americana de Saúde (2014), a raiva paralítica representa aproximadamente 30% dos casos humanos.

Nos humanos, geralmente a doença inicia com sinais inespecíficos (os pródromos), que não são muito evidentes e duram, em média, de 2 a 10 dias. O paciente apresenta mal-estar geral, pequeno aumento de temperatura corporal, anorexia, cefaleia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia. Podem ocorrer linfadenopatia, por vezes dolorosa à palpação, hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos próximos ao local da mordedura, bem como alterações de comportamento. Em seguida, o vírus afeta o sistema nervoso, o paciente entra em coma e morre por insuficiência respiratória (BRASIL, 2021; KOURY; WARRINGTON, 2021).

Nos cães domésticos, geralmente após os pródromos, eles apresentam alteração de comportamento, fogem da claridade ou mostram uma agitação inusitada, acentuando-se após um a três dias, com o quadro de agressividade, podendo morder objetos, outros animais e até mesmo o proprietário, provocando graves ferimentos (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007; KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009).

Devido à paralisia dos músculos da deglutição, os cães domésticos não conseguem engolir a própria saliva, ficam babando e com o latido rouco ou bitonal em virtude da paralisia parcial das cordas vocais. Na fase final da doença, o animal pode apresentar convulsões generalizadas seguidas de incoordenação motora e paralisia do tronco e dos membros (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007; KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009).

Nos gatos, na maioria das vezes, a raiva se manifesta sob a forma furiosa, e os sinais são semelhantes aos desenvolvidos pelos cães. A mudança de comportamento não é muito perceptível devido ao comportamento natural da espécie, que sai às ruas sem controle de supervisão e de mobilidade. A forma paralítica da raiva em cães e gatos é frequente quando a doença é transmitida por morcegos (BRASIL, 2021).

Nos bovinos, a forma clínica predominante da raiva é a paralítica, com apresentação de incoordenação dos membros pélvicos, seguida de paresia e paralisia flácida, paralisia da cauda e do esfíncter anal, hipoestesia na região pélvica, sialorreia, cegueira, bruxismo, tremores musculares na região da cabeça e opistótono, além de decúbito esternal, seguido por decúbito lateral, movimentos de pedalagem e morte. Os sinais clínicos da raiva nos equinos são semelhantes aos dos bovinos (ACHA; SZYFRES, 1986; QUEVEDO *et al.*, 2020).

Nas espécies silvestres, a raiva sempre deve ser suspeita quando os animais apresentarem qualquer alteração neurológica e quando forem encontrados morcegos em locais e horários não habituais (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007). Esses animais são fortemente

suspeitos de estarem acometidos pelo vírus da raiva e, na maioria das vezes, apresentam a forma furiosa da doença, semelhante à dos cães, com excitabilidade seguida de paralisia, principalmente das asas, e não conseguem voar. Ressalta-se que durante a fase de paralisia dos morcegos não há paralisia do maxilar, o que permite que ele, uma vez manipulado, possa morder (KOTAIT; CARRIERI; TAKAOKA, 2009; POLIZEL; BATIS; ORTÊNCIO FILHO, 2021).

Nos primatas, os sinais são caracterizados principalmente por hidrofobia e paralisia. O animal pode se tornar agressivo e morder, caso seja provocado, sendo mais comuns os sinais característicos da raiva paralítica, como salivação, automutilação e paralisia ou morte súbita (FENNER, 1993; NIEVES; KESSLER; BERCOVITCH, 1996; SILVA; OLIVEIRA; CARRETTA JUNIOR, 2015).

#### **1.4 Ciclo epidemiológico da raiva**

A raiva pode ser dividida em quatro ciclos: urbano, aéreo, silvestre e rural.

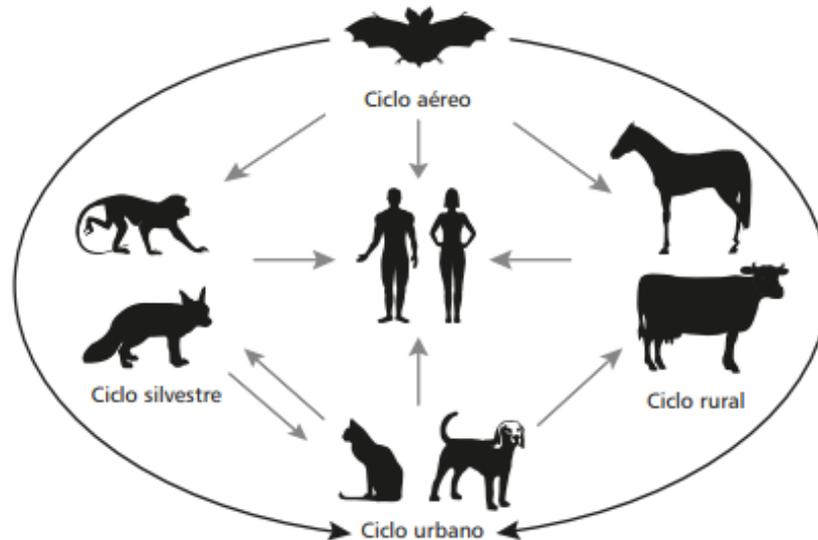
O ciclo urbano compreende a raiva dos animais domésticos (cães e gatos) (BATISTA *et al.*, 2007) e se apresenta como um dos ciclos mais importantes no contexto epidemiológico da doença devido à proximidade do homem com o animal. Tem a espécie canina como principal reservatório do vírus (LIMA *et al.*, 2017). Possui medidas eficazes de prevenção por meio da vacina nos animais e é passível de eliminação (RIO DE JANEIRO, 2020).

O ciclo aéreo está relacionado aos morcegos hematófagos e não hematófagos (BATISTA *et al.*, 2018). É considerado o segundo ciclo com maior preocupação devido ao aumento de casos humanos com transmissão por essas espécies, os principais responsáveis pela transmissão do vírus para o homem no Brasil (LIMA *et al.*, 2017).

O ciclo silvestre compreende os demais mamíferos silvestres terrestres. E o ciclo rural, os animais de produção, principalmente os bovinos (BATISTA *et al.*, 2007).

Os animais de maior importância epidemiológica são os pertencentes ao ciclo aéreo, que compreende os animais da ordem quiróptera, e ao ciclo terrestre, da ordem carnívora (Figura 4). Ambos possuem envolvimento de várias espécies (FRIAS, 2008; NAHATA *et al.*, 2021; RUPPRECHT; HANLON; HEMACHUDHA, 2002). Os principais animais envolvidos no ciclo terrestre são as raposas, os guaxinins, além de primatas não humanos, principalmente os saguis (*Callithrix jacchus*) (BRASIL, 2011).

Figura 4 – Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva no Brasil



Fonte: Brasil (2014a).

## 1.5 Diagnóstico

### 1.5.1 Diagnóstico da raiva

O diagnóstico definitivo da raiva, tanto em humanos quanto em animais, deve ser realizado através de exames laboratoriais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a), com uso das técnicas de imunofluorescência direta, exames histopatológicos, isolamento ou prova biológica com inoculação do vírus em cérebros de camundongos ou células e PCR (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007).

A técnica de imunofluorescência direta é um método rápido, sensível e específico, baseada no exame microscópico de impressões de fragmentos de tecidos nervosos tratados com conjugado específico e submetida à luz ultravioleta. O antígeno da partícula viral reagindo com o conjugado e iluminado com luz ultravioleta (comprimento de onda de 260 nanômetros) emite uma luz esverdeada fluorescente. A sensibilidade do exame depende da espécie animal, do estado de autólise da amostra, da qualidade dos reagentes e equipamentos, além da experiência do profissional (BRASIL, 2008; LIMA *et al.*, 2017).

Para a realização da prova biológica ou inoculação em camundongos, o animal de eleição é o camundongo albino suíço, pois é considerado o mais sensível ao vírus da raiva. O animal deve ser de boa procedência e apresentar bom estado sanitário, com idade e peso adequados (BRASIL, 2008).

Para a realização do diagnóstico laboratorial da raiva *ante mortem* em seres humanos, o material de eleição são secreções e fluidos biológicos, como saliva, lágrima, líquido espinhal, além de tecidos. O exame é recomendado quando o paciente se encontra hospitalizado com a suspeita clínica da doença. Para o diagnóstico *post mortem*, o material de eleição é o sistema nervoso de animais e seres humanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Na impossibilidade da realização do exame laboratorial, os profissionais responsáveis podem fechar o diagnóstico como clínico-epidemiológico, tendo como base o histórico das vítimas de possíveis contatos com animais transmissores por mordedura ou arranhadura de cão, gato ou animal silvestre e, ainda, por lambadura de feridas recentes, associado às manifestações clínicas, como dor, coceira no local da agressão, dormência, formigamento, seguidos por hiperexcitabilidade, hidrofobia, aplicado somente ao ser humano, aerofobia, espasmos dos músculos da faringe (ZHANG *et al.*, 2014).

## **1.6 Prevenção, tratamento e controle da raiva**

### ***1.6.1 Prevenção da raiva humana***

A Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Aliança Global para o Controle da Raiva (GARC) firmaram parceria para a elaboração de um plano estratégico global para “eliminar a raiva humana transmitida por cães até 2030”. O plano tem como objetivo a integração das ações de prevenção, visando ao fortalecimento dos sistemas de saúde tanto humano quanto veterinários, a fim de alcançar as populações mais carentes do mundo, mediante capacitações de todos os países para liderar e fortalecer os esforços de eliminação da raiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A eliminação da raiva requer a implementação de estratégias e o fortalecimento das ações em todos os setores da saúde, estratégias essas com abordagem direcionada para “Uma Saúde” (MASIIRA *et al.*, 2018). A atuação de forma integrada no controle da raiva e a troca de informações auxiliam na organização e no desenvolvimento de ações nos casos de raiva em animais, buscando melhores respostas em relação à prevenção de casos humanos e ao bloqueio vacinal, se necessário, para impedir a disseminação do vírus entre as diferentes espécies (BRASIL, 2021).

A forma mais efetiva de prevenção da raiva humana é o tratamento individual de pessoas expostas através da profilaxia antirrábica, um dos primeiros processos de imunização

na história da medicina, descoberta há mais de 100 anos e disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, existem falhas na assistência e ainda morrem pessoas vítimas da enfermidade, principalmente em regiões com poucos recursos e onde a população tem dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Portanto, para uma maior eficácia das ações de prevenção da doença é necessária uma maior atenção por parte dos gestores e profissionais às comunidades mais expostas ao risco de adoecer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Para reduzir a exposição das comunidades que vivem em áreas de alto risco é aconselhável orientar a população para não ter contato com animais silvestres e cães vadios, especialmente se eles oferecerem perigo ou apresentarem comportamento estranho. Ressaltar também a importância de ficar atento a locais com presença de morcegos e possíveis contatos, pois as agressões por essas espécies são muito pequenas e podem passar despercebidas pelas vítimas (GLOBAL ALLIANCE FOR RABIES CONTROL, 2015).

Para as pessoas com possibilidade de exposição ao vírus da raiva, existe a vacina para a realização do esquema de profilaxia pré-exposição e pós-exposição. Essas pessoas devem sempre seguir as recomendações de controle e produção da OMS e o esquema de profilaxia deve ser iniciado o mais rápido possível. Ressalta-se que o sucesso do tratamento profilático vai depender do tempo transcorrido desde a exposição até a procura do paciente pela assistência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Em relação à prevenção da raiva em espécies selvagens, como saguis, guaxinins, morcegos e canídeos silvestres, em que haja comprovação de circulação do vírus, são imprescindíveis ações de monitoramento de pessoas expostas e tratamento profilático de todos os possíveis envolvidos, avaliação das coberturas vacinais dos animais domésticos e educação em saúde para a população (BOM; DA SILVA COSTA, 2020).

Além disso, as ações educativas sobre a prevenção da raiva transmitida por animais silvestres para a população em geral são uma estratégia importante no controle de casos, pois não podemos fazer uso de ações que provoquem diminuição da densidade populacional das espécies selvagens (KOTAIT *et al.*, 2007), até porque são métodos considerados inaceitáveis no contexto social e ecológico e, comprovadamente, é dito como ineficaz (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2014).

### ***1.6.2 Tratamento profilático pré-exposição e pós-exposição e tratamento humano***

Existem duas formas de imunização contra a raiva para seres humanos: a pré-exposição e a pós-exposição.

A profilaxia pré-exposição é indicada para todas as pessoas que se expõem ao risco de se contaminar com o vírus, como profissionais que trabalham em laboratórios de diagnóstico da raiva ou pesquisadores da área, biólogos, veterinários, tratadores de animais, pessoas que manipulam morcegos, que trabalham com animais selvagens em geral, viajantes que se deslocam para áreas consideradas de alto risco, crianças e adolescentes menores de 15 anos, pois são considerados os grupos mais expostos, com uma representação de 50% das exposições em regiões infectadas pela raiva canina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b).

A vacina utilizada para a profilaxia da raiva humana é a de cultivo celular, considerada eficaz, segura e praticamente isenta de riscos, com indução de memória imunológica de longa duração, ressaltando-se a importância da avaliação da titulação de anticorpos do paciente após a terceira dose, que deve ser igual ou superior a 0,5 UI/ml. Caso não seja adequada, deve-se aplicar uma dose de reforço em pacientes que se expõem ao risco contínuo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b).

A profilaxia pós-exposição é indicada para todas as pessoas agredidas por animais que possivelmente possam transmitir a raiva, conforme Esquema de Profilaxia Humana com Vacina de Cultivo Celular (Anexo A). A primeira recomendação após qualquer exposição é lavar imediatamente a ferida com água e sabão, e procurar orientação médica para ser analisada a necessidade de uso de vacina ou soro-vacinação. O início do tratamento deve ser o mais precocemente possível ou enquanto o paciente não apresentar os sintomas. No caso da procura tardia, o paciente deve ser avaliado e tratado como se a agressão tivesse acontecido recentemente, pois o período de incubação da doença é longo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a). Diante da letalidade da doença, a profilaxia pós-exposição é de extrema importância (FERRAZ *et al.*, 2013).

Com tudo isso, o Brasil ainda vem enfrentando desafios na vigilância da raiva, em virtude de atrasos nas entregas dos imunobiológicos desde 2016, quando foi priorizado pelos estados apenas o tratamento pós-exposição, resultando na diminuição dos tratamentos de pré-exposição. Com a regularização do abastecimento da vacina no Brasil a partir de 2017, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) sentiu a necessidade de rever as orientações referentes ao esquema de vacinação antirrábica humana pós-exposição e, tendo como base evidências científicas, resolveu alterar o esquema de tratamento pós-exposição com o uso de cinco doses

de vacina para quatro doses, conforme a Nota Informativa nº 26-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS, de 17 de julho de 2017 (BRASIL, 2021).

Para que os imunobiológicos atendam a demanda necessária e sejam disponibilizados em tempo oportuno, é necessário que os países se organizem de forma mais criteriosa com os laboratórios fabricantes, além de implementarem programas nacionais de eliminação da raiva, levando em consideração as regiões de maior risco, abastecimento da demanda de imunobiológicos, de forma que sejam supridas as necessidades e alcançados os objetivos dos programas na eliminação global da raiva canina e, conseqüentemente, mais mortes de seres humanos com transmissão por cães (IVES; DIEUZY-LABAYE; ABELARIDDER, 2019).

Levando em consideração as dificuldades elencadas, alguns fatores devem ser analisados com mais critério antes da indicação da profilaxia, como: natureza do contato ou lesão; se tem circulação do vírus da raiva na região onde ocorreu o contato ou de onde o animal procedeu; disponibilidade do animal para exame laboratorial ou de observação; espécie animal; estado clínico do animal agressor; histórico vacinal do animal, tipo e tempo de vacina utilizada. Lembrando que, mesmo que o animal tenha sido vacinado e se tiver indicação do uso de vacina, o paciente deve ser atendido com a maior brevidade possível, pois o animal pode ter sido vacinado e seu sistema imune não ter respondido com produção de anticorpos considerados suficientes para a sua proteção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

A observação do animal envolvido na agressão, restrito a cães e gatos, e o acompanhamento da avaliação criteriosa da situação epidemiológica local são fatores importantes que devem ser levados em consideração durante a avaliação clínica do paciente, pois podem reduzir o número de doses de imunobiológicos, muitas vezes prescritas pelos profissionais sem a devida necessidade, evitando, assim, o desperdício de recursos públicos. Portanto, é fundamental que os profissionais envolvidos na prescrição da profilaxia sigam as recomendações das normas técnicas do Ministério da Saúde e atuem de forma integrada para instituir o tratamento antirrábico pós-exposição com critério e segurança (CAVALCANTE; FLORÊNCIO; ALENCAR, 2017).

No período de 2007 a 2017, 84% das mais de cinco milhões de notificações de atendimento profilático antirrábico humano pós-exposição ocorreram devido a agressões por cães e apenas 0,67% dessas agressões foram por morcegos. Considerando a situação epidemiológica da raiva no Brasil, principalmente em relação à raiva humana, é importante ressaltar a necessidade da avaliação do animal agressor e da orientação por parte dos

profissionais na observação dos animais, cães e gatos, como medida de vigilância, antes da indicação de vacina/soro + vacina como medida profilática imediata (BRASIL, 2021).

Caso o animal agressor seja procedente de região sem histórico de raiva e haja indicação de esquema preventivo, pode-se aguardar o resultado do exame do animal envolvido na agressão por até, no máximo, 48 horas. Se o animal agressor for cão ou gato e estiver disponível para observação, ele deve ser mantido preso por 10 dias, de preferência sob a supervisão de um médico veterinário para avaliar o estado de saúde do animal. Se ele permanecer sadio, não desaparecer ou morrer, o esquema pode ser suspenso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

No caso de seres humanos expostos a espécies silvestres, incluindo morcegos, a profilaxia deve ser iniciada imediatamente. Se possível, coletar o animal e enviar para o laboratório para ser examinado imediatamente. É importante que o cartão de profilaxia pós-exposição seja preenchido e entregue ao paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Apesar da existência do esquema de pré-exposição e pós-exposição para a raiva, foi desenvolvido o *Protocolo de Milwaukee* (PM) (usado em pacientes com confirmação da doença). Com registros 18 casos de cura da doença no mundo, entre as 93 tentativas do uso do protocolo. Os países com maior número de sobreviventes foram a Índia, com cinco casos, os Estados Unidos, com três, e o Brasil, com dois casos (WILLOUGHBY, 2018).

Os dois casos que ocorreram no Brasil foram: um, em 2008, na cidade de Floresta, PE, e o outro na cidade de Barcelos, AM, em 2017. As vítimas foram agredidas por morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* (BRASIL, 2021), espécies responsáveis por 24% das agressões aos pacientes que conseguiram sobreviver à doença em outros países. De acordo com Willoughby (2018), as maiores dificuldades encontradas no uso do protocolo são a logística de diagnóstico da doença nos pacientes e o fornecimento dos medicamentos específicos para o tratamento.

### **1.6.3 Controle da raiva**

Levando em consideração os fatores sociais, culturais e econômicos de cada região, os elementos básicos para se obter eficácia no controle da raiva em animais domésticos são a vigilância epidemiológica, a vacinação em massa e o controle de reservatórios, principalmente de cães e gatos, que vêm mostrando redução dos casos de raiva nessas espécies e,

consequentemente, a transmissão do vírus para os humanos (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007; LIMA *et al.*, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

As ações de controle da raiva no Brasil são de responsabilidade do Ministério da Saúde e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ambos desenvolvem ações de vigilância e compartilham informações referentes a casos de raiva em animais de interesse para a saúde pública, como cães, gatos e animais silvestres, incluindo os casos de raiva em morcegos hematófagos ou não hematófagos e entre animais de produção como bovinos, equinos e outros (BRASIL, 2021).

O controle da raiva em morcegos hematófagos é feito através da aplicação de uma pasta contendo substância anticoagulante nos animais capturados, seguida de sua soltura para posterior disseminação do produto para os demais animais da colônia (LIMA *et al.*, 2017). Nos morcegos não hematófagos, o controle é feito através da vigilância passiva, pelo envio de amostras de animais encontrados mortos ou vivos, em horários e locais não habituais (DA SILVA *et al.*, 2021).

Assim, a educação continuada sobre como proceder diante de agressões por animais que oferecem risco de transmissão da raiva para a população, realizada permanentemente pelos profissionais de saúde, conduzirá melhor o atendimento a pessoas potencialmente sob risco e facilitará o fluxo de controle epidemiológico da raiva, pois a população será devidamente esclarecida quanto à relevância da guarda responsável dos seus animais de estimação e orientada sobre como proceder nos casos de agressões por mamíferos (CAVALCANTE *et al.*, 2016).

Uma outra estratégia de controle da raiva em animais silvestres terrestres é a vacinação com uso de isca oral, a exemplo de 24 países que implantaram esse programa e conseguiram eliminar a raiva em raposas nas últimas três décadas em várias áreas da Europa Ocidental e Central (FREULING *et al.*, 2013). Com a finalidade de evitar a reincidência da raiva canina, os Estados Unidos utilizam a vacina em guaxinim (*P. lotor*), coiotes e raposas cinzas (*Urocyon cinereoargenteus*) (BLANTON *et al.*, 2011; SIDWA *et al.*, 2005; SLATE *et al.*, 2009).

Diferente dos países citados, o Brasil não faz uso da vacinação oral para o controle da raiva em animais silvestres, pois não possui licença para a importação do imunobiológico devido às vacinas serem atenuadas e recombinantes (BRASIL, 2021; CORDEIRO *et al.*, 2016). Entretanto, um estudo realizado por Andrade *et al.* (1999), com uso de vacinas produzidas em culturas de células NIL-2 e utilizadas em saguis *Callithrix jachus*, produziu bons resultados no tocante à produção de anticorpos por parte dos animais utilizados, mas, devido à forma de

aplicação do imunobiológico ser pela via subcutânea, a utilização se torna inviável em animais de vida livre.

Portanto, em áreas onde ocorre a circulação do vírus em espécies silvestres, principalmente em raposas, é de extrema necessidade que todos os cães e gatos sejam imunizados, uma vez que esses animais são de grande relevância epidemiológica na transmissão da doença para os humanos (GLOBAL ALLIANCE FOR RABIES CONTROL, 2015).

Para tanto, faz-se necessária a intensificação das ações de vigilância passiva nessas espécies de forma contínua, pelo monitoramento viral de carcaças de animais encontrados mortos em estradas e rodovias, e a realização de ações de educação em saúde, cursos sobre manejo e vigilância da raiva em animais silvestres (BRASIL, 2021; CORDEIRO *et al.*, 2016).

Portanto, as ações e a vigilância da raiva devem ser acompanhadas de informações contidas em plataformas *on-line* para o armazenamento de dados existentes no Brasil que possam ser analisados de forma a facilitar a comunicação entre as vigilâncias e favorecer uma melhor estimativa de riscos e desenvolvimento de ações de controle e maior eficácia da vigilância da doença (BLANTON *et al.*, 2006; REES *et al.*, 2011).

Dessa forma, o uso de dados das plataformas existentes poderá auxiliar na identificação de áreas de maior risco, nas quais as ações de vigilância não são eficientes no controle da raiva e de outras enfermidades transmitidas por animais silvestres, para que os profissionais possam fortalecer a vigilância (GERARDO-GIORDA *et al.*, 2013). Para tanto, a Fundação Oswaldo Cruz criou, em 2014, o Sistema de Informação em Saúde Silvestre (SISS-Geo), tendo como principal objetivo a disponibilidade de informações das doenças que circulam em animais silvestres bem antes de acometer os seres humanos. O sistema é capaz de prever situações emergenciais de doenças ligadas ao ambiente. O sucesso do sistema de informação depende dos registros feitos pelos usuários e técnicos da área, como proximidade geográfica e temporal, tipos de animais observados, características do ambiente e condições físicas do animal. Por meio de métodos de aprendizagem de máquina, o SISS-Geo buscará relações entre as características dos registros e suas gravidades (SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE SILVESTRE, 2014).

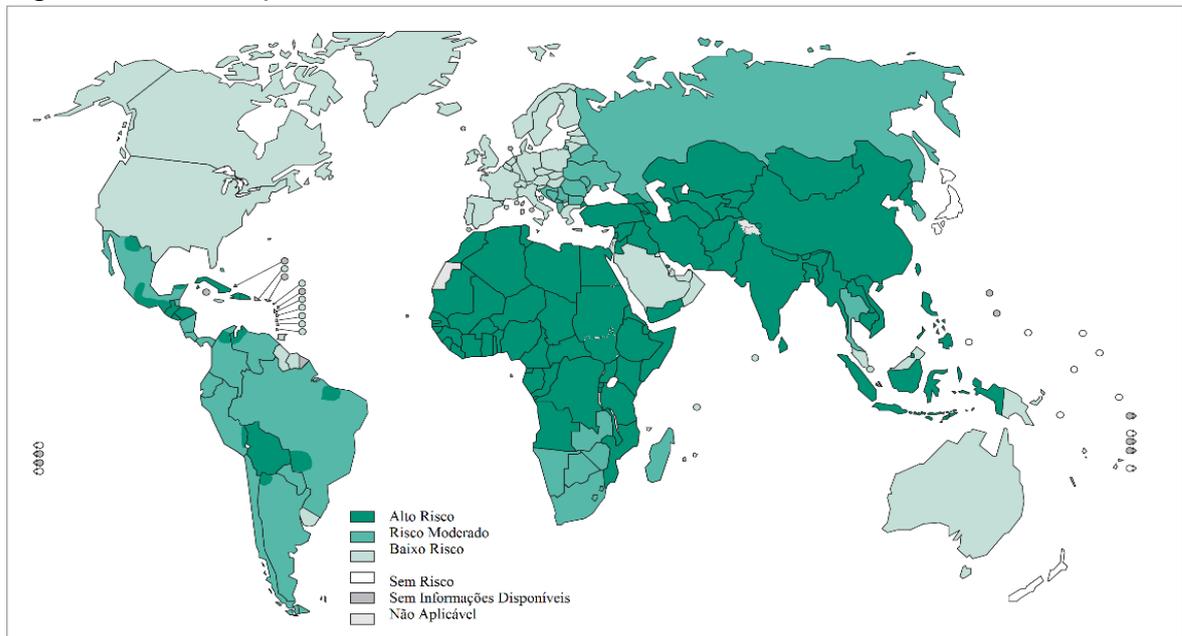
Além disso, a aplicação da tipificação antigênica e genética na vigilância da raiva, na América Latina e no Caribe, é importante e essencial para melhorar as ações dos programas de controle da doença. Com o conhecimento de fontes de novos focos de raiva canina e a identificação das espécies silvestres que mantêm os ciclos silvestres de transmissão da raiva é possível um melhor aproveitamento dos recursos na saúde pública (BRASIL, 2008; FAVORETTO *et al.*, 2002).

## 1.7 Situação epidemiológica da raiva

### 1.7.1 Epidemiologia da raiva no mundo

Estima-se que ainda morrem entre 60 e 70 mil pessoas vítimas da raiva no mundo e a maioria (cerca de 95%) dessas mortes ocorre em países da África e da Ásia, continentes que enfrentam grandes desafios e possuem maior risco de mortalidade humana (Figura 5) (KANDA *et al.*, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Figura 5 – Distribuição dos níveis de risco do ser humano contrair raiva no mundo em 2013



Fonte: extraído e adaptado de World Health Organization (2013b).

A raiva é uma zoonose de caráter endêmico em quase todo o mundo, com exceção das ilhas da Austrália e da Antártica, que nunca relataram nenhum caso humano mediado por cão (ACHARYA *et al.*, 2020). Apesar de sua relevância para a saúde pública, causando grande impacto nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos, ainda é uma doença negligenciada (ACHARYA *et al.*, 2020).

Os cães domésticos respondem por 99% dos casos registrados no mundo (KANDA *et al.*, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). As crianças são as vítimas mais vulneráveis devido à maior proximidade com essa espécie (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021). Os países europeus e da América do Norte e do Sul são considerados livres da raiva humana transmitida por variantes 1 e 2. (ACHARYA *et al.*, 2020).

Devido provavelmente ao compromisso das autoridades sanitárias dos países, à dedicação técnica dos agentes de saúde, à conscientização da população e à coordenação do Programa Regional de Eliminação da OPAS/OMS” (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021).

A raiva afeta principalmente as comunidades com maior dificuldade de acesso ao sistema de saúde. A maioria dos casos humanos com transmissão por cães acomete as populações de maior vulnerabilidade que vivem em condições de precariedade e onde a cobertura vacinal canina é considerada baixa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), além da insuficiência de imunobiológicos para intervenções preventivas como a profilaxia pré-exposição e pós-exposição dos humanos (BENITEZ *et al.*, 2008; HEUKELBACH, 2020; RUIZ; CHÁVEZ, 2010).

Vale ressaltar que a América Latina conseguiu controlar a raiva humana transmitida por cão de forma significativa, com registros de 300 casos humanos em 1983 e apenas dois em 2020. Entretanto, os animais selvagens vêm ganhando destaque na transmissão do vírus para o homem, em especial o morcego hematófago (*D. rotundus*), atualmente o principal responsável pelos casos da raiva humana nas Américas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021).

Nos países com maior desenvolvimento, os animais domésticos respondem pela transmissão de apenas 10% dos casos, e os demais casos são transmitidos por espécies selvagens, como guaxinins, raposas, gambás e morcegos (KOURY; WARRINGTON, 2021). Ressaltando que a região das Américas detém de ferramentas e conhecimentos necessários para a eliminação da raiva medida por cães e que as estratégias de controle foram iniciadas desde 1983, através de cooperação técnica da OPAS, responsável pela coordenação do programa regional para a eliminação da raiva, bem como o funcionamento do sistema regional de vigilância epidemiológica da raiva (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021).

A Figura 6 representa os nove casos de raiva humana registrados nas américas em 2021, sendo cinco mediados por cães, quatro na Bolívia e um em cuba (cor laranja) e os demais foram, dois por gato: (um na Argentina e outro na Colômbia), um por canídeo silvestre no Brasil e um por morcego hematófago nos Estados Unidos (cor azul). (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021).

Figura 6 – Distribuição dos casos de raiva humana nas Américas em 2021



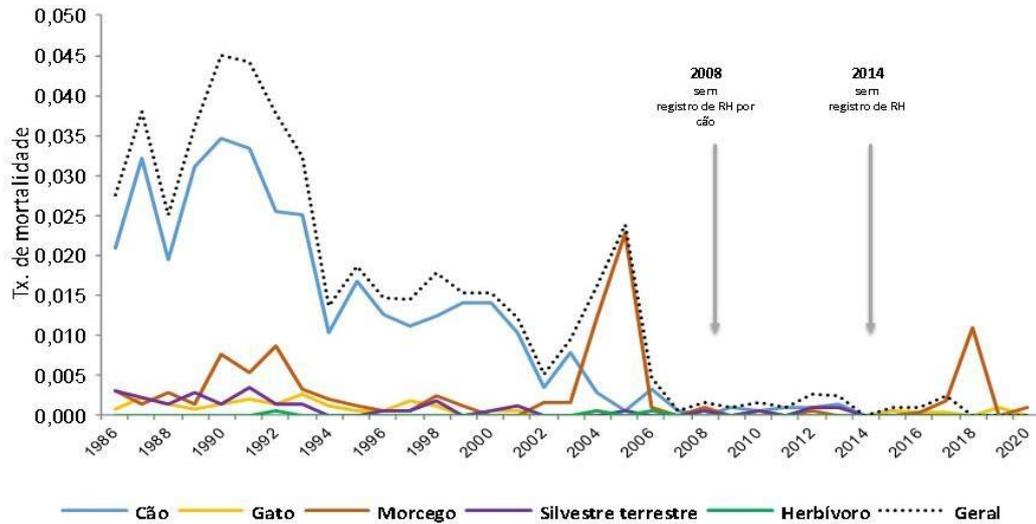
Fonte: Rabies - PAHO/WHO | Pan American Health Organization, 2022. Adaptada pelo autor.

### 1.7.2 Epidemiologia da raiva no Brasil

Devido à implementação das ações de vigilância e controle da raiva em cães e gatos no Brasil, nos últimos 30 anos, houve uma redução significativa dos casos da raiva humana com transmissão por animais domésticos (BRASIL, 2021). No entanto, algumas regiões do país ainda apresentam desafios significativos para as estratégias locais e nacionais de melhoria dos programas de controle dessa doença (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2014).

Até 2003 os cães domésticos foram responsáveis pela maior taxa de letalidade por raiva humana no Brasil. A partir de 2004, os morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* tomaram a posição de destaque na transmissão da raiva humana, devido a dois surtos registrados no Pará e Maranhão em 2004 e 2006. Em 2008, não houve nenhum caso com transmissão por cão. E 2014 foi o único ano sem registro da raiva humana nesse intervalo (BRASIL, 2021). A taxa de mortalidade da raiva humana no Brasil encontra-se descrita na (Figura 7).

Figura 7 – Gráfico da taxa de mortalidade da raiva humana de acordo com a espécie agressora no Brasil (1986-2020)



Fonte: Brasil (2021).

Apesar da redução dos registros de casos humanos no Brasil, no período de 2010 a 2020, foram registrados 39 casos da doença, sendo 20 (51%) transmitidos por morcegos, nove (23,1%) por cães, quatro por macacos (10,3%), quatro por gatos (10,3%), um (2,6%) por canídeo silvestre e um (2,6%) não teve o animal envolvido identificado. Do total de casos da raiva humana do país, a região Nordeste respondeu por 20,3% e o estado do Ceará por 6% dos casos (BRASIL, 2021) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos da raiva humana de acordo com a espécie agressora no Brasil (2010-2020)

Espécie transmissora	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Cão	1	2	2	3	0	1	0	0	0	0	0	9
Gato	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	4
Morcego	1	0	1	0	0	0	1	5	11	0	1	20
Raposa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Macaco	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	4
Ignorado	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	3	2	5	5	0	2	2	6	11	1	2	39

Fonte: Brasil (2021), adaptada pelo autor.

Com a mudança no perfil epidemiológico da raiva humana no Brasil devido ao aumento de casos com transmissão por animais silvestres, percebe-se que a raiva silvestre surge como um novo cenário e grande desafio para a vigilância epidemiológica no país (WADA; ROCHA; MAIA-ELKHOURY, 2011).

Existem cinco diferentes variantes virais que respondem pela transmissão da doença para o homem no Brasil: uma representada pela espécie canina e as demais foram identificadas nos animais silvestres, como morcego hematófago (*Desmodus rotundus*), sagui (*Callithrix jacchus*) e raposa (*C. thous*) (BRASIL, 2015a, 2015b; FAVORETTO; MATOS; MATOS, 2013).

Em 2016 e 2017, dos oito casos notificados no Brasil, dois foram transmitidos por felino infectado com a variante 3 de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus*, um em Boa Vista, RR, e o outro em Pernambuco, com transmissão (morcego-gato-homem), demonstrando a importância dos animais domésticos como transmissores secundários da raiva (“spillover”) (BRASIL, 2021).

A transmissão secundária do vírus da raiva evidencia a interação do vírus entre as espécies silvestres e domésticas e requer uma maior atenção por parte da vigilância no ciclo silvestre da doença (ROCHA *et al.*, 2018). Desde 2016 os casos de raiva em cães e gatos têm sido identificados como variante do tipo 3 de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* e da variante compatível com canídeos silvestres (BRASIL, 2021).

Vários fatores podem ser atribuídos ao aumento dos casos da raiva humana com transmissão por animais silvestres no Brasil, como a comercialização e criação de animais silvestres em cativeiro, atrelados ao aumento do turismo regional, em particular nas regiões costeiras. Essa situação requer estudos epidemiológicos e ambientais para entender melhor a dinâmica local de transmissão da doença e identificar oportunidades ideais para prevenção e controle dessa infecção fatal (KOTAIT *et al.*, 2018).

O conhecimento da população sobre o ciclo de transmissão da doença também é um fator importante na prevenção de casos. No estado do Amazonas, foram aplicados 371 questionários com a população e 22% dos entrevistados relataram ter sido agredidos por morcegos, apenas 25,4% reconheceram o morcego como transmissor da doença e 18,8% disseram nunca ter ouvido falar sobre a raiva. Os resultados indicam a necessidade do fortalecimento das ações educativas para melhorar o conhecimento da população sobre a doença e sobre o risco de agressões por morcegos, a forma de transmissão e de prevenção da raiva (ANDRADE *et al.*, 2018).

A situação da raiva animal no Brasil se mostra preocupante devido à elevada positividade do vírus em várias espécies de mamíferos. Num período de dois anos (2015 a 2017) foram notificados 2.100 animais positivos para a raiva. Entre esses, os bovinos se destacaram com 1.012 casos, seguidos dos morcegos não hematófagos, com 391, e os equinos, com 119 (BRASIL, 2021). O número elevado de casos de raiva em bovinos evidenciou a importância do

morcego hematófago como mantenedor do vírus da raiva no ciclo rural. Os resultados apresentados são úteis para o planejamento da vigilância da raiva no país (ROCHA *et al.*, 2017).

### **1.7.3 Epidemiologia da raiva no Ceará**

A raiva ainda é considerada endêmica no Ceará. No período de 1990 a 2021, houve o registro de 46 casos humanos, sendo 29 (63%) transmitidos por cães, destes, 15 (51,8%) ocorridos na capital Fortaleza, seguidos de 12 (26%) por sagui *Callithrix jacchus*, quatro (8,7%) por morcegos hematófagos e um (2,2%) por guaxinim *Procyon cancrivorus* distribuídos nos municípios. A série histórica apresenta o cão como principal transmissor da doença no estado até o ano de 2003 (DUARTE *et al.*, 2017a).

A partir de 2003, o estado implementou as campanhas de vacinação antirrábica e os casos com transmissão por cão tiveram uma redução significativa. Entretanto, os animais silvestres vêm ganhando destaque na transmissão do vírus para o homem, com ocorrência de casos de forma esporádica. Entre 1990 e 2012, foram registrados casos da raiva humana no Ceará anualmente, com exceção dos anos de 2006 e 2007, que não houve nenhum caso (DUARTE *et al.*, 2016a). O último registro aconteceu em outubro de 2016 no município de Iracema, com transmissão por morcego hematófago (*Desmodus rotundus*) (DUARTE *et al.*, 2017b).

Os morcegos são responsáveis por 0,6% das agressões a seres humanos em 92% dos municípios do estado do Ceará, sendo a maior parte das exposições em áreas urbanas (DUARTE *et al.*, 2018). Entretanto, a maioria dos casos humanos registrados a partir de 2005 (80%) foram transmitidos por saguis *Callithrix jacchus*, devido à procura tardia por assistência médica por parte da população após agressão, evidenciando a desinformação das pessoas sobre o risco de contrair a doença por espécies silvestres no estado (DUARTE *et al.*, 2016a).

Desde 2008, o estado do Ceará vem implementando e fortalecendo as ações de vigilância da raiva em animais selvagens, de forma passiva, especificamente dos canídeos silvestres, revelando aumento de positividade do vírus nesses animais. Estudos realizados no período de 2003 a 2016 apresentaram essas espécies como o principal reservatório silvestre para o vírus da raiva no Ceará. Tal fato constitui uma ameaça ao controle da enfermidade no estado (CORDEIRO *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2016b; LIMA *et al.*, 2018).

