



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JULIANA ARENA GALHARDO

**VIGILÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA RAIVA
EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

JULIANA ARENA GALHARDO

**VIGILÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA RAIVA
EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência Animal - área de concentração em Ciência Animal - da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Profa.Dra. Alice Fernandes
~~Alfieri~~

Londrina
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Galhardo, Juliana Arena.

VIGILÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA RAIVA EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL / Juliana Arena Galhardo. - Londrina, 2016.

74 f. : il.

Orientador: Alice Fernandes Alfieri.

Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2016.

Inclui bibliografia.

1. AgV1 - Tese. 2. Cães - Tese. 3. Bovinos - Tese. 4. Epidemiologia - Tese. I. Alfieri, Alice Fernandes. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

JULIANA ARENA GALHARDO

VIGILÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA RAIVA EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência Animal - área de concentração em Ciência Animal - da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Alice Fernandes Alfieri
- DMVP/CCA/UEL

Prof. Dr. Italmir Teodorico Navarro
- DMVP/CCA/UEL

Prof. Dr. Selwyn Arlington Headley
- DMVP/CCA/UEL

Prof. Dr. Carlos Alberto do Nascimento Ramos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul –
FAMEZ/UFMS

Prof. Dr. Ricardo Antônio Amaral de Lemos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul –
FAMEZ/UFMS

Londrina, 03 de outubro de 2016.

O presente trabalho foi realizado nos Laboratórios de Biologia Molecular e de Epidemiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito a obtenção do título de Doutor em Ciência Animal pelo Programa de Pós Graduação em Ciência Animal - área de concentração em Ciência Animal - da Universidade Estadual de Londrina, sob orientação da Profa. Dra. Alice Fernandes Alfieri.

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos de fontes próprias da Autora, sem apoio de agência de fomento.

Este trabalho é dedicado ao Sr. Flávio Moraes de Oliveira (*in memoriam*), o paciente que sucumbiu ao vírus da raiva em Mato Grosso do Sul, Brasil, em pleno século XXI.

AGRADECIMENTOS

Foram tantos os projetos que só um agradecimento é pouco.

Devo esta grande realização a muitas pessoas. Desde os idos e ocorridos de 2011, que motivaram este Doutorado, muitas pessoas participaram desse processo de alguma maneira. Grandes mulheres e homens que apoiaram, participaram, opinaram, preocuparam, revoltaram, riram e choraram junto comigo. Algumas pessoas passaram brevemente, outras permaneceram, mas são pessoas de vários nichos e lugares a quem agradeço de todo o coração.

Aos Professores da minha amada UEL que me acolheram de volta e, por algum motivo, acreditaram que valia a pena insistir na Galhardo.

Aos Professores Carlos Ramos e Ricardo Lemos da UFMS, por toda a técnica, insistência e paciência.

Agradeço muito à toda a equipe de profissionais e amigos da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul, a IAGRO, pela real e concreta PARCERIA. Doutores Fábio Shiroma de Araújo, Daniela Ahad, Lilian Borges, Rita Paes, Aparecida Neto... Não tenho palavras para expressar o quão grata sou por ter conhecido vocês.

À Dra. Gislaine Brandão da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, por dividir toda sua experiência e excelência.

Ao Dr. Maurício Pompílio e Dra. Angelita Druzian do Hospital Universitário, que em meio ao caos da raiva humana se tornaram grandes parceiros e amigos.

Aos Doutores Antônio Paranhos e Sidney Goveia, parceiros e amigos de “mapinhas bobinhos” para todas as horas.

Às minhas meninas da Residência em Zoonoses e Saúde Pública: Vitória, Natália, Gabriela, Marina, Cristiane. Agradecimento especial à Vitória que começou toda essa “raiva” antes mesmo de ser “resistente”. Como amo vocês, meninas!

À equipe de elite londrinense, indefectível e permanente há tempos, minha família de fé, meus salvadores! Família Buck - Letícia, Elder, meu afilhado

Pedro e Heloisa; Família Tamanini - Ronaldo, Greisy e Thaís. Estas pessoas já estavam, continuam e sempre estarão em meu coração para todo o sempre. Não há palavras no mundo para definir ou descrever o que estas pessoas representam em minha vida, o quanto me ajuda(ra)m e me suporta(ra)m, o quão grata sou por tudo que fazem e fizeram. Mesmo que eu nunca vá aos batizados e não telefone, amo muito vocês e isso é incondicional.

Aos meus amigos e companheiros de UFMS pelo apoio moral, laboral e intelectual em todas as horas. Thyara e Gê, Tessie, Breno... ainda bem que Campo Grande trouxe vocês! Achei que ia morrer neste lugar!

Agradeço ao Guga e ao Hades, meus “filhos” fiéis, que tanto me acompanharam nessas viagens da vida e agora riem do céu dos cachorros. Morro de saudades.

À minha mãe, que é ótima, guerreira e companheira. Minha grande incentivadora e encorajadora. Obrigada, mãe! Pode chorar!

À minha família de sangue e de tudo, Eliane, Du, Paula e Nato, Bru, Ana e Caio. César também.

Aos meus pais e mães que olham por mim de onde estiverem, Jaime, Neusa e Celso, vô Santhiago e vó Ignêz, vó Anita. Muitas saudades de vocês.

À Luisa e Dra. Silmara, que tentam garantir minha sanidade mental e às vezes conseguem.

Agradeço ainda aos Beatles, à Adele e, especialmente, aos Rolling Stones, System of a Down e AC/DC, que foram fundamentais e inspiradores nessas horas de estrada e nas horas de desestresse.

“...Let me tell you something you already know. The world ain't all sunshine and rainbows. It's a very mean and nasty place and I don't care how tough you are it will beat you to your knees and keep you there permanently if you let it. You, me, or nobody is gonna hit as hard as life. But it ain't about how hard you hit. It's about how hard you can get hit and keep moving forward. How much you can take and keep moving forward. That's how winning is done!”

Rocky Balboa, 2006

GALHARDO, Juliana Arena. **Vigilância e epidemiologia molecular da raiva em Mato Grosso do Sul, Brasil**. 2016. 74~ Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar as medidas adotadas pelo serviço de vigilância da raiva no estado de Mato Grosso do Sul. Para o primeiro artigo foi realizada a análise descritiva e espacial dos focos de raiva dos herbívoros de 2003 a 2013. Para o segundo artigo procedeu-se à análise descritiva e molecular da epizootia de raiva canina pela variante antigênica 1 (AgV1) ocorrida em 2015, na região transfronteiriça Corumbá-Puerto Suárez, entre os municípios de Corumbá e Ladário no estado de Mato Grosso do Sul (Brasil) e Puerto Quijarro e Puerto Suárez na Província de German Busch, departamento de Santa Cruz (Bolívia). Constatou-se que a raiva bovina continua endêmica no estado, com maior número de notificações em áreas próximas às formações montanhosas do estado. De 2003 a 2013 foram notificados 214 focos de raiva bovina, sendo 1.914 casos distribuídos por todas as 11 regionais, com incidências por regional variando de 1,05 a 16,96/milhão de bovinos. Foram geolocalizados 307 abrigos habitados por *D. rotundus*, sendo 57,3% artificiais localizados primordialmente na região do Planalto e 42,7% naturais, distribuídos principalmente nas proximidades das Serras e demais formações montanhosas do estado. Foi observada elevada relação casos/foco, variando de 3,3 a 30,8. Quatro das 11 regionais registraram menos de um abrigo por foco no período, duas registraram 1,1 abrigo por foco e uma registrou 1,3. A média do estado foi de 1,4. Os resultados evidenciam e que é necessária a intensificação das ações de educação em saúde e vigilância ativa da raiva em todas as regionais do estado. A raiva canina pela AgV1 foi primeiramente reconhecida no Brasil em 2006 e até 2014 eram 14 casos caninos confirmados laboratorialmente. Em 2015 foram diagnosticados 70 casos caninos sendo 58 (82,9%) de Corumbá e 12 (17,1%) de Ladário, com pico de incidência em abril, e não houve registro de casos em felinos. Dos animais submetidos ao diagnóstico de raiva, a maioria era do sexo masculino, com idade até cinco anos, sem raça definida e domiciliados. Cinco amostras foram encaminhadas à análise molecular (RT-PCR e sequenciamento) e apresentaram homologia de 99,3% a 99,6% entre si. Estas foram submetidas à comparação com amostras disponíveis no GenBank e se apresentaram geneticamente relacionadas com amostras caninas (AgV1) oriundas do Peru, Bolívia e Argentina, sugerindo relação filogeográfica. As falhas da vigilância e de gestão pública nos anos anteriores a 2015 podem ter contribuído para o desencadeamento da epizootia de raiva canina em 2015 e medidas integradas de controle devem ser tomadas para evitar a propagação da AgV1 para outras regiões do Brasil.

Palavras-chave: AgV1. Cães. Bovinos. Epidemiologia.

GALHARDO, Juliana Arena. **Rabies surveillance and molecular epidemiology in Mato Grosso do Sul state, Brazil.** 2016. 74p. Thesis (Doctorate in Animal Science) – State University of Londrina, Londrina, 2016.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the rabies surveillance service in the state of Mato Grosso do Sul. For the first article it was conducted a descriptive and spatial analysis of cattle rabies outbreaks from 2003 to 2013. For the second, it was proceeded to the descriptive and molecular analysis of the canine rabies epizootics by antigenic variant 1 (AgV1) occurred in 2015, in the border region of Corumbá-Puerto Suárez, between the municipalities of Corumbá and Ladário in the state of Mato Grosso do Sul (Brazil) and Puerto Quijarro and Puerto Suárez in the German Busch Province, department of Santa Cruz (Bolivia). It was found that bovine rabies is still endemic in the state, with the largest number of notifications in areas close to the mountainous formations. De 2003 a 2013 foram notificados 214 focos de raiva bovina, sendo 1.914 casos distribuídos por todas as 11 regionais, com incidências por regional variando de 1,05 a 16,96/milhão de bovinos. From 2003 to 2013 it was reported 214 outbreaks of bovine rabies, and incidences per regional ranged from 1.05 to 16.96 / million cattle. There were 307 geolocated *D. rotundus* inhabited shelters, including 57.3% artificial, located primarily in the Planalto region, and 42.7% natural, mainly distributed in the vicinity of mountain formations of the state. It was observed high cases / focus ratio, ranging from 3.3 to 30.8. Four of the 11 regional registered less than one shelter by focus in the period, two registered 1.1 shelter per focus and one, 1.3. The state average was 1.4 shelter/focus. It is required the intensification of health education actions and active surveillance of rabies in all regional of the. Canine rabies by AgV1 was first recognized in Brazil in 2006 and until 2014 there were 14 laboratory confirmed canine rabies cases. In 2015 they were diagnosed 70 canine cases, 58 (82.9%) from Corumbá and 12 (17.1%) from Ladário, with peak of incidence in April, and there was no record of rabid cats. Most of the animals submitted to rabies diagnosis aged up to five years, were male, mixed breed and domiciled. Five samples were sent for molecular analysis (RT-PCR and sequencing), and showed homology of 99,3% to 99.6% among each other. These samples were submitted for comparison with samples available in GenBank and showed genetically related to canine samples (AgV1) originating from Peru, Bolivia and Argentina, suggesting phylogeographical relationship. The failures of surveillance and public management in the years prior to 2015 contributed to the canine rabies epizootic in 2015 and integrated control measures should be taken to prevent the spread of AgV1 to other regions of Brazil.

Key words: AgV1. Dog. Cattle. Epidemiology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcM	Anticorpo monoclonal
AgV1	Variante antigênica 1
AgV2	Variante antigênica 2
AgV3	Variante antigênica 3
CDC	Centro de Controle de Doenças (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CVS	<i>Challenge Virus Standard</i>
IAGRO	Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFD	Imunofluorescência indireta
L	Leste
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LADDAN	Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
N°	Número
N	Norte
NE	Nordeste
O	Oeste
OPS	Organização Pan-Americana de Saúde
PB	Prova biológica
PCR	Reação em cadeia pela polimerase
PNCRH	Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros
PV	<i>Pasteur Virus</i>
RABV	Lyssavirus da Raiva (<i>Rabies lyssavirus</i>)
RNA	Ácido ribonucleico
SE	Sudeste
SIS Fronteiras	Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SO	Sudoeste
SUS	Sistema Único de Saúde
SVO	Serviço Veterinário Oficial
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UTM	Universal transversa de Mercator
UVZ	Unidade de Vigilância de Zoonoses
WHO	Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	14
1.1	VÍRUS DA RAIVA.....	14
1.2	VIGILÂNCIA DA RAIVA NO BRASIL	17
1.2.1	Vigilância da Raiva em Saúde Pública.....	18
1.2.2	Vigilância da Raiva em Saúde Animal.....	22
1.2.3	Vigilância Laboratorial da Raiva	24
1.3	CONTEXTO POLÍTICO DO CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA MATO Grosso do SUL- BOLÍVIA	25
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVO GERAL.....	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
3	ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS FOCOS DA RAIVA 8 CG'HERBÍVOROS OCORRIDOS EM MATO GROSSO DO SUL BCG'5 BCGDE 2003 A 2013	31
3.1	RESUMO.....	31
3.2	ABSTRACT	32
3.3	INTRODUÇÃO	33
3.4	MATERIAL E MÉTODOS	34
3.5	RESULTADOS.....	37
3.6	DISCUSSÃO	42
3.7	CONCLUSÕES	45
3.8	AGRADECIMENTOS.....	45
3.9	REFERÊNCIAS.....	45
4	ANÁLISE DESCRITIVA E MOLECULAR DO SURTO DE RAIVA CANINA NA REGIÃO URBANA DAS CIDADES DE CORUMBÁ E LADÁRIO, MATO GROSSO DO SUL, BRASIL, EM 2015	49
4.1	RESUMO.....	49
4.2	ABSTRACT	50
4.3	INTRODUÇÃO	51

4.4	MATERIAL E MÉTODOS	52
4.4.1	Caracterização do Local.....	52
4.4.2	Análise Descritiva do Surto de Raiva Canina.....	54
4.4.3	Análise Molecular do Vírus da Raiva.....	54
4.5	RESULTADOS.....	56
4.6	DISCUSSÃO	69
4.7	CONCLUSÕES	63
4.8	AGRADECIMENTOS.....	63
4.8	REFERÊNCIAS.....	63
	 CONSIDERAÇÕES FINAIS	 67
	 REFERÊNCIAS.....	 68
	 APÊNDICE A	 73