Apesar da presente circulação do vírus da raiva nessas espécies, não existe nenhum caso humano com envolvimento direto de canídeos silvestres no estado (CORDEIRO *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2016b). Os vírus identificados no estado estão relacionados com as

variantes mantidas por cães, morcegos e outros animais silvestres, sendo a maioria associada aos casos de raiva em humanos (FAVORETTO *et al.*, 2006). Os saguis *C. jacchus* são considerados importantes reservatórios do vírus da raiva no Ceará, devido a identificação da variante viral mantida e transmitida por essas populações ter sido descoberta no estado, na década de 90 (FAVORETTO *et al.*, 2001).

Com a mudança do perfil epidemiológico, o vírus passou a circular entre as espécies silvestres como morcegos, saguis e canídeos em todas as regiões do estado (DUARTE *et al.*, 2016a; LIMA *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016), aumentando o risco de transmissão do vírus para humanos, seja diretamente, seja de forma secundária, e indicando urgentemente a necessidade de implantação de atividades educativas de rotina e de manejo ambiental nos programas de controle da raiva, bem como mais investimento em técnicas de diagnósticos (DUARTE *et al.*, 2016a; FRANCO *et al.*, 2016). Isso tudo somado às ações de monitoramento epidemiológico de forma contínua do vírus em espécies silvestres, para uma melhor compreensão das variantes circulantes no estado, um melhor desempenho das ações de vigilância e estímulo dos órgãos competentes na implantação da vacinação oral para os animais silvestres terrestres, visando especialmente à preservação das espécies e ao risco de transmissão do vírus para os humanos, além de educação dos profissionais de saúde, e à coleta sistemática de dados em áreas endêmicas.

Levando em consideração o risco que esses animais representam na cadeia de transmissão da doença para os seres humanos e animais de estimação (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018), desde 2008, o estado realiza as ações de vigilância e controle da doença de forma integrada, dando ênfase às ações educativas sobre a doença e à sensibilização da população para inibir a criação ilegal de animais silvestres em cativeiro realizadas em parceria com o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) e as Coordenadorias Regionais de Educação (CREDS) (DUARTE *et al.*, 2016a). Além de sensibilizar a população sobre a importância da vacinação de cães e gatos e o fortalecimento da vigilância das pessoas expostas, a fim de evitar novos casos humanos (LIMA *et al.*, 2016).

Com a implementação da vigilância da raiva em animais silvestres partir de 2008, surgiram resultados satisfatórios, com alcance de cinco anos sem casos da raiva humana, considerado o maior intervalo sem ocorrência da doença em humanos na história do Ceará. Nota-se, portanto, um novo cenário epidemiológico da raiva humana no estado (DUARTE *et al.*, 2016a).

## 1.8 Justificativa e relevância

Embora a raiva mantida e transmitida por cães esteja controlada por meio das campanhas de vacinação, ainda surgem novos casos humanos com transmissão por espécies silvestres tanto no Ceará quanto no Brasil. A enfermidade ainda representa grande ameaça e desafio para os profissionais e gestores de saúde.

São vários os exemplos da necessidade de realização de estudos sistemáticos e de vigilância constante da doença voltadas para a fauna silvestre e a importância da caracterização clínica dos casos humanos, tais como: a diversidade de reservatórios silvestres com frequentes registros de positividade para o vírus da raiva no estado, a não existência de vacina no Brasil para imunizar os animais selvagens e o aumento dos registros de agressões a seres humanos por animais silvestres. Os dados disponíveis são escassos, reforçando a necessidade de se adquirir mais conhecimento sobre a epidemiologia da doença e subsidiar profissionais de saúde que atuam na vigilância.

Este estudo também se justifica pela necessidade de um melhor conhecimento sobre a dinâmica de transmissão do vírus da raiva no estado, a fim de gerar informações para direcionar a implementação de políticas públicas de aperfeiçoamento do programa de controle e prevenção da doença no Ceará.

A realização do estudo sobre raiva no Ceará dará suporte com informações úteis acerca da doença e os resultados esperados irão colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva, evitando, dessa forma, o surgimento de novos casos e óbitos humanos. Portanto, o estudo é de grande relevância devido à alta letalidade da doença, tanto para humanos quanto para os animais, apresentando-se de forma endêmica nos municípios do estado.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a efetividade operacional das ações de vigilância no estado do Ceará e o conhecimento da população sobre a doença no período de 1970 a 2020.

### **2.2 Objetivos específicos**

- 1) Descrever a epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará entre 1970 e 2019;
- 2) Caracterizar as ações de vigilância da raiva em morcegos no estado do Ceará (Nordeste do Brasil) após a implantação do programa de vigilância passiva;
- 3) Descrever os aspectos clínicos da raiva humana no estado do Ceará, Brasil;
- 4) Descrever a integração da vigilância da raiva humana e medidas preventivas no estado do Ceará;
- 5) Descrever os conhecimentos, as atitudes e as práticas das pessoas que mantêm contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Tipo, local de estudo e aspectos éticos

O referido estudo realizou investigação epidemiológica e clínica da raiva humana de forma aprofundada, com abordagem de caráter descritivo, com observação da variação do tempo e espaço, dividido em cinco etapas, sendo os subestudos 1, 2 e 3 realizados através de abordagens metodológicas quantitativas, com uso de dados secundários, e os subestudos 4 e 5 com abordagem qualitativa e quantitativa e uso de dados primários (etapa 5) e secundários (etapa 4). A metodologia desenvolvida encontra-se detalhada nos cinco artigos.

#### 3.2 Área do estudo

O estudo foi realizado no estado do Ceará, situado na região Nordeste do Brasil, que atualmente é composto por 184 municípios. Tem como limites o Oceano Atlântico ao norte, o estado do Piauí a oeste, os estados do Rio Grande do Norte e Paraíba a leste e o estado de Pernambuco ao sul. Prevalece a vegetação de restinga e salinas na região litorânea e a caatinga em quase todo o restante do território. O clima na maior parte do estado é tropical semiárido, com temperaturas, entre 26° C e 28° C, com máxima de 40° C (IBGE, 2017). A Figura 8 apresenta o mapa do estado do Ceará e os seus respectivos municípios.

Figura 8 – Mapa do estado do Ceará, Brasil



Fonte: Ceará... (2021).

### 3.3 Aspectos éticos

A etapa 1 do estudo foi realizada com dados secundários e não foi necessária a aprovação do CEP. As etapas 2, 3, 4 e 5 foram realizadas com base nos princípios da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade). O estudo foi submetido à Plataforma Brasil (Apêndice A) e aprovado por três comitês de ética em pesquisa (CEP): CEP da Universidade Federal do Ceará, mediante Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE), nº 13466719.6.0000.5054, em 30 de maio de 2019 (Apêndice H); CEP da Secretaria da Saúde de Estado do Ceará, CAAE nº 13466719.6.3001.5051, em 11 de julho de 2019 (Apêndice I); e CEP do HSJDI, CAAE nº 13466719.6.3002.5044, em 3 de julho de 2019 (Apêndice L).

Foram considerados os princípios de bioética obrigatórios com investigação de cunho científico com participantes humanos, e durante as entrevistas (subestudo 5) foi apresentado aos participantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, abrangendo esclarecimentos acerca da natureza da pesquisa, voluntariedade da participação e garantia do sigilo concernente às informações coletadas (AGUIAR *et al.*, 2012) (Anexo D).

Os dados secundários estão acessíveis ao público pelo Sinan. Na parte em que houve envolvimento de humanos foi mantido o sigilo das informações relacionadas à identificação. A integridade e a privacidade das informações de todas as pessoas envolvidas foram rigorosamente respeitadas por todos os pesquisadores e demais profissionais envolvidos nas etapas da pesquisa. Os dados foram utilizados somente para fins desta pesquisa.

A parte que envolveu os animais foi respaldada em parâmetros legais de acordo com os padrões éticos científicos, com o emprego dos resultados das amostras animais processadas pelos laboratórios de diagnóstico laboratorial da raiva durante a rotina de monitoramento e controle do programa da raiva do estado do Ceará.

Os resultados desta pesquisa – favoráveis ou não – foram consolidados e utilizados para fomentar políticas e ações de controle da raiva no estado. Além disso, durante as atividades de pesquisa, foram divulgados os resultados por meio de seminários, apresentações em congressos e publicações técnico-científicas.

## 4 RESULTADOS

Os resultados apresentados nesta tese serão dispostos sob a forma de produções científicas em cinco artigos a seguir.

### Subestudo 1: Qualis – B2

DUARTE, N. F. H.; PIRES NETO, R. J.; VIANA, V. F.; FEIJÃO, L. X.; ABREU, K. G.; ARAUJO MELO, I. M. L.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, Brasil, 1970-2019. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, DF, e2020354, 2021.

### Subestudo 2: Qualis – A2

DUARTE, N. F. H.; ALENCAR, C. H.; DE SOUSA CAVALCANTE, K. K.; CORREIA, F. G. S.; ROMIJN, P. C.; ARAUJO, D. B.; FAVORETTO, S. R.; HEUKELBACH, J. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance program. **Zoonoses Publ. Health**, Medford, v. 67, p. 186-192, 2020.

### Subestudo 3: Qualis – B1

DUARTE, N. F. H.; PIRES NETO, R. J.; VIANA, V. F.; DUARTE, B. H.; FEIJÃO, L. X.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Clinical aspects of human rabies in the state of Ceará, Brazil: an overview of 63 cases. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 54, e01042021, 2021.

### Subestudo 4:

DUARTE, N. F. H.; ALENCAR, C. H.; PIRES NETO, R. J.; MORENO, J. O.; ARAÚJO MELO, I. M. L.; DUARTE B. H.; HEUKELBACH, J. Integration of Human Rabies Surveillance and Preventive Measures in the State of Ceará, Northeast Brazil. **One Health Implement Res.**, Alhambra, v. 1, p. 17-30, 2021.

### Subestudo 5: Qualis – B3

DUARTE, N. F. H.; LIMA BARBOSA, P. P.; ARAUJO, D. B.; ROMIJN, P. C.; VIANA, V. F.; NERES, R. W. P.; VARELA, R. H.; OLIVEIRA, W. F.; MEDEIROS, P. H.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Knowledge, attitudes and practices regarding sylvatic rabies among high-risk households in Ceará State, Brazil. **Trop. Med. Inf. Dis.**, Basel, v. 6, p. 1-16, 2021.

## 4.1 Artigo 1 – “Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, Brasil, 1970-2019”

ARTIGO  
ORIGINAL

# Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, 1970 a 2019\*

doi: 10.1590/S1679-49742021000100010

Epidemiology of human rabies in the state of Ceará, Brazil, 1970 to 2019

Epidemiología de la rabia humana en el estado de Ceará, Brasil, 1970 a 2019

Naylé Francelino Holanda Duarte<sup>1</sup> – [orcid.org/0000-0003-3230-6058](https://orcid.org/0000-0003-3230-6058)

Roberto da Justa Pires Neto<sup>1</sup> – [orcid.org/0000-0003-0291-9523](https://orcid.org/0000-0003-0291-9523)

Victoria Forte Viana<sup>2</sup> – [orcid.org/0000-0003-4087-2818](https://orcid.org/0000-0003-4087-2818)

Levi Ximenes Feijão<sup>3</sup> – [orcid.org/0000-0002-1850-0383](https://orcid.org/0000-0002-1850-0383)

Karina Gatti de Abreu<sup>4</sup> – [orcid.org/0000-0003-2694-0589](https://orcid.org/0000-0003-2694-0589)

Iva Maria Lima Araújo Melo<sup>4</sup> – [orcid.org/0000-0002-0170-999X](https://orcid.org/0000-0002-0170-999X)

Anastácio Queiroz Sousa<sup>1</sup> – [orcid.org/0000-0002-2277-6278](https://orcid.org/0000-0002-2277-6278)

Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup> – [orcid.org/0000-0003-2967-532X](https://orcid.org/0000-0003-2967-532X)

Jorg Heukelbach<sup>1</sup> – [orcid.org/0000-0002-7845-5510](https://orcid.org/0000-0002-7845-5510)

<sup>1</sup>Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>2</sup>Universidade de Fortaleza, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>3</sup>Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>4</sup>Faculdade Terra Nordeste, Curso de Medicina Veterinária, Caucaia, CE, Brasil

### Resumo

**Objetivo:** Descrever os casos de raiva humana no estado do Ceará, Brasil, no período 1970-2019. **Métodos:** Estudo descritivo, sobre dados secundários da Secretaria da Saúde e do hospital de referência do Ceará. **Resultados:** Dos 171 casos, 75,7% ocorreram em homens, 60,0% nas idades até 19 anos e 56,0% em áreas urbanas. O cão foi agente transmissor em 74,0% dos casos; sagui em, 16,7%; e morcego, em 7,3%. Entre 1970 e 1978, houve crescimento do número de casos (pelo Joinpoint Regression Program, percentual da mudança anual [APC] = 13,7 – IC<sub>95%</sub> 4,6;41,5); e entre 1978 e 2019, redução (APC = -6,7 – IC<sub>95%</sub> -8,8;-5,9). Houve redução da transmissão por cães (71 casos; último caso em 2010) e aumento relativo por mamíferos silvestres (5 casos a partir de 2005). **Conclusão:** O estudo evidencia mudança na dinâmica da transmissão da raiva no período observado, com redução da transmissão por cão e incremento de casos por animais silvestres.

**Palavras-chave:** Zoonoses; Raiva; Monitoramento Epidemiológico; Saúde Pública; Epidemiologia Descritiva.

\*Artigo derivado de pesquisa de doutorado intitulada ‘Dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância no estado do Ceará, 1970-2019, e o conhecimento da população sobre a doença’, da discente Naylé Francelino Holanda Duarte, defendida junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, em 2020.

### Endereço para correspondência:

Jorg Heukelbach – Rua Professor Costa Mendes, nº 1068, 5º andar, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60430-140  
E-mail: heukelbach@ufc.br



## Introdução

A raiva humana é uma antropozoonose transmitida ao homem pela inoculação do vírus presente na saliva e secreção do mamífero infectado, principalmente por mordedura.<sup>1</sup> Anualmente, são relatadas cerca de 60 mil mortes no mundo todo, sendo a maioria das vítimas crianças menores de 15 anos, com maior concentração dos óbitos na África e na Ásia.<sup>2,3</sup>

*No Brasil, devido à implementação de políticas públicas para melhoria das ações de vigilância epidemiológica, a raiva humana com transmissão por cão teve um declínio progressivo. No entanto, a raiva mantida e transmitida entre mamíferos silvestres (principalmente canídeos, morcegos e saguis) merece especial atenção das autoridades, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país.*

No Brasil, devido à implementação de políticas públicas para melhoria das ações de vigilância epidemiológica, a raiva humana com transmissão por cão teve um declínio progressivo. No entanto, a raiva mantida e transmitida entre mamíferos silvestres (principalmente canídeos, morcegos e saguis) merece especial atenção das autoridades, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país.<sup>4</sup> No período de 2002 a 2012, foram notificados 126 casos de raiva humana no Brasil, sendo os mamíferos silvestres os responsáveis por 65,1% deles, e 3,2% transmitidos por espécies desconhecidas; o ciclo urbano representou 31,7% dos casos.<sup>5</sup>

Nos anos de 2004 e 2005, os morcegos hematófagos provocaram a maior parte das ocorrências de transmissão do vírus da raiva para o homem na América Latina, com 46 e 52, registros respectivamente. Naquele período, o Brasil se destacou com a maior representação de casos, 86,5% do total da região.<sup>6</sup>

Em 2010, somente três casos de raiva humana foram notificados no país, todos na região Nordeste, dois deles apenas no Ceará: um transmitido por cão (*Canis lupus familiaris*) e outro por sagui (*Callithrix jacchus*). Em 2013, foram registrados cinco óbitos por

raiva humana, três causados por cão e dois por sagui. Em 2015, houve dois óbitos por raiva humana, um transmitido por cão e o outro por gato; e em 2016, mais dois óbitos, um no estado de Roraima, transmitido por gato (*Felis catus*), e outro no estado do Ceará, transmitido por morcego hematófago.<sup>7</sup> Para 2017, encontram-se registrados três casos de raiva humana transmitida por gato, nos estados de Pernambuco, Tocantins e Bahia; e três casos no estado do Amazonas, cuja transmissão se deu por morcego hematófago.<sup>8</sup>

No estado do Ceará, no período de 2003 a 2013, foram registradas, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), 219.504 agressões de mamíferos a seres humanos com risco para raiva, sendo o cão o principal agressor, seguido do gato (*Felis catus*).<sup>9</sup> Os morcegos aparecem como principais mantenedores do vírus da raiva no Ceará a partir de 2011, com a implantação da vigilância.<sup>10</sup> Os vírus identificados nos casos humanos do Ceará estão relacionados às variantes mantidas por cães, morcegos e outros mamíferos silvestres.<sup>11</sup> O último óbito por raiva humana naquele estado nordestino ocorreu em 2016, na área rural do município de Iracema.<sup>12,13</sup>

É relevante – e necessário – subsidiar profissionais da Saúde com informações detalhadas e oportunas, contribuindo para o desenvolvimento de ações pela melhoria da atenção, vigilância e controle da raiva, e prevenção de novos casos. O presente estudo teve como objetivo descrever a epidemiologia dos casos de raiva humana no estado do Ceará, entre 1970 e 2019.

## Métodos

Foi realizado um estudo descritivo com base em dados secundários, tendo como área de abrangência o estado do Ceará. Situado na região Nordeste do Brasil, o Ceará é delimitado ao norte pelo Oceano Atlântico, a oeste pelo estado do Piauí, a leste pelos estados do Rio Grande do Norte e Paraíba, e ao sul pelo estado de Pernambuco. O Ceará tem uma população de aproximadamente 9 milhões de habitantes e uma área de 149 mil km<sup>2</sup>, sobre os quais se distribuem 184 municípios.<sup>14</sup>

O estudo incluiu todos os casos de raiva humana ocorridos no Ceará, no período de 1970 a 2019. A análise baseou-se em dados secundários, disponíveis na Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde (COVEP) e no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJDI), ambos órgãos públicos,

subordinados à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Da COVEP, foram revisados relatórios técnicos resultantes das investigações dos casos e óbitos por raiva humana, disponíveis a partir de 1990. Do HSJDI, foram revisados prontuários e livros de altas e óbitos recuperados do arquivo médico, disponíveis desde 1970. A compilação dos dados sofreu algumas limitações: de 1970 a 1973, as informações obtidas referiam-se apenas ao número de casos; de 1974 a 1985, havia informações sobre o número de casos, o município de ocorrência, a idade, o sexo e a zona de residência (rural ou urbana); a partir de 1986, finalmente, encontraram-se disponíveis todas as informações anteriores, bem como a espécie de animal agressor, o tipo de exposição e o local anatômico da agressão. Por conseguinte, nem todas as variáveis de informação estavam disponíveis para todos os casos.

A análise de tendência contou com o 'ano do estudo' como variável independente e o 'número de casos de raiva humana' como variável dependente.

Um banco de dados foi construído utilizando-se o programa Excel 2010, para organizar, separar e categorizar as informações.

A análise de tendência temporal foi realizada pelo Joinpoint Regression Program versão 4.7.0.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA), de acesso livre (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>), e pelo aplicativo Excel, com produção de tabelas e gráficos, e apresentação dos dados em números absolutos e relativos.

Para calcular a variação percentual anual – ou APC (sigla em inglês, para *annual percent change*) – da proporção de casos de raiva humana, uma análise de tendência foi realizada mediante regressão linear contínua, com pontos de inflexão. Este método permite ajustar os dados da série temporal, a partir do número mínimo de pontos de inflexão, e determinar se a inclusão de mais pontos de inflexão é estatisticamente significativa; ela é representada por gráfico e indicador APC. Cada ponto significativo indica uma mudança, seja de aumento, seja de diminuição dos casos. Considerou-se o nível de significância de 5%. Foram levadas em conta os erros heterocedásticos, e os coeficientes de regressão foram estimados por mínimos quadrados ponderados. Tendo em vista isso e a avaliação temporal dos dados, também foi utilizado um modelo ajustado de autocorrelação dos erros com base nos dados. Os intervalos de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>) da APC foram calculados pelo método quantil empírico. Foi

considerado um máximo de três pontos de inflexão na análise para os períodos.

A distribuição espacial dos casos foi descrita sobre mapas, elaborados com uso do *software* QGIS versão 2.18.18.<sup>15</sup>

O estudo foi submetido à plataforma Brasil e aprovado por três Comitês de Ética em Pesquisa (CEP): CEP da Universidade Federal do Ceará, mediante Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 13466719.6.0000.5054, em 30 de maio de 2019; CEP da Secretaria da Saúde de Estado do Ceará, CAAE nº 13466719.6.3001.5051, em 11 de julho de 2019; e CEP do HSJDI, CAAE nº 13466719.6.3002.5044, em 3 de julho de 2019.

## Resultados

Ao todo, foram identificados 171 registros de casos de raiva humana no estado do Ceará, no período 1970-2019, 46 deles oriundos do banco de dados da COVEP e 125 (anteriores a 1990) do arquivo médico do HSJDI.

A maioria dos casos era do sexo masculino (106/140; 75,7%) e residente em áreas urbanas (56,0%). A faixa etária mais acometida foi a dos 0 aos 19 anos, com 84 casos (60,0%), seguida dos 20 aos 39 anos, com 26 (18,6%) (Tabela 1).

O cão foi responsável pela transmissão do vírus em quase 75% dos casos, seguido do sagui e do morcego (Tabela 1); dos dois casos restantes, um foi transmitido por gato e o outro por guaxinim. A mordedura foi a forma de exposição em quase todas as agressões. As mãos foram a parte do corpo com maior registro de agressões entre as pessoas acometidas, seguindo-se a cabeça/pescoço e os membros inferiores (Tabela 1).

Podem-se observar duas tendências na epidemiologia da raiva humana no Ceará: um rápido crescimento do número de casos, entre os anos de 1970 e 1978 (APC = 13,7; IC<sub>95%</sub> de 4,6 a 41,5); e logo um declínio gradual, entre 1978 e 2019 (APC = -6,7; IC<sub>95%</sub> de -8,8 a -5,9). Neste segundo período, observou-se redução mais intensa até o ano de 2002. Em 2003, registrou-se um total de sete casos, valor quantitativo superior aos períodos seguintes, de 2004 a 2019, quando a tendência de diminuição se mostrou menos acentuada, somando um total de seis casos e valor máximo no ano de 2010: dois casos (Figura 1).

O cão foi o animal agressor mais frequente, com 74,0% dos casos. Os anos com maior número de casos transmitidos por cães foram 1980 (8), 1989

**Tabela 1 – Distribuição dos casos de raiva humana segundo características demográficas, animal agressor e exposição à infecção, Ceará, 1970 a 2019**

Variável	N
<b>Sexo</b>	
Masculino	106
Feminino	34
Sem informação	31
<b>Faixa etária (anos)</b>	
0-19	84
20-39	26
40-59	16
≥60	14
Sem informação	31
<b>Zona de residência</b>	
Urbana	65
Rural	51
Sem informação	55
<b>Animal agressor</b>	
Cão	71
Primata (sagui)	16
Quiróptero (morcego)	7
Gato	1
Guaxinim	1
Sem informação	75
<b>Tipo de exposição à infecção</b>	
Arranhadura	2
Mordedura	61
Sem informação	108
<b>Parte do corpo afetada</b>	
Mãos	23
Cabeça/pescoço	10
Membros inferiores	10
Membros superiores	8
Tronco	3
Sem informação	117

Naylê Francelino Holanda Duarte e colaboradores

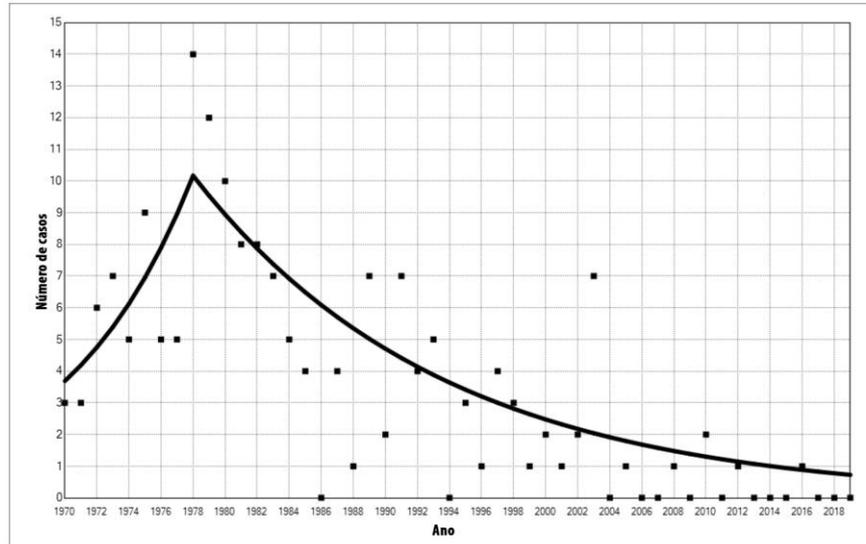
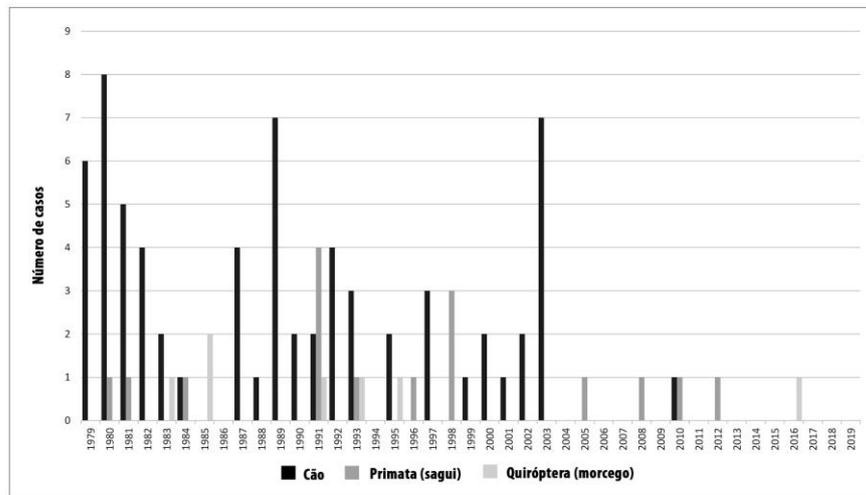


Figura 1 – Distribuição do número de casos de raiva humana por ano, Ceará, 1970 a 2019



Nota: a) Informações sobre o animal agressor disponíveis somente a partir de 1979.

Figura 2 – Distribuição do número de casos de raiva humana segundo o animal transmissor, Ceará, 1979 a 2019<sup>a</sup>

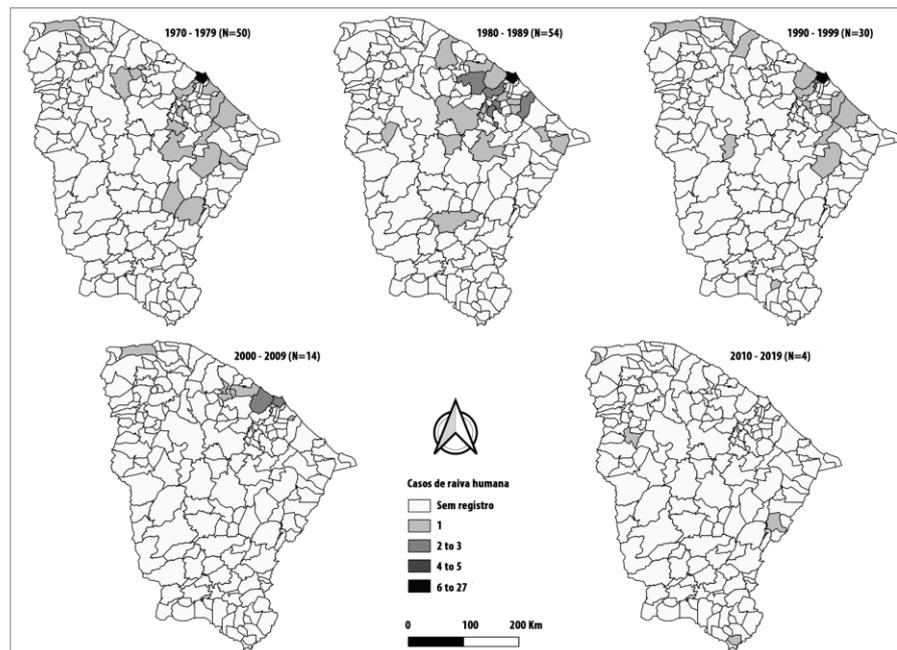
### Raiva humana no estado do Ceará

(7) e 2003 (7) (Figura 2). O último caso de transmissão por cão no Ceará ocorreu em 2010. Entre os anos de 1991 e 1998, ocorreram nove casos de transmissão por sagui, com destaque para o ano de 1991, com quatro registros. Os sete casos com transmissão por morcegos ocorreram entre 1983 e 2016, quase sempre um caso anual, à exceção de 1985, com dois casos. O único caso com registro de agressão por gato ocorreu em 1979, e o único provocado por um guaxinim, em 1997.

Dos 184 municípios do Ceará, 48 (26,0%) confirmaram casos de raiva humana. Em todo o período estudado, a mesorregião do estado com predomínio de casos foi a região metropolitana de Fortaleza, com 85 (49,7%), seguida da região Norte cearense (23,9%). O município com maior registro de casos foi a capital do estado, Fortaleza, com 64 casos (37,4%) e maior registro de transmissão pelo cão até o ano de 2003. Em seguida, apareceram os municípios de Caucaia,

Maranguape e Cascavel, com seis casos (3,5%) cada, e Maracanaú e Redenção, ambos com cinco casos (3,0%) (Figura 3). No restante do estado, não se observou um padrão definido, com 41 municípios a apresentar entre um e três casos. Em Fortaleza, entre os casos com disponibilidade de informação sobre o animal agressor, 94,2% foram atribuídos a agressões por cão, um por gato e um por morcego.

A década com maior predomínio de registros foi a dos anos 1970 a 1979, com 69 casos (40,4%) (Figura 3). De 1980 a 1989, foram registrados 54 casos (31,6%); de 1990 a 1999, 30 casos (17,5%); de 2000 a 2009, 14 casos (8,2%); e de 2010 a 2019, um total de quatro casos (2,3%). Em todos os períodos analisados, à exceção da última década (2010 a 2019), quando não apresentou nenhum caso, Fortaleza predominou com o maior número de óbitos por raiva humana no estado do Ceará.



Nota: a) De 1970 a 1979, 19 casos sem informação do município de ocorrência.

**Figura 3 – Distribuição espacial dos casos de raiva humana notificados (N=171), Ceará, 1970 a 2019<sup>a</sup>**

## Discussão

O presente estudo consiste na maior série histórica de casos de raiva humana no estado do Ceará documentada até o momento. Ela evidencia mudanças na dinâmica da transmissão da raiva humana e no perfil dos animais agressores. Observou-se, a partir da década de 1980, declínio no número de casos, além do que, nos últimos dez anos, os mamíferos silvestres, principalmente o sagui e o morcego, passaram a ser os animais agressores mais frequentes, em substituição ao cão.

O estudo apresenta limitações. A principal delas é a utilização de dados secundários. Para os primeiros anos do levantamento, havia uma escassez de dados disponíveis, especialmente sobre a espécie agressora. Ademais, não foi possível localizar todos os prontuários e a maior parte das informações foram coletadas nos livros de altas hospitalares e óbitos. Ressalta-se que, antes da realização do presente estudo, as únicas informações disponíveis sobre os casos de raiva humana no Ceará datavam de 1990 a 2019, com apenas 46 casos confirmados.<sup>16</sup>

As explicações para o declínio no número de casos, apontadas neste estudo, são sugeridas doravante. No Brasil, o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva foi instituído em 1973, embora somente em 1977 tenha-se feito presente em todos os estados, mediante convênio firmado entre os Ministérios da Saúde, da Agricultura e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).<sup>17</sup> Essa cronologia justifica, em parte, a maior ocorrência de casos humanos no Ceará no período de 1970 a 1979. A inexistência de ações de vigilância, prevenção e controle também explica o fato de a maioria dos casos registrados até 2003 atribuir-se a agressão por cão. No nível estadual, somente a partir de 2005, o Ceará passou a realizar vacinação antirrábica canina com coberturas acima de 80%, cumprindo a meta preconizada pelo Ministério da Saúde.<sup>18</sup> Portanto, a redução dos casos de raiva transmitida por cães domésticos a partir de 2003, provavelmente, deveu-se à implementação e fortalecimento das ações de vigilância da doença e à vacinação antirrábica canina.<sup>19</sup>

Outra possível explicação para a redução da incidência de raiva humana no Ceará foi a introdução da vacina produzida em cultura de células diploide humanas, para fins de profilaxia em humanos. Esse produto substituiu a vacina antirrábica humana, produzida em cérebro de camundongos recém-nascidos

(vacina Fuenzalida e Palácios), haja vista ser mais eficaz, capaz de induzir melhor resposta imunológica de forma precoce e mais duradoura, além de ocasionar menos eventos adversos.<sup>20</sup>

Mesmo com as ações de controle realizadas, o Ceará apresentou registro de casos de raiva humana com transmissão por cão até 2010. A presença de programas de vacinação de cães de forma ampliada leva à redução da incidência de exposição do ser humano ao vírus da raiva e, consequentemente, redução do número de casos, desde que a população tenha acesso à profilaxia pós-exposição em tempo hábil e oportuno.<sup>2</sup> Estudos realizados em outras regiões do Brasil também apontam redução dos casos de raiva com transmissão por cão e uma mudança nas características epidemiológicas da doença, a partir dos anos 2000.<sup>21,22</sup> Entretanto, em vários países da África e da Ásia, a presença da raiva humana é preocupante, dadas as dificuldades e desafios para os programas de vigilância e controle da infecção nesses países.<sup>23,24</sup>

Em oposição à redução dos casos de raiva transmitida por cão, houve um incremento de casos envolvendo animais silvestres, como morcegos e saguis, que passaram a ser as principais espécies transmissoras do vírus da raiva para o ser humano no Ceará.<sup>16</sup> O sagui, popularmente conhecido como 'soim', é um animal silvestre, erroneamente criado em cativeiro pela população rural do estado, porque desconhece o ciclo silvestre da doença e, portanto, o risco que o hábito de criar sagui ou 'soim' em casa representa para a transmissão da raiva aos humanos. Outro estudo realizado no Ceará apresenta os saguis como animais de potencial risco para a ocorrência de acidentes com humanos e outros mamíferos. Saguis são uma espécie de grande importância epidemiológica na cadeia de transmissão do ciclo silvestre da raiva, o que reforça a necessidade de educação em saúde no estado. No estado do Amazonas, entretanto, mais uma pesquisa sobre envolvimento de animais identificou o morcego hematófago como responsável pelo maior número de casos humanos da doença.<sup>22,25,26</sup>

O perfil das variáveis 'sexo' e 'faixa etária' das pessoas acometidas, segundo este estudo, condizem com os achados de outros estudos no Brasil, Estados Unidos e Índia. O sexo masculino, as crianças e os adolescentes foram os grupos mais comumente afetados, o que pode ser explicado por sua convivência e maior contato com animais domésticos.<sup>22,23</sup> Os resultados do

presente estudo sobre a epidemiologia da raiva humana no Ceará divergem, por sua vez, dos reportados em outra pesquisa, realizada em 2013, no Sri Lanka,<sup>27</sup> onde a maioria das vítimas de raiva foram indivíduos acima de 40 anos – provavelmente, devido à atenção dedicada ao público infantil ser maior por parte dos familiares, e os adultos não darem a devida importância ao fato de serem agredidos e, por conseguinte, não procurarem assistência médica para se submeter às medidas profiláticas pós-exposição.

Este estudo revela, também, maior proporção dos casos de raiva humana em áreas urbanas (região metropolitana de Fortaleza e região Norte do Ceará), diferentemente dos resultados encontrados para o Equador, onde foi observada predominância de casos na área rural.<sup>28</sup> Aspectos relacionados a cultura, hábitos, processos produtivos, migração e interação com a natureza, segundo as diferentes regiões e países-objeto de análise, podem explicar essa diferença entre as conclusões de ambos os estudos.

O alcance de coberturas vacinais satisfatórias dos cães e a profilaxia pós-exposição dos seres humanos de forma completa e em tempo oportuno são ações imprescindíveis à redução da incidência da doença no

mundo.<sup>29</sup> Na América Latina, entre os anos de 1982 e 2003, o número de casos de raiva humana diminuiu de 355 para 35, representando uma queda de 91,0%, e os casos de raiva em cães diminuíram de 15.686 para 1.131, uma redução de 93,0%.<sup>30</sup>

Conclui-se que uma maior atenção das autoridades à implementação das ações de vigilância da raiva humana é necessária, com ênfase na abordagem do ciclo silvestre e na educação da população afetada, focadas na transmissão por espécies animais silvestres.