1 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

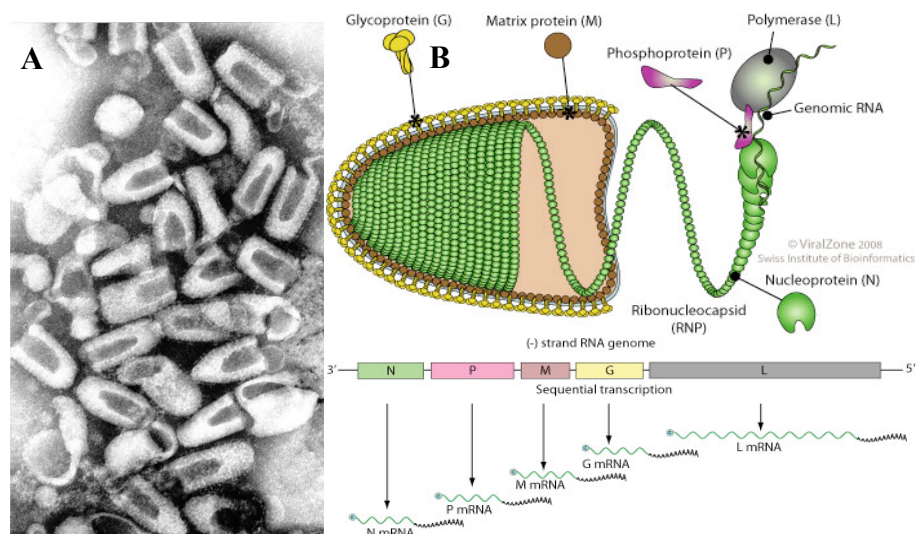
1.1 VÍRUS DA RAIVA

Raiva é uma encefalomielite viral, zoonótica, que acomete mamíferos de sangue quente de diferentes espécies e apresenta letalidade de 100%. O vírus pertence à Ordem *Mononegvirales*, Família *Rhabdoviridae* e Gênero *Lyssavirus* (ICTV, 2016; KING et al., 2011).

Apresenta genoma RNA fita simples de polaridade negativa em disposição helicoidal, é envelopado e apresenta forma de projétil (Figura 1). O genoma é envolto pela nucleoproteína (N), a fosfoproteína (P) e a RNA-polimerase (L), formando a ribonucleoproteína, que é associada à proteína de matriz (M). No envelope está inserida a glicoproteína (G) (KING et al., 2011).

Até o momento já foram identificadas molecularmente 14 espécies de *Lyssavirus* (QUADRO 1) entretanto apenas a espécie *Rabies lyssavirus* - Vírus da Raiva (RABV) - foi identificada nas Américas (ICTV, 2016).

FIGURA 1. Vírus da Raiva (RABV). (A) Micrografia do RABV purificado a partir de cultivo celular infectado. Coloração negativa. Ampliação aprox. 70.000x. (B) Figura esquemática da estrutura do RABV.



Fonte: (A) University of Texas Medical Branch -Virus Images / Foundations of Virology, Murphy, 2016 <<http://www.utmb.edu/virusimages/>>. (B) Swiss Institute of Bioinformatics - Viral Zone <http://viralzone.expasy.org/all_by_species/2.html>

QUADRO 1. Classificação molecular das espécies de vírus pertencentes ao gênero *Lyssavirus* (ICTV, 2016) e respectivas siglas, distribuição geográfica e hospedeiros.

Espécie	Sigla	Distribuição	Hospedeiros
<i>Rabies lyssavirus</i>	RABV	Mundial	Carnívoros; morcegos (Américas)
<i>Duvenhage lyssavirus</i>	DUVV	África	Morcegos insetívoros
<i>Lagos bat lyssavirus</i>	LBVV	África	Morcegos frugívoros <i>Megachiroptera</i>
<i>Ikoma lyssavirus</i>	IKOV	África	? Civeta africana <i>Civettictis civetta</i>
<i>Mokola lyssavirus</i>	MOKV	África subsaariana	? mamíferos terrestres
<i>Shimoni bat lyssavirus</i>	SHIBV	Leste africano	Morcegos insetívoros <i>Hipposideros commersoni</i>
<i>European bat 1 lyssavirus</i>	EBLV-1	Europa	Morcegos insetívoros <i>Eptesicus serotinus</i>
<i>European bat 2 lyssavirus</i>	EBLV-2	Europa	Morcegos insetívoros <i>Myotis daubentonii</i> , <i>M. dasycneme</i>
<i>Bokeloh bat lyssavirus</i>	BBLV	Europa	Morcegos insetívoros <i>Myotis nattereri</i>
<i>Aravan lyssavirus</i>	ARAV	Ásia central	Morcegos insetívoros <i>Myotis blythi</i>
<i>Khujand lyssavirus</i>	KHUV	Ásia central	Morcegos insetívoros <i>Myotis stacinus</i>
<i>Irkut lyssavirus</i>	IRKV	Leste da Sibéria	Morcegos insetívoros <i>Murina leucogaster</i>
<i>West Caucasian bat lyssavirus</i>	WCBV	Região do cáucaso	Morcegos insetívoros <i>Miniopterus schreibersi</i>
<i>Australian bat lyssavirus</i>	ABLV	Austrália	Morcegos frugívoros/insetívoros <i>Megachiroptera</i> e <i>Microchiroptera</i>

Fonte: adaptado de ICTV, 2016; WHO, 2016 e BANYARD et al., 2014.

Os ciclos de transmissão da raiva estão intimamente relacionados aos hábitos de vida dos reservatórios naturais, porém qualquer ciclo pode incluir acidentalmente o ser humano. A transmissão normalmente se dá pela inoculação do vírus através de mordedura contendo saliva infectada (ACHA e SZYFRES, 2003).

O ciclo aéreo envolve a veiculação dos vírus por morcegos e o ciclo terrestre se refere à transmissão através de mamíferos domésticos ou selvagens não alados. O ciclo rural ocorre no Brasil relacionado à raiva dos herbívoros e dos suínos, geralmente espoliados por morcegos hematófagos. No ciclo urbano ocorre a transmissão do vírus por cães e gatos e também por morcegos não-hematófagos. O ciclo silvestre terrestre abrange a transmissão entre mamíferos selvagens como macacos saguis, cachorros-do-mato e raposas, entre outros. Na região Nordeste do Brasil, onde a raiva humana é mais incidente, as pessoas são principalmente

acometidas por mordeduras de cão doméstico e saguis ou espoliação de morcegos hematófagos (ROCHA et al., 2015; KING et al., 2011; WADA et al., 2011; ACHA e SZYFRES, 2003; BRASIL, 2002; SCHNEIDER et al., 1996).

A pedido da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* - WHO), a partir da década de 1980 os centros colaboradores da WHO passaram a produzir painéis de anticorpos monoclonais (AcM) para os *Lyssavirus*, no intuito de determinar as variantes antigênicas dos isolados como ferramenta de compreensão da epidemiologia da doença. Diversos painéis foram criados e para a América Latina foram selecionados oito AcM para a identificação das principais variantes antigênicas. A utilização dessa bateria de AcM permitiu a classificação de 12 variantes antigênicas, sendo 11 referentes a isolados de campo e uma de cepa de laboratório. Este painel está disponível no Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) para os países-membros da Organização Pan-Americana de Saúde (WHO, 2013; OPS, 2000; MATTOS e MATTOS, 1998; OPS, 1998; DIAZ et al., 1994).