### Contribuição dos autores

Duarte NFH, Alencar CH e Heukelbach J participaram da concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, discussão dos resultados, redação e revisão do manuscrito. Pires-Neto RJ e Sousa AQ participaram da concepção, discussão e revisão do manuscrito. Viana VF, Abreu KG e Melo IMLA participaram da coleta de dados e revisão da literatura. Feijão LX participou da produção e análise dos dados. Todos os autores contribuíram com a elaboração e revisão final do manuscrito e declararam-se responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

### Referências

1. Veloso RD, Aerts DRGDC, Fetzter LO, Anjos CBD, Sangiovanni JC. Perfil epidemiológico do atendimento antirrábico humano em Porto Alegre, RS, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2011 [citado 2020 jun 12];16:4875-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001300036>
2. Hampson K, Ventura F, Steenson R, Mancy R, Trotter C, Cooper L, et al. The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 26];19(1):12-3. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30512-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30512-7)
3. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME, et al. Reavaliando o fardo da raiva na África e na Ásia. *Bol OMS* [Internet]. 2005 [citado 2020 ago 25];83:360-8. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2005.v83n5/360-368/en/>
4. Favoretto SR, Matos CC, Matos CA. O surgimento de espécies silvestres como fonte de infecção por raiva humana no Brasil. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2013 fev [citado 2020 nov 6];141(7):1552-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268813000198>
5. Rocha SM, Oliveira SV, Heinemann MB, Gonçalves VSP. Epidemiological profile of wild rabies in Brazil (2002-2012). *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 15];64(2):624-33. Available from: <https://doi.org/10.1111/tbed.12428>
6. Ministério da Saúde (BR). Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: casos confirmados de Raiva Humana, segundo UF de residência [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [citado 2019 out 20]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/16/Anexo-V-tabela-Raiva-Humana--2014.pdf>
7. Ministério da Saúde (BR). Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2019 out 20]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/mayo/27/Informe-epidemiol--gico-raiva.pdf>

8. Bocchi MR. Campanha antirrábica canina e felina: a importância da equipe de trabalho: recursos utilizados e resultados obtidos pelos municípios no desenvolvimento da campanha antirrábica canina e felina na região de São José do Rio Preto/SP, Brasil, no período de 2009 a 2013. *Rev Educ Cont Med Vet Zootec* [Internet]. 2017 dez [citado 2019 dez 24];15(2):8-16. Disponível em: <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/37331>
9. Duarte NFH, Almeida CP, Negreiros JA, Duarte BH, Santos LJM, Garcia MHO, et al. Importância dos canídeos silvestre na epidemiologia da raiva no Estado do Ceará, Nordeste, Brasil – 2003-2013. In: *Anais da 27ª Reunião Internacional de Raiva nas Américas*; 2016; Belém, Brasil. Ananindeua: IEC; 2016.
10. Duarte NFH, Alencar CH, Cavalcante KKS, Correia FGS, Romijn PC, Araujo DB. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2020 Dec [cited 2019 Dec 20];66(8):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/zph.12670>
11. Aguiar T, Bezerra Júnior R, Costa E, Rolim B, Romijn P, Morais N, et al. Risco de transmissão da raiva humana pelo contato com saguis (*Callithrix jacchus*) no Estado do Ceará, Brasil. *Vet Zootec* [Internet]. 2012 [citado 2019 dez 24];19(3):326-31. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/risk-rabies-transmission-human-contact-marmosets-callithrix-jacchus-ceara-state-brazil/>
12. Duarte NFH, Moura FBP, Lima FMG, Sousa TC, Franco ICF, Melo IMA, et al. Raiva humana transmitida por morcego hematófago Ceará, 2016: ações de prevenção e controle. In: *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Epidemiologia* [Internet]. 2017; Campinas, Brasil. Campinas: Galoá; 2018 [citado 2018 set 20]. Disponível em: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/raiva-humana-transmitida-pormorcego-hematofago-ceara-2016-acoes-de-prevencao-e-controle?lang=pt-br>
13. Cavalcante KKS, Florêncio CMGD, Alencar CH. Atendimento antirrábicos humanos pós-exposição: tendência temporal de sua prevalência no Ceará, de 2007 a 2015. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 [citado 2020 jun 12];27(2),182-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201900020289>
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2017 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2017 [citado 2020 nov 6]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100923.pdf>
15. Open Source Geospatial Foundation. QGIS. Versão 2.18.18. Oregon: OSGEO; 2016.
16. Duarte NFH, Melo IMLA, Franco ICF, Oliveira RP, Duarte BH, Garcia MHO, et al. Caracterização da raiva humana no Estado do Ceará, Brasil, 1990 a 2016. In: *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Epidemiologia* [Internet]. 2017; Campinas, Brasil. Campinas: GALOÁ; 2018 [citado 2018 set 20]. Disponível em: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/caracterizacao-da-raiva-humana-no-estado-do-ceara-brasil-1990-a-2016?lang=pt-br>
17. Schneider MC, Almeida GA, Souza LM, Moraes NB, Diaz RC. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 1996 [citado 2020 nov 6];30(2):196-203. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000200012>
18. Ministério da Saúde (BR). Sistema de informação do programa nacional de imunizações, 2019 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2019 dez 9]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br>
19. Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional de Saúde. Relatório final de avaliação do Programa Nacional de Controle da Raiva no Brasil: 22 de abril a 3 de maio 2002. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde; 2002.
20. Belotto A, Leanes LF, Schneider MC, Tamayo H, Correa E. Overview of rabies in the Americas. *Virus Res* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Feb 26];11(1):5-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.03.006>
21. Kotait I, Filho VSN, Carrieri ML. Manual técnico Instituto Pasteur: manual de controle da raiva em herbívoros [Internet]. São Paulo: Instituto Pasteur; 2010 [citado 2020 nov 6]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/instituto-pasteur/>
22. Wada MY, Rocha SM, Maia EANS. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2011 out-dez [citado 2019 dez 23];20(4):509-18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400010>
23. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Feb 26];21(4):556-63. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12669>

24. Guo D, Zhou H, Zou Y, Yin W, Yu H, Si Y, et al. Geographical analysis of the distribution and spread of human rabies in China from 2005 to 2011. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 26];8(8):e72352. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072352>
25. Vargas A, Romano APM, Merchán-Hamann E. La rabia humana en Brasil: estudio descriptivo, 2000-2017. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2019 [citado 2020 nov 6];28(2):e2018275. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742019000200001>
26. Sousa MS, Ribeiro WLC, Duarte NFH, Andre WPP, Santiago SLT. Transmissão da raiva por sagui (*Callithrix jacchus*) no Estado do Ceará, Brasil: uma revisão. *Rev Bras Hig Sanid Anim* [Internet]. 2013 nov [citado 2019 out 20];7(2):270-87. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/rbhsa.v7i2.86>
27. Matsumoto T, Ahmed K, Karunanayake D, Wimalaratne O, Nanayakkara S, Perera D, et al. Molecular epidemiology of human rabies viruses in Sri Lanka. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Aug 21];18:160-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.05.018>
28. Ortiz-Prado E, Ponce-Zea J, Ramirez D, Stewart-Ibarra AM, Armijos L, Yockteng J, et al. Rabies epidemiology and control in Ecuador. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Feb 26];8(3):113-21. Available from: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n3p113>
29. Vigilato MAN, Clavijo A, Knobl T, Silva HMT, Cosivi O, Schneider MC, et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Feb 26];368(1623):20120143. Available from: <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0143>
30. Organización Panamericana de la Salud - OPAS. Área de Prevención y Control de Enfermedades. Unidad de Salud Pública Veterinaria. Eliminación de la rabia humana transmitida por perros en América Latina: análisis de la situación, año 2004 [Internet]. Washington, D.C.: OPAS; 2005 [citado 2019 dez 9]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.puc-campinas.edu.br/services/e-books/OPS-rabia-humana2004.pdf>

## Abstract

**Objective:** To describe cases of human rabies in Ceará State, Brazil between 1970 and 2019. **Methods:** This was a descriptive study using secondary data from the Ceará State Department of Health and the state reference hospital. **Results:** Of 171 cases, 75.7% occurred in males, 60.0% in <19-year-olds, and 56.0% in urban areas. Rabies was transmitted by dogs in 74.0% of cases, marmosets in 16.7% and bats in 7.3%. Between 1970 and 1978, there was an increase of cases (using the Joinpoint Regression Program, annual percentage change [APC] = 13.7 – 95%CI 4.6;41.5), while between 1978 and 2019 there was a decrease (APC = -6.7 – 95%CI -8.8;-5.9). There was a reduction in transmission by dogs (71 cases, last case in 2010) and an increase by sylvatic animals (5 cases since 2005). **Conclusion:** This study demonstrates changes in rabies transmission dynamics during the period studied, with a reduction in transmission by dogs and an increase of transmission by sylvatic animals.

**Keywords:** Zoonoses; Rabies; Epidemiological Monitoring; Public Health; Epidemiology, Descriptive.

## Resumen

**Objetivo:** Describir los casos de la rabia humana en Ceará, Brasil, 1970-2019. **Métodos:** Estudio descriptivo con datos secundarios de la Secretaría de Salud y del hospital de referencia de Ceará. **Resultados:** De los 171 casos, 75,7% ocurrió en hombres, el 60,0% en los 19 años y el 56,0% en áreas urbanas. El perro fue transmisor en 74,0%, el mono tití en 16,7% y el murciélago el 7,3%. Entre 1970 y 1978, hubo un aumento de casos (por el Joinpoint Regression Program, cambio porcentual anual [APC] = 13,7 – IC<sub>95%</sub> 4,6; 41,5), entre 1978 y 2019 una disminución (APC = -6,7 – IC<sub>95%</sub> -8,8; -5,9). Hubo una reducción de la transmisión por perros (71 casos, el último en 2010) y un aumento por mamíferos salvajes (5 casos, desde 2005). **Conclusión:** El estudio muestra un cambio en la dinámica de la transmisión de la rabia en los últimos años, con reducción de la transmisión por perros y aumento de casos por animales salvajes.

**Palabras clave:** Embarazo; Aumento de Peso; Peso al Nacer; Estudios Transversales.

Recebido em 23/06/2020  
Aprovado em 09/09/2020

Editor associado: Bruno Pereira Nunes – [orcid.org/0000-0002-4496-41229](https://orcid.org/0000-0002-4496-41229)

## 4.2 Artigo 2 – “Aumento da detecção do vírus da raiva em morcegos no estado do Ceará (Nordeste do Brasil) após implantação de programa de vigilância passiva”



---

Received: 28 January 2019 | Revised: 13 November 2019 | Accepted: 17 November 2019  
DOI: 10.1111/zph.12670

---

ORIGINAL ARTICLE WILEY

### Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme

Naylê Francelino Holanda Duarte<sup>1</sup> | Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup> |  
Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante<sup>1</sup> | Francisco Gustavo Silveira Correia<sup>1</sup> |  
Phyllis Catharina Romijn<sup>2</sup> | Danielle Bastos Araujo<sup>3</sup>  | Silvana Regina Favoretto<sup>3</sup> |  
Jorg Heukelbach<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>2</sup>Agricultural Research Institute of Rio de Janeiro (PESAGRO-RIO), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

**Correspondence**  
Jorg Heukelbach, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Prof. Costa Mendes 1608, 5. andar, Fortaleza CE 60430-140, Brazil.  
Email: heukelbach@web.de

**Abstract**

The intensification of dog, cat and livestock vaccination campaigns significantly reduced rabies cases in humans and domestic animals in Ceará State, Brazil. However, sylvatic animals—bats (order *Chiroptera*), wild canids, raccoons and non-human primates— remain as reservoirs for the virus. Our hypothesis is that surveillance and monitoring of rabies virus in bats, especially passive surveillance, is of fundamental importance, besides the implementation of health education and strengthening of surveillance actions in humans exposed to aggressions. Thus, we assessed the occurrence of rabies virus in animals focusing on bats, before and after launching of the Sylvatic Rabies Surveillance Program in 2010. Surveillance data from the 184 municipalities of Ceará State were analysed, collected during the periods 2003–2010 (active surveillance) and 2011–2016 (passive surveillance), respectively. A total of 13,543 mammalian samples were received for rabies diagnosis from 2003 to 2016. Of these, 10,960 were from dogs or cats (80.9%), 1,180 from bats (8.7%), 806 from other sylvatic animals (foxes, marmosets, raccoons; 6.0%) and 597 from herbivores (cattle, goats, sheep, equines, pigs; 4.4%). A total of 588 (4.3%) samples were positive for rabies. About 8.4% (99/1,180) of the bat samples were infected with rabies virus, 92 (92.9%) of these were from non-haematophagous bat species and 7 (7.1%) from haematophagous species. The number of bat samples received and infection rates increased considerably, after a shift from active surveillance (9/355 [2.5%] samples positive), to passive surveillance (90/825 [10.9%] samples positive). Surveillance of rabies virus in bats is fundamental for human and domestic animal health in Ceará State. Bats have to be considered as targets in surveillance and control programmes. Virus lineages should be characterized to increase knowledge on transmission dynamics of sylvatic rabies virus to domestic animals and the human population, and to provide additional evidence for planning and implementation of improved control measures.

**KEYWORDS**  
bats, Brazil, rabies, surveillance

---

186 | © 2019 Blackwell Verlag GmbH wileyonlinelibrary.com/journal/zph Zoonoses Public Health. 2020;67:186–192.

## 1 | INTRODUCTION

The number of bat-transmitted human rabies cases is relatively low worldwide, as compared to transmission by other animal species. While in most countries, dogs are the main reservoir of the rabies virus, in the Americas, both haematophagous and non-haematophagous bats (order: *Chiroptera*) are considered important transmitters. From 1998 to 2014, a total of 778 human cases were reported in 21 Latin American and Caribbean countries; in 38% of them, rabies virus was directly transmitted by haematophagous bats (Freire de Carvalho et al., 2018). Bats are considered the main source of infection for rabies in humans and livestock, since viral transmission by dogs and cats in general has been widely controlled (Castilho et al., 2017; Sousa, Ribeiro, Duarte, Andre, & Santiago, 2013; Vigilato, Cosivi, Knöbl, Clavijo, & Silva, 2013). In fact, the transmission of rabies virus by bats and other sylvatic animals to humans and domestic animals, and the reintroduction of the disease into urban environments, has been more and more a matter of concern (Cordeiro et al., 2016; Rocha, de Oliveira, Heinemann, & Gonçalves, 2017).

In Brazil, an increasing number of human cases, directly transmitted by sylvatic animals, have been notified, a total of 195 from 1980 to 2007 (Wada, Rocha, & Maia-Elkhoury, 2011). The crab-eating fox *Cerdocyon thous*, the white-tuft marmoset *Callithrix jacchus* and the haematophagous bat *Desmodus rotundus* are the most important sylvatic reservoirs of rabies virus in the country (Duarte et al., 2016). In Ceará State in the northeast of the country, there were four human cases of rabies, transmitted by diseases marmosets between 2000 and 2012 (Sousa et al., 2013), reinforcing further the discussion that sylvatic rabies has emerged as a new challenge for epidemiological surveillance (Wada et al., 2011). In the same period, there were 12 human cases transmitted by dogs and one case by a haematophagous bat (Duarte et al., 2016).

Major rabies outbreaks in livestock caused by haematophagous bats have been reported among others from Ecuador, Trinidad and Brazil; these outbreaks affected mainly cattle, with increasing trends over the last years, raising additional public health concerns also within the context of the One Health approach (Orlando et al., 2019; Rocha et al., 2017; Seetahal et al., 2019). Rabies viral lineages maintained by bats can be transmitted directly to humans, livestock, and dogs and cats. Dogs and cats in turn are transmitters of these lineages to humans.

In Brazil, the majority of recent human cases were caused by the viral lineage maintained and transmitted by haematophagous bats, including transmission after aggression by unvaccinated dogs and cats contaminated with this variant. Although non-haematophagous bats are often diagnosed with rabies, mostly with virus variants characteristics of these species, to date, there have been no notified cases in humans caused by these bat species (Brasil, 2019). Rabies in dogs and cats is usually a priority for control measures, but in several high-income countries such as the United States and Australia, and also in some European countries,

### Impacts

- Transmission of rabies virus by bats is of public health importance in Brazil, as they may infect humans and domestic animals, but occurrence suffers from sub-notification. Consequently, Ceará State has implemented a Sylvatic Rabies Surveillance Program.
- After launching the passive surveillance programme in 2010, more and more bat samples have been received by the central laboratories, with increased infection rates.
- Systematic surveillance of rabies virus and control measures focusing on sylvatic animals, including bats, is important for the control of rabies in Ceará State and the country. Both haematophagous and non-haematophagous bats in urban and rural areas have to be considered.

rabies in non-haematophagous bats likely has been a problem for a long time, but had not been adequately recognized until recently (Bonwitt, Oltean, Lang, Kelly, & Goldoft, 2018; Leopardi et al., 2018).

The proximity of domestic animals, such as cats and dogs, to potentially infected bats, has been an additional matter of concern, within the realm of the reintroduction of the urban transmission cycle of rabies virus (Genaro, 2010). To minimize the problems associated with bat interaction in urban areas, Brazil's zoonotic disease prevention and control programmes have been developing surveillance actions for rabies virus in synanthropic bats (Albuquerque et al., 2013). Surveillance measures for rabies virus transmitted by bats are also essential in rural areas, including bat control, and vaccination of dogs, cats and livestock. These actions, carried out mutually by Health, Environmental and Agricultural governmental institutions, will facilitate better distribution of human and financial resources, and improvement of disease control measures (Duarte et al., 2016). In this context, passive rabies surveillance is characterized by the recording of human and animal cases, exposure to infected animals and examination of samples submitted to laboratories. These activities will help to identify risk situations at an early stage. For example, passive surveillance of bats is performed by reception of suspected animals at the municipalities' centres for control of zoonotic diseases. This includes dead or alive bats which are encountered by health professionals or the population during daytime or at atypical locations. Passive surveillance does not include activities searching for rabies cases and rabies virus. Active rabies surveillance is characterized by activities identifying the risk of introduction or reintroduction of the zoonosis, by active sampling and serum analysis of specific animal species collected at defined habitats.

Here, we describe how surveillance and monitoring of rabies virus in bats, by passive surveillance, besides the implementation and strengthening of surveillance actions in humans exposed to aggressions, improved the identification of the occurrence of rabies in

both haematophagous and non-haematophagous bats, in the state of Ceará in northeast Brazil. The passive surveillance programme was officially launched by the State Health Secretariat in 2010.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study area

The study was carried out in Ceará State in northeast Brazil, with a human population of about 8.8 million. The state is administratively divided into 184 municipalities. Its boundaries are the Atlantic Ocean to the north, Piauí state to the west, Rio Grande do Norte and Paraíba states to the east and Pernambuco state to the south. On the coastline, there is predominantly sandbank (restinga) vegetation, and the rest of the territory is characterized by savannah vegetation. The semi-arid tropical climate predominates in most of the territory, with average temperatures between 26°C and 28°C, and a maximum of 40°C.

### 2.2 | Sylvatic animal surveillance and monitoring programmes

In Ceará state, passive rabies surveillance is performed for all sylvatic animal species. In 2002, surveillance for sylvatic animal species (mostly canids, such as foxes, and raccoons) was introduced (monitoring dead animals encountered along the roads and highways; suspected animals killed by the population after attacks). The central nervous system is sent to the central state laboratory for diagnosis.

In 2010, The Sylvatic Rabies Surveillance Program was launched and has widened the focus from domestic to sylvatic animals, and especially bats. Measures within the programme included passive surveillance and monitoring of bats in rural and urban areas; standardized courses for public health professionals, veterinarians and other staff on sylvatic rabies, including identification of bat species, prophylactic measures for health professionals, health awareness campaigns in cooperation with environmental agencies regarding the legislation on hunting, and raising and commercializing sylvatic animals; and community education on the risks of zoonotic diseases agents transmitted by sylvatic animals.

Before implementation of the passive surveillance programme, bat samples were collected actively. This means that after notification of a case in livestock, bats were captured from their close-by natural or artificial shelters (colony detection up to 20 km from site where the case was encountered by professional teams). In some municipalities, shelters are registered, which are then investigated. In case of absence of registries, shelters are searched for actively. If haematophagous animals are found in their shelters, samples are sent to the central laboratory for further diagnostics. Non-haematophagous bats are only followed up in case of atypical behaviour.

The central laboratory for the diagnosis of rabies was implemented in the state capital Fortaleza in 2011.

### 2.3 | Data sources and variables

A descriptive study was carried out based on secondary data obtained from the Rabies Surveillance Database of the Health Secretariat of Ceará State (NUVET–SESA). We analysed all reports of samples sent by the municipalities of the state, which are received monthly from the three rabies Diagnostic Laboratories, namely the Animal Laboratory Unit–UNILAN that worked until the year 2011, the Central Laboratory–LACEN inaugurated in 2011 and the Center for Zoonoses Control–CCZ, linked to the programme of the Health Secretariat of the state of Ceará. The three laboratories are reference laboratories with professionals trained by the Pasteur Institute in São Paulo. The reagents, techniques and methods are standardized nationwide, and results are considered comparable. Positive samples are sent to the Pasteur Institute for additional confirmation and for viral specification. Samples are sent by the municipalities' health surveillance professionals and veterinarians. Received and positive samples of bats were analysed on a monthly basis during the entire study period. All laboratories adopted the nationwide standardized rabies surveillance procedures, using standardized methods and reagents, and periodical training of laboratory technicians.

The diagnosis was made by direct immunofluorescence (IFD) and biological test (PB). The identification of the positive species regarding food habits (haematophagous and non-haematophagous) was performed as of 2011, when state laboratory technicians were trained accordingly.

Isolated viral samples from bats were sent to the Pasteur Institute and University of São Paulo/Brazil to perform the viral characterization through indirect immunofluorescence (IFI) technique using the panel of monoclonal antibodies from Centers for Disease Control and Prevention.

### 2.4 | Data analysis

The variables analysed included number of bat samples submitted for rabies laboratory diagnosis; rabies positivity result in bats according to the species; classification as taxonomic families, viral characterization, year of diagnosis and the municipality of occurrence; and municipalities that sent samples for the laboratory diagnosis and its positivity for rabies virus from 2003 to 2016. We compared the periods of active surveillance (2003–2010) and passive surveillance (2011–2016).

Absolute and relative frequencies were calculated using Microsoft Excel, version 2016 (Microsoft Corp). Spatial distributions maps were elaborated using the software QGIS 3.2 (Open Source Geospatial Foundation).

**TABLE 1** Rabies positive and received samples, stratified by animal species

Species	Positive/received samples (n)	Positive samples (%)
<b>Domestic animals</b>		
Dog ( <i>Canis lupus familiaris</i> )	109/9,543	1.14
Cat ( <i>Felis catus</i> )	12/1,417	0.85
Cattle ( <i>Bos taurus</i> )	141/395	35.70
Donkey ( <i>Equus asinus</i> )	17/93	18.27
Sheep ( <i>Ovis aries</i> )	7/64	10.93
Goat ( <i>Capra aegagrus hircus</i> )	3/45	6.66
<b>Sylvatic animals</b>		
Bat ( <i>Desmodus rotundus</i> and non-haematophagous bats) <sup>a</sup>	99/1,180	8.39
Fox ( <i>Cerdocyon thous</i> )	124/401	30.92
Marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> )	65/361	18.01
Raccoon ( <i>Procyon cancrivorus</i> )	11/44	25.00
Total	588/13,543	4.34

<sup>a</sup>Bat species were identified only after 2011.

### 3 | RESULTS

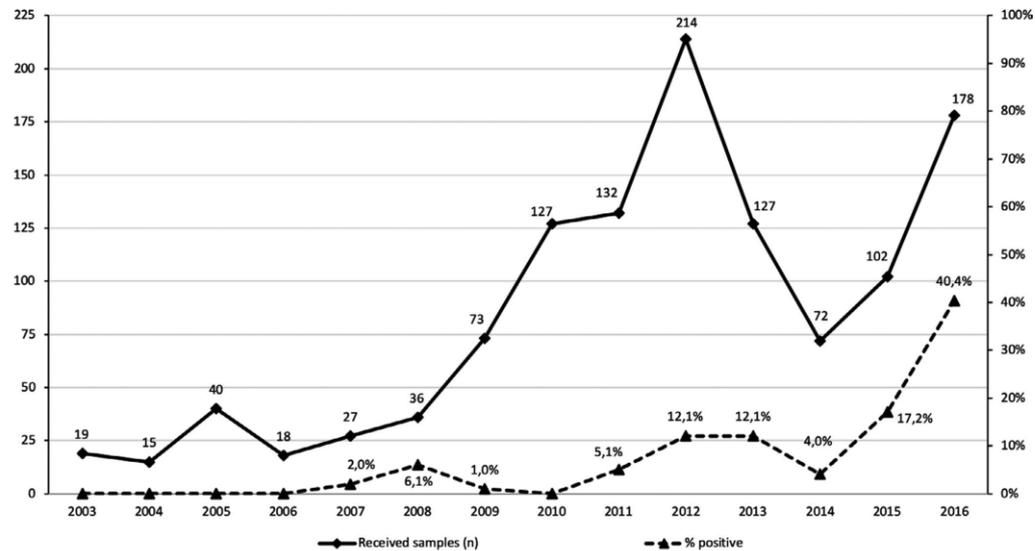
During the entire observation period from January 2003 to December 2016, a total of 13,543 mammalian samples were received for rabies diagnosis in Ceará state. Of these, 10,960 were from dogs or cats (80.9%), 1,180 from bats (8.7%), 806 from sylvatic

animals (foxes, marmosets, raccoons; 6.0%) and 597 from herbivores (cattle, goats, sheep, equines, pigs; 4.4%).

A total of 588 (4.3%) samples were positive for rabies: 289 (49.2%) were from domesticated animals (109 dogs and 12 cats, 168 herbivores), 99 (16.8%) from bats and 200 (34%) from other sylvatic species (foxes, raccoons). About 8.4% (99/1,180) of the bat samples were infected with rabies virus. The number of received and positive samples by species is detailed in Table 1.

Of the 1,180 bat samples, 825 (69.9%) were classified according to haematophagous or non-haematophagous species, with 794 (96.2%) from non-haematophagous species and 31 (3.8%) from haematophagous species. Of the 192 samples in which the bat family was identified, 144 (75.0%) were Molossidae, 33 (17.2%) Phyllostomidae, 7 (3.6%) Vespertilionidae, 7 (3.6%) Emballonuridae and 1 (0.52%) Noctilionidae. In total, 99 positive bat samples were found. Of these, 36 samples were sent for viral characterization. Of these, 35 (97.2%) had a variant of non-haematophagous bats, and one (2.77) of a haematophagous bat (*Desmodus rotundus*). Among the non-haematophagous species, two specimens showed genetic lineage of the insectivorous bats *Nyctinomops laticaudatus*.

Both the number of bat samples and infection rates increased over the study period, with a peak of 214 samples received in 2012, and a peak infection rate of 40.4% in 2016 (Figure 1). In 2014 and 2015, there was a drop in the number of samples received by passive surveillance. During the period of active surveillance, a mean of 44.4 samples was received annually, as compared to an annual mean of 137.5 samples during passive surveillance. A total of 9/355 (2.5%) of samples received during active surveillance were positive,



**FIGURE 1** Received bat samples, and rabies infection rates over time, 2003–2016 [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

as compared to 90/825 (10.9%) of samples received during passive surveillance.

Bat samples were received from 82/184 (44.6%) of the State's municipalities. Five municipalities in the state were responsible for 473 (40.1%) of all bat samples, representing only 4.9% of the State's population, namely Crato, Sobral, Limoeiro do Norte, Cariré and Tabuleiro do Norte (Figure 2).

#### 4 | DISCUSSION

Our data confirm that surveillance of bats is crucial for rabies control in Brazil, as these play a pivotal role in the transmission of rabies virus to domestic animals, and to humans (Castilho et al., 2017), and that implementation of passive surveillance measures had a considerable impact, as compared to active surveillance in previous years.

The intensified activities of the Rabies Surveillance and Control Program of Ceará since 2010 included a focus on sylvatic animals and passive surveillance. Our data show that during active surveillance in former years (before 2010), based on the unselected collection of samples, the relative frequency of positive samples in bats was low. With the implementation of the rabies control programme

(from 2010 onwards), based on passive surveillance, both the number of samples and the frequency of positive samples increased considerably. Similarly, training measures and community involvement had positive impact on the number of samples received.

Passive surveillance includes collection of bats with abnormal behaviour, which are encountered outside of colonies and shelters during non-typical hours, and of dead animals. Consequently, rabies positivity rates are higher. Trainings were performed in Ceará state since 2010, and health surveillance professionals in urban areas were directed to collect and send only those specimens that were dead, or alive but fallen on the ground at unusual times and places.

The importance of rabies virus surveillance in bats is emphasized by recent data: in 67% of the canine and feline rabies cases registered in 2018, the viral variant circulating in the *Desmodus rotundus* bat population was identified (BRASIL, 2019). Another nationwide study has shown that bats were the most commonly attacking sylvatic animals and concluded that surveillance systems should emphasize the risk of rabies transmitted by bats on a nationwide level (Rocha et al., 2017). Previous studies have discussed the increasing importance of sylvatic rabies and the risk for humans, and emphasized the public health importance (Favoretto et al., 2013; Rocha et al., 2017).

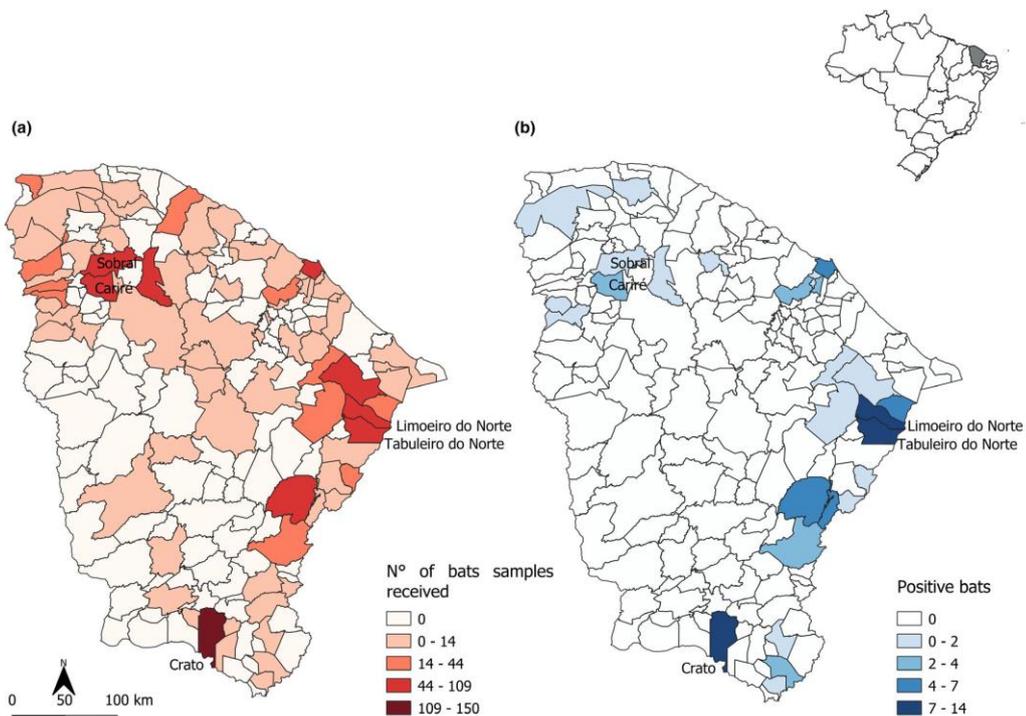


FIGURE 2 Cumulative spatial distribution of received (a) and rabies positive (b) bat samples by municipality, Ceará state

Bats were responsible for 32% of the 25 cases of human rabies recorded in Brazil from 2010 to 2017. In the states of Pará and Maranhão, two outbreaks of human rabies transmitted by haematophagous bats were recorded in 2004 and 2005, with 87% of all cases in both years being transmitted by these species. The last human case of rabies in Ceará State occurred in a farmer in 2016, after being attacked by *D. rotundus*.

In 2015 and 2016, two human cases occurred via transmission by domestic cats infected with the genetic lineage related to haematophagous bats. In 2017, six cases of human rabies were recorded in Brazil by the lineage encountered in the haematophagous bat. One of these cases was transmitted by a domestic cat.

This demonstrates the ongoing importance of domestic animals as secondary transmitters of rabies virus. Consequently, intensification of passive surveillance and monitoring of rabies in bats and other sylvatic animals has become a main pillar of governmental disease control programmes (Moutinho et al., 2015).

While bats are considered the main transmitters of rabies virus in rural Brazil (Rocha et al., 2017), increasing urbanization and deforestation have been discussed as possible driving factors for an increased risk of rabies virus transmitted from bats to humans and domestic animals also in urban areas (Castilho et al., 2017). Haematophagous bats usually occur in rural areas, but non-haematophagous bats are well adapted to urban areas. As *D. rotundus* usually feeds on less active animals and sleeping humans, dogs and cats most probably are infected by accidental contact with and preying on bats showing atypical behaviour.

Non-haematophagous bats also pose a risk for humans. In Argentina, Chile and Brazil, three families of non-haematophagous bats were identified to be infected with rabies virus (*Phyllostomidae*, *Vespertilionidae* and *Molossidae*) (Sodré, da Gama, & de Almeida, 2010). The number of rabies cases in Brazilian urban areas identified in non-haematophagous bats increased from 20 cases in 2000 to 136 cases in 2005 (Wada et al., 2011). Albas et al. (2011) detected 74 positive samples in São Paulo state from 1996 to 2003, with 58 (78.4%) related to non-haematophagous bats. In the state of Ceará, between 1990 and 2005, 13 of 40 (32.5%) reported human cases of rabies had sylvatic animals as sources of infection. In 2007, a rabies virus lineage circulating in non-haematophagous bats was identified in a dog (Batista et al., 2009), indicating the risk of secondary transmission of rabies virus from bats via domestic animals to a human host. Exposure to non-haematophagous bats caused dozens of human rabies cases in the United States since 1938, and non-haematophagous bat transmission is currently considered the leading cause of human rabies in the United States (Pieracci et al., 2019).

The significant reduction in bat samples received by the central laboratories in 2014/2015 may reflect the concentration of the Ceará municipalities' resources on the control of the major Zika virus epidemic and related intensified surveillance measures, as the epidemic had shown devastating consequences on the human population (Heukelbach, Alencar, Kelvin, de Oliveira, & Pamplona, 2016). This also shows the current fragility of the passive surveillance

programme, which needs to be strengthened both politically and financially.

Our study has shown many municipalities with no reports of rabies in bats. These "silent areas" may reflect operational factors rather than non-occurrence of sylvatic rabies virus, and consequently, the importance of sylvatic animals for human and domestic animal health may be underestimated (Rocha et al., 2017). In none of these municipalities, though, human rabies cases were reported since 2003. With an increasing focus of Ceará state's bat surveillance and monitoring programme on sylvatic animals, case numbers in bats have increased, but in many municipalities, due to lack of human and financial resources, rabies control is still focused on dogs and cats. The last case of human rabies with direct transmission by haematophagous bats occurred in 2016 in the remote municipality of Iracema, a region that did not send any animal sample for laboratory diagnosis for more than 5 years (Duarte et al., 2016). In 2017, in another municipality in the savannah region, a person was aggressed by a kitten. The animal died ten days thereafter, and the diagnosis was positive for rabies with a genetic lineage from *D. rotundus* (Maia et al., 2018).

We conclude that surveillance and monitoring of rabies virus in bats, especially passive surveillance, besides the implementation and strengthening of surveillance actions in humans exposed to aggressions, is of fundamental importance to avoid new cases of human rabies by bat transmission in Ceará state, and throughout the national territory. Both haematophagous and non-haematophagous bats have to be considered in surveillance and control programmes in urban and rural areas, in addition to transmission by domestic and other sylvatic animals. The programme will have to continue on a systematic level, and municipalities with no reports will have to be included more intensively into the programme. Virus lineages should be characterized to increase knowledge on transmission dynamics of sylvatic rabies to domestic animals and the human population, and to provide additional evidence for planning and implementation of improved control measures.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the staff of the Vector Control Center of the Health Secretariat of Ceará State (NUVET–SESA), the Central Laboratory for Rabies Diagnosis–Ceará, the Regional Health Coordination (CRES) and Municipal Health Secretariats (SMS) for their support and expertise. NFHD is a doctoral fellow at the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES/Brazil). JH is class 1 research fellow at Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil).

#### CONFLICT OF INTERESTS

None.

#### ORCID

Danielle Bastos Araujo  <https://orcid.org/0000-0003-2987-7466>  
Jorg Heukelbach  <https://orcid.org/0000-0002-7845-5510>

## REFERENCES

- Albas, A., Campos, A. C. A., Araujo, D. B., Rodrigues, C. S., Sodre, M. M., Durigon, E. L., & Favoretto, S. R. (2011). Molecular characterization of rabies virus isolated from non-haematophagous bats in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *44*, 678–683. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600006>
- Albuquerque, P., da Silva, L. A. M., da Cunha, M. C., da Silva, C. J., Machado, J. L. M., Melo, M. L., & Alencar, V. I. B. (2013). Vigilância epidemiológica da raiva em morcegos no Município de Moreno, Pernambuco, Brasil. *Revista Biociências*, *18*, 5–13.
- Batista, H. B. C. R., Caldas, E., Junqueira, D. M., Teixeira, T. F., Ferreira, J. C., & Silva, J. R. (2009). Canine rabies in Rio Grande do Sul caused by an insectivorous bat rabies variant. *Acta Scientiae Veterinariae*, *37*, 371–374.
- Bonwitt, J., Oltean, H., Lang, M., Kelly, R. M., & Goldoft, M. (2018). Bat rabies in Washington State: Temporal-spatial trends and risk factors for zoonotic transmission (2000–2017). *PLoS ONE*, *9*, e0205069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205069>
- Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Doenças de A - Z: raiva*. Brasília, DF, 2019. Retrieved from <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/752-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/raiva/11429-situaçao-epidemiologica>. Assessed on 08 de junho de 2019.
- Castilho, J. G., Souza, D. N., Oliveira, R. N., Carnieli, P., Batista, H. B., Pereira, P. M., ... Macedo, C. I. (2017). The epidemiological importance of bats in the transmission of rabies to dogs and cats in the state of São Paulo, Brazil, Between 2005 and 2014. *Zoonoses and Public Health*, *64*, 423–430. <https://doi.org/10.1111/zph.12320>
- Cordeiro, R. D. A., Duarte, N. F. H., Rolim, B. N., Soares Júnior, F. A., Franco, I. C. F., Ferrer, L. L., ... Sidrim, J. J. C. (2016). The importance of wild canids in the epidemiology of rabies in Northeast Brazil: A retrospective study. *Zoonoses and Public Health*, *63*, 486–493. <https://doi.org/10.1111/zph.12253>
- Duarte, N. F. H., Almeida, C. P., Santiago, S. L. T., Lima, F. M. G., Santos, J. Z., Franco, I. C. F., ... Heukelbach, J. (2016). *Avaliação da vigilância da raiva em quirópteros em área urbana no Estado do Ceará, 2003–2016*. Presented at: XXVII Rabies in the Americas International Meeting, Belém, Brazil.
- Favoretto, S. R., de Mattos, C. C., de Mattos, C. A., Campos, A. C., Sacramento, D. R., & Durigon, E. L. (2013). The emergence of wildlife species as a source of human rabies infection in Brazil. *Epidemiology & Infection*, *141*, 1552–1561. <https://doi.org/10.1017/S0950268813000198>
- Freire de Carvalho, M., Vigilato, M. A. N., Pompei, J. A., Rocha, F., Vokaty, A., Molina-Flores, B., ... Del Rio Vilas, V. J. (2018). Rabies in the Americas: 1998–2014. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *12*, e0006271. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006271>
- Genaro, G. (2010). Domestic cat: Future challenge for anger management in urban areas? *Pesquisa Veterinária Brasileira*, *30*, 186–189. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200015>
- Heukelbach, J., Alencar, C. H., Kelvin, A. A., de Oliveira, W. K., & Pamplona, L. G. C. (2016). Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*, *28*, 116–120. <https://doi.org/10.3855/jidc.8217>
- Leopardi, S., Priori, P., Zecchin, B., Poglajen, G., Trevisiol, K., Lelli, D., ... De Benedictis, P. (2018). Active and passive surveillance for bat lyssaviruses in Italy revealed serological evidence for their circulation in three bat species. *Epidemiology & Infection*, *4*, 1–6. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003072>
- Maia, K. M., Moura, F. B. P., Rodrigues, V. C., Lima, F. M. G., Chaves, C. S., & Lima, M. F. C. (2018). *Rabies in domestic feline with variant of *Desmodus rotundus*: An active surveillance in Tabuleiro do Norte/CE, Brazil, Argentina*. Presented at: XXIX International Conference on Rabies in the Americas, Buenos Aires
- Moutinho, F. F. B., Borges, F. V. B., Fernandes, P., Mm Nunes, V. M. A., Rocha, M. R. D., Santos, C. S., & de Faria Neto F. (2015). Rabies in non-vampire bat in urban area of the Municipality of Niterói, RJ. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, *22*, 99–102. <https://doi.org/10.4322/rbcv.2015.359>
- Orlando, S. A., Panchana, V. F., Calderón, J. L., Muñoz, O. S., Campos, D. N., Torres-Lasso, P. R., ... Quentin, E. (2019). Risk factors associated with attacks of hematophagous Bats (*Desmodus rotundus*) on cattle in Ecuador. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, *19*(6), 407–413. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2247>
- Pieracci, E. G., Pearson, C. M., Wallace, R. M., Blanton, J. D., Whitehouse, E. R., Ma, X., ... Olson, V. (2019). Vital Signs: Trends in human rabies deaths and exposures - United States, 1938–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *14*, 524–528. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6823e1>
- Rocha, S. M., de Oliveira, S. V., Heinemann, M. B., & Gonçalves, V. S. (2017). Epidemiological profile of wild rabies in Brazil (2002–2012). *Transboundary and Emerging Diseases*, *64*, 624–633. <https://doi.org/10.1111/tbed.12428>
- Seetahal, J. F. R., Sanchez-Vazquez, M. J., Vokaty, A., Carrington, C. V. F., Mahabir, R., Adesiyun, A. A., & Rupprecht, C. E. (2019). Of bats and livestock: The epidemiology of rabies in Trinidad, West Indies. *Veterinary Microbiology*, *228*, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.11.020>
- Sodré, M. M., da Gama, A. R., & de Almeida, M. F. (2010). Updated list of bat species positive for rabies in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo*, *52*, 75–81. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000200003>
- Sousa, M. S., Ribeiro, W. L. C., Duarte, N. F. H., Andre, W. P. P., & Santiago, S. L. T. (2013). Transmissão da Raiva por Sagui (*Callithrix jacchus*) no Estado do Ceará, Brasil. Uma Revisão. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, *7*, 270–287. <https://doi.org/10.5935/rbhsa.v7i2.86>
- Vigilato, M. A., Cosivi, O., Knöbl, T., Clavijo, A., & Silva, H. M. (2013). Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerging Infectious Diseases*, *19*, 678–679. <https://doi.org/10.3201/eid1904.121482>
- Wada, M. Y., Rocha, S. M., & Maia-Elkhoury, A. N. S. (2011). Situação da Raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, *20*, 509–518. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742011000400010>

**How to cite this article:** Duarte NFH, Alencar CH, Cavalcante KKDS, et al. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. *Zoonoses Public Health*. 2020;67:186–192. <https://doi.org/10.1111/zph.12670>

### 4.3 Artigo 3 – “Aspectos clínicos da raiva humana no estado do Ceará, Brasil: um panorama de 63 casos”

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:54 | (e0104-2021) | 2021

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0104-2021>



## Major Article

# Clinical aspects of human rabies in the state of Ceará, Brazil: an overview of 63 cases

Naylê Francelino Holanda Duarte<sup>[1]</sup>, Roberto da Justa Pires Neto<sup>[1]</sup>, Victoria Forte Viana<sup>[2]</sup>, Levi Ximenes Feijão<sup>[3]</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>[1]</sup> and Jorg Heukelbach<sup>[1]</sup>

[1]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil.