Cada variante corresponde à adaptação do vírus a um reservatório natural (QUADRO 2), sendo a variante 1 de mangusto e de cão doméstico, variante 2 de cão doméstico, variante 3 de morcego hematófago *Desmodus rotundus*, variante 4 de morcego insetívoro *Tadarida brasiliensis*, variante 5 de *D. rotundus* da Venezuela, variante 6 de morcego insetívoro *Lasiurus cinereus*, variante 7 de raposa do Arizona, variante 8 de cangambá do centro e sul dos Estados Unidos, variante 9 de *T. brasiliensis* do México, variante 10 de cangambá da baixa Califórnia e México, variante 11 de *D. rotundus* do México e variante 12 das estirpes laboratoriais (*Challenge Virus Standard*, *Pasteur Virus*, *Street-Alabama-Dufferrin* e *Evelyn-Rockitinicki-Abelseth*). No Brasil ocorrem as variantes 1 a 4 e 6 (BRASIL, 2016a; MATTOS e MATTOS, 1998; DIAZ et al., 1994).

QUADRO 2. Variantes antigênicas (AgV) das Américas classificadas pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos e os respectivos reservatórios animais.

Variante antigênica	Hospedeiro
AgV1	Mangusto (<i>Herpestes</i> sp.) e cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>)
AgV2	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>)

Variante antigênica	Hospedeiro
AgV3	Morcego hematófago (<i>Desmodus rotundus</i>)
AgV4	Morcego insetívoro (<i>Tadarida brasiliensis</i>)
AgV5	<i>D. rotundus</i> da Venezuela
AgV6	Morcego insetívoro (<i>Lasiurus cinereus</i>)
AgV7	Raposa do Arizona (<i>Vulpes</i> sp.)
AgV8	Cangambá (<i>Mephitis</i> sp.) do centro e sul dos Estados Unidos
AgV9	<i>T. brasiliensis</i> do México
AgV10	Cangambá (<i>Mephitis</i> sp.) da baixa Califórnia e México
AgV11	<i>D. rotundus</i> do México
AgV12	Estirpes laboratoriais - <i>Challenge Virus Standard</i> (CVS); <i>Pasteur Virus</i> (PV); <i>Street-Alabama-Dufferrin</i> (SAD); <i>Evelyn-Rockitinicki-Abelseth</i> (ERA)

Fonte: adaptado de MATTOS e MATTOS, 1998; DIAZ et al., 1994.

1.2 VIGILÂNCIA DA RAIVA NO BRASIL

As políticas de vigilância e controle de doenças são elaboradas principalmente com base na preservação da saúde relacionada a agravos de ocorrência local ou de interesse internacional e na epidemiologia da doença, incluindo aspectos da cadeia de transmissão e características do agente etiológico e dos reservatórios. Conforme a Portaria nº 1.378 de 2013 do Ministério da Saúde, a vigilância em saúde é “um processo contínuo e sistemático de coleta, consolidação, disseminação de dados sobre eventos relacionados à saúde, visando o planejamento e a implementação de medidas de saúde pública para a proteção da saúde da população, a prevenção e controle de riscos, agravos e doenças, bem como para a promoção da saúde” (BRASIL, 2013a).

O Brasil, como país-membro da Organização Mundial da Saúde e da Organização Mundial de Saúde Animal, tem instituído políticas de saúde que atendam às exigências internacionais e as ações de vigilância da raiva no Brasil são

normatizadas em nível federal pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

De modo geral, ações voltadas à proteção do ser humano ou que compreendem a transmissão da raiva por cães e gatos com ou sem envolvimento de humanos, são regulamentadas pelo Ministério da Saúde e ajustadas e aplicadas no modelo descentralizado do Sistema Único de Saúde (SUS), em que os estados e municípios executam as ações (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2016b; BRASIL, 2014, BRASIL, 2011a). Para as ações em área rural e que compreendem a raiva de animais de produção, com o envolvimento de morcegos hematófagos, são seguidas as normas do MAPA e as normas estaduais complementares (BRASIL, 2009).

1.2.1 Vigilância da Raiva em Saúde Pública

Em todo o mundo em torno de 60.000 pessoas vão a óbito anualmente devido à raiva, principalmente a raiva transmitida por cães na Ásia e África em crianças menores de 15 anos (FAHRION et al., 2016; WHO, 2015). Desde o início do Programa de Eliminação da Raiva pela OPS, América Latina e Caribe tiveram uma redução de aproximadamente 95% no número de casos de raiva humana – de 355 casos em 1983 para menos de 10 em 2012 – e redução de 98% em casos caninos – de 25.000 em 1980 para 400 em 2010 (FAHRION et al., 2016; WHO, 2015; OPS, 2013; WHO, 2013).

A política do Ministério da Saúde sustenta a visão antropocêntrica da doença e compreende principalmente ações de imunoprofilaxia e vigilância da raiva em cães e gatos, profilaxia da raiva humana em casos de exposição e vigilância passiva de quirópteros em áreas urbanas (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2014; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b). Desde a década de 1950 diversos municípios brasileiros iniciaram atividades para o controle da raiva humana, que incluíam a vacinação de animais, o bloqueio de focos e a captura animais não domiciliados (BRASIL, 2014; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b).

A partir de 1973, com a implementação do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva Humana, houve a intensificação das campanhas de vacinação e a raiva canina pela AgV2 foi controlada na maior parte do país, e cada vez menos implicada em surtos caninos e humanos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b).

Ainda assim, conforme dados do Ministério da Saúde, a AgV2 persiste principalmente na região Nordeste do Brasil, sendo identificada em surtos ocorridos nos estados do Maranhão, Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco e Sergipe entre os anos de 2012 e 2015. O estado do Maranhão apresenta a pior situação em relação à raiva transmitida por cães, concentrando 45% (14/31) dos casos de raiva humana no Brasil entre 2006 e 2015 e um total de 113 cães e gatos positivos para a AgV2 entre 2012 e 2015 (BRASIL, 2015).

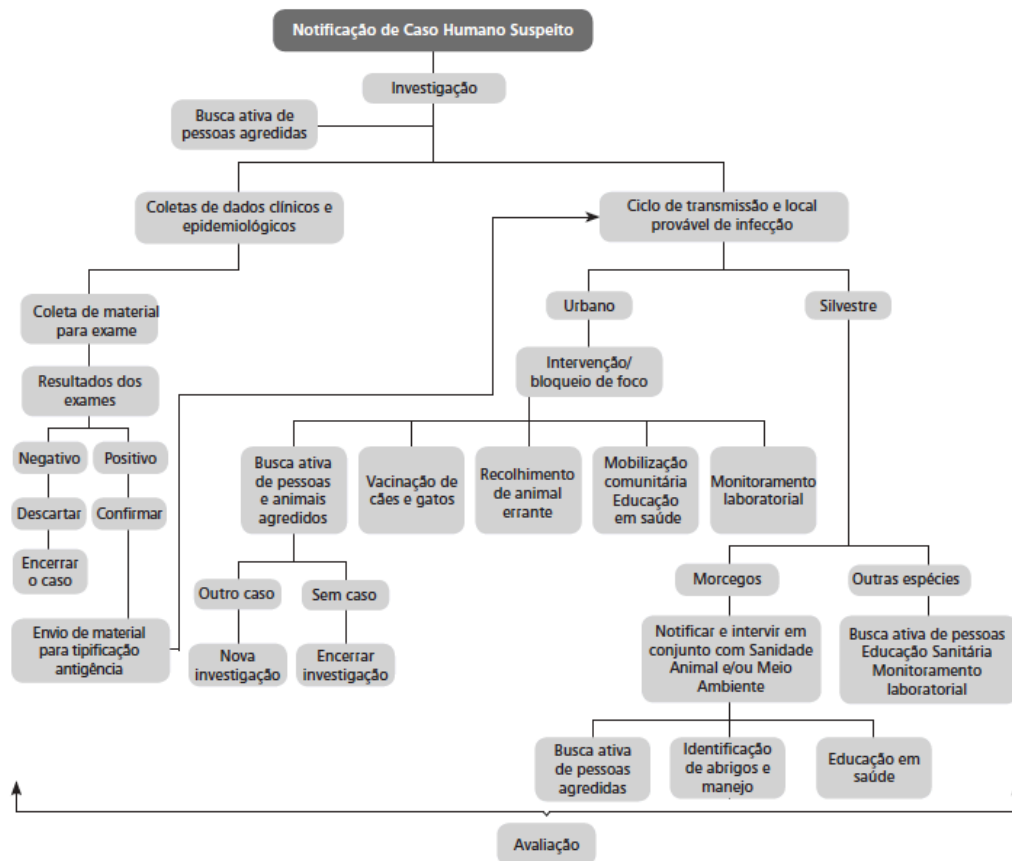
Mesmo com a redução de casos em animais de companhia, diversos municípios brasileiros ainda realizam a vacinação antirrábica sistemática anual de cães e gatos, sobretudo em locais onde há risco de circulação viral ou onde a vigilância não é satisfatória. As vacinas são distribuídas pelo Ministério da Saúde conforme a demanda prevista pelos estados e municípios e, mesmo que o município adote a vacinação sistemática, em casos de foco urbano (raiva em cão ou gato) é preconizada a realização da vacinação perifocal de bloqueio (BRASIL, 2014). Em Mato Grosso do Sul, por exemplo, todos os 79 municípios realizam a vacinação anual e no estado do Paraná as campanhas de vacinação de cães e gatos são direcionadas a municípios com fronteiras internacionais e anualmente é realizada a avaliação de risco para a determinação dos municípios onde haverá a vacinação.

Enquanto a raiva canina pela AgV2 está controlada no Brasil, em 2006 foi confirmada a introdução da AgV1 na região transfronteiriça Corumbá-Puerto Suárez, entre os municípios de Corumbá e Ladário no estado de Mato Grosso do Sul (Brasil) e Puerto Quijarro, Puerto Suárez na Província de German Busch, departamento de Santa Cruz (Bolívia). Esta semiconurbação ocorre em fronteira seca, favorecendo o livre trânsito de pessoas e animais, e desde então no Brasil foram registrados 14 cães infectados com AgV1 entre 2006 e 2014. Em Corumbá e Ladário em 2015 foi registrada a grande epizootia com 70 casos caninos e um óbito humano (SILVA et al., 2015; WADA et al., 2011; BRANDÃO, 2010). Há mais de 20 anos o estado de Mato Grosso do Sul não registrava óbitos humanos por raiva.

A raiva humana é uma das enfermidades cuja notificação é compulsória e imediata, sejam casos suspeitos ou confirmados (BRASIL, 2016b). A entrada de pessoas no sistema de saúde geralmente se dá após uma agressão ou injúria e a sensibilidade do sistema deve ser alta o suficiente para a detecção do caso, o oportuno estabelecimento de medidas de profilaxia pós-exposição compreendendo vacinação e/ou uso de soro antirrábico (BRASIL, 2011a), e a

notificação e desencadeamento das ações de vigilância (Figura 2). A atenção ao paciente com suspeita de raiva é realizada pelo SUS conforme as normas técnicas de profilaxia ou de tratamento da raiva humana (BRASIL 2011a, BRASIL, 2011b).

FIGURA 2. Roteiro para investigação de casos de raiva humana.



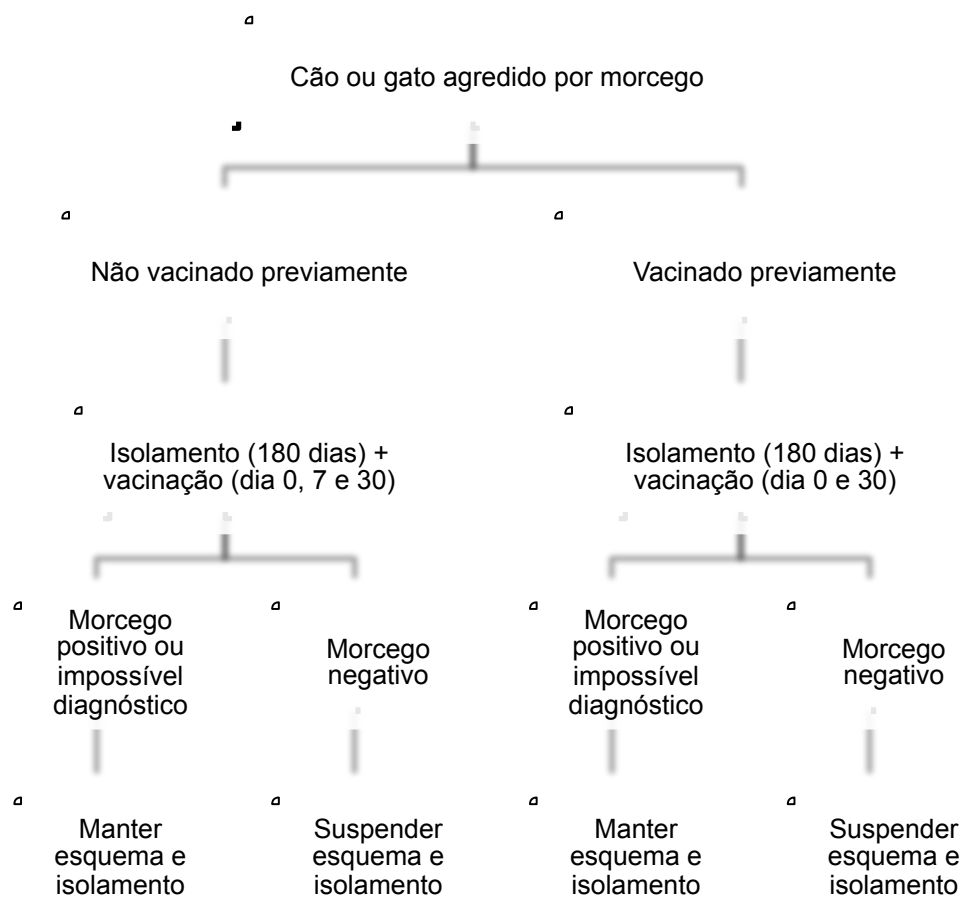
Fonte: BRASIL, 2014.

O fluxo da investigação pós-notificação se inicia com a busca ativa de outros casos humanos e o estabelecimento do provável local de infecção e do ciclo de transmissão. Em se tratando de transmissão em área urbana, deve ser realizada a busca pelo animal agressor (cão ou gato), com a localização e notificação do proprietário do animal e monitoramento deste, ou o recolhimento em caso de animal não domiciliado para fins de observação, além da vacinação de cães e gatos na área do foco e educação em saúde. Quando o paciente relata transmissão com envolvimento de morcegos, a investigação inclui a intervenção conjunta com órgãos de saúde animal ou saúde ambiental e a identificação de abrigos e manejo dos quirópteros. Em caso de agressão por outras espécies

silvestres, a norma federal atual não prevê a busca ou investigação destes reservatórios (BRASIL, 2014).

Devido à baixa probabilidade de disseminação da raiva urbana veiculada por morcegos não hematófagos, o Ministério da Saúde não recomenda a vacinação perifocal em casos de exposição de cães e gatos a morcegos não hematófagos. Nestas situações é preconizada a realização do reforço vacinal do animal exposto, a observação do animal por até 180 dias e, quando possível, o diagnóstico laboratorial do RABV no morcego (Figura 3) (BRASIL, 2012).