[2]. Universidade de Fortaleza, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, CE, Brasil.

[3]. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

### Abstract

**Introduction:** Rabies is considered one of the most relevant public health problems owing to its high fatality rate and the high number of deaths worldwide. **Methods:** We included patients with human rabies who attended a reference hospital in the state of Ceará during 1976-2019. **Results:** Data were available for 63 out of 171 (36.8%) patients. Of these patients, 48 (76.2%) were attacked by dogs. In recent years, wild animals have been the most common aggressor species (marmosets and bats). Only 39 (70%) patients were initially correctly suspected with rabies. Bites were the most frequent exposure (56; 96%), most commonly on the hands (21; 42%) and the head (9; 18.4%). Only 14 (22%) patients had sought medical assistance before the onset of symptoms, and only one completed post-exposure prophylaxis. The most prevalent signs and symptoms included aggressiveness/irritability (50; 79.4%), fever (42; 66.7%), sore throat/dysphagia (40; 63.5%), and myalgia (28; 44.4%). Hydrophobia was present in 17 patients (22.0%). **Conclusions:** Most cases of human rabies in Ceará occurred due to the failure to seek medical assistance and/or the failure of the health system in initiating early post-exposure prophylaxis. There is a need for specific information and education campaigns focusing on the cycle of sylvatic rabies as well as prevention measures. Health professionals should undergo refresher training courses on the signs and symptoms of rabies and on the specific epidemiological features of the disease in Brazil.

**Keywords:** Rabies. Zoonosis. Epidemiology. Public Health.

### INTRODUCTION

Human rabies (HR) is a zoonotic viral disease that affects the nervous system. It is a vaccine-preventable disease; however, its course is practically irreversible after the onset of signs and symptoms<sup>1</sup>. The disease causes approximately 60,000 human deaths per year worldwide, with the highest number of cases recorded in rural areas in Africa and Asia<sup>2,3</sup>. The main transmitter is the domestic dog (*Canis familiaris*), which accounts for approximately 99% of cases worldwide<sup>1</sup>.

In Brazil, a significant reduction in mortality rates due to HR has been achieved in the last 30 years after the implementation

of canine vaccination campaigns and the intensification of the provision of post-exposure prophylaxis. Currently, there are only sporadic cases of HR transmitted by dogs<sup>4</sup>. In the last decade, 9 (23.7%) of the 38 HR cases registered in Brazil were transmitted by dogs. The other cases were primarily transmitted by hematophagous bats (52.6%), followed by non-human primates (10.5%) and felines (10.5%)<sup>4</sup>. In fact, the hematophagous bat (*Desmodus rotundus*) is the main transmitter of rabies virus to humans in Brazil, and the variant maintained and transmitted by this species is commonly found in human cases where other species, mainly dogs and cats, are aggressors<sup>5,6</sup>.

In the state of Ceará in Northeast Brazil, dogs, hematophagous bats (*Desmodus rotundus*), and other wild species are responsible for maintaining and transmitting variants of the rabies virus to humans<sup>5-7</sup>. Of the 46 HR cases registered during 1990-2016 in the state, 52% occurred in Fortaleza, and dogs were the most common transmitters of the virus. The other cases were distributed throughout the state's municipalities, and the virus was transmitted

**Corresponding author:** Prof. Jorg Heukelbach.

**e-mail:** heukelbach@ufc.br

 <https://orcid.org/0000-0002-7845-5510>

**Received** 6 April 2021

**Accepted** 14 June 2021



by marmosets (*Callithrix jacchus*) (26%), bats (8.7%), and raccoons (2.2%)<sup>7-10</sup>. In fact, since 2004, wild animals, especially marmosets, have become more prominent in the transmission chain in Ceará<sup>7,9</sup>. Recent studies have shown that bats are the main reservoirs for the circulation of the HR virus in Ceará<sup>8</sup>. The last case of HR in the state occurred in 2016; the virus was transmitted through a hematophagous bat bite on a farmer who did not seek medical assistance<sup>11</sup>.

Post-exposure prophylaxis after aggression by a rabid animal is highly effective and prevents disease and death. Early diagnosis and the initiation of post-exposure prophylaxis are essential. However, physicians generally have limited knowledge about signs, symptoms, and prophylaxis<sup>12</sup>. Owing to the complexity of the clinical signs, its sporadic occurrence, and the lack of experience of physicians in treating rabies patients, the diagnosis may be delayed.

This study describes the clinical and epidemiological characteristics of 63 patients affected by human rabies in the state of Ceará over a period of 44 years.

### METHODS

The study was carried out in the state of Ceará in Northeast Brazil (population: 8.8 million, **Figure 1**). In the state, 171 human



**FIGURE 1:** Location of the State of Ceará in Northeast Brazil in Latin America.

rabies cases were reported during 1970-2019, with a constant decrease in the number of cases since 1978, after the start of intensive animal vaccination campaigns<sup>7</sup>. The last human rabies case transmitted by a dog occurred in 2010 and that transmitted by a sylvatic animal (hematophagous bat, *Desmodus rotundus*) occurred in 2016.

The target population included all human rabies cases from which data were available in records, that is, from 1976 until the last registered case in 2016, attended by the state reference hospital for infectious diseases in the state capital Fortaleza (São José Hospital of Infectious Diseases). All registered rabies cases were treated at this hospital, as this is the only reference hospital for infectious diseases in the state. The analysis included all patient charts encountered in the hospital archives.

The variables available and analyzed in this study included epidemiological and clinical data, such as aggressor species, type of aggression/exposure to the virus, location of lesion, post-exposure prophylaxis, origin of the animal, animal situation, follow-up on animal, animal observation, incubation period, signs and symptoms, initial diagnosis, aggression dates, onset of symptoms, and death.

Data entry, processing, and analysis were performed using Microsoft Excel 2010 software within a database. The virus incubation period was calculated as the difference in days between the aggression date and the date of symptom onset. The patients' lifetimes were calculated based on the difference in days between the date of death and the date of the onset of clinical signs.

The study was approved by the Ethical Review Boards of the Federal University of Ceará (CAAE number: 13466719.6.0000.5054), of the State Health Secretariat (CAAE number - 13466719.6.3001.5051), and of the Reference Hospital for Infectious Diseases São José (CAAE number: 13466719.6.3002.5044).

### RESULTS

Sixty-three patient charts were included in the analysis, representing 36.8% of the 171 patients who attended the reference hospital during the study period. **Table 1** shows the epidemiological characteristics of patients. Approximately 25% of cases involved dogs as aggressors, and bites were by far the most frequent type of exposure, mostly on the hands (**Table 1**). Only 14 (22%) patients sought medical services after the attack (before the onset of specific symptoms). No treatment was prescribed for two of these patients, and the remaining patients received different prescriptions for post-exposure prophylaxis with a variation of 1 to 13 doses of rabies vaccine. Of these patients, nine (75%) did not complete the treatment. The origin of the aggressor animal was available only in 33 (52.3%) medical records, with approximately one-third (36.4%) being stray dogs.

The most prevalent signs and symptoms included changes in behavior (aggressiveness/irritability), followed by fever and pain in the throat/dysphagia (**Table 2**). Hydrophobia was common. Therapy was based on antibiotics, antivirals, anticonvulsants, analgesics, and antipyretics. The four cases of human rabies that occurred since 2010 were submitted to the so-called Recife protocol, but none of them survived.

**TABLE 1:** Characteristics of human rabies cases according to the aggressor animal species, exposure type, injury site, post-exposure prophylaxis, animal origin, animal condition, and animal monitoring (N = 63), Ceará, Brazil, 1976-2019.

Variable	Number	%
<b>Aggressor animal species</b>		
Dog	48	76.2
Marmoset	6	9.5
Hematophagous bat	5	7.9
Unknown	3	4.8
Cat	1	1.6
<b>Exposure type*</b>		
Bite	56	96.6
Scratch	2	3.4
<b>Lesion location*</b>		
Hand	21	42.9
Head	9	18.4
Upper limbs	5	10.2
Lower limbs	5	10.2
Foot	3	6.1
Trunk	3	6.1
Head + upper limb	2	4.1
Hand + upper limb	1	2.0
<b>Post-exposure prophylaxis</b>		
Did not seek assistance	49	77.8
13 doses of anti-rabies serum	3	4.8
1 dose of vaccine	3	4.8
No treatment recommendation	2	3.2
3 doses of vaccine	2	3.2
11 doses of vaccine	1	1.6
Completed treatment	1	1.6
10 doses of vaccine + antiserum + booster every 10 days	1	1.6
7 doses of vaccine	1	1.6
<b>Animal origin*</b>		
Stray dog	12	36.4
Domestic	11	33.3
Wild	10	30.3
<b>Animal condition*</b>		
Abnormal behavior	35	85.4
No symptoms at the time of aggression	5	12.2
Unknown	1	2.4
<b>Follow-up on animal*</b>		
Dead	26	63.4
Disappeared	11	26.8
Unknown	4	9.7

\* Data not available for all cases (see Materials and Methods).

Only 39 (70%) of the patients had an initial diagnosis of rabies when they sought the health unit after presenting the clinical signs of the disease; the other cases were first diagnosed as acute encephalitis (4; 7.1%) and meningitis (3; 5.4%), followed by a single diagnosis of respiratory infection, poliomyelitis, acute abdomen, acute polyencephalitis, pneumonia, nervousness/pneumonia/meningitis/rabies, head trauma, intestinal obstruction, dengue/meningitis, and Guillain-Barré syndrome.

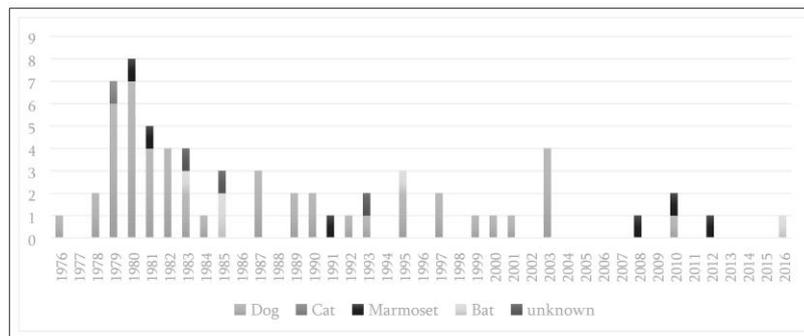
The mean time of the incubation period, in days, for patients being attacked by dogs was 49.2 (amplitude: 13-149), by marmosets 44.8 (20-61), by hematophagous bats *Desmodus rotundus* 33.5 (14-68), and for the patient being bitten by a cat, it was 118 days.

In general, dogs were the main transmitters, with six and seven cases in 1979 and 1980, followed by six cases in 1982 and 2003, respectively. Six cases transmitted by marmosets were recorded in 1980, 1981, 1991, 2008, 2010, and 2012. Of the five cases transmitted by bats, two occurred in 1985, and single cases occurred in 1983, 1995, and 2016. A single case transmitted by a cat occurred in 1979 (**Figure 2**).

The mean lifespan of patients after being attacked by dogs and cats was 5.8 and 3.0 days, respectively. After the attack by marmosets and bats, the mean lifespan was 9.7 and 9.4 days, respectively.

**TABLE 2:** Signs and symptoms of rabies patients (N = 63), Ceará, Brazil. 1976-2019.

Signs and symptoms	Number	%
Behavior change (aggressiveness/irritability)	50	79.4
Fever	42	66.7
Sore throat/Dysphagia	40	63.5
Myalgia	28	44.4
Paresthesia	22	34.9
Hydrophobia	17	27.0
Headache	17	27.0
Sensitivity to drafts	16	25.4
Tremor	15	23.8
Insomnia	14	22.2
Inability to walk	14	22.2
Anorexia	13	20.6
Nausea/Vomiting	11	17.5
Prostration	11	17.5
Shortness of breath	11	17.5
Dysarthria (speech disorder)	10	15.9
Sweating	7	11.1
Hoarse cough	6	9.5
Seizures	6	9.5
Photophobia	3	4.8
Difficulty in urination and evacuation	2	3.2

**FIGURE 2:** Human rabies cases by year of occurrence and aggressor animal species (N=63), Ceará, Brazil, during 1976-2016.

## DISCUSSION

This is the first systematic study on the epidemiological and clinical characteristics of human rabies in the state of Ceará, covering a 44-year period. In the first few years, dogs were the main transmitters of the virus and were responsible for 75% of all cases. In recent years, wild animals have become the most important aggressor species. Most victims were not aware of the importance and necessity of seeking assistance after being attacked. Hands were the most common body parts affected through bites. Health professionals often failed to diagnose rabies and did not prescribe post-exposure prophylaxis over time.

The clinical signs presented were mostly related to behavioral changes, such as aggressiveness and irritability, but the initial diagnosis of the disease was dismissed in 30% of cases. This reinforces the importance of assessing any mammal exposure and

suspecting human rabies whenever a patient is seen in the health care system with a sudden onset of neurological symptoms. During an outbreak of human rabies in the state of Amazonas in Brazil, most victims presented similar neurological disorders such as paraparesis (87.5%), aggression and/or agitation (37.5%), mental confusion (25%), and tetraparesis (18.8%)<sup>13</sup>. In another study in Brazil, patients presented with fever (92.6%), agitation (85.2%), paresthesia (66.7%), and dysphagia/paralysis (51.9%)<sup>14</sup>.

A single patient was attacked by a cat with a longer incubation period, presenting a 118-day interval that does not match the rabies incubation period commonly observed in human beings, which is, on average, 45 days<sup>15</sup>. Nevertheless, the incubation period can vary from days to years, depending on the location, severity, and depth of the lesion and the distance from the wound site to the brain and nerve trunks, the amount of virus inoculated, and the

viral strain<sup>15</sup>. In a human rabies outbreak in the state of Amazonas due to attacks by hematophagous bats, 15 patients presented an incubation period of 16 to 39 days, but in one case, it took 120 days until the manifestation of clinical signs<sup>13</sup>. In Brazil, human rabies cases reported from 2007 to 2017 had a median incubation time of 50 days<sup>14</sup>. All these periods are sufficient to seek medical assistance and to initiate postexposure prophylaxis, preventing the development of the disease and further deaths.

The lifespan of patients counting from the onset of clinical signs until death was within the period of 10 days, consistent with the lifetime of a patient affected by rabies described in the Brazilian Health Surveillance Guide<sup>15</sup>. In the state of Amazonas during the outbreak of cases transmitted by bats, deaths occurred between two and nine days after the onset of symptoms<sup>13</sup>.

Despite attempts to cure the last four patients since 2010 in the state of Ceará, none has had a successful response. The affected patients were mostly treated with antibiotics and antivirals. After the onset of clinical signs, the chances of survival are remote and evidence was restricted to a few case reports<sup>16</sup>. Treatment is based on the Milwaukee/Recife protocol and is recommended for any patients with clinical suspicion of rabies who have an epidemiological link and inadequate post-exposure prophylaxis. The patients must be promptly isolated and admitted to the intensive care unit, providing central venous access, delayed bladder catheterization, and nasointestinal catheterization<sup>12</sup>. Of the 93 patients who received the Milwaukee protocol worldwide so far, 18 survived the disease. Countries with the largest number of survivors included India (five cases), the United States (three cases), and Brazil (two cases). The recovered patients had mild to severe sequelae, with the exception of three cases in the United States who had only mild sequelae<sup>17</sup>.

Dogs, especially stray dogs, are the most common aggressor species in many settings<sup>14,18-20</sup>. This is a consequence of the lack of public policies related to the control of stray dog populations and the fact that pet dogs have the closest relationship with humans. In fact, the control of stray dogs has been considered a priority for the prevention and control of human rabies<sup>21,22</sup>. At the beginning of the study period, the National Rabies Prophylaxis Program (*Programa Nacional de Profilaxia para a Raiva* - PNPR), based on mass vaccination campaigns of dogs and cats, an action that is considered of great importance for the control of the disease in the country, has not yet been established in the state of Ceará. Implementation started in 1973, with roll-out in all Brazilian states during the four years thereafter<sup>23</sup>. This explains the early period from 1979 to 1980, with the highest records of human rabies cases due to aggression by dogs found in our study. One third of the dogs that were attacked were stray dogs and had clinical characteristics typical of rabies.

The cases involving wild mammals in this study have been reported since the 1980s. In particular, marmosets are responsible for transmitting the rabies virus to humans. In Ceará, it is common for the rural population to capture and raise non-human primates, such as pets, including marmosets. Because these rural populations are usually unaware of the rabies virus transmission cycle, they do not seek medical assistance after being attacked by a wild animal.

In fact, the marmoset (*Callithrix jacchus*) has been the main transmitter of the rabies virus to humans in recent years in Ceará. It harbors a unique and exclusive variant, identified for the first time in Ceará, and thus far, this variant has been restricted to Northeast Brazil. Marmosets are the only terrestrial wild species responsible for human cases through direct aggression in the country<sup>7,10,35</sup>. Antigenic analysis and genetic sequencing of the rabies virus in wild and domestic animal species in Ceará allow a better understanding of the dynamics of disease transmission, to improve surveillance and control actions, consequently with the non-occurrence of new cases, serving as an example for Brazil and worldwide<sup>5-9</sup>.

The last record of a rabies case transmitted by a marmoset was in 2012 in a rural setting. The state rabies control program subsequently implemented measures to reduce the risk of rabies transmitted by wild animals, by actions such as the provision of information and education campaigns, and training of health professionals on all levels.

By contrast, in the United States, bats were responsible for 70% of 125 human rabies cases recorded from 1960 to 2018<sup>24</sup>. Cases transmitted by hematophagous bats have also appeared in rural Ceará since 1985. In three cases that occurred in 1983, 1985, and 1993, it was not possible to identify the aggressor animal. Probably, the animal involved was the hematophagous bat *Desmodus rotundus*. It can happen that the victims are used as a food source for these animals and, due to the size of the wound and the subtlety of the animals' attack, they often go unnoticed<sup>25</sup>. However, it was not possible to confirm the type of viral variant present, as we do not yet have evidence for this in Brazil. From 1996 to 2001, the identification of the rabies viral variant was carried out only for research purposes, and since 2002, antigenic identification with monoclonal antibodies was implemented at the Pasteur Institute in São Paulo<sup>36</sup>.

Only one case was transmitted by a cat in 1979, in Fortaleza, the capital city of Ceará. To date, there have been no records of rabies cases with cats as transmitters in the state's database. Although canine rabies is under control in Ceará, surveillance in domestic species still requires attention, as treatment for disease transmitted through dogs accounts for more than 70% of post-exposure treatments in the state, after attacking humans<sup>26,27</sup>. Another concerning issue is the maintenance of the rabies virus by wild animals such as bats, crab-eating fox (*Cerdocyon thous*), marmosets (*Callithrix jacchus*), and raccoons (*Procyon cancrivorus*), as confirmed by the state laboratory<sup>26</sup>, which pose an imminent risk of transfer from wild to domestic species and secondary transmission to humans (bat-cat/dog-human)<sup>28</sup>. In Brazil, no immunization strategy is available against rabies for wild animal species, and the program relies on passive surveillance through viral monitoring of wild mammals found dead on the highways<sup>4</sup>.

Only 22% of victims had sought medical care after exposure. There is still a need for actions to alert the population of Ceará on the main aspects of rabies, especially on prevention, and the awareness that post-exposure prophylaxis is the only form of prevention after being attacked by a diseased animal<sup>15</sup>.

In other settings, limited access to the health care system is another key factor. For example, in South Africa, the main reason for not initiating post-exposure prophylaxis was the lack of health professionals<sup>18</sup>. In Ceará, the professionals treated patients but did not prescribe a dose of vaccine, probably because they were unaware of the human anti-rabies treatment protocol available on the Ministry of Health website, and the established post-exposure prophylaxis guidelines<sup>29</sup>. According to the human anti-rabies prophylaxis protocol of the Brazilian Ministry of Health, post-exposure prophylaxis is indicated after aggression by wild animals and domestic animals roaming freely, or without the possibility of observation<sup>29</sup>. Post-exposure prophylaxis is available free of charge within the nationwide Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*).

Another Brazilian study on 82 cases of human rabies transmitted by wild animals, mostly bats, reported that post-exposure prophylaxis was not prescribed for 72% of patients<sup>30</sup>. This is considered a major failure in health services because it is essential that professionals on the frontline of rabies surveillance have adequate knowledge and are aware of the risk of transmission, especially by wild animals. In 2020, in the northeastern Brazilian state of Paraíba, a woman was bitten on the hand by a wild canid, contracted rabies, and died. On the day she was attacked, she sought health services, but no recommendation for post-exposure prophylaxis was given by the health professional<sup>31</sup>. Human cases still occur and are related to the lack of awareness of the population followed by inadequate healthcare-seeking behavior, and by the failure of the health care system, leading to missed opportunities to save lives<sup>14,34</sup>. There is a clear need to update professionals working in rabies surveillance and treatment.

Several patients abandoned post-exposure prophylaxis, compromising the body's immune response and favoring disease development. In Mozambique in 2014, similar observations were made, and many patients did not receive full treatment to develop the disease<sup>19</sup>. In other countries, such as India, a minority of rabies victims received complete post-exposure prophylaxis, mainly due to the absence of vaccine and antiserum<sup>19,20,32</sup>.

Even though canine rabies is controlled in Ceará, there is a high risk that dogs and cats might be contaminated by wild animals and then the virus transmission may restart to humans. To control rabies maintained and transmitted by dogs and humans with virus transmission by wild species, the state of Ceará performs surveillance actions in an integrated and continuous manner, in collaboration with different institutions.

The state develops strategies that consider the local situation and conditions, providing the availability of supplies in a timely manner to ensure a better response and the non-occurrence of human cases.

To increase effectiveness, rabies control requires a multidisciplinary, one-health approach. The disease is associated with all four determinant groups described by One Health as causing disease<sup>33</sup>: First, as a zoonosis, animal health plays an important role; second, populational and social factors such as poverty, inadequate living conditions, access to education, and human behavior are interlinked with the disease; third, the health care system, surveillance, professional training, and access to health care are pivotal factors; and finally, environment and climate change can be considered as ad-

ditional driving factors for the dynamics of virus transmission. As shown by our group previously and exemplified by the last 6 cases that occurred in Ceará<sup>34</sup>, intensified operational and implementation research efforts at this last mile are needed to identify bottlenecks in the control programs that are specific for each setting.

This study had several limitations. We analyzed the secondary data, and some medical charts did not provide complete information. In addition, it was possible to include only 37% of registered rabies cases during the study period because the other charts could not be encountered in the archive. The information contained in the oldest medical records, such as data of type of exposure, lesion location, initial diagnosis, and origin of the attacking animal, was not complete. Despite these limitations, this study provides information of great relevance to human rabies.

It can be concluded that most human rabies cases in Ceará occurred due to the failure to seek assistance and due to the failure of the health care system to initiate and complete early post-exposure prophylaxis. There is a need for specific information and education campaigns focusing on the sylvatic rabies cycle and prevention measures. Health professionals need refresher training courses on the signs and symptoms of rabies and on the specific epidemiologic features of the disease in Brazil.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the professionals of Hospital São José de Fortaleza for contributing to the collection of data from medical records. JH is class 1 research fellow from the Brazilian Research Council (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq).

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Duarte NFH: Conception and design of the study, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Final approval of the version to be submitted; Heukelbach J, Alencar CH: Conception and design of the study, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Final approval of the version to be submitted; Pires Neto RJ, Viana VF, Feijão LX: Conception and design of the study, Revision of article draft, Final approval of the version to be submitted.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declared having no conflicts of interest.

#### FINANCIAL SUPPORT

No financial support was provided for this study.

#### ORCID

Naylê Francelino Holanda Duarte: 0000-0003-3230-6058

Roberto da Justa Pires Neto: 0000-0003-0291-9523

Victoria Forte Viana: 0000-0003-4087-2818

Levi Ximenes Feijão: 0000-0002-1850-0383

Carlos Henrique Alencar: 0000-0003-2967-532X

Jorg Heukelbach: 0000-0002-7845-5510

## REFERENCES

- World Health Organization (WHO). OPAS comemora redução de novos casos de raiva nas Américas e pede esforço contínuo para alcançar a eliminação até 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Jan. 10]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/25-9-2020-opas-comemora-reducao-novos-casos-raiva-nas-americas-e-pede-esforco-continuo>.
- Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atlan M, et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003709>.
- Organização Panamericana da Saúde (OPAS). Organização Mundial de Saúde (OMS). Raiva [Internet]. Duque de Caxias: OPAS; 2021 [cited 2021 Jan 4]. Available from: [https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com\\_content&view=article&id=509:rabia&Itemid=181](https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=509:rabia&Itemid=181).
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 jul 4]. Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva/#epidemiologia>.
- Favoretto SR, de Mattos CC, de Mattos CA, Campos AC, Sacramento DR, Durigon EL. The emergence of wildlife species as a source of human rabies infection in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2013;141(7):1552-61. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268813000198>.
- Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, da Silva DF, Belotto A, et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: An emerging zoonotic disease in Latin America? *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(3):260-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892009000300010>.
- Duarte NFH, Pires Neto RJ, Viana VF, Feijão LX, Abreu KG, Melo IMLA, et al. Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, 1970-2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2021;20:e2020354. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100010>.
- Duarte NFH, Alencar CH, Cavalcante KKS, Correia FGS, Romijn PC, Araujo DB. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2020 dez [cited 2019 Dec 20];66(8):1-7. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/zph.12670>. doi: <https://doi.org/10.1111/zph.12670>.
- Favoretto SR, de Mattos CC, de Moraes NB, Carrieri ML, Rolim BN, Silva LM, et al. Rabies virus maintained by dogs in humans and terrestrial wildlife, Ceará State, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1978-81. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid1212.060429>.
- Duarte NFH, Melo IMLA, Franco ICF, Oliveira RP, Duarte BH, Garcia MHO, et al. Caracterização da raiva humana no Estado do Ceará, Brasil, 1990 a 2016. In: *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Epidemiologia* [Internet]; 2017; Campinas, Brasil. Campinas: Galoá; 2017 [cited 2020 mar 30]. Available from: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/raiva-humana-transmitida-por-morcego-hematofago-ceara-2016-acoes-de-prevencao-e-controle?lang=pt-br>.
- Duarte NFH, Moura FBP, Lima FMG, Sousa TC, Franco ICF, Melo IMA, et al. Raiva humana transmitida por morcego hematófago Ceará, 2016: ações de prevenção e controle. In: *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Epidemiologia* [Internet]. 2017; Campinas, Brasil. Campinas: Galoá; 2017 [cited 2020 mar 30]. Available from: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/raiva-humana-transmitida-por-morcego-hematofago-ceara-2016-acoes-de-prevencao-e-controle?lang=pt-br>.
- Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha Reddy GB, et al. Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q*. 2017;37(1):212-51. Available from: <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>.
- Silva Mendes W, Silva AAM, Neiva RF, Costa NM, Assis MS, Vidigal PMO, et al. An outbreak of bat-transmitted human rabies in a village in the Brazilian Amazon. *Rev Saude Publica*. 2009;43(6):1075-7. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0034-89102009005000073>.
- Vargas A, Romano APM, Merchán-Hamann E. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. *Epidemiol Serv Saude*. 2019;28(2):e2018275. Available from: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742019000200001>.
- Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância em saúde: volume único. 3ª ed. Brasília: MS; 2019. [cited 2021 jul 03]. Available from: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>.
- Gomes AP, Esperidião-Antônio V, Mendonça BG, Leite HP, Henriques D, Santana LA. Raiva Humana. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(4):334-40. [cited 2021 jul 03]. Available from: <http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2012-04.pdf#page=69>.
- Willoughby, RE. Milwaukee protocol and human rabies outcomes: oral presentations human rabies and prophylaxis. Moderators: Alan Jackson and Cristián Biscayart. In: *Anais do 29º Rabies in the Americas*; 2018; Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires: RIBA; 2018. [cited 2021 jul 03]. Available from <http://www.ritaconference.org/documentos/Programa-RITA-2018.pdf>.
- Weyer J, Szymid-Potapczuk AV, Blumberg LH, Leman PA, Markotter W, Swanepoel R, et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983-2007. *Virus Res*. 2011;155(1):283-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.10.023>.
- Salomão C, Nacima A, Cuamba L, Gujral L, Amiel O, Baltazar C, et al. Epidemiology, clinical features and risk factors for human rabies and animal bites during an outbreak of rabies in Maputo and Matola cities, Mozambique, 2014: Implications for public health interventions for rabies control. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005787. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005787>.
- Hossain M, Ahmed K, Bulbul T, Hossain S, Rahman A, Biswas MN, et al. Human rabies in rural Bangladesh. *Epidemiol Infect*. 2012;140(11):1964-71. Available from: <https://doi.org/10.1017/S095026881100272X>.
- Meslin FX, Briggs DJ. Eliminating canine rabies, the principal source of human infection: What will it take? *Antiviral Res*. 2013;98(2):291-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.011>.
- Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014;384(9951):1389-99. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62707-5).
- Schneider MC, Almeida GA, Souza LM, Moraes NB, Diaz RC. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. *Rev Saude Publica*. 1996;30(2):196-203. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000200012>.
- Ma X, Monroe BP, Cleaton JM, Orciari LA, Gigante CM, Kirby JD, et al. Rabies surveillance in the United States during 2018. *J Am Vet Med Assoc*. 2020;256(2):195-208. Available from: <https://doi.org/10.2460/javma.256.2.195>.
- De Serres G, Dallaire F, Côte M, Skowronski DM. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: Human cases with and without bat contact. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1329-37. Available from: <https://doi.org/10.1086/586745>.
- Cordeiro RA, Duarte NF, Rolim BN, Soares Júnior FA, Franco IC, Ferrer LL, et al. The importance of wild canids in the epidemiology of rabies in Northeast Brazil: A retrospective study. *Zoonoses Public Health*. 2016;63(6):486-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/zph.12253>.
- Cavalcante KK, Florêncio CM, Alencar CH. Profilaxia antirrábica humana pós-exposição: características dos atendimentos no estado do Ceará, 2007-2015. *J Health Biol Sci*. 2017;5(4):337-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076/jhbs.v5i4.1348.p337-345.2017>.

28. Kotait I, Carrieri ML, Carnieli Júnior P, Castilho JG, Oliveira RN, Macedo CI, et al. Reservatórios silvestres do vírus da raiva: um desafio para a saúde pública. BEPA, Bol epidemiol paul. 2007;4(40):2-8. [cited 2021 jul 03]. Available from: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bepa/v4n40/v4n40a01.pdf>.
29. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo para tratamento de raiva humana no Brasil. Epidemiol Serv Saude. 2009;18(4):385-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742009000400008>.
30. Rocha SM, De Oliveira SV, Heinemann MB, Gonçalves VSP. Epidemiological profile of wild rabies in Brazil (2002-2012). Transbound Emerg Dis. 2017;64(2):624-633. Available from: <https://doi.org/10.1111/tbed.12428>.
31. Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à COVID-19. Boletim Epidemiológico 35 Volume 51 | Ago. 2020. [cited 2021 jul 03]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/04/Boletim-epidemiologico-SVS-35-editado.pdf>.
32. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NS, Ashwath Narayana DH, Abdul Rahman S, et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. Int J Infect Dis. 2007;11(1):29-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.10.007>.
33. Heukelbach J. One health & implementation research: Improving health for all. One Health Implement Res 2021;1:1-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/ohir.2020.01>.
34. Duarte NFH, Alencar CH, Pires Neto RJ, Moreno JO, Araújo Melo IML, Duarte BH, Heukelbach J. Integration of Human Rabies Surveillance and Preventive Measures in the State of Ceará, Northeast Brazil. One Health Implement Res. 2021;1:17-30. Available from: <https://dx.doi.org/10.20517/ohir.2021.02>.
35. Favoretto SR, de Mattos CC, Moraes NB, Alves Araújo FA, de Mattos CA. Rabies in marmosets (*Callithrix jacchus*), Ceará, Brazil. Emerg Infect Dis. 2001;7(6):1062-5. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid0706.010630>.
36. Favoretto SR, Carrieri ML, Cunha EMS, Aguiar EAC, Silva LHQ, Sodré MM, et al. Antigenic typing of brazilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. Rev Inst Med Trop S Paulo. [Internet]. 2002 Apr [cited 2021 May 09];44(2):91-5. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652002000200007>.

## 4.4 Artigo 4 – “Integração da vigilância da raiva humana e medidas preventivas no estado do Ceará, Nordeste do Brasil”

Holanda Duarte et al. *One Health Implement Res* 2021;1:17-30  
DOI: 10.20517/ohir.2021.02

One Health &  
Implementation Research

Original Article

Open Access



### Integration of human rabies surveillance and preventive measures in the State of Ceará, Northeast Brazil

Naylê Francelino Holanda Duarte<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1,1</sup>, Roberto da Justa Pires Neto<sup>2</sup>, Jarier de Oliveira Moreno<sup>1</sup>, Iva Maria Lima Araújo Melo<sup>3</sup>, Bruna Holanda Duarte<sup>3</sup>, Jorg Heukelbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Course in Public Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza CE 60430-140, Brazil.

<sup>2</sup>Department of Community Health and Postgraduate Course in Public Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza CE 60430-140, Brazil.

<sup>3</sup>Célula de Vigilância Epidemiológica - CEVEP da Coordenadoria de Vigilância em Saúde - COVEP/SEVIR/SESA, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza CE 60010-270, Brazil.

**Correspondence to:** Prof. Jorg Heukelbach, Postgraduate Course in Public Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza CE 60430-140, Brazil. E-mail: heukelbach@web.de

**How to cite this article:** Holanda Duarte NF, Alencar CH, Pires Neto RJ, Moreno JO, Araújo Melo IML, Duarte BH, Heukelbach J. Integration of human rabies surveillance and preventive measures in the State of Ceará, Northeast Brazil. *One Health Implement Res* 2021;1:17-30. <https://dx.doi.org/10.20517/ohir.2021.02>

**Received:** 2 Feb 2021 **First Decision:** 8 Apr 2021 **Revised:** 18 Apr 2021 **Accepted:** 27 May 2021 **First online:** 15 Jun 2021

**Academic Editors:** Martin Pfeffer, Jorg Heukelbach **Copy Editor:** Yue-Yue Zhang **Production Editor:** Yue-Yue Zhang

#### Abstract

**Aim:** To analyze the One Health approach regarding rabies surveillance, control, and prevention in Brazil's Ceará State, exemplified by a detailed description of rabies cases that occurred over 18 years.

**Methods:** We described in depth the history, case development, surveillance, and prevention measures of all cases of human rabies, 2004-2021. We analyzed patient charts and reviewed technical reports of the State Health Secretariat, in addition to analysis of personal notes from field missions.

**Results:** All six cases occurred in rural areas. The affected people came from resource-poor communities. The state rapid response team performed comprehensive actions and seminars in collaboration with the Municipal Health Secretariats and other stakeholder groups. Patients and their relatives were not aware about the risk of wildlife-mediated rabies. A high number of wild animals (marmosets) kept as pets were collected in the communities. Only one patient presented at a primary health care center before the onset of symptoms but did not receive any post-exposure prophylaxis due to logistic problems. Even after onset of symptoms, in all cases, the suspected diagnosis



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, for any purpose, even commercially, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



[www.ohirjournal.com](http://www.ohirjournal.com)

was not rabies at first. In four cases, transmission occurred by marmosets (*Callithrix jacchus*), one by a hematophagous bat (*Desmodus rotundus*), and another by a domestic dog, though the identified viral strain was sylvatic. All patients died.

**Conclusion:** Rabies in Ceará is a wildlife-mediated disease of the most vulnerable rural populations. There is a need for ongoing integrated surveillance and control measures, information and education campaigns, and professional training, especially focusing on wildlife-mediated rabies. An integrated One Health approach - as exemplified by the presented rabies control program in Ceará - is critical for human rabies elimination.

**Keywords:** Rabies, control, surveillance, wild animals, Brazil, One Health

## INTRODUCTION

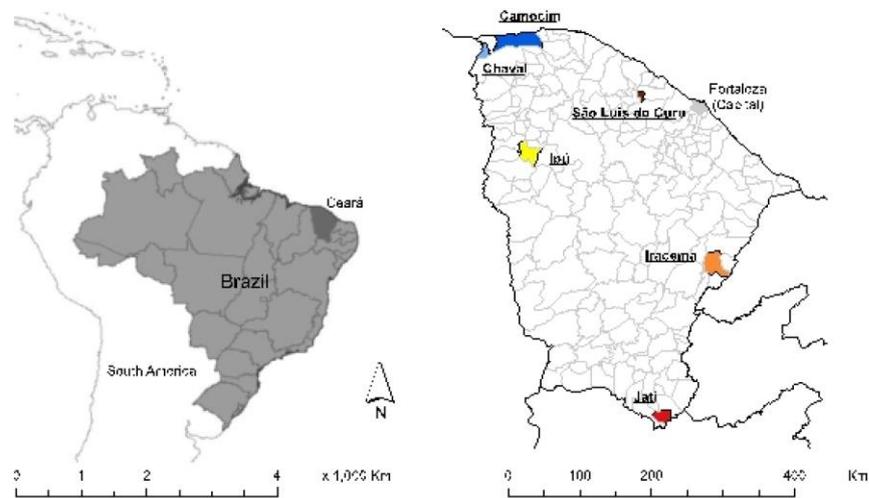
Rabies is a neglected tropical disease with considerable impact, mainly on resource-poor and disadvantaged populations. The World Health Organization's most recent roadmap "Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030" targets elimination of rabies as a public health problem, to be evidenced by 92% of the countries having achieved zero human deaths from rabies by 2030<sup>[1]</sup>. To achieve the elimination of rabies as a public health problem worldwide, it is necessary to adapt strategies at regional and national levels, to increase financial investment, and to apply measures according to specific local conditions<sup>[2-4]</sup>.