FIGURA 3. Conduta frente à raiva em caso de exposição de cão ou gato exposto a morcegos em áreas urbanas. Em caso de morte do animal, submeter ao diagnóstico laboratorial de raiva. Em caso de impossibilidade do isolamento do animal, submeter à eutanásia e diagnóstico laboratorial.



Fonte: adaptado de Brasil (2012).

Em Mato Grosso do Sul a vigilância em áreas urbanas é realizada pelas Unidades de Vigilância de Zoonoses dos municípios, vigilância sanitária

municipal ou pelos órgãos ambientais municipais e se baseia, principalmente, no envio de amostras suspeitas para diagnóstico laboratorial e nas campanhas anuais de vacinação. Em Campo Grande, capital do estado, a Coordenadoria de Controle de Zoonoses é o órgão responsável pela vigilância da raiva e presta suporte inclusive às cidades do interior do estado quando necessário.

A política de saúde de Mato Grosso do Sul não prevê a coleta e envio de amostras de soro humano para a pesquisa de anticorpos neutralizantes após o esquema profilático pré-exposicional, desta forma não existe a articulação entre as Unidades de Pronto Atendimento municipais e o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-MS) do estado para o envio de amostras de soro humano ao Instituto Pasteur em São Paulo para o controle sorológico de pessoas. O envio de amostras de soro de médicos veterinários era realizado até 2015 através da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO) porém, a partir de 2016, a IAGRO não realiza mais este envio. A Secretaria de Estado de Saúde ainda não tem um prazo para a implantação do fluxo de amostras para controle sorológico humano dos municípios para o LACEN-MS*.

1.2.2 Vigilância da Raiva em Saúde Animal

A raiva dos herbívoros é considerada endêmica no Brasil e é mantida por morcegos hematófagos *Desmodus rotundus*, reservatórios da AgV3. A ocorrência da raiva dos herbívoros não é homogênea no território nacional e as variações na incidência estão relacionadas a fatores como os diferentes biomas presentes no país e as ações antrópicas nestes biomas, que podem favorecer natural ou artificialmente a permanência de morcegos hematófagos, o aumento do efetivo de bovinos e outras produções animais extensivas, que representa aumento da oferta de alimento para os morcegos hematófagos, e ainda a qualidade da atuação do Serviço Veterinário Oficial frente às políticas estaduais de controle da raiva dos herbívoros (BRASIL, 2009; BRASIL, 2002).

Conforme dados do MAPA apresentados na 14^a *Reunión de los Directores de los Programas Nacionales de Control de Rabia* (14^a REDIPRA), ocorrida em 2013 no Peru, de 2002 a 2012 foram notificados 21.115 casos de raiva

* Comunicação pessoal de Stephanie Ballatore Holland Lins, recebida por correio eletrônico em 23 de setembro de 2016.

em herbívoros e suínos, distribuídos em 12.174 focos em todas as regiões do país, sendo 40% dos focos na região Sudeste, 23% na região Centro-Oeste, 17% na região Sul, 13% na região Nordeste e 7% na região Norte. Em relação às espécies acometidas, 91% eram bovinos e bubalinos, 7,7% equídeos, 1% ovinos e caprinos e 0,3% suínos (BRASIL, 2013b).

A política do MAPA é voltada ao controle da raiva em animais de produção, especialmente herbívoros e suínos. O Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) tem como objetivo reduzir a prevalência da raiva na população de herbívoros domésticos através do controle de morcegos hematófagos, vacinação estratégica dos animais, vigilância epidemiológica e educação em saúde, entre outras atividades (BRASIL, 2002). Conforme as normas do PNCRH, está prevista a ação de investigação epidemiológica em caso de raiva em carnívoros silvestres, porém não há normatização complementar ou mesmo ações conjuntas com órgãos ambientais para que se proceda às ações de vigilância nestas populações. Desta forma, a única ação voltada aos animais selvagens é a vigilância epidemiológica do morcego hematófago *Desmodus rotundus* (BRASIL, 2009; BRASIL, 2002). Em Mato Grosso do Sul não há informações disponíveis sobre a ocorrência de raiva em animais selvagens terrestres.

É obrigação dos estados – Serviços Veterinários Oficiais – definir a adoção de áreas de vacinação obrigatória, às custas do proprietário, bem como as estratégias de controle. Em Mato Grosso do Sul a vigilância da raiva dos herbívoros é realizada pela Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO), conforme as normas do MAPA e o estado adota a vacinação anual compulsória em 12 municípios da região do Pantanal (MATO GROSSO DO SUL, 2008). Já no estado de São Paulo, a vacinação anual obrigatória não é mais realizada na maior parte dos municípios (SÃO PAULO, 2015). Independentemente da política estadual, em situações de surto a vacinação perifocal deve ser realizada como preconiza o PNCRH (BRASIL, 2002).

A vigilância do morcego *D. rotundus* é realizada tanto em situações de surtos quanto na ausência destes e compreende a busca sistemática e cadastramento de abrigos perenes e temporários de morcegos, captura destes para diagnóstico de raiva e aplicação de pasta vampiricida para o controle da população. Em situações de surto, também são realizadas capturas com redes instaladas próximas às áreas de permanência dos animais espoliados (RIO GRANDE DO SUL,

2012; SOUZA, GITTI e NOGUEIRA FILHO, 2007; BRASIL, 2002;). No Brasil não é permitido o controle de morcegos não-hematófagos.

As técnicas de vigilância em morcegos devem ser realizadas por pessoal treinado, porém o último curso de capacitação para captura e manejo de morcegos hematófagos subsidiado pela OPS e MAPA ocorreu em 2007 no Rio de Janeiro, sob o título “Curso de controle da raiva silvestre (*D. rotundus*) no Brasil” (SOUZA, GITTI e NOGUEIRA FILHO, 2007). A escassez de cursos oferecidos pelo MAPA reflete no menor número de pessoas capacitadas para o serviço, gerando falhas no controle de morcegos hematófagos e, por conseguinte, no controle da raiva dos herbívoros.

1.2.3 Vigilância Laboratorial da Raiva

O RABV tem tropismo pelo sistema nervoso central e a replicação viral no tecido neuronal acarreta um quadro clínico característico de encefalomielite aguda. Em todas as espécies acometidas são comuns sinais como incoordenação motora e alteração comportamental e a evolução geralmente se dá com flacidez muscular, decúbito e óbito (BRASIL, 2008; ACHA e SZYFRES, 2003).

Em herbívoros geralmente o quadro é paralítico e em carnívoros pode se apresentar a raiva furiosa, antes do quadro paralítico. O diagnóstico clínico da raiva raramente é conclusivo devido a uma gama de diagnósticos diferenciais, como por exemplo o botulismo em herbívoros que também leva à paralisia, ou ainda a cinomose em cães e carnívoros silvestres que promove sinais de incoordenação. Desta forma, todo animal com quadro de encefalomielite suspeito de raiva deve ter o diagnóstico confirmado por métodos laboratoriais (BRASIL, 2008; ACHA e SZYFRES, 2003).

Os métodos empregados no Brasil e preconizados pelo Ministério da Saúde e MAPA incluem técnicas indiretas e diretas. Como método indireto, a determinação de anticorpos neutralizantes através da técnica de soroneutralização é realizada para a demonstração da variação do título de anticorpos específicos na evolução clínica de pacientes humanos sob tratamento, utilizando a sorologia pareada, ou para a determinação do nível de proteção individual ou populacional quando da utilização de vacina antirrábica (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; BRASIL, 2009; BRASIL, 2008; BRASIL, 2002).

As técnicas diretas de detecção do RABV em tecidos nervosos incluem a imunofluorescência direta (IFD) e a inoculação em cérebro de camundongo ou prova biológica (PB), em material resfriado ou congelado oriundo de necropsia ou biopsia. O isolamento em cultivo de células de neuroblastoma de camundongo (N2A) também pode ser utilizado. A partir da confirmação do diagnóstico, as amostras podem ser submetidas à tipificação antigênica pela técnica de imunofluorescência indireta com os anticorpos monoclonais do painel do CDC, para a determinação das variantes e dos prováveis reservatórios dos isolados de campo (BRASIL, 2008; MATTOS e MATTOS, 1998).

As técnicas moleculares também têm sido empregadas para o diagnóstico, sobretudo na investigação epidemiológica de surtos e nos estudos genômicos de isolados incompatíveis com o painel do CDC. O laboratório nacional de referência em raiva, Instituto Pasteur de São Paulo, realiza a transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), sequenciamento do gene de nucleocapsídeo (N), PCR em tempo real e as análises filogenéticas dos isolados, a termo de rotina diagnóstica e de pesquisa (BRASIL, 2009)

Além da IFD e da PB, é também realizada a técnica de histopatologia convencional em material formolizado ou ainda a histologia de *imprints* de porções a fresco do sistema nervoso central, corados com coloração de Sellers. Ambas as técnicas são úteis para a visualização de corpúsculos de Negri, que são concentrações de proteínas virais intracitoplasmáticas e achados patognomônicos da infecção neuronal, porém inviabilizam a amostra para o isolamento e tipificação (BRASIL, 2008).

Em Mato Grosso do Sul o diagnóstico laboratorial de raiva é centralizado no Laboratório de Diagnóstico de Doenças Animais da IAGRO, que realiza a IFD e PB. Amostras de morcegos não hematófagos, cães ou outras espécies exceto bovinos e equinos são frequentemente encaminhadas ao Instituto Pasteur de São Paulo para a investigação de variantes*.

1.3 CONTEXTO POLÍTICO DO CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA MATO GROSSO DO SUL- BOLÍVIA

* Comunicação pessoal de Daniele Ahad das Neves, recebida por correio eletrônico em 12 de junho de 2015.

Fonseca (2011) realizou um levantamento das políticas públicas de vigilância em saúde nas cidades de Corumbá e Puerto Quijarro, discutindo as políticas adotadas frente à raiva canina na fronteira, entre outros agravos, até o ano de 2009. Destacou que houve a criação do Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras (SIS Fronteiras) pelo Ministério da Saúde, em 2005 (BRASIL, 2006; BRASIL, 2005) e a criação do Comitê Binacional Local em 2007, para estabelecimento de ações de controle da raiva na região transfronteiriça.

O SIS Fronteiras foi criado no intuito de integrar ações e serviços de saúde nas regiões de fronteiras e contribuir para a organização e fortalecimento dos sistemas locais de saúde, ampliando a capacidade operacional de 121 municípios localizados até 10 km da linha da fronteira internacional através do repasse de recursos financeiros, considerando que estes municípios absorvem um fluxo de pacientes que não era contabilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2005).

Corumbá integrou o SIS Fronteiras a partir de dezembro de 2005 porém, na fase de diagnóstico de saúde e elaboração do projeto operacional para solicitação de recursos ao Ministério da Saúde, houve subdimensionamento da população flutuante e pouca discussão e entendimento local das fases do SIS Fronteiras e, portanto, os recursos repassados pelo Governo Federal entre 2006 e 2012, no total de R\$ 519.324,40, foram insuficientes para cumprir as metas propostas no projeto que incluíam ampliação e reformas em unidades de saúde, capacitação de recursos humanos e aquisição de equipamentos e veículos (FERREIRA et al., 2015).

Ferreira et al. (2015) destacaram que gestores à época da elaboração do projeto e que receberam os recursos, assim como membros do Conselho Municipal de Saúde e profissionais de saúde atuantes na rede municipal, desconheciam o SIS Fronteiras e o funcionamento do projeto.

A primeira solicitação oficial de cooperação internacional Bolívia/Brasil para o controle da raiva canina na região de Corumbá data de janeiro de 2006, através do *Plan para controlar la rabia animal y su transmisión al humano en la Provincia German Busch*. Devido à expansão da raiva humana e canina na Bolívia, o plano previa todas as ações de bloqueio e de vacinação sistemática de cães e gatos casa a casa, incluindo captura e eutanásia de animais não domiciliados, o protocolo profilático humano, a capacitação de recursos humanos e a

educação em saúde (ROSAS, 2006).

Nas contrapartidas, os órgãos bolivianos disponibilizariam 6.000 doses de vacina animal, 95 caixas térmicas, um veículo sem motorista, combustível (diesel), 5.052 carteiras de vacinação, 1.400 agulhas e 700 seringas. O município de Corumbá disponibilizaria 2.000 doses de vacina animal, 100 doses de vacina humana, 8 profissionais treinados, 2 veículos com motorista e o treinamento das equipes bolivianas (ROSAS, 2006). Apesar de estimada a cobertura vacinal de um cão para cada cinco habitantes, neste plano não havia informações sobre o tamanho da população humana ou da população canina na Província ou municípios bolivianos.

Ainda em 2006, por intermédio da OPS Bolívia e OPS Brasil, foi celebrado o acordo *Fortalecimiento de los sistemas de prevención de la rabia en Bolivia y en Brasil* (OPS BOL-BRA, 2006), a fim de reduzir e prevenir as perdas econômicas causadas pela raiva dos herbívoros transmitida por reservatórios silvestres e prevenir a raiva transmitida por cães em áreas de fronteira.

O acordo previa a capacitação de agentes do SVO da Bolívia e do Brasil para o controle da raiva dos herbívoros, realizado em 2007 (SOUZA, GITTI e NOGUEIRA FILHO, 2007), e como contrapartida da Bolívia a elaboração de manual técnico de controle da raiva dos herbívoros, aquisição de materiais para controle de morcegos hematófagos, capacitação de técnicos locais e elaboração de material educativo para cursos práticos. Previa também a realização de uma oficina sobre o controle da raiva canina nos municípios da fronteira Brasil-Bolívia, realizada em outubro de 2007 em Santa Cruz, Bolívia. Neste acordo foram investidos US\$43.979,00, com 54% dos recursos custeados principalmente pela OPS Bolívia (OPS BOL-BRA, 2006).

Em abril de 2007 foi realizada a I Reunião de Fortalecimento do Programa de Vigilância, Prevenção e Controle da Raiva Fronteira Brasil/Bolívia, sendo instituído o Comitê Binacional para coordenar, acompanhar e avaliar as diretrizes recomendadas nesta reunião. O Comitê foi composto por representantes do Ministério da Saúde do Brasil e da Bolívia, do Estado de Mato Grosso do Sul, do Departamento de Santa Cruz, do Município de Corumbá e da Província de German Busch, com a secretaria técnica da OPS Brasil e OPS Bolívia. As diretrizes do programa previam (ATA DA I REUNIÃO..., 2007):

a) Pacientes bolivianos que necessitassem seriam atendidos pelo

Sistema Único de Saúde brasileiro, porém seria realizada a notificação ao serviço de saúde boliviano, e ficaria a cargo deste o acompanhamento de animais agressores e busca ativa de pacientes faltosos;

b) Emergencialmente os laboratórios oficiais brasileiros realizariam o diagnóstico de raiva animal e a Bolívia reconheceria os resultados dos laudos brasileiros e notificaria oficialmente à OPS;

c) As campanhas de vacinação seriam realizadas concomitantemente nos municípios fronteiriços, duas vezes ao ano;

d) O Ministério da Saúde do Brasil doaria no mínimo 60.000 doses de vacina animal por campanha, e os municípios brasileiros e bolivianos encaminhariam a estimativa da população canina e felina até 90 dias antes de cada campanha;

e) Quando solicitados, os municípios brasileiros colaborariam com as atividades de controle de foco na Bolívia, exceto captura e remoção de cães não domiciliados por falta de legislação específica na Bolívia que permita esta ação, e com a capacitação de técnicos bolivianos.