As a result of regional efforts and the ongoing support by the Pan American Health Organization, systematic rabies control measures were strengthened in Latin America since the 1980s, and canine cases were reduced by 98%<sup>[4,5]</sup>. Human rabies still persists on the continent, and some areas register canine rabies. On the other hand, in some other areas there is an increasing importance of sylvatic animals for transmission, such as hematophagous bats<sup>[4,6,7]</sup>.

Rabies control programs usually have focused on vaccination of dogs and cats as main transmitters, and often did not fully consider interdisciplinary approaches including humans, domestic animals, sylvatic animals, and the environment. While classically rabies control measures include vaccination and awareness campaigns, One Health approach integrates all major stakeholder groups and integrates more comprehensive activities. Thus, some authors have called for a One Health approach to further improve effectiveness of rabies control and prevention measures<sup>[8]</sup>.

In Brazil, animal rabies surveillance and control measures are coordinated by the Ministry of Health and the Ministry of Agriculture and Livestock, in an integrated way, consisting of disease surveillance in dogs and cats, cattle, horses and wild species such as bats. There are still human rabies cases in the country; from 2010 to 2020, there was a total of 39 registered cases (all confirmed by laboratory diagnosis), with about half of them transmitted by bats, only around a quarter by dogs, 10% by cats, and another 10% by non-human primates<sup>[9]</sup>. Nowadays, hematophagous bats (*Desmodus rotundus*) and marmosets (*Callithrix jacchus*) are considered the main aggressor species for rabies virus transmission to humans in Brazil<sup>[10,11]</sup>.

Ceará State in Northeast Brazil consists of 184 municipalities [Figure 1]. The population size is approximately 9 million, in an area of 149,000 km<sup>2</sup>. The state is mainly characterized by savannah/caatinga vegetation, with exception of some Atlantic rain forest remains. The integrated program for rabies control was implemented in Ceará State in 2008. Since then, both the State Health Secretariat and the State Livestock Authority (ADAGRI) have put a strong emphasis on interdisciplinary and transdisciplinary aspects to improve rabies surveillance and control for humans, domestic animals, and wildlife. There is a



**Figure 1.** Location of Ceará State in Northeast Brazil, highlighting the municipalities where the rabies cases occurred, 2004-2021.

multidisciplinary state rapid response team composed of about 10 professionals, including veterinarians, nurses, pharmacists, community health agents, endemic control agents, and health educators, who immediately visit the affected community and perform field investigations after the notification of a case. They remain in the field until the risk situation is controlled. The measures performed during these field missions include case investigation, contact tracing and post-exposure prophylaxis for exposed people, vaccination of people at risk, information and education campaigns, seminars for health professionals, vaccination of domestic and farm animals/livestock, laboratory analysis of suspected domestic and wild animals, viral strain identification, and collection of wild animals kept as pets in the communities.

As a way of implementing rabies surveillance and control in the state, several training activities were developed, such as courses, workshops, seminars, research studies, and institutional partnerships. The training activities of the integrated program for the control and surveillance of rabies in Brazil's Ceará State are detailed in Table 1. The trainings were mainly carried out reactively, during the occurrence and investigation of human cases.

In this paper, we describe the practical aspects of the above-mentioned integrated approach.

## METHODS

We describe in detail the history, case development, and surveillance and prevention measures of all cases of human rabies that occurred in the state in the period 2004-2021.

We analyzed charts of the patients admitted to the state reference hospital for infectious diseases in the state capital Fortaleza. Five rabies patients of this study were admitted to this hospital. One patient was not transportable and was admitted to the regional hospital in Barbalha municipality. In this case, the expert team from the reference hospital supported the regional hospital team in clinical management.

**Table 1. Training measures as elements of the integrated program for the control of rabies in Ceará State**

Rabies surveillance techniques	Theoretical and practical courses were delivered to all state veterinarians working in the public health sector. Seminars included collection and shipping of samples from dogs, cats, farm animals and sylvatic animals that died with neurological disorders, by cervical spinal cord collection technique. In addition, the State Livestock Authority held refresher courses on the identification of hematophagous bats and the collection and shipping of samples of farm animals
Technical professional training	Seminars for professionals of the technical rabies control teams throughout the state included identification of the main bat species of epidemiological importance, and aspects regarding the ecology, public health, and management measures for the control of diseases transmitted by these animals. Theoretical and practical courses were given on the implementation of the program for the prevention and control of rabies in bats, covering several Regional Health Coordinators for all veterinary medical professionals, Coordinators of the Primary Care and epidemiology, supervisors, and primary health care agents who work in the rabies surveillance program in the state of Ceará
Surveillance of wildlife-mediated rabies	Courses on surveillance of wildlife-mediated rabies were conducted in the state's Regional Health Centers, for all professionals working in surveillance of wildlife
Inclusion of education sector and general population	In order to raise awareness of the epidemiological situation of rabies in the region and to increase the level of information on ways of preventing the disease, the state held several workshops to implement the project "Health and education in the control of wildlife-mediated rabies in the state of Ceará", in partnership with the Health Secretariat and Regional Education Coordinators. Priority was given to regions where circulation of the rabies virus in the wild animal population is known. In addition, the State Livestock Authority carried out health education activities in rural communities on rabies in farm animals
Research in collaboration with academic institution	Collaboration of state authorities with the University of São Paulo included research on rabies in sylvatic animals. Academic trained professionals of the rabies control program on specific aspects of wildlife-mediated rabies, collection of biological material, and use of personal protective equipment
Training on rabies surveillance and clinical aspects	Refresher seminars were conducted for health professionals across the state (physicians and nurses) on clinical aspects and rabies surveillance
Training of physicians, nurses	Due to the high turnover of primary health care professionals responsible for the prescription of human anti-rabies protocol, meetings were held with the Regional Health Coordinators
Primary health care workers	Seminars were conducted for physicians and nurses on standardized prophylactic treatment, according to the Ministry of Health's guidelines
Community health agents, and endemic control agents	Theoretical and practical courses for community health agents and endemic control agents focused on the prevention of rabies, such as animal vaccination, patient monitoring, post-exposure prophylaxis, and general aspects of endemics and their control
Collection of wild animals kept as pets	Collaboration with the Brazilian environmental authorities (IBAMA) in the collection of wild marmosets, capuchin monkeys, wild dogs, raccoons and other mammals, which are raised as pets by the population. Awareness campaigns were conducted, targeting the general population in high-risk areas. It is forbidden by law to keep wild animals as domestic animals

In addition, we reviewed technical reports of the State Health Secretariat, and provided information from personal notes, as two of the authors (Duarte NFH & de Oliveira Moreno J) participated as members of the team in the investigations, as well as prevention and surveillance measures.

In three cases, rabies was confirmed by RT-PCR ante-mortem by the Ceará State reference laboratory, and in all cases, diagnosis was confirmed post-mortem by direct immunofluorescence performed at the Pasteur Institute in São Paulo. Viral typing of samples was performed by the Pasteur Institute for all cases.

## RESULTS

Six cases of human rabies were recorded in the state, in six different municipalities scattered around the state's hinterland [Figure 1]. All cases occurred in rural areas, and affected people who came from isolated resource-poor communities. Figure 2 depicts the house of case #1 and the primary health care center in the community, which is exemplary of the low socio-economic conditions and the poor health care system in the affected communities.

Demographic and disease-related characteristics of the individuals are presented in Table 2. Five of the six patients were males. In four cases, transmission occurred by marmosets (*Callithrix jacchus*), one by a hematophagous bat (*Desmodus rotundus*), and another by a domestic dog, though the identified viral strain was sylvatic. All patients were bitten by the rabid animals, mostly on the hand. In the three patients, where diagnosis was confirmed by RT-PCR ante-mortem in cerebrospinal fluid, hair follicle, and saliva, the Recife/Milwaukee treatment protocol was applied. All six patients died.

Table 3 describes the detailed history and development of cases, and the surveillance measures performed by the state's rapid response team which started investigation immediately after notification. In all cases, the technical team of the State Health Secretariat collaborated intensively with the Municipal Health Secretariats, Regional Health Coordination, State Livestock Authority, Education Secretariat, and other authorities and organizations, for preparation of an action and control plan, surveillance, and viral analyses. The rapid response team performed comprehensive actions to prevent any additional cases, and to make the population aware of the rabies risk. A large number of wild animals (marmosets) kept as pets were collected in the communities.

The case descriptions show that people in the communities were not aware of the risk of rabies being transmitted by wild animals, and sometimes even approached the diseased animals actively (cases #1, #2, #4, and #5). One patient was attacked by a hematophagous bat while sleeping (case #6). He was living in a simple house, with easy access for bats to the sleeping room [Figure 3]. Domestic animals were abundant around the house of this case [Figure 4]. This is remarkable, as usually, these bats prefer blood-feeding on animals and only feed on humans in the absence of adequate animals.

Only one patient presented at a primary health care center before the onset of symptoms (case #3). He presented to the primary health care center for wound care, after being bitten by his hunting dog, but did not receive any post-exposure prophylaxis due to logistic problems; no physician was present at the weekend and he did not return to the health center thereafter. Even after onset of symptoms, in all cases, the suspected diagnosis was not rabies at first.

## DISCUSSION

Our detailed description of the investigation of all human rabies that occurred during a period of 18 years in Ceará State demonstrates the need for ongoing integrated surveillance and control measures. All cases occurred in resource-poor communities with limited access to the educational and health systems, in the rural hinterland. Rabies in the state can be characterized as a rural wildlife-mediated disease of the mostly underprivileged populations, being one of the most neglected diseases in the region. The affected communities were not aware about the risk of wildlife-mediated rabies, there was limited access to the health system hampering timely administration of post-exposure prophylaxis, and the primary health care system did not adequately consider rabies as a differential diagnosis. The multidisciplinary state rapid response teams realized integrated measures including all stakeholder groups to prevent further cases.

**Table 2. Socio-demographic and epidemiological characteristics of rabies cases in Ceará State (2004-2021)**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gender</b>		
Male	5	83.3%
Female	1	16.7%
<b>Age (years)</b>		
9	1	16.7%
11	1	16.7%
16	1	16.7%
26	2	33.3%
37	1	16.7%
<b>Profession</b>		
Schoolchildren	3	50.0%
Farmer	3	50.0%
<b>Aggressor species</b>		
Marmoset	4	66.7%
Dog	1	16.7%
Bat	1	16.7%
<b>Aggression type</b>		
Bite	6	100%
<b>Location of lesion</b>		
Hand/wrist	4	66.7%
Face	1	16.7%
Ankle	1	16.7%
<b>Healthcare seeking</b>		
Did not seek medical attention	5	83.3%
Sought medical attention (but no post-exposure prophylaxis administered)	1	16.7%
<b>Viral variant</b>		
Marmoset (AgVsagui)	4	66.7%
Wild canids (AgV2)	1	16.7%
Haematophagous bat <i>Desmodus rotundus</i> (AgV3)	1	16.7%

**Table 3. History, case development and intervention measures for the rabies cases that occurred in Ceará State (2004-2021)****Case #1 (2005), São Luis do Curú municipality**

**History:** In October 2005, a 26-year-old man from the rural area climbed a tree near his home to pick up a marmoset and was bitten on the finger of his left hand. The animal disappeared into the forest and was not seen again. The man had been feeding the marmoset for a few days. When the marmoset did not accept the food anymore, he had decided to capture it

**Case development:** About two months after the bite, the man began to feel tingling, pain, and numbness in his hands. He complained of chills, fever, and dizziness, but did not seek medical care at the municipal health center. The signs and symptoms worsened, and the man was referred to the local hospital, where the suspected diagnosis of dengue fever was made. From there, he was referred to the regional hospital and due to worsening of clinical and neurological signs, from there he was referred to the state reference hospital for infectious diseases in the state capital Fortaleza. The mother only mentioned the animal contact when she arrived at the referral hospital, and the physicians administered anti-rabies serum to the patient. The mother reported that no one in the family knew that marmosets would transmit rabies, thus the son did not seek medical care after the bite. The patient died ten days after admission to the hospital in Fortaleza.

**Intervention:** The rapid response team visited the neighborhood and performed active detection of people exposed and livestock bitten by bats. The members of the man's family were vaccinated. As a means of further prevention, all dogs, cats and livestock in the community received anti-rabies vaccination. An information and education campaign was immediately initiated in the community, consisting of lectures to increase knowledge on forms of rabies prevention by sylvatic animals, emphasizing the risk of keeping marmosets as pet animals

**Case #2 (2008), Camocim municipality**

**History:** On 8th December 2007, a 16-year-old girl from the rural area tried to capture a marmoset sitting in a cashew tree in front of her house. She was bitten in the right hand. Her mother immediately washed the wound with a phytotherapeutic tincture containing *Operculina alata*, locally known as "tincture of jalapa" or "aguardente alemã". The animal escaped and did not appear again

**Case development:** Twenty-three days after the bite, the girl developed myalgia and paresthesia in her arm, and was only then taken to a primary health care center. The physician prescribed anti-inflammatory drugs. Her general condition worsened, and the girl was taken to the regional reference hospital in Sobral municipality, where anti-rabies serum was administered. On 5th February 2008, she developed fever, irritability, headache, and dyspnea. On 6th February, the patient was referred to the state reference hospital in the capital Fortaleza and died on the next day. Only with the patient's arrival at the reference hospital, the family informed that the brother had also been attacked by the marmoset on the same day

**Intervention:** When the state's rapid response team arrived, they identified the girl's brother who was bitten at the ankle, when he tried to help his sister. He received immediately post-exposure prophylaxis and survived without any sequelae. Another 19 individuals who had been attacked by mammals recently, though without seeking any medical care, were identified during house-to-house visits in the community. Subsequently, training on anti-rabies prophylaxis was carried out for health professionals in the municipality. A comprehensive awareness campaign was rolled out, consisting of lectures on rabies in schools and in the community. The lectures focused on important aspects of rabies, such as animal reservoirs, type of transmission and prevention. In addition, interviews were conducted in local radio stations to increase awareness of the population on the risk of rabies, and on the importance of seeking medical assistance. Dogs and cats in eight close-by rural communities were vaccinated, and stray dogs were captured. A door-to-door survey on sylvatic animals raised as pets identified 51 marmosets. These were collected and handed over to the environmental authorities (IBAMA). Consequently, additional awareness campaigns were carried out on the risk of keeping sylvatic animals in captivity. The health secretariat of the municipality formed partnerships with the educational secretariat and civil society associations, and educational material was elaborated for distribution within the population

**Case #3 (2010), Chaval municipality**

**History:** On 21st May 2010, a 26-year-old man from the rural area, who used to take his dog for hunting in the savannah, applied a bandage to a wound on the back of his animal, possibly a result from a fight with a fox or a wild dog. At this occasion, he was bitten by his dog on the hand. To stop the bleeding, he washed the wound with ice water and salt. He went to the primary health care center, where asepsis and wound dressing were performed. He was requested by the health professional to return to the health clinic after the weekend, because at the moment there was no physician present to prescribe post-exposure prophylaxis. The patient returned on the 22nd and 23rd May (Saturday and Sunday) to change the dressing, and again he was informed about the importance of returning the next day for rabies prophylaxis, and to observe the animal for 10 days. Meanwhile, the dog attacked a domestic pig that was sacrificed and incinerated and three other dogs that received the vaccine. According to the aggressor animal's vaccination card, the dog had been vaccinated four years ago. It died on 30th May 2010, 9 days after biting his owner. The man claimed that the application of post-exposure prophylaxis for him was unnecessary, as he was not feeling anything, despite numbness in his hand

**Case development:** The man complained of myalgia and paresthesia at the site of the bite. However, he resisted family advice to seek medical attention. After two weeks, he developed fever. On 27th August, he complained of pain and numbness in his arm, sore throat, and difficulty sleeping. Four days later, he went to a primary health care center, presenting fever and sore throat, and received prescription of ibuprofen and amoxicillin. During medical consultation, he was not asked about any animal bites or contacts. On 1st September, the patient's condition worsened, and he presented at the local hospital, with fever (39.5 °C), dark colored excessive salivation, dysphagia, aerophobia, psychomotor agitation, dysarthria, and dyspnea. After being informed about the dog bite without subsequent post-exposure prophylaxis, the physician referred the patient to the state reference hospital in Fortaleza. The patient died 18 days after the beginning of treatment according to the Recife Protocol

**Intervention:** The state's rapid response team identified 10 individuals by active case finding in the community who had had contact with the diseased animal or the patient's saliva. As most of the animals in the

community had not been vaccinated in years and due to the presence of wild canids in the localities, all dogs and cats in the municipality were vaccinated, with street animals being captured, vaccinated and placed in appropriate locations under the supervision of the veterinarian. Courses were held for health professionals on rabies prophylaxis. A meeting was held with all municipal councilors to pass on information about the case and request support in educational actions on rabies prevention and the importance of vaccination of dogs and cats, and to collect wild animals in captivity to be handed over to the environmental authorities

**Case #4 (2010), Ipi municipality**

**History:** In October 2010, the population of the municipality of Ipi burnt the fields to prepare the soil for planting, and many animals escaped from the fire to the urban area of the city. When leaving his house to work, a schoolteacher came across a marmoset (*C. jacchus*) sitting in a tree in front of his house. Two children who passed by, stopped and stood looking at the animal, and one of them (11-year-old boy) approached the tree. The animal jumped on his shoulder and hit him in the face, then jumped on the teacher's back and scratched him. According to the child's mother, she did not seek medical attention for the child because she was unaware of the risk, and the child had not presented any symptoms. Only after the appearance of signs and symptoms, the child was taken to the doctor

**Case development:** On 10th November, the boy had headache, fever, tiredness, drowsiness, fatigue, did not play with his brothers, and did not eat. On 16th November, the mother sought care at the local hospital. The physician diagnosed a severe migraine and released the patient. On the following day, the boy returned to the hospital with persistence of symptoms, and seizures. He was hospitalized for three days. On 20th November, the condition worsened, and the patient was transferred to the reference hospital in the region, in Sobral municipality, where the clinical diagnosis of rabies was made. There he remained until 22nd November, when he was transferred to the state reference hospital in the capital Fortaleza, where immediately the Recife Protocol was initiated. The boy died on 27th November

**Intervention:** Active case finding was done to identify individuals possibly exposed the rabies virus. These were identified with the help of the teacher and included 14 children who had been bitten by marmosets and a teenager attacked by a dog. All of them had not received any post-exposure prophylaxis and were referred to the primary health care center; none of them developed rabies. The teacher had not received post-exposure prophylaxis until the day the boy started having symptoms. In addition, the rapid response team identified families that kept wild animals in captivity; nine marmosets were collected and handed over to environmental authorities. An awareness campaign was started focusing on the risk of keeping sylvatic animals as pets and rabies transmission. Public and private schools were visited and videos presented and lectures held. Community health agents were trained. An evaluation showed that the knowledge of community health agents was poor in relation to rabies transmission and prevention. The community was shocked, and fear spread; parents did not let their children go to school, as the mode of transmission was not known in the community. People were afraid that their children would acquire rabies if they drank from the same water fountain, sat on the same chair, or by entering the classroom of the boy who died. In addition to interviews at local radio stations in Ipi and Sobral, lectures were held to the community on rabies transmission and prevention, and to create awareness

**Case #5 (2012), Jati municipality**

**History:** On 2nd February 2012, a group of children spotted a marmoset in a tree and knocked it down using a swing. A 9-year-old boy took the animal. When he tried to put it in his cap, he was bitten on the finger. Then he put the marmoset in a cage and hung it on the tree behind the house. On the following day, the boy approached the cage and when he stroked the animal's head, he was bitten on the thumb. The boy's grandmother washed the wound with water, soap and vinegar to stop the bleeding and told the grandson to get rid of the animal. The animal was released on a tree next to the house, and was found dead on the next day. The grandmother said that she did not take the boy to the primary health care center, as she was unaware of the risk caused by such a small wound

**Case development:** On 22nd February, the boy presented with fever and pain in the arm but was taken to the local hospital only on the following day. The pediatrician prescribed antipyretic and analgesic drugs, and ice compresses. He did not ask about any history of animal contact. In the subsequent three days, the boy remained with moderate fever, and lack of appetite. On 26th February, he presented episodes of frequent vomiting. The day after, he was taken again to the local hospital. Another day later, his general condition worsened. Until now, diagnosis the diagnosis was dengue fever. On 29th February, the physicians suspected meningitis and transferred him to the reference hospital in the region in Barbalha municipality. There, rabies was suspected for the first time, and family members were asked about animal contacts, which was confirmed to be happened about 27 days ago. The Recife Protocol was implemented immediately, but the boy died on 12th March

**Intervention:** The state rapid response team immediately conducted active case finding of individuals who had contact with saliva of the boy, or with the animal. The grandmother had contact with both, and on 4th March developed fever, nausea, vomiting, fatigue, and headache, but the diagnosis of rabies could be excluded. She was referred to the hospital in Jati and remained hospitalized, receiving post-exposure prophylaxis only administered on 7th March. The nursing technician and uncles had contact with the child's secretion, and seven children who were with him at the time of the aggression had contact with the marmoset. All exposed individuals underwent medical evaluation and received post-exposure prophylaxis. Educational video presentations and lectures were performed for schoolchildren. The primary health care teams assisted lectures on the epidemiological aspects of rabies, and post-exposure prophylaxis. During these lectures, the health professionals and also the population informed the rapid response team that several people, both in the rural and urban areas, would capture and keep wild animals as pets, mainly marmosets and capuchin monkeys. House-to-house visits in the community were carried out, to alert the population of the risk of keeping wild animals. A total of nine animals were collected (eight marmosets and a capuchin monkey) and delivered to the environmental authorities. The animals were microchipped and an oral swab was collected for antibody analysis, with negative result in all cases

**Case #6 (2016), Iracema municipality**

**History:** On 5th October, a 37-year-old farmer, living in the rural area was claiming of leg numbness and difficulty urinating. He reported being attacked by a hematophagous bat on 2nd September while sleeping. He woke up because he felt uncomfortable due to a burning ankle. When he turned on the bedroom light, he saw blood on the spot and on the bed sheet, and a bat struggling between the walls and wardrobe. He killed the bat, threw it into the waste bin and went back to sleep. The next day, his wife insisted seeking medical assistance, but he did not go to any health center

**Case development:** Since 5th October, the patient complained of weakness and pain in legs, headache, and vomiting. Only on 19th October, he sought medical care at the local hospital with complaints of feeling of full urine bladder, pain in the limbs, and lower back pain. The next day, he was referred to the reference hospital in Fortaleza, and was admitted with paresis in the left leg (site of the aggression - foot), which evolved to the other leg, and decreased muscle strength. The Recife treatment protocol was initiated on that day. He died on 11th November

**Intervention:** The rapid response team held meetings with technicians from the Municipal Health Secretariat, Regional, State Health Secretariat, and State Agricultural Defense Agency to develop an action plan, including: active case finding to identify suspected cases in humans and animals in the community and neighboring locations (within a radius of 18 to 20 km); provide guidance to the local population on preventive measures and management, in case of occurrence of aggressions by bats, dogs, cats, or monkeys; guidance to health professionals on how to collect the different bat species found at unusual places and periods, and to send them to the laboratory investigation; identification of bat shelters, and collection of hematophagous bats; intensification of canine and livestock farms rabies vaccination in all municipalities in the region; educating the population about human rabies through the municipality's radio; training on human rabies to municipality workers with a practical class to identify species and bats; survey and mapping of locations of bats; and identifying people who raised wild animals in captivity

---



**Figure 2.** (A) House of rabies case #1 in the rural area of São Luis do Curú municipality. (B) Primary Health Care Center of the community.



**Figure 3.** (A) House of rabies case #6 in the rural area of Iracema municipality. (B) View from inside the house evidencing easy access of hematophagous bats to the sleeping room.



**Figure 4.** Domestic animals around the house of case #6 who was attacked by a hematophagous bat (*Desmodus rotundus*).

In all cases, wild rabies virus strains were isolated. In fact, canine rabies has virtually been eliminated from Brazil<sup>[12]</sup>. Rabies used to be common in the state in domestic animals and in urban areas some decades ago, but due to intensive anti-rabies campaigns, transmission by dogs has been eliminated. In 2003, seven cases of human rabies were still registered, all of them transmitted by dogs. The last rabies case transmitted by a dog in the state occurred in 2010<sup>[13]</sup>. Transmission by wild animals, mainly by marmosets and hematophagous bats, increased since then, indicating the importance of integrated and continuous measures, especially regarding information and education campaigns.

Before implementation of the integrated measures, the state health department carried out rabies control together with the municipal health departments when there were cases of animal or human rabies notified. Rabies surveillance in wild animals consisted of collecting biological samples of dead animals found on state highways, such as wild canids and raccoons, for laboratory diagnosis. Since 2008, with the occurrence of more and more human cases transmitted by wild animals, especially marmosets, the focus was widened to non-human primates (especially marmosets and capuchin monkeys) kept as pets, in collaboration with environmental authorities (IBAMA). Activities included collection of animals and information and education measures. Subsequently, visits were made to the homes for awareness-raising about environmental legislation, disease risk, and animal welfare. Since then, the rabies control program of the state has been working continuously on awareness raising about the risk of raising wild animals as pets, performed seminars and courses on sylvatic rabies and surveillance methods for health professionals. Consequently, there was a reduction of human cases in recent years.

Surveillance of domestic and wild animals (including bats, marmosets, foxes, and other animals) is important to reduce the transmission risk<sup>[10]</sup>. Clearly, successful control and elimination of infectious diseases depend on effective disease surveillance, especially in the case of zoonoses, including rabies<sup>[14]</sup>. However, surveillance often is not given priority, due to other issues that seem to be more urgent in resource-poor settings<sup>[15]</sup>. Interdisciplinary surveillance would include surveillance of rabies virus in bats, in collaboration of health and agricultural authorities<sup>[10]</sup>. We have discussed recently the importance of passive surveillance of rabies virus in bats and marmosets being fundamental for rabies control in both humans and domestic animals in Brazil's Ceará State<sup>[10]</sup>.

Our study points out several bottlenecks in the implementation of the rabies control program, mainly regarding access to the health system, awareness of health professionals, and knowledge of the population on rabies transmission. Rabies symptoms and signs are often non-specific, and the disease is rare, which may explain the delayed diagnosis of the reported cases. Rabies should always be suspected in patients with neurological disorders, and professionals should ask about any animal contacts. Intensified and continuous professional education (health professionals, veterinarians, and primary health care agents) and information and education campaigns (communities at risk and schoolteachers) are important.

One focus of training for health professionals should be the correct application of post-exposure prophylaxis. For surveillance, the Brazilian nationwide health information system for notifiable diseases (called SINAN) registers patients seeking post-exposure prophylaxis. A nationwide study has shown that less than half of these received complete post-exposure prophylaxis according to Brazil's Ministry of Health guidelines, and consequently better management of animal bites has been suggested<sup>[12]</sup>. Another nationwide study based on passive surveillance data has shown that in Brazil, only half of patients received the correct post-exposure prophylaxis<sup>[16]</sup>. A recent study from Ceará State identified 231,694 incidents involving animals. Of this total, 222,036 (95.8%) received no or incomplete post-exposure prophylaxis, as compared to the Ministry of Health's prophylactic anti-rabies treatment guidelines<sup>[17]</sup>. Similarly, post-exposure

prophylaxis in Haiti was very low, where only 31% of rabies exposed individuals had initiated post-exposure prophylaxis<sup>[15]</sup>. To achieve zero human deaths from rabies, universal access and availability of adequate post-exposure prophylaxis for all potential exposures will be needed.

The keeping of wild animals is prohibited by law in Brazil, but in collaboration with environmental authorities, the rapid response team identified and collected a high number of marmosets being kept as domestic animals in the communities. Thus, a major focus in education campaigns should be given to the sylvatic animals that transmit rabies to humans. Elimination of rabies in sylvatic animals is feasible in some settings. Oral rabies vaccine-containing baits are deposited in natural habitats. For example, wildlife-mediated rabies has virtually been eliminated from western Europe, as a result of oral rabies vaccination campaigns for foxes and raccoon dogs<sup>[18]</sup>, and an additional control approach may consist of placing vaccine baits close to communities in rural areas, but laboratory and field research would be required to determine if such an approach would be effective and feasible in Ceará.

Control of neglected tropical diseases, and specifically rabies control within the One Health approach would include human health, social sciences, environmental, animal health, and wildlife sectors, embedded into a strong routine surveillance and reporting system<sup>[8,19]</sup>. Integrated measures depend on the specific settings, and may consist of pre- and post-exposure prophylaxis, adequate diagnosis, capacity building, reducing wildlife and domestic animal interactions, vaccination of domestic animals, and active and passive surveillance. All major stakeholder groups should be included, and the communities may be actively involved in surveillance actions. The focus on specific areas, and most vulnerable populations ideally would also include other neglected tropical diseases endemic in Brazil<sup>[20]</sup>.

This multidisciplinary approach, as exemplified by the state rabies control program in Ceará, has been an important and successful step to improve surveillance and control actions. In Mexico, dog-mediated rabies has been eliminated, by implementing mass dog vaccination campaigns, effective surveillance, awareness-raising campaigns, and easy access to post-exposure prophylaxis<sup>[21]</sup>. Other countries, mainly in Asia where traditionally most human rabies have occurred, also successfully implemented the One Health approach, and reduced canine rabies and human cases significantly, such as in India where stray dogs pose major problem for rabies control<sup>[22]</sup>, and in Nepal where its government adopted a nationwide One Health strategy for all relevant sectors, including zoonoses<sup>[6]</sup>. In China, the One Health approach has been recommended to integrate different disciplines and the different levels of rabies control - control of human rabies including strengthening of public awareness in high-risk rural populations and control of rabies in wild animals, livestock, and stray dogs, including surveillance<sup>[23]</sup>. Similarly, in Australia, which is free of canine rabies, One Health activities have been proposed to effectively prevent the reemergence of the disease<sup>[24]</sup>. In Sri Lanka, the One Health approach has been advocated, but there are still some obstacles for integrated measures, such as missing standardization of the control program, and insufficient harmonization of different areas involved<sup>[25]</sup>. While on the grassroots level, this is usually very effective, on the high rank political level, silo thinking may prevail, and interdisciplinary approaches are sometimes difficult to establish<sup>[26]</sup>. Clearly, implementation measures should be tailored to the given epidemiologic, biological, cultural, and socio-economic context.

We conclude that there is an ongoing need for integrated surveillance and control measures in the state, for information and education campaigns, and professional training, especially focusing on wildlife-mediated rabies. An integrated One Health approach - as exemplified by the presented rabies control program in Ceará - is critical for human rabies elimination.

**DECLARATIONS****Acknowledgments**

Heukelbach J is research fellow from *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq/Brazil).

**Authors' contributions**

Original draft preparation: Heukelbach J, Duarte BH

Performed data acquisition: Holanda Duarte NF, Moreno JO, Duarte BH, Araújo Melo IML

Made substantial contributions to conception and design of the study and performed data analysis and interpretation, review and editing of the manuscript: Holanda Duarte NF, Alencar CH, Pires Neto RJ, Moreno JO, Araújo Melo IML, Duarte BH, Heukelbach J

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Availability of data and materials**

Not applicable.

**Financial support and sponsorship**

None.

**Conflicts of interest**

All authors declared that there are no conflicts of interest.

**Ethical approval and consent to participate**

The study was approved by the Ethical Review Boards of the Federal University of Ceará, of the State Health Secretariat, and of the state reference hospital for infectious diseases (Hospital São José). As the study consisted of analysis of secondary data and of description of personal experience of the authors, no informed consent was sought.

**Consent for publication**

All images were taken by the authors, and the authors pertain the copyright.

**Copyright**

© The Author(s) 2021.

**REFERENCES**

1. Vieri MK, Logora MY, Rafiq K, Colebunders R. The World Health Organization road map for neglected tropical diseases 2021-2030: implications for onchocerciasis elimination programs. *Infect Dis Poverty* 2021;10:70. DOI
2. Wallace RM, Undurraga EA, Blanton JD, Cleaton J, Franka R. Elimination of dog-mediated human rabies deaths by 2030: needs assessment and alternatives for progress based on dog vaccination. *Front Vet Sci* 2017;4:9. DOI PubMed PMC
3. Vigilato MAN, Molina-Flores B, Del Rio Vilas VJ, Pompei JC, Cosivi O. Canine rabies elimination: governance principles. *Rev Sci Tech* 2018;37:703-9. DOI PubMed
4. Freire de Carvalho M, Vigilato MAN, Pompei JA, et al. Rabies in the Americas: 1998-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006271. DOI PubMed PMC
5. Vigilato MA, Cosivi O, Knöbl T, Clavijo A, Silva HM. Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerg Infect Dis* 2013;19:678-9. DOI PubMed PMC
6. Benavides JA, Valderrama W, Recuenco S, et al. Defining new pathways to manage the ongoing emergence of bat rabies in Latin America. *Viruses* 2020;12:1002. DOI PubMed PMC
7. Galhardo JA, De Azevedo CS, Remonti BR, et al. Canine rabies in the Brazil-Bolivia border region from 2006 to 2014. *Ann Glob Health* 2019;85:25. DOI PubMed PMC
8. Acharya KP, Acharya N, Phuyal S, Upadhyaya M, Lasee S. One-health approach: a best possible way to control rabies. *One Health* 2020;10:100161. DOI PubMed PMC
9. Health BMO. Anger: what is it, causes, symptoms, treatment, diagnosis and prevention. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva> [Last accessed on 21 Jun 2021].

10. Duarte NFH, Alencar CH, Cavalcante KKS, et al. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. *Zoonoses Public Health* 2020;67:186-92. DOI PubMed
11. Favoretto SR, de Mattos CC, de Mattos CA, Campos AC, Sacramento DR, Durigon EL. The emergence of wildlife species as a source of human rabies infection in Brazil. *Epidemiol Infect* 2013;141:1552-61. DOI PubMed
12. Benavides JA, Megid J, Campos A, Rocha S, Vigilato MAN, Hampson K. An evaluation of Brazil's surveillance and prophylaxis of canine rabies between 2008 and 2017. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007564. DOI PubMed PMC
13. Duarte NFH, Pires Neto RDJ, Viana VF, et al. Epidemiology of human rabies in the state of Ceará, Brazil, 1970 to 2019. *Epidemiol Serv Saude* 2021;30:e2020354. DOI PubMed
14. Townsend SE, Lembo T, Cleaveland S, et al. Surveillance guidelines for disease elimination: a case study of canine rabies. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2013;36:249-61. DOI PubMed PMC
15. Wallace RM, Reses H, Franka R, et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0004245. DOI PubMed PMC
16. Benavides JA, Megid J, Campos A, Hampson K. Using surveillance of animal bite patients to decipher potential risks of rabies exposure from domestic animals and wildlife in Brazil. *Front Public Health* 2020;8:318. DOI PubMed PMC
17. Cavalcante KKDS, Alencar CH. Human rabies: evaluation of post-exposure prophylaxis prevalence in Ceará, Brazil, 2007-2015. *Epidemiol Serv Saude* 2018;27:e2017547. DOI PubMed
18. Müller FT, Freuling CM. Rabies control in Europe: an overview of past, current and future strategies. *Rev Sci Tech* 2018;37:409-19. DOI PubMed
19. Heukelbach J. One Health & Implementation Research: improving health for all. *One Health Implement Res* 2021;1:1-3. DOI
20. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of neglected tropical diseases in Brazil, 1990-2016: a subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006559. DOI PubMed PMC
21. World Health Organization. Mexico is free from human rabies transmitted by dogs. <https://www.who.int/news/item/21-12-2019-mexico-is-free-from-human-rabies-transmitted-by-dogs> [Last accessed on 21 Jun 2021].
22. Fitzpatrick MC, Shah HA, Pandey A, et al. One Health approach to cost-effective rabies control in India. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:14574-81. DOI PubMed PMC
23. Tan J, Wang R, Ji S, Su S, Zhou J. One Health strategies for rabies control in rural areas of China. *Lancet Infect Dis* 2017;17:365-7. DOI PubMed
24. Degeling C, Brookes V, Lea T, Ward M. Rabies response, One Health and more-than-human considerations in Indigenous communities in northern Australia. *Soc Sci Med* 2018;212:60-7. DOI PubMed
25. Nihal PDB, Dangolla A, Hettiarachchi R, Abeynayake P, Stephen C. Surveillance opportunities and the need for intersectoral collaboration on rabies in Sri Lanka. *J Vet Med* 2019;2019:7808517. DOI PubMed PMC
26. Uribe AG. My experience with "one health": from realism to optimism. *One Health Implement Res* 2021;1:14-6. DOI

## 4.5 Artigo 5 – “Conhecimento, atitudes e práticas em relação à raiva e seu controle entre criadores de mamíferos silvestres em cativeiro domiciliar no estado do Ceará, Brasil”



Article

### Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Sylvatic Rabies among High-Risk Households in Ceará State, Brazil

Naylé Francelino Holanda Duarte <sup>1</sup>, Patrícia Pereira Lima Barbosa <sup>1</sup> , Danielle Bastos Araujo <sup>2</sup>, Silvana Regina Favoretto <sup>2</sup>, Phyllis Catharina Romijn <sup>3</sup>, Raphael William Pontes Neres <sup>4</sup>, Raquel Holanda Varela <sup>5</sup>, Walber Feijó de Oliveira <sup>6</sup>, Carlos Henrique Alencar <sup>1</sup> and Jorg Heukelbach <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Public Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza 60430-140, CE, Brazil; nayle.holanda@gmail.com (N.F.H.D.); patricialima18@yahoo.com.br (P.P.L.B.); carlosalencar@ufc.br (C.H.A.)

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo 05508-000, SP, Brazil; daniellebastos@yahoo.com.br (D.B.A.); srfavoretto@usp.br (S.R.F.)

<sup>3</sup> Agricultural Research Institute of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 24120-191, RJ, Brazil; phyllisromijn@gmail.com

<sup>4</sup> School of Veterinary Medicine, Ceará State University, Fortaleza 60714-903, CE, Brazil; neresraphael@gmail.com

<sup>5</sup> Department of Biology, Federal University of Ceará, Fortaleza 60440-900, CE, Brazil; raquelhvarela@gmail.com

<sup>6</sup> Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources, Wild Animal Sorting Center, Fortaleza 60843-150, CE, Brazil; walberfeijo@yahoo.com.br

\* Correspondence: heukelbach@ufc.br



**Citation:** Duarte, N.F.H.; Barbosa, P.P.L.; Araujo, D.B.; Favoretto, S.R.; Romijn, P.C.; Neres, R.W.P.; Varela, R.H.; de Oliveira, W.F.; Alencar, C.H.; Heukelbach, J. Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Sylvatic Rabies among High-Risk Households in Ceará State, Brazil. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2021**, *6*, 209. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040209>

Academic Editors: Johanna Lindahl, Fred Unger and Jiaxin Ling

Received: 21 October 2021

Accepted: 6 December 2021

Published: 8 December 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Rabies transmitted by sylvatic populations has become an increasing concern in Brazil. A total of 113 participants with a history of contact with sylvatic populations were interviewed in 27 municipalities of Ceará State in northeast Brazil. Questionnaires included questions on knowledge, attitudes and practices (KAP) regarding sylvatic rabies. Most of the respondents (92%) knew about rabies and confirmed at least one species that transmitted the disease (79.6%). Of these respondents, 69% mentioned monkeys, and 67.2% mentioned dogs. However, 16% of the respondents listed an incorrect species. In general, knowledge on the symptoms and signs and on prevention measures was weak. The majority raised pets (93.8%), most commonly dogs and cats, and, of all the pets, 85.7% were claimed to be vaccinated against rabies. A total of 67.3% reported the appearance of free-living wild animals around their houses, mostly marmosets and wild canids; 18.3% reported that sylvatic populations had attacked animals or humans. Seventy-three percent had raised or still were raising wild animals as pets, mostly capuchin monkeys (79.5%) and marmosets (24.1%). This is the first KAP study on sylvatic rabies in Brazil. The data indicate important knowledge gaps and risk behavior within a high-risk population. There is a need for strengthening and improving sylvatic rabies surveillance and control, combined with the intensification of education and information campaigns.

**Keywords:** rabies; animals; wild; raising domestic animals; capuchin monkey; marmoset; Brazil

#### 1. Introduction

Rabies is a neglected tropical disease of major global importance, with thousands of deaths per year worldwide. About 95% of the deaths occur in Africa and Asia. Worldwide, domestic dogs are responsible for transmission in 99% of the cases [1,2].

Similar to most other infectious diseases, low socio-economic strata and rural areas are considered to be at the highest risk [3,4]. In addition to the lack of knowledge regarding the risk of acquiring the disease after exposure, populations in rural areas suffer from limited access to the healthcare system, and financial constraints may hinder travel to the local hospital for post-exposure prophylaxis [4].



In Ceará, rabies virus transmission dynamics have changed during the last few decades, and rabies transmitted by dogs is now controlled. Almost all cases in humans that occurred during the last 18 years were transmitted by wild animals [12].

We performed a KAP study in 27 municipalities dispersed throughout the state (Figure 1). The selection of municipalities was carried out in collaboration with local health professionals (endemic control agents and community health agents) who conducted an active survey of municipalities with records of people with a history of contact with an aggressive wild animal, captive breeding of wild animals and/or interaction of household members with free-living wild animals. These high-risk households were identified in cooperation with community agents. Participants were included and invited for an interview if  $\geq 18$  years of age and in the presence of one or both of the following characteristics: the household member has had contact with animals kept in captivity or with free-living animals; history of any aggression by wild mammals.

## 2.2. Variables and Data Collection

Endemic control agents (agentes de controle de endemias—ACE in Portuguese) and community health agents (agentes comunitários de saúde—ACS in Portuguese) conducted the surveys in their respective municipalities. Participants were interviewed using pre-tested structured questionnaires. The questionnaires consisted of five blocks of closed and open questions. Variables included socio-demographic data, and questions on knowledge, attitudes and practices regarding rabies and its control, with focus on wildlife-mediated transmission (Table 1).

**Table 1.** Variables and questions on knowledge, attitudes and practices regarding rabies awareness and prevention, with focus on wildlife rabies, Ceará, Brazil.

Block 1	Socio-Demographic Characteristics
	Age, profession, education, municipality and area (urban/rural) of residence, number and age of inhabitants of the residence.
Block 2	Knowledge, attitudes and practices about the disease
	Have you ever heard about rabies? Which animal species can acquire the disease? What is the mode of transmission? What are the symptoms and signs? How do you prevent transmission? Do you know someone who has been bitten or scratched by animals (mammals) in the past?
Block 3	Presence of domestic animals, prophylaxis and animal contact
	Do you have domestic animals? Which species? Did the animals receive anti-rabies vaccination?
Block 4	Contact with wild animals
	Do wild animals appear and freely roam around on your compound? Which species? Do these wild animals have contact with domestic animals? What species have contact? Where and how often? Did you ever observe aggression of wild animals against domestic animals?
Block 5	Wildlife breeding
	Do you own or did you ever keep any wild animal? Did you ever have direct contact with wild animals? Which animals? Has there been any aggression against humans or domestic animals?

We asked for different aspects of knowledge on rabies, risk behaviors, exposures and attitudes and behaviors in relation to capturing and raising wild animals. Feral dogs were included in the group of domestic dogs.

In the first 34 questionnaires applied, the variable regarding the knowledge of people who might have been attacked by mammals was not included. Only after some people mentioned these incidents did we insert this information as a variable.

During the visits, the team was introduced to the family, and the investigator identified the person with most intensive contact with the animals to answer the questionnaire by

reading out the questions. If this specific person was less than 18 years old, a parent or guardian was asked to answer the questions. After application of questionnaires, the team in charge conducted education on environmental legislation, risk of zoonotic transmission and animal welfare.

### 2.3. Statistical Analysis

A database was created to consolidate and organize the data using MS Excel 2016 software (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Analysis was performed using Stata software version 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Categorical variables were presented in absolute and relative frequencies. In the case of numerical variables, measures of central tendency and dispersion were chosen according to normality criteria: mean and standard deviation for normally distributed variables and median and interquartile range for non-normal variables. Answers to open questions were categorized and grouped. Knowledge was stratified according to area of residence (rural/urban).

### 2.4. Ethical Aspects

The study was approved by the Ethical Review Boards of the Federal University of Ceará (CAAE number—13466719.6.0000.5054) and of the State Health Department (CAAE number—13466719.3001.5051). The municipalities gave their consent for the study. Before application of the questionnaires, the objectives of the study were explained to the participants and that participation would be on a voluntary basis. Informed written consent was obtained. Personal data were kept strictly confidential.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of Study Population

A total of 113 participants were included in the study; there were no refusals to participate in the study. The median number of inhabitants per residence was three (interquartile range: 2–4). Most respondents were females, had elementary school education and resided in rural areas (Table 2).

**Table 2.** Characteristics of study participants, Ceará, Brazil, 2019 ( $n = 113$ ).

Variables	<i>n</i>	%
Sex		
Female	71	62.8
Male	42	37.1
Age group (years)		
18–39	26	23.0
40–59	48	42.5
>60	39	34.5
Education * ( $n = 104$ )		
Illiterate	22	19.5
Elementary	60	53.1
Primary school completed	17	15.0
Secondary/high school completed	5	4.4
Profession * ( $n = 109$ )		
Subsistence farmer	52	46.0
Employed	23	20.3
Home-maker	22	19.1
Retired	7	6.1
Informal worker	6	5.3
Student	1	0.9
Residential area		
Rural	61	54.0
Urban	52	46.0

\* information not available in all cases.

### 3.2. Knowledge

In total, 92% of the respondents—97% in rural areas and 87% in urban areas—said that they had heard of rabies, and that they knew at least one animal species that can transmit the disease (Table 3).

**Table 3.** Knowledge about rabies, total and stratified by residential area, Ceará, Brazil ( $n = 113$ ).

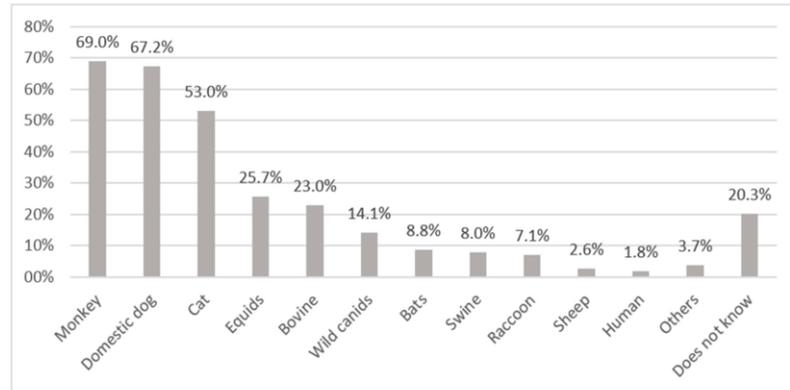
Questions	Total $n$ (%)	Rural Area $n$ (%)	Urban Area $n$ (%)
Have you ever heard about the disease?			
Yes	104 (92.0)	59 (96.7)	45 (86.5)
No	9 (8.0)	2 (3.3)	7 (13.5)
Do you know which animal species can have the disease?			
Yes	90 (79.6)	52 (85.2)	38 (73.1)
No	23 (20.4)	9 (14.8)	14 (26.9)
Do you know how it is transmitted?			
Yes	70 (62.0)	43 (70.5)	27 (51.9)
No	43 (38.0)	18 (29.5)	25 (48.1)
Do you know what the symptoms are?			
Yes	75 (66.4)	46 (75.4)	29 (55.8)
No	38 (33.6)	15 (24.6)	23 (44.2)
Do you know how to prevent it?			
Yes	76 (67.3)	46 (75.4)	30 (57.7)
No	37 (32.7)	15 (24.6)	22 (42.3)
Do you know anyone who has been bitten or scratched by animals (mammals) ( $n = 79$ ) *			
Yes	18 (22.8)	13 (29.6)	5 (14.3)
No	61 (77.2)	31 (70.4)	30 (85.7)
If yes, was there anti-rabies management? ( $n = 18$ )			
Yes	11 (61.1)	8 (61.5)	3 (60.0)
No	7 (38.9)	5 (38.5)	2 (40.0)

\* In 34 of the interviewees, this question was not asked. See Material and Methods.

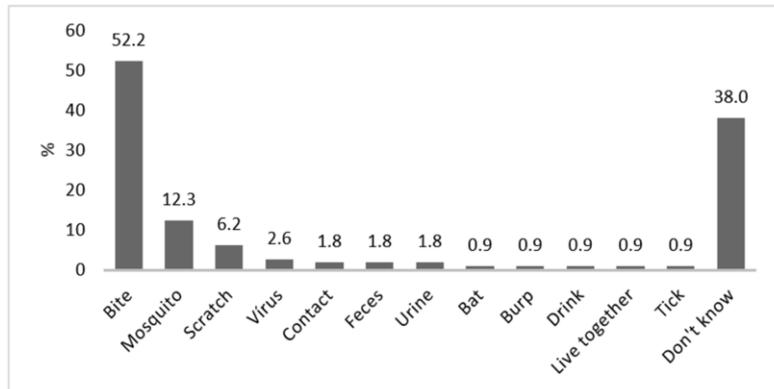
In general, knowledge of the animal species that may transmit rabies was low. Of the 80% who reported knowing the transmission species, 16% reported incorrect species. About 67–69% mentioned correctly domestic dogs and monkeys, and 53% cats, while about 20% were not able to respond to this question (Figure 2). As domestic dogs also roam freely around in the communities, the respondents did not differentiate between feral and domestic dogs.

Knowledge on the mode of transmission was weak, and 38% did not know the mode of transmission at all. About 52% mentioned correctly animal bites and 6% scratches, but 12% believed that mosquitoes would transmit rabies. Other incorrect modes of transmission cited by respondents included transmission by urine and feces (Figure 3).

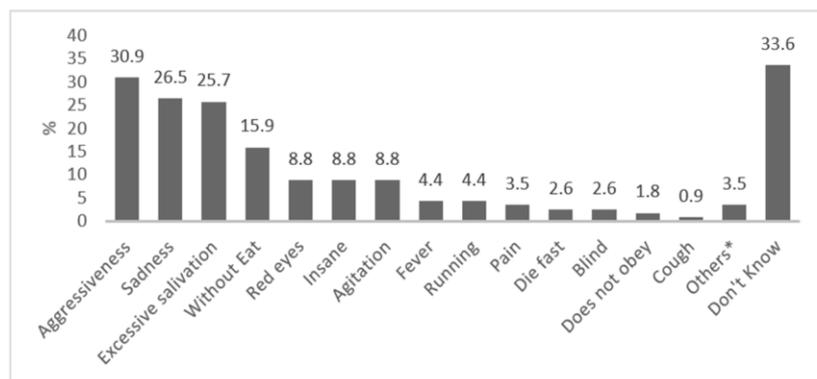
The symptoms/clinical signs cited by the respondents are presented in Figure 4. Three common symptoms and signs—aggressiveness, salivation and anorexia—were among the topmost mentioned responses.



**Figure 2.** Animals or categories of animals reported by respondents to be rabies virus transmitting animals. Others: snake (0.9%), parrot (0.9%), jaguar (0.9%), goat (0.9%), opossum (0.1%).

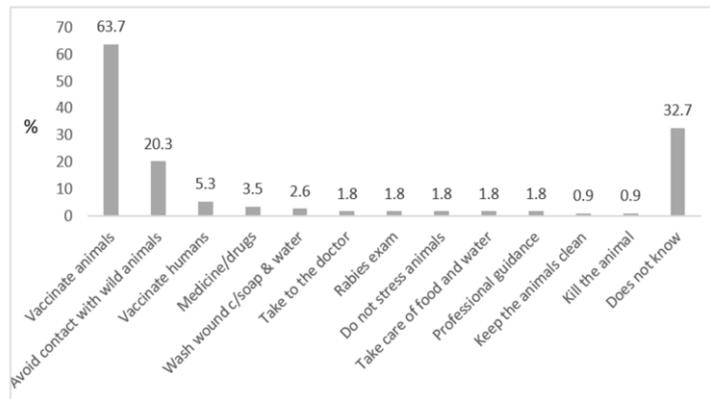


**Figure 3.** Modes of transmission for rabies, as reported by respondents (bites, scratches and bats were considered as correct answers). Contact means touching and/or feeding the animals; live together means that animals are leashed or kept in cages on the property.



**Figure 4.** Symptoms of rabies, as reported by respondents. \* Others: barking (0.9%), not drinking sufficiently (0.9%), stiff tail (0.9%), quivering (0.9%).

Almost 64% answered animal vaccination as a form of prevention, followed by 20% who stated avoidance of contact with wild animals. Other answers that are not adequate measures of rabies prevention included: medication, not stressing the animals and taking care of the animals' food, water and hygiene (Figure 5).



**Figure 5.** Knowledge on prevention of rabies, as reported by respondents (vaccination of animals and avoiding contact with wild animals were considered as correct answers). Killing the animal was considered an incorrect answer; after an act of aggression, domestic animals (esp. dogs) should be observed for a defined period at a safe place (without the possibility of contact to other animals or to humans).

### 3.3. Attitudes and Practices

Almost all the families kept domestic animals, mainly dogs and cats. Most of them had vaccinated their companion animals (dogs and cats), but much less often their production animals, such as pigs, cattle and sheep (Table 4).

Most families reported that free-living wild animals appeared on their properties, mostly marmosets and wild canids (*Cerdocyon thous*), and that these animals had contact with their domestic animals, especially marmosets with dogs and cats, and wild canids with humans and monkeys (Figure 6).

**Table 4.** Presence of domestic animals in the households and vaccination status, Ceará, Brazil, 2021 ( $n = 113$ ).

Questions	<i>n</i>	%
Do you have domestic animals?		
Yes	106	93.8
No	7	6.2
Which domestic animals do you have? ( $n = 106$ )		
Domestic dog	85	80.2
Cat	65	61.3
Pig	30	28.3
Cattle	26	24.5
Sheep	21	19.8
Horse	18	17.0
Goat	18	17.0
Chicken	12	11.3
Donkey	3	2.8
Rabbit	1	0.9
Have the animals been vaccinated against rabies? ( $n = 105$ )		
Yes	90	85.7
No	15	14.3

Table 4. Cont.

Questions	n	%
Which animals have been vaccinated against rabies?		
Domestic dog	77/85	90.6
Cat	53/65	81.5
Sheep	10/21	47.6
Cattle	7/26	26.9
Goat	6/18	33.3
Pig	6/30	20.0
Horse	0/18	0
Rabbit	0/1	0
Donkey	0/3	0



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Figure 6. Cont.



(g)



(h)



(i)



(j)

**Figure 6.** Examples of contact of wild animals with domestic animals and the population: (a) monkey living in the same environment as domestic dogs and cats; (b) domestic dog (*Canis familiaris*) and domesticated wild canid (*Cerdocyon thous*) living in the same environment; (c) human contact with marmosets in backyard; (d) human contact with monkey in backyard; (e,f) human contact with marmoset. (g–j) nail monkey breeders in contact with the animals.

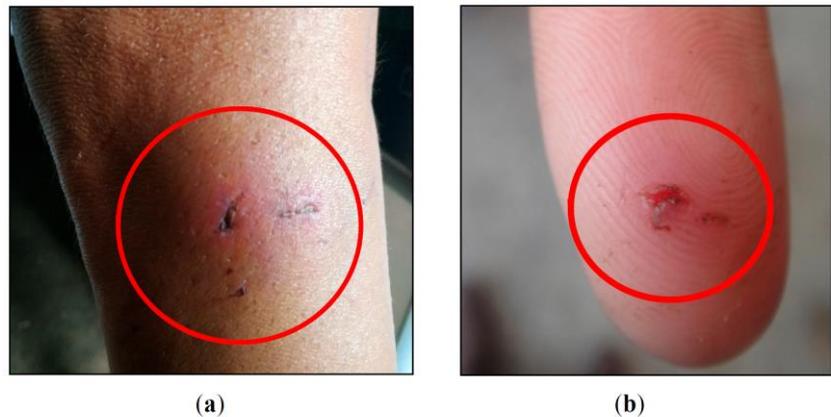
The animals appeared frequently in the backyards and on a daily basis (Figure 6, Table 5). The respondents also reported that animals, mostly monkeys (*Sapajus libidinosus*), marmosets (*Callithrix jacchus*) and wild canids (*C. thous*), had attacked domestic dogs and humans (Table 5).

**Table 5.** Presence of free-living wild animals on respondents' properties and contacts between wild and domestic animals, Ceará, Brazil, 2019 ( $n = 113$ ). Domestic dogs (*Canis familiaris*) include both owned dogs and feral dogs.

	<i>n</i>	%
Do free-living wild animals appear on your property?		
Yes	76	67.3
No	37	32.7
Which? ( $n = 76$ )		
Marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> )	54	71.0
Wild canid ( <i>Cerdocyon thous</i> )	22	28.9
Raccoon ( <i>Procyon cancrivorus</i> )	17	22.4
Bat (Chiroptera)	13	17.1
Capuchin monkey ( <i>Sapajus libidinosus</i> )	11	14.5
Wild cat ( <i>Leopardus tigrinus</i> )	6	7.9
Jaguar ( <i>Panthera onca</i> )	1	1.3
Where do the wild animals appear? ( $n = 73$ ) *		
Backyard	42	57.5
Near the residence	23	31.5
Inside the residence	8	10.9
How often do they appear? ( $n = 71$ ) *		
Daily	35	49.3
Weekly	13	18.3
Monthly	3	4.2
Annual	2	2.8
Sporadic	16	22.5
Did not know	2	2.8
Contact of wild species with domestics and humans? ( $n = 77$ )		
Yes	27	35.1
No	50	64.9
With which species? ( $n = 27$ )		
Marmoset with domestic dog	6	22.2
Marmoset with cat	6	22.2
Marmoset with human	3	11.1
Marmoset with monkeys	3	11.1
Capuchin monkey with domestic dog	3	11.1
Capuchin monkey with cat	2	7.4
Domestic dog with monkey	2	7.4
Bat with horse	1	3.7
Capuchin monkey with human	1	3.7
Aggression of wild animals on domestic domestic animals and humans? ( $n = 71$ ) *		
Yes	13	18.3
No	58	81.7
Among which species? ( $n = 13$ )		
Wild canid to chicken	4	30.8
Capuchin monkey to human	2	15.4
Marmoset to human	1	7.7
Marmoset to chicken	1	7.7
Capuchin monkey to domestic dog	1	7.7
Skunk to domestic dog	1	7.7
Wild canid to human	1	7.7
Capuchin monkey to chicken	1	7.7
Bat to horse	1	7.7

\* Data not available in all cases.

About 73% said they had raised or currently raised wild animals as pets. These were mostly capuchin monkeys and marmosets. More than half stated that there had been aggressions to domestic animals and humans, with the majority of aggressions by capuchin monkeys and marmosets to humans (Figure 7), and about 62% of the humans attacked did not receive any anti-rabies post-exposure prophylaxis (Table 6).



**Figure 7.** Examples of aggressions by wild animals to humans: (a) bite by a capuchin monkey at the leg of a person; (b) marmoset aggression on the index finger of a person.

**Table 6.** Wild animals kept as companion animals, aggression and the type of contact between humans and animals on the respondents' properties, Ceará, Brazil, 2019 ( $n = 113$ ).

Questions	<i>n</i>	%
Do you own or have you ever owned a wild animal?		
Yes	83	73.4
No	30	26.6
How many animals? ( $n = 83$ )		
1	65	78.3
2	7	8.4
3	10	12.1
4	1	1.2
Which animals? ( $n = 83$ )		
Capuchin monkey	66	79.5
Marmoset	20	24.1
Wild canids	3	3.6
Maracaja cat ( <i>Leopardus wiedii</i> )	2	2.4
Raccoon	1	1.2
Red deer	1	1.2
Ferret	1	1.2
Did wild animals have contact with humans or domestic animals in the household? ( $n = 68$ ) *		
Yes	63	92.6
No	5	7.4
Which species? ( $n = 63$ )		

Table 6. Cont.

Questions	<i>n</i>	%
Monkey and human	54	85.7
Marmoset and human	7	11.1
Capuchin monkey and cat	5	7.9
Capuchin monkey and domestic dog	3	4.8
Wild canids and human	1	1.6
Deer and human	1	1.6
Capuchin monkey and goat	1	1.6
Capuchin monkey and pig	1	1.6
Marmoset and domestic dog	1	1.6
Marmoset and cat	1	1.6
Raccoon and human	1	1.6
Was there any aggression towards humans or domestic animals? ( <i>n</i> = 83)		
Yes	45	54.2
No	38	45.8
Was there anti-rabies "treatment" (=post-exposure prophylaxis) of people after being attacked? ( <i>n</i> = 45)		
Yes	15	33.3
No	28	62.2
Do not know	2	4.4

\* *n* = 15 (18.1%) did not answer or left this question blank.

After environmental education performed within the realm of data collection, 70% of the families that had animals in captivity decided to voluntarily surrender the animals to the competent bodies for rehabilitation and subsequent release into their natural habitats. Most of these were capuchin monkeys and marmosets.

#### 4. Discussion

This is the first KAP study on sylvatic rabies in Brazil. Our data indicate some general knowledge about rabies and virus transmission in the studied high-risk population, but also incomplete knowledge, especially on the clinical signs of rabies in domestic and wild animals, preventive rabies management for animals and on the species that are important transmitters.

The results are a matter of concern since we have recently shown that, in Ceará State, rabies virus transmission dynamics have undergone important changes, with a shift from dog-mediated transmission to transmission by sylvatic populations [5,6]. In fact, previous studies from Ceará indicated that insufficient knowledge of populations living in high-risk areas was related to inadequate prevention measures after aggression by wild animals [6,12]. From 1990 to 2016, 19 cases of human rabies transmitted by marmosets were reported in Brazil, with the highest numbers of cases in Ceará and Piauí States [14]. Consequently, sylvatic rabies has been the focus of the rabies control programs, including information and education campaigns emphasizing the risk of wild animals transmitting rabies virus to humans.

In Brazil, keeping wild animals is prohibited by law, but about  $\frac{3}{4}$  of the interviewed families in our study had raised wild animals as companion animals (mainly capuchin monkeys), and also the vast majority kept domestic animals (mostly dogs and cats) that interacted with sylvatic populations (in the wild and in captivity). On the other hand, domestic animals usually live intensively close to their owners, favoring the occurrence of aggressions. Thus, there is an increased risk of rabies virus transmission between wild animals, domestic animals and, consequently, humans. Most families were not fully aware about the legislation and the health risk of keeping wild animals and handed over their wild animals to the respective authorities after being informed about the rabies virus

transmission risk. This indicates a high effectiveness of the focused information and education campaigns.

The common coexistence of domestic and wild animals as evidenced in this study and the circulation of rabies virus variants maintained and transmitted by wild animals (marmosets and wild canids) in the region further strengthen the importance of anti-rabies vaccinations of dogs and cats. Increased human/animal and domestic animal/wild animal interaction may also have been caused by the human invasion into former sylvatic areas, agricultural intensification and loss of natural habitats.

In the last five years, a large number of rabies virus-infected bats were identified in urban areas in Ceará [5]. Of the 21 registered human rabies cases in Brazil from 2016 to 2019, three (14.3%) were due to exposure by domestic cats, with the involvement of the variant of the hematophagous bat *Desmodus rotundus* [15]. This spillover from wild to domestic animals is of major concern considering the risk of unvaccinated domestic animals—only 50% of cats are vaccinated—coming into contact with these species. A spillover has been observed in Brazil since 2016, with the isolation of a virus variant from hematophagous bats and wild canids in domestic dogs and cats [16,17].

In contrast to other settings, such as in Kigali (Rwanda), where only 21% had vaccinated their dogs [18], a relatively high number of companion animals (especially dogs) have been vaccinated in Ceará State as a result of intensive campaigns for many years, but the production animals have been vaccinated to a much lesser extent. In several countries, mainly in Europe and North America, wild animals, such as foxes, have been vaccinated using vaccine-containing baits within the realm of eliminating wildlife-mediated rabies [19,20]. Although a study evidenced the production of antibodies against rabies after the use of a NIL-2 cell culture vaccine applied to marmosets (*C. jacchus*) in Ceará State [21], the practice of vaccinating wild animals is not yet recommended by the Brazilian Ministry of Health. In Brazil, vaccination of wild animals is not available as a control strategy, and additional laboratory and field studies are needed to assess if this approach is feasible within the northeast Brazilian setting.

Our study revealed that more than 30% of the people attacked by wild animals had not received any type of post-exposure prophylaxis, possibly because they were unaware of the transmission risk and the importance of post-exposure prophylaxis. A recent study has evidenced that all six human rabies cases that occurred during the last years in Ceará State in the period 2004–2021 were related to sylvatic rabies viral strains (five infections transmitted by wild animals, one by a domestic dog), and that only one patient had presented at a primary healthcare center before the onset of symptoms or clinical signs [12]. Another study from Fortaleza, the capital of Ceará State, evidenced that more than half of the people who kept marmosets as pets had been attacked by them at least once, and that about  $\frac{3}{4}$  of these did not seek any health care center for receiving post-exposure prophylaxis; 58% did not know about the risk of transmission from the attack [22]. In general, respondents in rural areas had better knowledge on rabies virus transmission, symptoms, treatment and prevention than those residing in urban areas.

The situation is similar in other countries and settings. For example, in Pakistan, only 40% sought medical attendance after a dog bite [8]. Similar to our results, several studies from different settings in Grenada, Pakistan, Ghana and Ethiopia evidenced that rabies was known by the majority but that knowledge on transmission was insufficient, with only 40–60% mentioning animal bites as the principal way of transmission [8,18,23–26]. Only two respondents in our study knew about the importance of washing the wound with soap and water after a bite; a similar finding was reported in the Rwandan study [18]. All this evidence shows clearly that, in addition to the focus on wildlife-mediated rabies, information and education campaigns should consider insufficient knowledge of the population on transmission, immediate prevention measures and the importance of seeking healthcare after aggression by any animal (domestic or wild). In addition, access to the health system is an important factor and may have impacted the likelihood to seek healthcare in these different settings.

The One Health approach has been considered to be highly effective in controlling zoonotic diseases at the community level [27]. Within this realm, the Ceará State rabies control program has applied an integrated approach to rabies prevention and control, emphasizing environmental education, wild animal husbandry, legislation, zoonosis risk and animal welfare [13]. A multidisciplinary team has been assigned to address the different pillars of the control program. This team includes, for example, veterinarians, nurses, pharmacists, community health agents and information and education specialists [12]. These professionals are vaccinated, and their rabies-specific antibodies are assessed annually.

Our study is subject to limitations, such as the difficulty in identifying the families that had wild animals in captivity because most of them were afraid of being denounced and punished by environmental authorities. Given this context, the participants were included in collaboration with local community health agents and not recruited at random. As this purposive sampling procedure has been applied to include respondents of a specific high-risk group, the population is not representative of the general population. However, this study was not meant to include a representative sample of the state's population but to draw a picture of the knowledge, attitudes and practices of populations at a high risk for acquiring rabies, with a focus on sylvatic populations. Another difficulty was the access to the homes of families that lived in rural areas where the largest number of families were registered, and the interruption of the visits due to the COVID-19 pandemic. Thus, the interpretation of the results regarding the external validity should be undertaken with care.

In conclusion, our study shows that there are important knowledge gaps within a high-risk population with contact to sylvatic populations, with inadequate practices regarding keeping wild animals and measures taken after animal aggressions. There is a need for strengthening and improving the sylvatic rabies surveillance and information and education programs to improve knowledge regarding virus transmission and preventive measures. Health education in high-risk communities should focus on sylvatic rabies, vaccination of domestic and farm animals and post-exposure prophylaxis.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.F.H.D., C.H.A. and J.H.; methodology, N.F.H.D., P.P.L.B., D.B.A., S.R.F., P.C.R., W.F.d.O., C.H.A. and J.H.; formal analysis, N.F.H.D., P.P.L.B. and J.H.; field investigation, N.F.H.D., D.B.A., S.R.F., R.W.P.N., W.F.d.O. and R.H.V.; writing—original draft preparation, N.F.H.D., P.P.L.B., P.C.R., C.H.A. and J.H.; writing—review and editing, all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Boards of the Federal University of Ceará (CAAE number: 13466719.6.000.5054) and of the State Health Department (CAAE number: 13466719.3001.5051).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We thank the state and municipal health secretariats, especially the community health agents (CHAs) and the endemic disease control agents (ECAs) who contributed so much to this study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Pantha, S.; Subedi, D.; Poudel, U.; Subedi, S.; Kaphle, K.; Dhakal, S. Review of rabies in Nepal. *One Health* **2020**, *10*, 100155. [CrossRef] [PubMed]
- World Health Organization. *Expert Consultation on Rabies: Third Report*; WHO Technical Report Series 1012; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
- McLellan, B.N.; Patel, D.; Lacouture, M.E. Epidemiology and Burden of Disease. In *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*; Lacouture, M.E., Ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 2013. [CrossRef]
- Hampson, K.; Coudeville, L.; Lembo, T.; Sambo, M.; Kieffer, A.; Atlan, M.; Barrat, J.; Blanton, J.D.; Briggs, D.J.; Cleaveland, S.; et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0003709. [CrossRef]
- Duarte, N.F.H.; Alencar, C.H.; Cavalcante, K.K.D.S.; Correia, F.G.S.; Romijn, P.C.; Araujo, D.B.; Favoretto, S.R.; Heukelbach, J. Increased detection of rabies virus in bats in Ceará State (Northeast Brazil) after implementation of a passive surveillance programme. *Zoonoses Public Health* **2020**, *67*, 186–192. [CrossRef] [PubMed]
- Duarte, N.F.H.; Pires Neto, R.J.; Viana, V.F.; Feijão, L.X.; Abreulva, K.G.; Melo, M.L.A.; Sousa, A.Q.; Alencar, C.H.; Heukelbach, J. Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, 1970 a 2019. *Epidemiol. Serv. Saúde* **2021**, *30*, e2020354. [CrossRef] [PubMed]
- Da Costa, L.J.C.; Fernandes, M.E.F. Rabies: Knowledge and practices regarding rabies in rural communities of the Brazilian Amazon basin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004474. [CrossRef]
- Khan, A.; Ayaz, R.; Mehtab, A.; Naz, K.; Haider, W.; Gondal, M.A.; Umer, M.; Afzal, M.I.; Shah, N.A.; Afzal, M.S.; et al. Knowledge, attitude & practices (KAPs) regarding rabies endemicity among the community members, Pakistan. *Acta Trop.* **2019**, *200*, 105156. [CrossRef]
- Singh, U.S.; Choudhary, S.K. Knowledge, attitude, behavior and practice study on dog-bites and its management in the context of prevention of rabies in a rural community of Gujarat. *Indian J. Community Med.* **2005**, *30*, 81–83. Available online: <https://www.ijcm.org.in/text.asp?2005/30/3/81/42854> (accessed on 13 June 2021). [CrossRef]
- Kabeta, T.; Deresa, B.; Tigre, W.; Ward, M.P.; Mor, S.M. Knowledge, attitudes and practices of animal bite victims attending an Anti-rabies Health Center in Jimma Town, Ethiopia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0003867. [CrossRef]
- Favoretto, S.R.; de Mattos, C.C.; de Moraes, N.B.; Carrieri, M.L.; Rolim, B.N.; Silva, L.M.; Rupprecht, C.E.; Durigon, E.L.; de Mattos, C.A. Rabies virus maintained by dogs in humans and terrestrial wildlife, Ceará State, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2006**, *12*, 1978–1981. [CrossRef]
- Duarte, N.F.H.; Alencar, C.H.; Pires Neto, R.J.; Moreno, J.O.; Melo, I.M.L.A.; Duarte, B.H.; Heukelbach, J. Integration of human rabies surveillance and preventive measures in the State of Ceará, Northeast Brazil. *One Health Implement. Res.* **2021**, *1*, 17–30. [CrossRef]
- Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia. *Censo Demográfico 2010*; IBGE: Rio de Janeiro, Brasil, 2017.
- Kotait, I.; Oliveira, R.N.; Carrieri, M.L.; Castilho, J.G.; Macedo, C.I.; Pereira, P.M.C.; Boere, V.; Montebello, L.; Rupprecht, C.E. Non-human primates as a reservoir for rabies virus in Brazil. *Zoonoses Public Health* **2019**, *66*, 47–59. [CrossRef] [PubMed]
- Duarte, N.F.H.; Pires Neto, R.D.J.; Viana, V.F.; Feijão, L.X.; Alencar, C.H.; Heukelbach, J. Clinical aspects of human rabies in the state of Ceará, Brazil: An overview of 63 cases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2021**, *54*, e01042021. [CrossRef] [PubMed]
- Ministério da Saúde. *Raiva: O Que é, Causas, Sintomas, Tratamento, Diagnóstico e Prevenção*; Ministério da Saúde: Brasília, Brasil, 2021. Available online: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva/#epidemiologia> (accessed on 4 July 2021).
- Kotait, I.; Carrieri, M.L.; Carnieli Júnior, P.; Castilho, J.G.; Oliveira, R.N.; Macedo, C.I.; Ferreira, K.C.S.; Achkar, S.M. Reservatórios silvestres do vírus da raiva: Um desafio para a saúde pública. *BEPA. Bol. Epidemiol. Paul.* **2007**, *4*, 2–8. Available online: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-42722007000400001&lng=pt&tng=pt](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722007000400001&lng=pt&tng=pt) (accessed on 7 September 2021).
- Ntampaka, P.; Nyaga, P.N.; Niragire, F.; Gathumbi, J.K.; Tukei, M. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies and its control among dog owners in Kigali city, Rwanda. *PLoS ONE* **2019**, *20*, e0210044. [CrossRef]
- Müller, F.T.; Freuling, C.M. Rabies control in Europe: An overview of past, current and future strategies. *Rev. Sci. Tech.* **2018**, *37*, 409–419. [CrossRef]
- Slate, D.; Algeo, T.P.; Nelson, K.M.; Chipman, R.B.; Donovan, D.; Blanton, J.D.; Niezgodna, M.; Rupprecht, C.E. Oral rabies vaccination in North America: Opportunities, complexities and challenges. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, *3*, 1–9. [CrossRef]
- Andrade, M.C.; Oliveira, A.N.; Romijn, P.C.; Kimura, L.M. Resposta imune produzida por vacinas anti-rábicas em sagüis (*Callithrix* sp). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1999**, *32*, 533–540. [CrossRef]
- Aguiar, T.D.F.; Costa, E.C.; Rolim, B.N.; Romijn, P.C.; Moraes, N.B.; Teixeira, M.F.S. Risco de transmissão do vírus da raiva oriundo de sagui (*Callithrix jacchus*), domiciliado e semidomiciliado, para o homem na região metropolitana de Fortaleza, estado do Ceará. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2011**, *44*, 356–363. [CrossRef]
- Glasgow, L.; Worme, A.; Keku, E.; Forde, M. Knowledge, attitudes, and practices regarding rabies in Grenada. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007079. [CrossRef]
- Awuni, B.; Tarkang, E.; Manu, E.; Amu, H.; Ayanore, M.A.; Aku, F.Y.; Zieme, S.A.; Bosoka, S.A.; Adjuik, M.; Kweku, M. Dog Owners' knowledge about rabies and other factors that influence canine anti-rabies vaccination in the Upper East Region of Ghana. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2019**, *4*, 115. [CrossRef] [PubMed]

25. Bihon, A.; Meresa, D.; Tesfaw, A. Rabies: Knowledge, Attitude and Practices in and Around South Gondar, North West Ethiopia. *Diseases* **2020**, *8*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rinchen, S.; Tenzin, T.; Hall, D.; van der Meer, F.; Sharma, B.; Dukpa, K.; Cork, S.C. A community-based knowledge, attitude, and practice survey on rabies among cattle owners in selected areas of Bhutan. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Heukelbach, J. One Health & Implementation Research: Improving health for all. *One Health Implement. Res.* **2021**, *1*, 1–3.

## 5 CONCLUSÕES

A vigilância e o monitoramento do vírus da raiva em morcegos, principalmente através da vigilância passiva, além da implantação e do fortalecimento de ações de vigilância em humanos expostos às agressões, são de fundamental importância para a não ocorrência de casos de RH com transmissão por morcegos no Ceará.

Essas espécies devem ser consideradas em programas de vigilância e controle da raiva em áreas urbanas e rurais, além da transmissão por animais domésticos e outros selvagens.

O programa terá que continuar em um nível sistemático, e os municípios sem relatórios terão que ser incluídos no programa.

As linhagens de vírus devem ser caracterizadas para aumentar o conhecimento sobre a dinâmica de transmissão da raiva silvestre para animais domésticos e a população humana.

A maioria dos óbitos por RH no Ceará ocorreu devido à não busca de atendimento e à falha do sistema de saúde em iniciar e concluir a profilaxia pós-exposição precoce.

Existe uma necessidade permanente de medidas integradas de vigilância e controle da raiva no estado, visando uma “Saúde Única” com ações voltadas para campanhas específicas de informação, educação e formação profissional com treinamento de atualização sobre os sinais e sintomas da raiva e sobre as características epidemiológicas específicas da doença, especialmente centrada na vida selvagem, é fundamental para a eliminação da RH no Ceará.

Pois, existem importantes lacunas de conhecimento na população de alto risco com contato com mamíferos selvagens, com práticas inadequadas relativamente à manutenção de animais selvagens e com medidas tomadas após as agressões dos animais.

Com a implementação da vigilância da raiva em animais silvestres partir de 2008, surgiram resultados satisfatórios, com alcance de cinco anos sem casos de raiva humana no estado, considerado o maior intervalo sem ocorrência da doença em humanos na história do Ceará.

Com a mudança no perfil epidemiológico da raiva humana no Ceará devido ao aumento de casos com transmissão por animais silvestres, percebe-se que a raiva silvestre surge como um novo cenário e grande desafio para a vigilância epidemiológica no estado.

Uma maior atenção das autoridades à implementação das ações de vigilância da RH é necessária, com ênfase na abordagem do ciclo silvestre e na educação da população afetada, focadas na transmissão por espécies animais silvestres.

## REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmissibles comunes al hombre y a los animales**. 2. ed. Washington, DC: OPAS, 1986. p. 502-526. (Publicação científica, 503).
- ACHARYA, K. P.; ACHARYA, N.; PHUYAL, S.; UPADHYAYA, M.; LASEE, S. One-health approach: A best possible way to control rabies. **One Health**, [s. l.], v. 10, p. 100161, 2020.
- AGUIAR, T. *et al.* Risco de transmissão da raiva humana pelo contato com saguis (*Callithrix jacchus*) no Estado do Ceará, Brasil. **Vet. Zootec.**, Botucatu, v. 19, n. 3, p. 326-331, 2012. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/risk-rabies-transmission-human-contactmarmosets-callithrix-jacchus-ceara-state-brazil/>. Acesso em: 24 dez. 2019.
- ALVES, A. L. *et al.* Raiva bovina: revisão. **PUBVET**, Maringá, v. 14, p. 119, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/nayle/Downloads/raiva-bovina-revisatildeo.pdf>. Acesso em: 9 set. 2021.
- ANDRADE, E. M. *et al.* Bat transmitted human rabies: Information sources and knowledge in Curuçá, Brazilian Amazon Region. *In*: RABIES IN THE AMERICAS, 29., 2018, Buenos Aires. **Annals** [...]. Buenos Aires: RITA, 2018. Oral presentations human rabies and prophylaxis. Moderators: Alan Jackson and Cristián Biscayart.
- ANDRADE, M. C. R. *et al.* Resposta imune produzida por vacinas antirrábicas em saguis (*Callithrix* sp). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 32, n. 5, p. 533-540, 1999.
- BABBONI, S. D.; MODOLO, J. R. Raiva: origem, importância e aspectos históricos. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 13, p. 349-56, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/140925>. Acesso em: 26 dez. 2018.
- BATISTA, H. B. de C. R.; FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M. Raiva: uma breve revisão. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, n. 2, p. 125-144, 2007.
- BENITEZ, J. A. *et al.* Burden of zoonotic diseases in Venezuela during 2004 and 2005. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1149, n. 1, p. 315-317, 2008. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1428.051>. Acesso em: 4 jan. 2019.
- BLANTON, J. D. *et al.* Development of a GIS-based, real-time Internet mapping tool for rabies surveillance. **International Journal of Health Geographics**, Raipur, v. 5, n. 47, p. 1-8, 2006.
- BLANTON, J. D. *et al.* Rabies surveillance in the United States during 2010. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 239, n. 6, p. 773-783, 2011.

BOM, J. G.; DA SILVA COSTA, L. E. Aspecto epidemiológico da febre amarela e raiva envolvendo primatas não humanos. Período de 2014 a 2018, região bragantina sp. **Momentum**, Atibaia, v. 18, n. 18, p. 1-25, 2020.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da raiva dos herbívoros**: manual técnico 2009. Brasília, DF: Mapa/ACS, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da raiva**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de profilaxia da raiva**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**: volume único. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças de A - Z: raiva**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: [dehttp://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/752-secretaria-svs/vigilancia-de-aaz/raiva/11429-situacaoepidemiologica](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/752-secretaria-svs/vigilancia-de-aaz/raiva/11429-situacaoepidemiologica). Acesso em: 8 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças de A a Z: raiva**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/752-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/raiva/11429-orientacoes>. Acesso em: 10 abr. 2016.

BUSO, D. S.; NUNES, C. M.; QUEIROZ, L. H. Características relatadas sobre animais agressores submetidos ao diagnóstico de raiva, São Paulo, Brasil, 1993-2007. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, p. 2747-2751, 2009.

CAICEDO, Y.; PAEZ, A.; KUZMIN, I.; NIEZGODA, M.; ANDRES; WILLOUGHBY, R. E. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 34, n. 5, p. 520-528, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000624>.

CARNIELI JR. Phylogeographic dispersion and diversification of rabies virus lineages associated with dogs and crab-eating foxes (*Cerdocyon thous*) in Brazil. **Archives of Virology**, Berlin, v. 158, n. 11, p. 2307-2313, 2013.

CARNIELI JR., P. *et al.* Molecular characterization of rabies virus isolates from dogs and crab-eating foxes in Northeastern Brazil. **Virus Research**, Madrid, v. 141, n. 1, p. 81-89, 2009.

CAVALCANTE, K. K. S. *et al.* Estratégias para melhoria da prevenção e controle da raiva no Município de Maracanaú, Ceará. *In: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS*, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016. p. 170-171.

CAVALCANTE, K. K.; FLORÊNCIO, C. M.; ALENCAR, C. H. Profilaxia antirrábica humana pós-exposição: características dos atendimentos no estado do Ceará, 2007-2015. **J. Health Biol. Sci.**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 337-345, 2017. DOI 10.12662/2317-3076jhbs.v5i4.1348.p337-345.2017.

CEARÁ Mapa da Cidade. Fortaleza, [2021]. Disponível em: <http://mapa-da-cidade.blogspot.com/2011/08/ceara-mapa-da-cidade.html>. Acesso em: 10 jan. 2022.

CORDEIRO, R. D. A.; DUARTE, N. F. H.; ROLIM, B. N.; SOARES JÚNIOR, F. A.; FRANCO, I. C. F.; FERRER, L. L.; SIDRIM, J. J. C. A importância dos canídeos silvestres na epidemiologia da raiva no Nordeste do Brasil: um estudo retrospectivo. **Zoonoses e Saúde Pública**, [s. l.], v. 63, p. 486-493, 2016. DOI: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/zph.12253>.

DA SILVA, L. A. M. *et al.* Raiva em morcegos não hematófagos em São José do Egito, semiárido Pernambucano. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 10, n. 10, p. e378101018971-e378101018971, 2021.

DUARTE, N. F. D. *et al.* Caracterização da raiva humana no Estado do Ceará, Brasil, 1990 a 2016. *In: ANAIS DO CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA*, 2017. **Anais eletrônicos** [...]. Campinas: Galoá, 2017. Disponível em: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/caracterizacao-da-raiva-humana-no-estado-do-ceara-brasil-1990-a-2016?lang=pt-br>. Acesso em: 20 dez. 2017.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Aspects related to human rabies attacks attacked by bats in the State of Ceará/Brazil, 2007-2018. *In: RABIES IN THE AMERICAS*, 29., 2018, Buenos Aires. **Annals** [...]. Buenos Aires: RITA, 2018. Disponível em: <http://www.ritaconference.org/documentos/Programa-RITA-2018.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2021.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Ações integradas no controle da raiva silvestre no Estado do Ceará/Brasil. *In: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS*, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016a. p. 237-238.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Diagnóstico da raiva em quirópteros no Estado do Ceará. *In: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS*, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016c. p. 265-266.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Importância dos canídeos silvestres na epidemiologia da raiva no Estado do Ceará, Nordeste, Brasil – 2003-2013. *In: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS*, 27., 2016, Ananindeua. **Anais** [...]. Ananindeua: IEC, 2016b. p. 286-287.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Raiva humana transmitida por morcego hematófago Ceará, 2016: ações de prevenção e controle. *In: ANAIS DO CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA*, 2017b. **Anais eletrônicos** [...]. Campinas, Galoá, 2017. Disponível em: <https://proceedings.science/epi/trabalhos/raiva-humana-transmitida-por-morcego-hematofago-ceara-2016-acoes-de-prevencao-e-controle?lang=pt-br>. Acesso em: 27 dez. 2021.

FAVORETTO, S. R. *et al.* Antigenic typing of Brazilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 91-95, 2002.

FAVORETTO, S. R. *et al.* Rabies in marmosets, Ceara, Brazil – *Callithrix jacchus* – Dispatches. **Emerg. Infect. Dis.**, Washington, DC, v. 7, p. 1062-1065, 2001.

FAVORETTO, S. R. *et al.* Rabies virus maintained by dogs in humans and terrestrial wildlife in Ceará state, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, Washington, DC, v. 12, n. 12, p. 1978-1981, 2006.

FAVORETTO, S. R.; MATOS, C. C.; MATOS, C. A. O surgimento de espécies silvestres como fonte de infecção por raiva humana no Brasil. **Epidemiol. Infect.**, Cambridge, v. 141, n. 7, p. 1552-1561, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268813000198>. Acesso em: 6 nov. 2020.

FENNER, F. **Veterinary virology**. San Diego: Academic Press, 1993.

FERRAZ, L. *et al.* Notificações dos atendimentos antirrábico humano: perfil das vítimas e dos acidentes. **Hygeia**, Uberlândia, v. 9, n. 16, p. 169-189, 2013.

FRANCO, I. C. F. *et al.* Diagnóstico da raiva em quirópteros no Estado do Ceará. *In: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS*, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016. p. 265-266.

FREULING, C. M. *et al.* The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, Bethesda, v. 368, n. 1623, p. 20120142, 2013.

FRIAS, D. F. R. **Avaliação dos registros de profilaxia anti-rábica humana pós-exposição no Município de Jaboticabal, São Paulo, no período de 2000 a 2006**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, 2008. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/94657>. Acesso em: 2 jan. 2019.

GAUTRET, P. *et al.* Animal-associated exposure to rabies virus among travelers, 1997-2012. **Emerg. Infect. Dis.**, Washington, DC, v. 21, n. 4, p. 569-577, Apr. 2015.

GERARDO-GIORDA, L. *et al.* Structuring targeted surveillance for monitoring disease emergence by mapping observational data onto ecological process. **Journal of The Royal Society Interface**, London, v. 10, n. 86, p. 418, 2013.

GITTI, C. B. Doenças transmitidas ou relacionadas aos morcegos. *In*: SOUZA, J. C. P.; GITTI, C. B.; NOGUEIRA FILHO, V. S. **Curso de controle da raiva silvestre (D. rotundus) no Brasil**. Rio de Janeiro: MAPA/PANAFTOSA-OPAS/OMS, 2007. p. 48.

GLOBAL ALLIANCE FOR RABIES CONTROL. **Annual number of deaths from rabies: freeing people and animals from the threat of rabies**. Manhattan: GARC, 2015. Disponível em: <http://rabiesalliance.org/rabies/what-is-rabies-and-frequently-asked-questions/exposure-prevention-treatment>. Acesso em: 5 fev. 2015.

GOMES, A. P.; ESPERIDIÃO-ANTONIO, V.; MENDONÇA, B. G.; LEITE, H. P.; HENRIQUES, D.; SANTANA, L. A. Raiva humana. **Rev. Bras. Clin. Med.**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 334-340, 2012.

GORAVEY, W.; HUSAIN, A.; ALI, G. A.; AL MASLAMANI, M. A.; ZIGLAM, H. Antemortem diagnosis of human rabies: A case report. **Clin. Case Rep.**, Medford, v. 9, n. 2, p. 711-713, Dec. 5; 2021. DOI 10.1002/ccr3.3615.

HAUPT, H.; REHAAG, H. Raiva epizootia nos rebanhos de Santa Catarina transmitida por morcegos. **Boletim da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária**, Uberaba, v. 2, p. 17-47, 1925.

HEUKELBACH, J. One health & implementation research: Improving health for all. **One Health Implement Res.**, Alhambra, v. 1, p. 1-3, 2020.

IBGE. **Diretoria de pesquisas: estimativas da população residente com data de referência 1º de julho de 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100923.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2020.

IVES, A.; DIEUZY-LABAYE, I.; ABELA-RIDDER, B. Características globais do mercado de produtos biológicos anti-rábicos em 2017. **Vaccine**, Amsterdam, v. 37, p. A73-A76, 2019.

KANDA, K.; JAYASINGHE, A.; JAYASINGHE, C.; YOSHIDA, T. Public health implication towards rabies elimination in Sri Lanka: A systematic review. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 223, p. 106080, 2021. ISSN 0001-706X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106080>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X2100259X>. Acesso em: 2 jan. 2019.

KOTAIT, I. *et al.* Non-human primates as a reservoir for rabies virus in Brazil. **Zoonoses and Public Health**, Medford, v. 66, n. 1, p. 47-59, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/zph.12527>. Acesso em: 2 jan. 2019.

KOTAIT, I. *et al.* Reservatórios silvestres do vírus da raiva: um desafio para a saúde pública. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 4, n. 40, p. 2-8, 2007. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa40\\_raiva.htm/](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa40_raiva.htm/). Acesso em: 25 dez. 2019.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. **Raiva**: aspectos gerais e clínica. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009. 49 p.

KOURY, R.; WARRINGTON, S. J. Rabie. *In*: STATPEARLS. **Treasure Island**: StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448076/>. Acesso em: 23 set. 2021.

LIMA, F. M. G. *et al.* Quirópteros não hematófagos: uma epizootia de raiva em zona urbana. *In*: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016. p. 303-304.

LIMA, F. M. G. *et al.* Rabies in cerdocyon thous: a surveillance model under construction. livro de resumos preliminar. *In*: RABIES IN THE AMERICAS, 29., 2018, Buenos Aires. **Poster presentations** [...]. Buenos Aires: RIBA, 2018.

LIMA, M. de C. F. *et al.* Zoonosis principais en pequeños animales: una breve revisión. **Vet. Zootec.**, Botucatu, v. 24, n. 1, p. 84-106, 2017. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/issue/view/13/22>. Acesso em: 8 set. 2021.

LIU, X.; LI, F.; ZHANG, J.; WANG, L.; WANG, J.; WEN, Z.; WANG, Z.; SHUAI, L.; WANG, X.; GE, J.; ZHAO, D.; BU, Z. A ATPase ATP6V1A facilita a replicação do vírus da raiva promovendo a remoção do vírion e interagindo com a proteína da matriz viral. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 296, p. 100096, 2020. DOI 10.1074/jbc.RA120.014190.

LOPES, T. V.; SOUZA, J. G. da S. G. de; URTIGA, D. G. C.; COSTA, L. B. da S.; VIRGOLINO, M. S.; SCHONS, S. de V.; SOUZA, F. A. Estudo retrospectivo da prevalência de raiva bovina no Estado de Rondônia e sua distribuição entre os anos de 2009 e 2018. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. e35510918038, 2021. DOI 10.33448/rsd-v10i9.18038. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18038>. Acesso em: 9 set. 2021.

MARQUES, A. I. G. **O tratamento antirrábico e a criação do Instituto Bacteriológico em Lisboa**. 2010. Tese (Doutorado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2010.

MASIIRA, B. *et al.* Long term trends and spatial distribution of animal bite injuries and deaths due to human rabies infection in Uganda, 2001-2015. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e0198568, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198568>. Acesso em: 27 dez. 2021.

MELLO, A. K. M.; BRUMATTI, R. C.; NEVES, D. A.; ALCÂNTARA, L. O. B.; ARAÚJO, F. S.; GASPAS, A. O.; LEMOS, R. A. A. Bovine rabies: economic loss and its mitigation through antirabies vaccination. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 179-185, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6201>.

MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M. General considerations in the production and use of brain tissue and purified chicken-embryo vaccines for human use. *In*: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. p. 221-228.

MORAES, N. da S. **A vacina que salvou o jovem José Meister**. [S. l.: s. n.], 22 nov. 2017. Disponível em: <https://almanaquenilomoraes.blogspot.com/2017/11/a-vacina-que-salvou-o-jovem-jose-meister.html>. Acesso em: 10 jan. 2022.

NAHATA, K. D. *et al.* On the use of phylogeographic inference to infer the dispersal history of rabies virus: A review study. **Viruses**, Basel, v. 13, n. 8, p. 1628, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/8/1628/htm>. Acesso em: 8 set. 2021.

NIEVES, P. R.; KESSLER, M. J.; BERCOVITCH, F. Subcutaneous rabies vaccination of pigtail macaques. **Journal of Medical Primatology**, New Jersey, v. 25, p. 14-16, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Zero até 30**: o Plano Estratégico Global para acabar com as mortes humanas por raiva mediada por cão até 2030. Geneva: OMS, 22 set. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/rabies/resources/9789241513838/en>. Acesso em: 6 nov. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Rabia**. Geneva: OPAS: OMS, 2014. Disponível em: [https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1797:rabies&Itemid=140](https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=1797:rabies&Itemid=140). Acesso em: 20 dez. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Raiva**. Duque de Caxias: OPAS: OMS, 2021. Acesso em: [https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com\\_content&view=article&id=509:rabia&Itemid=181](https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=509:rabia&Itemid=181). Acesso em: 4 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Raiva**. Duque de Caxias: OPAS: OMS, 2022. Acesso em: <https://www.paho.org/pt/noticias/25-9-2020-opas-comemora-reducao-novos-casos-raiva-nas-americas-e-pede-esforco-continuo>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH. **No more deaths from rabies**. Paris: OIE, 2020. Disponível em: <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/what-is-rabies/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

PAL, P. *et al.* Knowledge, attitude, and practice about rabies prevention and control: A community survey in Nepal. **Veterinary World**, Wankaner, v. 14, n. 4, p. 933-942, 2021. DOI: 10.14202/vetworld.2021.933-942.

PEIXOTO, T. K. F. *et al.* Reservatórios silvestres para o vírus da raiva, em municípios do Ceará nos anos 2013 a 2015: dados oriundos de vigilância passiva. *In*: REUNIÃO INTERNACIONAL DE RAIVA NAS AMÉRICAS, 27., 2016, Ananindeua. **Livro de resumos**. Ananindeua: IEC, 2016. p. 316-317.

POLIZEL, A. L.; BATIS, H. B. de C. R.; ORTÊNCIO FILHO, H. Monitoramento do vírus da raiva em diferentes espécies de morcegos em Maringá, sul do Brasil. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 24, n. 3, p. 613-619, 2017. DOI: 10.35172/rvz.2017.v24.298. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/298>. Acesso em: 24 set. 2021.

QUEVEDO, L. de S. *et al.* Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e diagnóstico de raiva em animais de produção: revisão. **PUBVET**, Maringá, v. 14, p. 157, 2020.

REES, E. E. *et al.* Advancements in web-database applications for rabies surveillance. **International Journal of Health Geographics**, London, v. 10, n. 1, p. 48, 2011.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental. Coordenação de Vigilância Epidemiológica. **DO, dirigidas à população do Estado; de, Rio. Alerta Raiva 001/2020.** Rio de Janeiro: SES RJ/SVS/SVEA/CVE, 2020. Disponível em: [http://pedradeitauna.org.br/wp-content/uploads/2020/06/SEI\\_SEI\\_080001\\_012573\\_2020.pdf](http://pedradeitauna.org.br/wp-content/uploads/2020/06/SEI_SEI_080001_012573_2020.pdf). Acesso em: 9 set. 2021.

ROCHA, S. M. *et al.* Human rabies by secondary transmission in Brazil. *In: RABIES IN THE AMERICAS*, 29., 2018, Buenos Aires. **Oral presentations** [...]. Buenos Aires: RIBA, 2018.

ROCHA, S. M.; DE OLIVEIRA, S. V.; HEINEMANN, M. B.; GONÇALVES, V. S. Perfil epidemiológico da raiva selvagem no Brasil (2002-2012). **Transfronteira e Doenças Emergentes**, Medford, v. 64, p. 624-633, 2017. DOI: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/tbed.12428>.

RUIZ, M.; CHÁVEZ, C. B. Rabies in Latin America. **Neurological Research**, Oxfordshire, v. 32, n. 3, p. 272-277, 2010.

RUPPRECHT, Charles E. Rhabdovírus: vírus da raiva. **Microbiologia médica**, v. 4, 1996.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies reexamined. **Lancet Infectious Diseases**, Atlanta, v. 2, p. 327-343, 2002.

SIDWA, T. J. *et al.* Evaluation of oral rabies vaccination programs for control of rabies epizootics in coyotes and gray foxes: 1995-2003. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 227, n. 5, p. 785-792, 2005.

SILVA, L. A.; OLIVEIRA, T. E. S.; CARRETTA JUNIOR, M. Raiva em animais silvestres. **Anais SIMPAC**, Viçosa, MG, v. 4, n. 1, p. 265-270, 2015.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE SILVESTRE. **SISS–Geo Sistema de Informação**. Rio de Janeiro: SISS, 2014. Disponível em: <http://www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br/apresenta%20C3%A7%C3%A3o-0>. Acesso em: 28 nov. 2014.

SLATE, D. *et al.* Oral rabies vaccination in North America: opportunities, complexities, and challenges. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, Cambridge, v. 3, n. 12, p. 1-9, 2009.

SOARES JÚNIOR, F. A. *et al.* Importance of marmosets, foxes and bitches in rabies surveillance in the State of Ceará – Brazil. *In: RABIES IN THE AMERICAS*, 29., 2018, Buenos Aires. **Poster presentations** [...]. Buenos Aires: RIBA, 2018.

WADA, M. Y.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, DF, v. 20, n. 4, p. 509-518, out./dez. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400010>. Acesso em: 23 dez. 2019.

WALKER, P. J.; BLASDELL, K. R.; CALISHER, C. H.; DIETZGEN, R. G.; KONDO, H.; KURATH, G.; LONGDON, B.; STONE, D. M.; TESH, R. B.; TORDO, N.; VASILAKIS, N.; WHITFIELD, A. E.; ICTV REPORT CONSORTIUM. **ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae**. *Journal of General Virology*, [s. l.], v. 99, p. 447-448, 2018.

WILLOUGHBY, R. E. Milwaukee protocol and human rabies outcomes: oral presentations human rabies and prophylaxis. Moderators: Alan Jackson and Cristián Biscayart. *In: RABIES IN THE AMERICAS*, 29., 2018, Buenos Aires. **Oral presentations** [...]. Buenos Aires: RIBA, 2018.

WILLOUGHBY, R. E.; TIEVES, K. S.; HOFFMAN, G. M.; GHANAYEM, N. S.; AMLIE-LEFOND, C. M.; SCHWABE, M. J.; CHUSID, M. J.; RUPPRECHT, C. E. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 352, n. 24, p. 2508-2514, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050382>.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert consultation on rabies: second report. **World Health Organization Technical Report Series**, Geneva, n. 982, p. 1, 2013a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Map production: Control of neglected – Tropical diseases (NTD)**. Geneva: WHO, 2013b. Disponível em: [http://www.who.int/rabies/Global\\_distribution\\_risk\\_humans\\_contracting\\_rabies\\_2013.png?ua=1](http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2013.png?ua=1). Acesso em: 20 set. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO expert consultation on rabies: third report**. Geneva: WHO, 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZEE, Y. C. Raiva. *In: HIRSH, D. C.; ZEE, Y. C. Microbiologia veterinária*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 446.

ZHANG, Hai-Lin *et al.* Molecular epidemiology of reemergent rabies in Yunnan Province, Southwestern China. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 20, n. 9, p. 1433-1442, 2014. DOI: 10.3201/eid2009.130440.

**APÊNDICE A – FICHA DE REQUERIMENTO DE PESQUISA – SECRETARIA DA  
SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ**

 <p>ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ</p>	 <p>GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ <i>Secretaria da Saúde</i></p>
<b>FICHA DE REQUERIMENTO</b>	

<b>NOME AUTOR:</b> Naylê Francelino Holanda Duarte	
<b>NOME FAVORECIDO:</b> Naylê Francelino Holanda Duarte	
<b>FONE:</b> (85) 996084308	<b>E-MAIL:</b> nayle.holanda@gmail.com
<b>CPF:</b> 31273408349	
<b>RG:</b> 95002203916	<b>ORGAO EMISSOR:</b> SSP-Ceará
<b>ASSUNTO:</b> Coleta de dados pesquisa doutorado	
<p>VENHO POR MEIO DESTA, REQUERER: A colaboração na liberação dos dados (casos de raiva humana, amostras de mamíferos enviadas para o diagnóstico laboratorial e positivas para a raiva, atendimentos antirrábicos pós exposição, cobertura vacinal de cães e gatos e variantes genéticas do vírus da raiva isolados de mamíferos no estado do Ceará), disponíveis nesta instituição para que eu possa concluir a minha pesquisa de doutorado intitulada "<i>DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA</i>".</p>	
<b>INFORMAÇÃO COMPLEMENTARES:</b> Informo ainda que o projeto de pesquisa já foi aprovado pelo CEP da Secretaria de Saúde de Estado, em 11 de julho de 2019, sob CAAE - 13466719.6.3001.5051.	
<b>DATA:</b> 16 de setembro de 2020	
<b>ASSINATURA:</b>	

## APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA



Universidade Federal do Ceará  
**Faculdade de Medicina**

### DECLARAÇÃO DO CRONOGRAMA

Declaro, para os devidos fins, que o projeto de pesquisa, detalhada abaixo, já foi aprovado pelo CEP da Secretaria de Saúde de Estado, em 11 de julho de 2019, sob CAAE - 13466719.6.3001.5051

Identificação das etapas	Início	Término
Submissão do projeto ao CEP	01/02/2019	30/02/2019
Coleta dos dados	01/11/2020	30/11/2020
Digitação dos dados	01/12/2020	15/12/2020
Análise dos dados	15/12/2020	30/12/2020
Elaboração do relatório	01/03/2021	30/03/2021
Envio do relatório ao CEP e instituições participantes	01/04/2020	15/04/2020

Fortaleza, 15 de setembro de 2020.

**APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS  
PESQUISADORES – UFC**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**

Os pesquisadores do projeto de pesquisa intitulado "DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA" comprometem-se a preservar a privacidade dos dados: "atendimentos antirrâbicos humanos pós-exposição, prontuários e entrevistas", concordam e assumem a responsabilidade de que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, ainda, a fazer a divulgação das informações coletadas somente de forma anônima e que a coleta de dados da pesquisa somente será iniciada após aprovação do sistema CEP/CONEP.

Salientamos outro sim, estarmos cientes dos preceitos éticos da pesquisa, pautados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Fortaleza, 11 de janeiro de 2019.

*Naylé Francelino Holanda Duarte*

---

**Naylé Francelino Holanda Duarte**  
Pesquisadora Principal

*Heriberto*

---

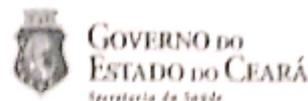
**Prof. Dr. Jorg Heukelbach**  
ORIENTADOR

*Carlos H Alencar*

---

**Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar**  
COORIENTADOR

**APÊNDICE D – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO – HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI)**



**TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO**

**Título do projeto: " DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA"**

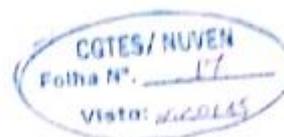
O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

1. preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
2. que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
3. que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.
4. que serão respeitadas todas as normas da Resolução 466/12 e suas complementares na execução deste projeto.

Fortaleza, 06 de dezembro de 2018.

*Naylo Franklin Roloude Duarte*

## APÊNDICE E – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ



### TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO SETOR ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA

Eu, **RICRISTHI GONÇALVES AGUIAR GOMES**, Supervisora do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET), da Coordenadora de Vigilância em Saúde (COVIG), tenho conhecimento do projeto de pesquisa intitulado *“Dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância no estado do Ceará, 1990-2018 e o conhecimento da população sobre a doença”*, que tem como pesquisadora Naylé Francelino Holanda Duarte, sob a orientação do Prof. Dr. Jorg Heukelbach, tendo como coorientador o Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar da Universidade Federal do Ceará.

A pesquisa tem como objetivo geral caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância (1990 a 2016) e o conhecimento da população do estado do Ceará sobre a doença raiva. Específicos: descrever os aspectos sociodemográficos, clínicos e epidemiológicos dos casos de raiva humana no estado do Ceará, 1990 a 2016; caracterizar as agressões por mamíferos domésticos e silvestres no estado do Ceará, 2007 a 2018; descrever os conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará; caracterizar as variantes genéticas do vírus da raiva isolados de mamíferos no estado do Ceará, 2003-2016; caracterizar as ações de vigilância da raiva em quirópteros no estado do Ceará após a implantação do programa de monitoramento de morcegos em área urbana em 2010; elaborar estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no estado do Ceará.

A coleta de dados será mediante o acesso à base de dados secundários das informações dos relatórios do programa da raiva do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET) da Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVIG), fichas dos atendimentos antirrábicos humanos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O estudo será dividido em 6 etapas. **Etapa 1: Descrição dos os casos de raiva humana no estado do Ceará, 1990 a 2016 – relato de casos.** Variáveis: ano da notificação do caso de raiva, faixa etária em anos (<1 ano, 1 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, acima de 60 anos), sexo, raça/cor, escolaridade, município de residência, zona de residência, bairro, logradouro, data da notificação, tipo de exposição ao vírus rábico, localização anatômica atingida, ferimento, tipo de ferimento, data da exposição, data dos primeiros sintomas, sinais e sintomas, ocorreu hospitalização, data da internação, tipo de tratamento de suporte, data da alta hospitalar, tipos de exames realizados, classificação final, critério de confirmação, local provável da fonte de infecção, caracterização molecular do vírus, evolução do caso, data do óbito, tem antecedentes de tratamento antirrábico, tipo de tratamento indicado, número de doses aplicadas, se houve interrupção do tratamento, motivo da interrupção, espécie de animal agressor, animal vacinado, condição do animal, se o animal foi passível de observação. **Etapa 2: Características das agressões a seres humanos por mamíferos domésticos e silvestres no estado do Ceará, 2007 a 2018.** Variáveis: agressões por mamíferos/espécie a humanos, faixa etária, sexo, local de ocorrência, sítio anatômico da



agressão, tipo de ferimento, condição do animal agressor, profilaxia antirrábica dos pacientes, tipo de tratamento indicado, interrupção do tratamento, motivo da interrupção. **Etapa 3: Conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato direto ou indireto com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará.** Será realizada nos municípios do estado do Ceará com aplicação de questionários aos agentes de endemias e agentes comunitários de saúde, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). **Etapa 4: Caracterização da raiva em morcegos no estado do Ceará, 2003 a 2016, após a implantação do programa em 2010.** Regionais/municípios do estado com implantação e sem implantação da vigilância da raiva em morcegos a partir de 2010, com e sem registros de positividade para a raiva nas referidas espécies, no período entre janeiro de 2003 a dezembro de 2016. **Etapa 5: Caracterização das variantes genéticas do vírus da raiva isolados de mamíferos no estado do Ceará, 2008-2016.** O estudo das variantes virais terá como base dados secundários referente ao ano de notificação do caso, número de animais positivos por espécie, microrregião de saúde e município de ocorrência e variante antigênica identificada. Serão analisados todos os casos de raiva animal e humano com diagnóstico confirmado laboratorialmente para raiva, e com laudo da variante antigênica e genética disponível, realizado pela USP – Universidade de São Paulo e/ou Instituto Pasteur de São Paulo, utilizando o painel com oito anticorpos monoclonais anti-nucleoproteína fornecidos pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), para tipificação antigênica das cepas de vírus rábico isoladas nas Américas. **Etapa 6: Análise da situação epidemiológica da raiva silvestre no estado do Ceará.** As informações referentes à epidemiologia da raiva em espécies silvestres terão como base as variáveis: ano de notificação, número de animais analisados, espécie animal acometida, microrregião, município de ocorrência. Os dados serão disponibilizados pelo setor de estatística do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET), através de relatórios digitais e impressos dos três laboratórios de diagnóstico laboratorial da raiva: Laboratório Central (LACEN), Unidade de Laboratório Animal (UNILAN) e Unidade de Vigilância de Zoonoses (UVZ).

O período de coleta será junho a setembro de 2019.

Fortaleza, 24 de abril 2019.

Ricristhi  
Ricristhi Gonçalves Aguiar Gomes  
Supervisora do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET)

**APÊNDICE F – CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA DA SAÚDE DO  
ESTADO DO CEARÁ**



**CARTA DE ANUÊNCIA**

Eu, Isabel Cristina Cavalcanti Carlos, Secretária Adjunta da Saúde do Estado do Ceará, autorizo a realização da pesquisa intitulada "*Dinâmica de Transmissão do Virus da Raiva, a Eficácia Operacional das Ações de Vigilância no Estado do Ceará, 1990-2018 e o Conhecimento da População sobre a Doença*", que tem como pesquisadora Naylê Francelino Holanda Duarte, sob orientação Prof. Dr. Jorg Heukelbach e coorientador Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar da Universidade Federal do Ceará.

A pesquisa será realizada na Coordenadoria de Vigilância em Saúde .

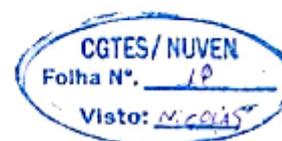
O período de coleta de dados será de janeiro a abril 2018

Fortaleza, 17 de dezembro de 2018.

Isabel Cristina Cavalcanti Carlos  
Secretária Adjunta da Saúde

Isabel Cristina Cavalcanti Carlos  
Secretária Adjunta da Saúde do Estado do Ceará

## APÊNDICE G – FIEL DEPOSITÁRIO – SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ



### AUTORIZAÇÃO FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, RICRISTHI GONÇALVES AGUIAR GOMES, Supervisora do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET), da Coordenadora de Vigilância em Saúde, fiel depositário da base de dados da Instituição Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, situada em Fortaleza- CE declaro que a pesquisadora Naylê Franceline Holanda Duarte sob a orientação do Prof. Dr. Jorg Heukelbach e a coordenação do Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar, está autorizada a realizar nesta instituição o projeto de pesquisa "***DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA***" cujo objetivo geral é caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância (1990 a 2016) e o conhecimento da população do estado do Ceará sobre a doença raiva.

A coleta de dados será realizada mediante o acesso à base de dados secundários das informações dos relatórios do programa da raiva do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET) da Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVIG), fichas dos atendimentos antirrábicos humanos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O estudo será dividido em 6 etapas. **Etapa 1: Descrição dos os casos de raiva humana no estado do Ceará, 1990 a 2016 – relato de casos.** Variáveis: ano da notificação do caso de raiva, faixa etária em anos (<1 ano, 1 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, acima de 60 anos), sexo, raça/cor, escolaridade, município de residência, zona de residência, bairro, logradouro, data da notificação, tipo de exposição ao vírus rábico, localização anatômica atingida, ferimento, tipo de ferimento, data da exposição, data dos primeiros sintomas, sinais e sintomas, ocorreu hospitalização, data da internação, tipo de tratamento de suporte, data da alta hospitalar, tipos de exames realizados, classificação final, critério de confirmação, local provável da fonte de infecção, caracterização molecular do vírus, evolução do caso, data do óbito, tem antecedentes de tratamento antirrábico, tipo de tratamento indicado, número de doses aplicadas, se houve interrupção do tratamento, motivo da interrupção, espécie de animal agressor, animal vacinado, condição do animal, se o animal foi passível de observação. **Etapa 2: Características das agressões a seres humanos por mamíferos domésticos e silvestres no estado do Ceará, 2007 a 2018.** Variáveis: agressões por mamíferos/espécie a humanos, faixa etária, sexo, local de ocorrência, sítio anatômico da agressão, tipo de ferimento, condição do animal agressor, profilaxia antirrábica dos pacientes, tipo de tratamento indicado, interrupção do tratamento, motivo da interrupção. **Etapa 3: Conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato direto ou indireto com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará.** Será realizada nos municípios do estado do Ceará com aplicação de questionários aos agentes de endemias e agentes comunitários de saúde, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). **Etapa 4: Caracterização da raiva em morcegos no estado do Ceará, 2003 a 2016, após a implantação do programa em 2010.**

Folha N°. 20  
 Visto: ALCOLAS

Regionais/municípios do estado com implantação e sem implantação da vigilância da raiva em morcegos a partir de 2010, com e sem registros de positividade para a raiva nas referidas espécies, no período entre janeiro de 2003 a dezembro de 2016. **Etapa 5: Caracterização das variantes genéticas do vírus da raiva isolados de mamíferos no estado do Ceará, 2008-2016.** O estudo das variantes virais terá como base dados secundários referente ao ano de notificação do caso, número de animais positivos por espécie, microrregião de saúde e município de ocorrência e variante antigênica identificada. Serão analisados todos os casos de raiva animal e humano com diagnóstico confirmado laboratorialmente para raiva, e com laudo da variante antigênica e genética disponível, realizado pela USP – Universidade de São Paulo e/ou Instituto Pasteur de São Paulo, utilizando o painel com oito anticorpos monoclonais anti-nucleoproteína fornecidos pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), para tipificação antigênica das cepas de vírus rábico isoladas nas Américas. **Etapa 6: Análise da situação epidemiológica da raiva silvestre no estado do Ceará.** As informações referentes à epidemiologia da raiva em espécies silvestres terão como base as variáveis: ano de notificação, número de animais analisados, espécie animal acometida, microrregião, município de ocorrência. Os dados serão disponibilizados pelo setor de estatística do Núcleo de Controle de Vetores (NUVET), através de relatórios digitais e impressos dos três laboratórios de diagnóstico laboratorial da raiva: Laboratório Central (LACEN), Unidade de Laboratório Animal (UNILAN) e Unidade de Vigilância de Zoonoses (UVZ).

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde de:

- 1) Garantia de confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
- 2) Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
- 3) Retorno dos benefícios obtidos por meio deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da ética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Fortaleza, 24 de abril de 2019.

*Ricislê Gonçalves*

(CARIMBO E ASSINATURA)

Ricislê Gonçalves de Aguiar Gomes  
 Supervisora do Núcleo de Controle de Vetores  
 NUVET/CQVIG/SESA  
 Matrícula: 49802618

## APÊNDICE H – FIEL DEPOSITÁRIO – HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI)



### Termo de Fiel Depositário

Eu, FRANCISCA LIGIETA FERNANDES COSTA

fiel depositário da base de dados documentais do Hospital São José de Doenças Infecciosas, situado na cidade de Fortaleza, estado do Ceará, declaro que a pesquisadora Naylé Francelino Holanda Duarte, portadora do documento de identidade de nº 95002203916, está autorizada a realizar nesta instituição, após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas, o projeto de pesquisa intitulado: “**DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA**”.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, de:

- 1) Garantia de confidencialidade do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
- 2) Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
- 3) Retorno dos benefícios obtidos por meio deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas - CEP/HSJ, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Francisca Ligietta Fernandes Costa

**Responsável pelo SAME**

Naylé Francelino Holanda Duarte

**Pesquisador Principal**

## APÊNDICE I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (UFC)

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA

**Pesquisador:** NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 13466719.6.0000.5054

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.357.128

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de tese que pretende caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, descrever a eficácia operacional das ações de vigilância (1990 a 2018) e descrever os conhecimentos, atitudes e práticas (CAP) da população do Estado do Ceará sobre a doença.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Geral:** Caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância no Estado do Ceará, 1990-2018 e o conhecimento da população sobre a doença.

#### **Específicos:**

1. Caracterizar os casos de raiva humana de forma sociodemográfica e clínica, no Estado do Ceará, 1990 a 2016;
2. Caracterizar a raiva animal e as agressões a seres humanos causadas por mamíferos no Estado do Ceará, 2003 a 2018;
3. Descrever os conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no Estado do Ceará;
4. Caracterizar as variantes genéticas do vírus da raiva, isolados de mamíferos no Estado do Ceará, 2003-2016;
5. Caracterizar as ações de vigilância da raiva em quirópteros no Estado do Ceará, após a implantação do programa de monitoramento de morcegos em área urbana em 2010;

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.430-275

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.357.128

6. Elaborar estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no estado do Ceará.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** mínimos, pode ocorrer perda das informações referentes a pesquisa. Na aplicação dos questionários, os participantes podem se mostrar constrangidos por não saberem responder as perguntas propostas pelo pesquisador, perda de tempo na disponibilidade de participar, desconforto, e até mesmo a invasão de privacidade por estranhos no seu ambiente familiar.

**Benefícios:** contribuir com

informações, colaborar com a pesquisa e ajudar na elaboração de estratégias para melhoria do programa de controle da raiva do Estado do Ceará.

O estudo irá colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva evitando, o surgimento de novos casos e óbitos humanos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo do tipo descritivo, com observação da variação do tempo e espaço, dividido em seis etapas, ambos com abordagens metodológicas quantitativas. A pesquisa quantitativa terá aplicação para análise dos aspectos clínico-epidemiológicos, sociodemográficos e operacionais, com uso de dados secundários. Serão utilizados dados secundários das informações dos relatórios que compõem o banco de dados do setor de estatística do Núcleo de Valores (NUVET) da Coordenadoria de Vigilância em Saúde - CVS/SESA, através de relatórios digitais e impressos dos três laboratórios de diagnóstico laboratorial da raiva: Laboratório Central (LACEN), Unidade de Laboratório Animal (UNILAN) e Unidade de Vigilância de Zoonoses do Crato (UVZ), fichas dos atendimentos antirrábicos humanos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, livros com informações dos pacientes e prontuários clínicos disponibilizados pelos hospitais de referência da raiva no estado, informações pessoais dos técnicos que acompanharam os casos estudados, laudos do Instituto Pasteur - IP e da Universidade de São Paulo – USP. Os dados para o estudo CAP serão coletados através de aplicação de um questionário estruturado (dados primários). Para a organização dos dados, cálculo dos indicadores e análises estatísticas serão utilizados os programas Tabwin 3.6 e Excel office 365 versão 2016 e apresentadas em números absolutos e relativos. A parte descritiva do estudo será realizada com auxílio do software Stata 12. Os mapas serão produzidos pelo programa Software de acesso gratuito TerraView. As análises das tendências dos indicadores serão

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-9344 E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.367.128

realizadas por meio de modelos de regressão log-linear segmentada, utilizando-se o Joinpoint Regression Program versão 4.0.4 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA), fornecido pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, com acesso gratuito (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>).

Etapa 1 – Descrição de uma série de casos de raiva humana no Estado do Ceará, 1990 a 2016.

Etapa 2 - Características da raiva animal e das agressões a seres humanos por mamíferos no Estado do Ceará, 2007 a 2018.

Etapa 3 - Conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato direto ou indireto com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no estado do Ceará.

Esta etapa será realizada com as famílias com comprovação de contato ou criação de animais silvestres em cativeiros que estejam inseridos nos cadastros dos agentes de endemias e agentes comunitários de saúde dos municípios do Estado, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016.

Serão aplicados questionários por meio de uma amostragem não probabilística do tipo intencional, em uma média de 100 residências das localidades dos municípios visitados e cadastrados pelos agentes de endemias e comunitários de saúde, com registros da presença de animais silvestres mantidos em cativeiros e ou nas áreas peri-urbanas das casas.

Serão considerados os princípios de bioética obrigatórios nos casos de investigações de cunho científico com participantes humanos e por ocasião da entrevista será apresentado aos participantes o TCLE.

Etapa 4 - Caracterização das variantes genéticas do vírus da raiva isolados de mamíferos no estado do Ceará, 2008-2016

Etapa 5 - Caracterização da raiva em morcegos no estado do Ceará, 2003 a 2016, após a implantação do programa em 2010.

Etapa 6 - Elaboração de estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no Estado do Ceará

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados adequadamente: Folha de rosto; cronograma; orçamento; declaração dos pesquisadores; anuência dos responsáveis pelos dados; declaração do responsável pela Sec de saúde; termo de fiel depositário; TCLE para etapa de entrevista.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.357.128

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1282967.pdf	10/05/2019 15:26:01		Aceito
Outros	Fiel_depositario_sesa.pdf	10/05/2019 15:24:29	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	termo_autorizacao_responsavel_sesa.pdf	10/05/2019 15:09:08	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	carta_anuenciacao_sesa.pdf	10/05/2019 15:05:29	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_nayle.pdf	10/05/2019 14:55:59	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Aceito
Cronograma	cronograma_doutorado_atualizado.pdf	10/05/2019 14:49:26	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	28/01/2019 23:09:47	NAYLE FRANCELINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	28/01/2019 23:03:41	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	16/01/2019 17:29:50	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	termo_compromisso_dados.pdf	14/01/2019 10:28:05	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	carta_apreciacao.pdf	14/01/2019 10:27:29	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_concordancia.pdf	14/01/2019 10:25:48	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	CURRICULO.pdf	13/01/2019 11:53:46	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	declaracao_parti_projeto_HSJ.pdf	11/01/2019 23:59:29	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	fiel_depositario_hsj.pdf	11/01/2019 23:57:13	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	oficio_encaminhamento_HSJ.pdf	11/01/2019 23:35:55	NAYLE FRANCELINO	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-9344 E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.357.126

Outros	Termo_compromisso_uso_dados_HSJ.pdf	11/01/2019 23:33:36	NAYLE FRANCELINO	Aceito
Outros	cartaa.pdf	11/01/2019 23:09:30	NAYLE FRANCELINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

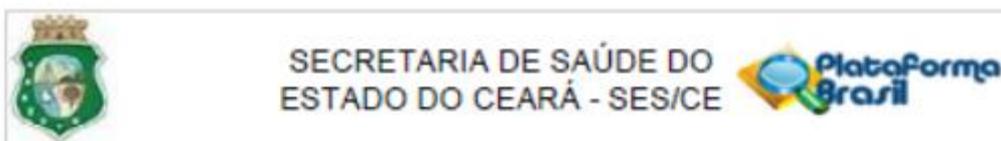
FORTALEZA, 30 de Maio de 2019

---

Assinado por:  
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br

## APÊNDICE J – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP) DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA

**Pesquisador:** NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 13466719.6.3001.5051

**Instituição Proponente:** Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - SES/CE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

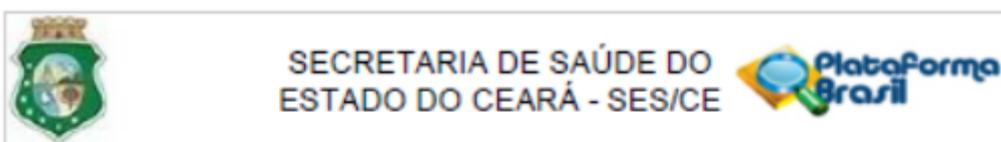
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.451.193

#### **Apresentação do Projeto:**

Projeto de pesquisa para qualificação de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. O projeto consiste de estudos do tipo descritivo, com observação da variação do tempo e espaço, dividido em seis etapas, com abordagens metodológicas quantitativas. A pesquisa quantitativa terá aplicação para análise dos aspectos clínico-epidemiológicos, sociodemográficos e operacionais, com uso de dados secundários. A raiva é causada por um vírus que afeta o sistema nervoso central de mamíferos, incluindo o homem, a transmissão da doença se dá por meio do contato com a saliva de animais domésticos e selvagens infectados através da mordedura, arranhadura e ou lambadura, o período de incubação pode variar desde dias a alguns meses. A raiva é uma das mais antigas zoonoses, amplamente distribuída nos continentes, com alto índice de letalidade para humanos e animais. Compõe o grupo das doenças negligenciadas que afeta principalmente as comunidades com maior dificuldade de acesso a saúde. O estudo terá como base os dados das fichas de notificação do SINAN, prontuários clínicos e livros hospitalares, relatórios técnicos resultantes das investigações dos casos/óbitos de raiva humana, informações pessoais através dos profissionais que acompanharam os casos e laudos laboratoriais do Instituto Pasteur e USP. A população deste estudo contemplará uma média de 50 casos de raiva humana confirmados por diagnóstico

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
 Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepesa@saude.ce.gov.br



Continuação do Parecer: 3.451.193

laboratorial ou por critério clínico epidemiológico, no período entre janeiro de 1990 a dezembro de 2016 atendidos pelos hospitais de referência do Estado. Orçamento no valor de 36.340,00 reais.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Geral:**

- Caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância no Estado do Ceará, 1990-2018 e o conhecimento da população sobre a doença.

**Objetivos Específicos:**

1. Caracterizar os casos de raiva humana de forma sociodemográfica e clínica, no Estado do Ceará, 1990 a 2016;
2. Caracterizar a raiva animal e as agressões a seres humanos causadas por mamíferos no Estado do Ceará, 2003 a 2018;
3. Descrever os conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no Estado do Ceará;
4. Caracterizar as variantes genéticas do vírus da raiva, isolados de mamíferos no Estado do Ceará, 2003-2016;
5. Caracterizar as ações de vigilância da raiva em quirópteros no Estado do Ceará, após a implantação do programa de monitoramento de morcegos em área urbana em 2010;
6. Elaborar estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no estado do Ceará.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com a pesquisadora, pode ocorrer seguinte:

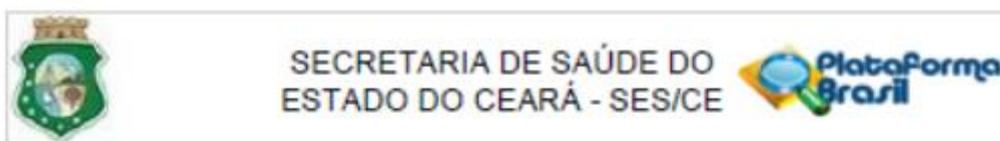
**Riscos:**

- Perda das informações referentes a pesquisa;
- Na aplicação dos questionários, os participantes podem se mostrar constrangidos por não saberem responder as perguntas propostas pelo pesquisador;
- Perca por se disponibilizar de participar da pesquisa;
- Os participantes podem sentir desconforto, e até mesmo a invasão de privacidade por estranhos no seu ambiente familiar.

**Benefícios:**

- Os participantes envolvidos no estudo não receberão nenhum ônus;

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
 Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepesa@saude.ce.gov.br



Continuação do Parecer: 3.451.100

- Sua participação será de forma voluntária, podendo assim contribuir com informações, colaborar com a pesquisa e ajudar na elaboração de estratégias para melhoria do programa de controle da raiva do Estado do Ceará.
- O estudo irá colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva evitando, o surgimento de novos casos e óbitos humanos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este estudo se justifica pela necessidade de um melhor conhecimento sobre a dinâmica da raiva no estado, a fim de gerar dados para direcionar a implementação de políticas públicas de aperfeiçoar o programa de controle e prevenção da doença no Ceará. No entanto, se faz necessário a realização de estudos sistemáticos direcionados ao ciclo silvestre da doença, visto que os dados disponíveis são escassos, reforçando a necessidade de se adquirir mais conhecimento sobre a epidemiologia da doença e subsidiar profissionais de saúde que atuam na vigilância. A realização do estudo dará suporte com informações úteis acerca da doença.

Os resultados do estudo poderão colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos considerados obrigatórios foram apresentados.

**Recomendações:**

Sem Recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Tendo atendido ao que foi solicitado, o projeto está adequado do ponto de vista ético.

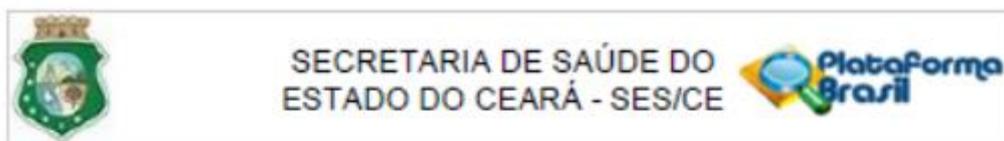
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Apresentar relatório após o término do estudo a este CEP SESA-CE.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	18/06/2019		Aceito

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
 Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepsesa@saude.ce.gov.br



Continuação do Parecer: 3.451.100

Básicas do Projeto	ETO_1368372.pdf	14:49:45		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SESA.pdf	18/06/2019 14:46:15	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Acelto
Outros	Fiel_depositario_sesa.pdf	10/05/2019 15:24:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	termo_autorizacao_responsavel_sesa.pdf	10/05/2019 15:09:08	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	carta_anuencia_sesa.pdf	10/05/2019 15:05:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_nayle.pdf	10/05/2019 14:55:59	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	28/01/2019 23:03:41	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Acelto
Outros	termo_compromisso_dados.pdf	14/01/2019 10:28:05	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	carta_apreciacao.pdf	14/01/2019 10:27:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	CURRICULO.pdf	13/01/2019 11:53:46	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	declaracao_parti_projeto_HSJ.pdf	11/01/2019 23:59:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	fiel_depositario_hsj.pdf	11/01/2019 23:57:13	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	oficio_encaminhamento_HSJ.pdf	11/01/2019 23:35:55	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	Termo_compromisso_uso_dados_HSJ.pdf	11/01/2019 23:33:36	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	cartaa.pdf	11/01/2019 23:09:30	NAYLE FRANCELINO	Acelto

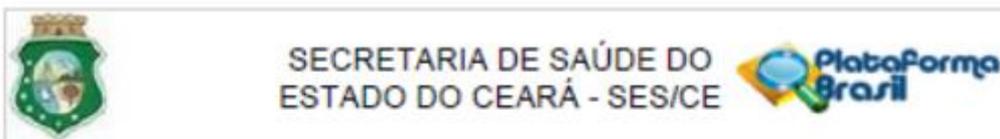
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
 Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepesa@saude.ce.gov.br



Continuação do Parecer: 3.451.193

FORTALEZA, 11 de Julho de 2019

---

Assinado por:  
PAULO EGIDIO SANTOS FEITOSA  
(Coordenador(a))

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3488-2137 E-mail: [cepsesa@saude.ce.gov.br](mailto:cepsesa@saude.ce.gov.br)

**APÊNDICE L – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E  
PESQUISA (CEP) DO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS  
INFECTOCONTAGIOSAS (HSJDI)**

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ   
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2018 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA

**Pesquisador:** NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 13466719.6.3002.5044

**Instituição Proponente:** Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.434.097

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo descritivo, com fase retrospectiva (baseado em dados secundários dos sistemas de vigilância) dos casos confirmados de raiva humana e animal com observação da variação do tempo e espaço, e prospectiva (baseada em entrevista de população exposta a animais silvestres em cativeiros), dividido em seis etapas.

1ª etapa: Casos humanos serão detectados através dos registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de pacientes atendidos nos hospitais de referência para o agravo e/ou investigados pelos serviços de vigilância das secretarias municipais e estaduais, Ceará, no período de 1990 a 2016.

2ª etapa: Análise da raiva animal e das agressões a humanos por mamíferos no Estado do Ceará serão identificados através dos registros de relatórios técnicos e laboratoriais do Núcleo de Vetores (NUVET/SESA) e no SINAN.

3ª etapa: Entrevistas com as famílias com comprovação de contato ou criação de animais silvestres em cativeiros que estejam inseridos nos cadastros dos agentes de endemias e agentes comunitários de saúde dos municípios do Estado, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016.

4ª etapa: avaliação das variante antigênica e genética do vírus da Raiva em casos humanos e animais, comprovados laboratorialmente por meio de laudos emitidos pela Universidade de São

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315  
 Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: meimeiros@hotmail.com

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE**



Continuação do Parecer: 3.434.007

Paulo e/ou Instituto Pasteur de São Paulo, centros responsáveis por essa identificação no Brasil.

5ª etapa: Caracterização da raiva em morcegos no estado do Ceará, baseado em dados secundários das informações dos relatórios do NUVET da Coordenadoria de Vigilância em Saúde - CVS/SESA

6ª etapa: Elaboração de estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no Estado do Ceará, baseado nos resultados obtidos no estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

- Objetivo Geral: Caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus da raiva, a eficácia operacional das ações de vigilância no Estado do Ceará, 1990-2018 e o conhecimento da população sobre a doença.

- Objetivos Específicos:

1. Caracterizar os casos de raiva humana de forma sociodemográfica e clínica, no Estado do Ceará, de 1990 a 2016;
2. Caracterizar a raiva animal e as agressões a seres humanos causadas por mamíferos no Estado do Ceará, de 2003 a 2018;
3. Descrever os conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas que mantêm contato com mamíferos silvestres com potencial risco de transmissão para a raiva no Estado do Ceará;
4. Caracterizar as variantes genéticas do vírus da raiva, isolados de mamíferos no Estado do Ceará, de 2003-2016;
5. Caracterizar as ações de vigilância da raiva em quirópteros no Estado do Ceará, após a implantação do programa de monitoramento de morcegos em área urbana em 2010;
6. Elaborar estratégias para subsidiar as ações de controle e vigilância da raiva animal e humana no estado do Ceará.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- Os riscos são mínimos e referem-se apenas a constrangimentos que podem ocorrer durante a entrevista dos participantes por não saberem responder as perguntas propostas pelo pesquisador. Entretanto, os pesquisadores garantem total liberdade para que os participantes se retirem da pesquisa caso seja necessário.

- Benefícios: a pesquisa irá contribuir na elaboração de estratégias para melhoria do programa de controle da raiva do Estado do Ceará.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315	CEP: 60.455-610
Bairro: Parquelândia	Município: FORTALEZA
UF: CE	E-mail: melmedeiros@hotmail.com
Telefone: (85)3452-7880	Fax: (85)3101-2319

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE**



Continuação do Parecer: 3.434.007

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- o Hospital São José será Instituição co-participante, uma vez que fornecerá aos pesquisadores dados de internamento de pacientes com raiva, por se tratar de unidade terciária de referência do Estado do Ceará, para tratamento de doenças infecciosas e parasitárias.

- Trata-se de um estudo relevante que visa colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva humana e animal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Todos os termos de apresentação obrigatória foram devidamente anexados ao protocolo da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São José se reuniu e considerou o projeto "APROVADO"

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Fiel_depositario_sesa.pdf	10/05/2019 15:24:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	termo_autorizacao_responsavel_sesa.pdf	10/05/2019 15:09:08	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	carta_anuencia_sesa.pdf	10/05/2019 15:05:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_nayle.pdf	10/05/2019 14:55:59	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	28/01/2019 23:03:41	NAYLE FRANCELINO HOLANDA DUARTE	Acelto
Outros	termo_compromisso_dados.pdf	14/01/2019 10:28:05	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	carta_apreciacao.pdf	14/01/2019 10:27:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	CURRICULO.pdf	13/01/2019 11:53:46	NAYLE FRANCELINO	Acelto

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315  
 Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: meimeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 3.434.007

Outros	declaracao_parti_projeto_HSJ.pdf	11/01/2019 23:59:29	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	fief_depositario_hsj.pdf	11/01/2019 23:57:13	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	oficio_encaminhamento_HSJ.pdf	11/01/2019 23:35:55	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	Termo_compromisso_uso_dados_HSJ.pdf	11/01/2019 23:33:36	NAYLE FRANCELINO	Acelto
Outros	cartaa.pdf	11/01/2019 23:09:30	NAYLE FRANCELINO	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 03 de Julho de 2019

---

Assinado por:  
**Melissa Soares Medeiros**  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315  
Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

## APÊNDICE M – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO – ESTUDO CAP

### QUESTIONÁRIO ESTUDO CAP

#### BLOCO 1 – INFORMAÇÕES PESSOAIS

Questionário N<sup>o</sup>.....

Nome.....

Idade: ..... Profissão:.....

Escolaridade:

( ) Analfabeto ( ) fundamental I ( ) fundamental II

( ) ensino médio ( ) ensino superior ( ) não informado.

Município.....CRES.....

Residência ( ) área rural ( ) área urbana ( ) área Peri-urbana

Número e idade dos habitantes na residência:.....

História do entrevistado:

.....

#### BLOCO 2 - CONHECIMENTO SOBRE A DOENÇA RAIVA

2.1 - Conhece a doença (raiva)? Sim ( ) Não ( ).....

2.2 – Sabe quais espécies podem ter a doença?.....

2.3 - Sabe qual a forma de transmissão?.....

.....

2.4 - Sabe quais são os sintomas?.....

.....

2.5 - Sabe como prevenir?.....

.....

2.6 - Você conhece alguma pessoa que já foi mordido ou arranhado por animais (mamíferos) nos últimos seis meses? ( ) Sim ( ) Não, Se sim,

Quem?.....quantas?.....

História da mordedura: (Como aconteceu? Houve tratamento?). .....

.....

2.7 - Você conhece alguém que teve a doença raiva?

( ) Sim ( ) Não

• Se sim, qual grau de parentesco?.....

2.8 – Conte sobre o caso de raiva que você conheceu:

.....  
 .....

2.9 - O que sabia antes do caso e o que aprendeu depois?

.....

2.10 - O que observou que foi feito pelo governo?

.....

2.11 - Sugestões do que deveria ter sido feito e o que deve ser feito ainda?

.....

### BLOCO 3 – ANIMAIS DOMESTICOS, PROFILAXIA E CONTATO

3.1 - Possui animais domésticos ( ) Sim ( ) Não

3.2. Quais animais e quantos?

( ) cão:..... ( ) gato:.....( ) equídeos:.....

( ) bovinos:..... ( ) caprinos: ..... ( ) ovinos:.....

( ) suínos.....

\*Outras espécies:

.....

3.3 - Vacina antirrábica

Animais receberam vacina antirrábica	SIM	NÃO	Data da vacinação (anual, dois anos, mais de dois anos, não sabe)	Quantidade de animais
Cão				
Gato				
Equídeos				
Bovinos				
Caprinos				
Ovinos				
Suínos				

Observações:.....

**BLOCO 4 – CONTATO COM ANIMAIS SILVESTRES**

4.1 Na sua residência aparecem animais silvestres de vida livre? Sim ( ) Não ( )

- Quais ?

.....  
 .....

4.2 - Contato de espécies silvestres com domésticas ( ) Sim ( ) Não

Se sim, quais espécies?

.....  
 .....

Local:.....

Frequência:.....

4.2- Agressão de animais silvestre por domésticos ( ) sim ( ) não

Se sim, quais espécies:.....

Local:.....

Frequência:.....

**BLOCO 5 – CRIAÇÃO DE ANIMAIS SILVESTRES**

5.1 - Você possui ou já teve algum animal silvestre?

( ) Sim ( ) Não ( ) já teve?

Quantos e quais animais?

.....

5.2- Esses animais morreram sumiram ou ficaram doentes?

.....

5.3- Houve agressão a humanos ou animais domésticos? ( ) Sim ( ) Não

Quando e como?.....

.....

**BLOCO 6 – MOTIVO DA CRIAÇÃO E PERÍODO**

6.1- Qual (is) o(s) motivo(s) da(s) escolha(s); criação?

( ) por prazer pessoal

( ) porque seus pais ou avós tem ou tinham (cultural)

( ) para ter como companhia

( ) para ter como hobby

( ) para ter como modo de combater o stress

( ) pela beleza

afeição – pena

amor pelo animal

**6.2 - Que outros interesses fazem você possuir animal (is) silvestre (s) de estimação?**

.....  
 .....

**6.3- Quanto tempo você possui o(s) animal(is) de estimação?**

.....

**6.4- Como foi adquirido o (s) seu(s) animal(is) de estimação?**

ganhou     comprou     encontrou perdido

encontrou machucado     retirou da natureza

\*História de como adquiriu:

.....  
 .....

## **BLOCO 7 – INFORMAÇÕES SOBRE O ANIMAL (IS)**

Nome (s): ..... Idade: .....

### **ASPECTOS FÍSICOS:**

7.1 - Condição Corporal

Caquético     Magro     Normal     Obeso

7.2 - Pelagem

Normal     Opaco     Alopecia

7.3 – Desidratado:  Sim     Não

7.4 – Anêmico:     Sim     Não

7.5 – Apresenta secreções nos olhos, boca, genitália ou anus

Sim     Não

7.6 – Apresenta ferimentos ou mutilações

Sim     Não

### **ASPECTOS PSICOLÓGICOS:**

7.7 - O animal aparenta estar:

Feliz     Triste     Solitário     Agressivo

7.8- O animal é humanizado? possui proximidade com qual membro da família?



## APÊNDICE N – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado pela pesquisadora Naylê Francoelino Holanda Duarte como participante da pesquisa intitulada “**DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA RAIVA, A EFICÁCIA OPERACIONAL DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ, 1990-2020 E O CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA**”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o comportamento atitudes e práticas da população do estado do Ceará em relação a criação de animais silvestres em cativeiro (presos de alguma forma), se população ou os cães e gatos da residência tem contato com estes animais silvestres considerados mantenedores e com potencial risco de transmissão do vírus da raiva. Serão abordadas questões como: o perfil sócio demográfico dos entrevistados, presença de animais domésticos nas residências, relatos de silvestres terrestres nas proximidades e/ou dentro das residências, formas de interação entre animais silvestres, domésticos e humanos e o conhecimento da população a respeito da doença raiva. O questionário é composto por cinco blocos, sendo dois formados por questões de múltipla escolha e três abertas, com uma média de 20 a 30 perguntas simples.

Ressaltamos que durante a participação na pesquisa, pode ocorrer alguns tipos de riscos aos participantes. Mas, vale ressaltar que os riscos são mínimos em comparação aos benefícios que o estudo trará.

➤ **Em relação aos riscos, pode ocorrer:**

- Na aplicação dos questionários, os participantes podem se mostrar constrangidos por não saberem responder as perguntas propostas pelo pesquisador;
- Comprometimento com o tempo durante a participação na pesquisa;
- Os participantes podem sentir desconforto, e até mesmo a invasão de privacidade no seu ambiente familiar.

➤ **Em relação aos benefícios:**

- O estudo irá colaborar e fortalecer o programa com assistência de qualidade ao paciente e no direcionamento de ações mais efetivas de controle da raiva evitando, o surgimento de novos casos e óbitos humanos.

- O entrevistado poderá levar de 15 a 20 minutos para responder ao questionário.

## 2 DIREITOS DOS PARTICIPANTES:

- A garantia de receber a resposta ou esclarecimento a qualquer pergunta ou dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.
- A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo a minha pessoa.
- A segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade.
- Receber informações atualizadas durante o estudo, ainda que este possa afetar a minha vontade do participante de continuar na pesquisa.

Endereço do responsável pela pesquisa:

**Nome:** Naylé Francelino Holanda Duarte

**Instituição:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC

**Endereço:** Avenida Conselheiro Gomes de Freitas, 5290, Sapiranga – CEP – 60833- 104  
– Fortaleza - Ceará

**Telefones para contato:** 85 - 996084308

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPEAQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPEAQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado \_\_\_\_\_, \_\_\_\_anos, RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
Nome do Responsável legal/testemunha (se aplicável)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

**Endereço:** AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
**Bairro:** PRAIA DE IRACEMA      **CEP:** 60.060-440  
**UF:** CE      **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85) 3488-2137      **E-mail:**  
ceosesa@saude.ce.gov.br

**APÊNDICE O – PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS E  
APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS DURANTE O DOUTORADO**

<b>ANO – 2016</b>	
Evento	XXVII Reunião Internacional das Raivas nas Américas
Local – Belém, PA	Período – 27 a 31/10/2016
<b>Apresentação de trabalhos</b>	
Trabalho 1	EPIZOOTIA DE RAIVA EM MORCEGOS NO MUNICÍPIO DE LIMOEIRO DO NORTE/CE, EM 2015
Trabalho 2	IMPORTÂNCIA DOS CANÍDEOS SILVESTRES NA EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA NO ESTADO DO CEARÁ, NORDESTE, BRASIL – 2003 A 2013
Trabalho 3	AValiação DA VIGILÂNCIA DA RAIVA EM QUIRÓPTEROS EM ÁREA URBANA NO ESTADO DO CEARÁ, 2003-2016
Trabalho 4	AÇÕES INTEGRADAS NO CONTROLE DA RAIVA SILVESTRE NO ESTADO DO CEARÁ/BRASIL
<b>ANO – 2018</b>	
Evento	X Congresso Brasileiro de Epidemiologia
Local – Florianópolis, SC	Período – 7 e 11/10/2017
<b>Apresentação de trabalhos</b>	
Trabalho 1	CARACTERIZAÇÃO DA RAIVA HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL, 1990 A 2016
Trabalho 2	RAIVA HUMANA TRANSMITIDA POR MORCEGO HEMATÓFAGO CEARÁ, 2016: AÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE
Evento	XXIX Conference on Rabies in the Americas (RITA)
Local – Buenos Aires, Argentina	Período – 28/10 a 1º/11/2018
<b>Apresentação de trabalhos</b>	
Trabalho 1 – oral	ASPECTS RELATED TO HUMAN RABIES ATTACKS ATTACKED BY BATS IN THE STATE OF CEARÁ/BRAZIL, 2007-2018
Trabalho 2	IMPORTANCE OF DOMESTIC DOGS (CANIS FAMILIARIS) IN THE EPIDEMIOLOGY OF ANGER IN THE STATE OF CEARÁ (2001-2016): A RETROSPECTIVE STUDY
<b>ANO – 2019</b>	
Evento	XVIII Congresso de Primatologia
Local – Teresópolis, RJ	Período – 6 a 10/11/2019
<b>Trabalho apresentado</b>	
Trabalho 1	ENTREGA VOLUNTÁRIA DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS NO ESTADO DO CEARÁ, 2010 A 2018: UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA E BEM-ESTAR COLETIVO

Evento	VII Simpósio Cearense sobre Animais Selvagens I Simpósio Nordeste de Animais Selvagens	
Local – Fortaleza, CE	Período – 19 a 22/06/2019	
<b>Trabalho apresentado sob minha orientação – premiado como melhor trabalho</b>		
Trabalho 1	EDUCAÇÃO HUMANITÁRIA SOBRE LEGISLAÇÃO AMBIENTAL, A NÃO CRIAÇÃO DE ANIMAIS SILVESTRES COMO FORMA DE PREVENÇÃO DE ZONOSSES NO CEARÁ. 2019	
Evento	IX Conferência Internacional de Medicina Veterinária do Coletivo	
Local – João Pessoa, PB	Período – 23 e 24/05/2019	
<b>Trabalho apresentado</b>		
Trabalho 1	GUARDA RESPONSÁVEL E ANIMAIS SILVESTRES - PROJETO BEAGUARAS	
<b>Trabalho apresentado sob minha orientação – premiado entre os cinco melhores</b>		
Trabalho 1	EDUCAÇÃO HUMANITÁRIA SOBRE TRÁFICO DE ANIMAIS E LEGISLAÇÃO AMBIENTAL	
<b>Trabalhos apresentado sob minha orientação</b>		
Trabalho 2	AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE BEM-ESTAR ANIMAL PARA ESCOLARES	
Trabalho 3	CONTRIBUIÇÃO DO PROJETO BEAGUARAS NA PROMOÇÃO DA SAÚDE ÚNICA	
<b>Artigo publicado – doutorado</b>		
Artigo 1	INCREASED DETECTION OF RABIES VIRUS IN BATS IN CEARÁ STATE (NORTHEAST BRAZIL) AFTER IMPLEMENTATION OF A PASSIVE SURVEILLANCE PROGRAMME. ZONOSSES AND PUBLIC HEALTH, v. X, p. zph.12670, 2019	
<b>ANO – 2020</b>		
Evento	I Congresso Norte-Nordeste de Saúde Pública ( <i>on-line</i> )	
Local – Virtual	Período – 06 a 14/06/2020	
Evento	III ESPVET – III Encontro de Saúde Pública Veterinária do Vale do São Francisco	
Local – Virtual	Período – 19/11 a 21/11/2020	
Evento	Virtual Global RITA XXXI Conference	
Local – Virtual	Período – 22/09/2020	
<b>Trabalho apresentado</b>		
Trabalho 1	FORTALECIMENTO DA VIGILÂNCIA DA RAIVA SILVESTRE POR MEIO DA EDUCAÇÃO EM SAÚDE PARA PROFISSIONAIS DE VIGILÂNCIA NA SERRA DA IBIAPABA, CEARÁ BRASIL: RELATO DE EXPERIÊNCIA	
<b>Trabalhos apresentados sob minha orientação</b>		

Trabalho 1	EDUCAÇÃO AMBIENTAL SOBRE A IMPORTÂNCIA ECOLÓGICA DOS MORCEGOS E O CONTROLE DA RAIVA NOS ESPAÇOS URBANOS, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL
Trabalho 2	CARACTERIZAÇÃO DA RAIVA NO MUNICÍPIO DE CAUCAIA, CEARÁ, BRASIL, 2000 A 2019
Trabalho 3	SAÚDE ÚNICA: AÇÕES EDUCATIVAS PREVENTIVAS DA RAIVA EM CONTEXTO LÚDICO PARA ESCOLAS
Trabalho 4	IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA E EDUCAÇÃO AMBIENTAL PARA ANIMAIS E SAÚDE COMUNITÁRIA, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL
Trabalho 5	AGRESSÃO DE SAGUIS ( <i>CALLITHRIX JACCHUS</i> ) A HUMANOS E O RISCO DE TRANSMISSÃO DE RAIVA, CEARÁ, BRASIL, 2007-2018
Trabalho 6	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA RAIVA EM MAMÍFEROS SELVAGENS, CEARÁ, BRASIL, 2003-2019
Trabalho 7	EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA EM SAGUIS ( <i>CALLITHRIX JACCHUS</i> ) NO CEARÁ, BRASIL, 2015-2019
Trabalho 8	EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO NORDESTE DO BRASIL, 2015-2020

#### **ANO – 2021**

Evento            XI Conferência Internacional de Medicina Veterinária do Coletivo

Local – Virtual

Período – 21 e 22/05/2021

#### **Trabalho apresentado**

**Trabalho 1** – PRIMEIRO CURSO NORDESTINO DE ATUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA DE CATÁSTROFES E DESASTRES (NORCADE), CEARÁ: RELATO DE EXPERIÊNCIA

#### **Trabalhos apresentados sob minha orientação**

**Trabalho 2** – CONCURSO BEAGUARAS DE FOTOGRAFIA: UMA CAMPANHA EXITOSA DE GUARDA RESPONSÁVEL EM PLENA PANDEMIA – RELATO DE EXPERIÊNCIA

**Trabalho 3** – TRABALHANDO AS CINCO LIBERDADES ATRAVÉS DE HISTÓRIAS EM QUADRINHOS: UMA FERRAMENTA DE ADAPTAÇÃO DO BEAGUARAS EM MEIO À PANDEMIA

**Trabalho 4** – LAR TEMPORÁRIO: A IMPORTÂNCIA DOS PRIMEIROS CUIDADOS A ANIMAIS NEONATOS EM SITUAÇÃO DE ABANDONO – RELATO DE CASO

**Trabalho 5** – BEAGUARAS E EDUCAÇÃO AMBIENTAL: DESAFIOS E CONQUISTAS EM TEMPOS DE PANDEMIA

**Trabalho 6** – EDUCAÇÃO AMBIENTAL PARA FAMÍLIAS COM POSSE DE MACACO-PREGO CEARÁ, BRASIL

#### **Artigos publicados doutorado**

Artigo 1	AUMENTO DA DETECÇÃO DO VÍRUS DA RAIVA EM MORCEGOS NO ESTADO DO CEARÁ (NORDESTE DO BRASIL) APÓS IMPLANTAÇÃO DE PROGRAMA DE VIGILÂNCIA PASSIVA
Artigo 2	EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL, 1970-2019
Artigo 3	ASPECTOS CLÍNICOS DA RAIVA HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL: UM PANORAMA DE 63 CASOS
Artigo 4	INTEGRAÇÃO DA VIGILÂNCIA DA RAIVA HUMANA E MEDIDAS PREVENTIVAS NO ESTADO DO CEARÁ, NORDESTE DO BRASIL
<b>Artigo submetido</b>	
Artigo 5	CONHECIMENTO, ATITUDES E PRÁTICAS EM RELAÇÃO À RAIVA E SEU CONTROLE ENTRE CRIADORES DE MAMÍFEROS SILVESTRES EM CATIVEIRO DOMICILIAR NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL

## ANEXO A – ESQUEMA PARA PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA COM VACINA DE CULTIVO CELULAR

### Esquema para profilaxia da raiva humana com vacina de cultivo celular

CONDIÇÕES DO ANIMAL AGRESSOR			
TIPO DE EXPOSIÇÃO	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto Animais silvestres* (inclusive os domesticados) Animais domésticos de interesse econômico ou de produção
<b>Contato Indireto</b>  <b>Acidentes Leves</b> • Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos e pés); digitais e palma dos pés; podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente. • Lambidura de pele com lesões superficiais.	• Lavar com água e sabão. • Não tratar.	• Lavar com água e sabão. • Não tratar.	• Lavar com água e sabão. • Não tratar.
	• Lavar com água e sabão. • Observar o animal durante 10 dias após a exposição <sup>1</sup> . • Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso. • Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 5 doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28).	• Lavar com água e sabão. • Iniciar esquema profilático com 2 (duas) doses, uma no dia 0 e outra no dia 3. • Observar o animal durante 10 dias após a exposição <sup>1</sup> . • Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso. • Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.	• Lavar com água e sabão. • Iniciar imediatamente o esquema profilático com 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.
<b>Acidentes Graves</b> • Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mãos, pés e digitais e/ou palma do pé. • Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo. • Lambidura de mucosas. • Lambidura de pele onde já existe lesão grave. • Ferimento profundo causado por unha de animal.	• Lavar com água e sabão. • Observar o animal durante 10 dias após exposição <sup>1</sup> . • Iniciar esquema profilático com duas doses uma no dia 0 e outra no dia 3. • Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso. • Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema profilático, administrando o soro <sup>2</sup> e completando o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.	• Lavar com água e sabão. • Iniciar o esquema profilático com soro <sup>2</sup> e 5 doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28. • Observar o animal durante 10 dias após a exposição. • Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso.	• Lavar com água e sabão. • Iniciar imediatamente o esquema profilático com soro <sup>2</sup> e 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.

1. É necessário orientar o paciente para que ele notifique imediatamente a Unidade de Saúde ou o animal morto, desaparecido ou se tornar raivoso, uma vez que podem ser necessárias novas intervenções de forma rápida, como a aplicação do soro ou o prosseguimento do esquema de vacinação.

2. É preciso avaliar, sempre, os hábitos do cão e gato e os cuidados necessários. Podem ser dispensados do esquema profilático as pessoas agredidas pelo cão ou gato que, com certeza, não tem risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivem dentro do ambiente (exclusivamente), não tenham contato com outros animais desconhecidos; que tenham saem à rua acompanhados dos seus donos e que não circulem em áreas com a presença de morcegos. Em caso de

4. No caso em que se desconheça a necessidade de uso do soro profilático, ou quando não há soro disponível no momento, aplicar a dose recomendada de soro no máximo em 7 a 07 dias após a aplicação da 1ª dose de vacina de cultivo celular, após esse prazo, o soro não é mais necessário.

5. Nas agressões por morcegos ou qualquer outro mamífero silvestre deve-se indicar a soro-vacinação independentemente da gravidade da lesão, ou indicar conduta de reexposição.



**SUS**  
Ministério da Saúde

disque notifica: 0800.644.6645  
e-notifica: [notifica@saude.gov.br](mailto:notifica@saude.gov.br)

[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

## ANEXO B – FICHA DE INVESTIGAÇÃO – RAIVA HUMANA – SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		<b>SINAN</b> SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº	
		FICHA DE INVESTIGAÇÃO		<b>RAIVA HUMANA</b>	
<b>CASO SUSPEITO:</b> Todo paciente com quadro clínico sugestivo de encefalite rábica, com antecedentes ou não de exposição à infecção pelo vírus rábico.					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual			
	2	Agravado/doença <b>RAIVA HUMANA</b>		3	
	4	5	6	7	
	8	9			
Notificação Individual	10	11	12	13	
	14				
	15	16			
	17	18	19	20	
Dados de Residência	21	22		23	
	24	25		26	
	27	28		29	
	30	31		32	
	<b>Dados Complementares do Caso</b>				
	Antecedentes Epidemiológicos	33	34		35
36		37		38	
39		40		41	
42		43		44	
45		46		47	
48		49		50	

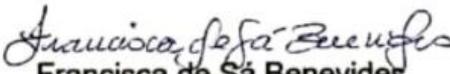
Raiva Humana Sinan NET SVS 08/06/2006



**ANEXO C – DECLARAÇÃO DE REVISÃO GRAMATICAL E ESTILOÍSTICA****DECLARAÇÃO**

Declaro, para os devidos fins, que a tese intitulada *Raiva no estado do Ceará: caracterização epidemiológica, ações de vigilância e o conhecimento da população sobre a doença (1970-2020)*, de autoria de Naylê Francelino Holanda Duarte, foi submetida à revisão gramatical e estilística em conformidade com o padrão estabelecido pela língua portuguesa.

Fortaleza, 18 de janeiro de 2022

  
Francisca de Sá Benevides  
Graduada em Letras  
Especialista em Revisão de Texto