Estas diretrizes nunca foram cumpridas na íntegra, por ambos os lados da fronteira. Na segunda e terceira reuniões, realizadas em outubro de 2007 e abril de 2008 respectivamente, as conclusões e recomendações pouco diferiram em relação à primeira reunião (ATA DA III REUNIÃO..., 2008; ATA DE LA II REUNIÓN..., 2007) .

Em março de 2009, no II Encontro sobre Vigilância, Prevenção e Controle de Zoonoses e Emergências Zoonosárias em Áreas Transfronteiriças ocorrido em Corumbá, foram concluídas e acordadas as mesmas recomendações da I Reunião de 2007 (ATA DO II ENCONTRO..., 2009).

Entre os ganhos ocorridos à época, está o reconhecimento dos esforços da equipe da Coordenação Estadual de Zoonoses de Mato Grosso do Sul através do prêmio na 9ª Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças (9ª Expoepi), em novembro de 2009. O trabalho “Resultados da implantação do Programa de Vigilância, Prevenção e Controle da Raiva na Fronteira de Mato Grosso do Sul/Brasil e Província de German Busch/Bolívia” evidenciou as dificuldades do controle da raiva canina na fronteira e considerou, como um dos principais avanços, a criação do Comitê Binacional local que contava com autonomia para a execução das ações na fronteira

sem a necessidade de intervenções do Ministério da Saúde ou da OPS do Brasil e da Bolívia (BRANDÃO, 2009).

A partir de 2010, com as mudanças na gestão política e a diminuição de casos caninos, como reflexo das ações de controle, houve agradável diminuição de investimentos e ações frente ao controle da raiva, bem como diminuição do envio de amostras para diagnóstico ao LADDAN/IAGRO. Anos de investimento financeiro e intensos trabalhos de capacitação de recursos humanos bolivianos foram desperdiçados e não houve sucesso na eliminação da transmissão da raiva canina pela AgV1 na fronteira Brasil-Bolívia. Desta forma, além da vulnerabilidade que a fronteira seca representa para a transmissão de doenças, a gestão político-financeira também se apresenta como um viés à saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a atuação dos serviços de vigilância da raiva animal em Mato Grosso do Sul.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a atuação do serviço de vigilância da raiva bovina no estado de Mato Grosso do Sul no período de 2003 a 2013;

Propor a utilização de novos indicadores epidemiológicos para o Serviço Veterinário Oficial e o Programa de Controle da Raiva dos Herbívoros;

Realizar a análise descritiva e molecular do surto de raiva canina ocorrido em 2015 nos municípios de Corumbá e Ladário;

Avaliar a atuação do serviço de vigilância da raiva canina na fronteira com a Bolívia.

3 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS FOCOS DE RAIVA BOVINA OCORRIDOS EM MATO GROSSO DO SUL NOS ANOS DE 2003 A 2013

3.1 RESUMO

Em Mato Grosso do Sul as políticas de controle e prevenção da raiva dos herbívoros são realizadas pela Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO). Para avaliar o Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros no período de 2003 a 2013 e propor a utilização de novos indicadores epidemiológicos para a IAGRO, foi realizada a análise da incidência, número e localização de focos, o número e localização de abrigos de *Desmodus rotundus* e o perfil espacial de focos e abrigos de morcegos, utilizando informações do banco de dados da IAGRO. Para o perfil espacial foi criado um SIG no software QGIS 2.8 com mapa digital do estado como base cartográfica, utilizando SIRGAS2000 como elipsoide de referência, sistema de coordenadas UTM e mapa de calor para a análise da densidade de focos. Foram criados os indicadores relação de casos/foco e relação de abrigos/foco. A Serra de Maracaju, que divide o estado em Planalto e Pantanal, e a Serra da Bodoquena, que limita o Sul do Pantanal, também foram analisadas. De 2003 a 2013 foram notificados 214 focos de raiva bovina, sendo 1.914 casos distribuídos por todas as 11 regionais, com incidências por regional variando de 1,05 a 16,96/milhão de bovinos. A população bovina no período apresentou tendência decrescente, sendo observada correlação positiva com a diminuição do número de casos e de focos ($p < 0,01$). No Pantanal houve focos em 10 dos 12 municípios com vacinação obrigatória. Foram geolocalizados 307 abrigos habitados por *D. rotundus*, sendo 57,3% artificiais localizados primordialmente na região do Planalto e 42,7% naturais, distribuídos principalmente nas proximidades das Serras e demais formações montanhosas do estado. Foi observada concentração de abrigos e grande densidade de focos de raiva bovina nas proximidades da Serra de Maracaju e na região Centro-Norte do estado. Ao Sul da Serra de Maracaju e nas proximidades da Serra da Bodoquena houve concentração de focos e menor número de abrigos cadastrados. Na região central do Pantanal não foram registrados focos de raiva ou abrigos de morcegos e no Centro-Leste do estado não houve notificação de focos no período. Foi observada elevada relação casos/foco em todas as regionais, variando de 3,3 a 30,8. Para o indicador abrigo/foco, quatro das 11 regionais registraram menos de um abrigo por foco no período, outras duas registraram 1,1 abrigo por foco e uma registrou 1,3. A média do estado foi de 1,4. Os resultados evidenciam e que a política de vacinação obrigatória para raiva dos herbívoros em Mato Grosso do Sul deve ser revista e é necessária a intensificação das ações de educação em saúde e vigilância ativa da raiva em todas as regionais do estado.

Palavras-chave: *Desmodus rotundus*, epidemiologia, bovinos.

3.2 ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF BOVINE RABIES OUTBREAKS IN MATO GROSSO DO SUL STATE FROM 2003 TO 2013

In MatoGrosso do Sul state, Brazil, bovine rabies control and prevention policies are held by the State Agency for Animal and Plant Health Protection (IAGRO) and to assess the State Program for Rabies Control in the period 2003-2013, was carried out the analysis of incidence, number and location of outbreaks, the number and location of *Desmodus rotundus* shelters and the spatial profile of spots and shelters of bats, using IAGRO's database information. For the spatial profile it was developed a GIS using QGIS 2.8 with a state digital map, using SRC SIRGAS2000 and UTM and heat map for rabies outbreaks density analysis. The Serra de Maracaju, a geographical feature that divides the state in Planalto and Pantanal regions, was also analyzed. Were also created two epidemiological indicators: cases/focus ratio and shelters/focus ratio. The Serra de Maracaju that divides the state in Planalto and Pantanal, and the Serra da Bodoquena, limiting the southern Pantanal, were also analyzed. From 2003 to 2013 it was reported 214 bovine rabies outbreaks, 1,914 cases spread over all regional 11 regional, incidences ranging from 1.05 to 16.96 / million cattle. The cattle population in the period showed a declining trend and a positive correlation with the decrease in the number of cases and foci ($p < 0.01$). In the Pantanal there were outbreaks in 10 of the 12 municipalities with compulsory vaccination. 307 shelters of *D. rotundus* were geolocated, 57.3% artificial located primarily in the Planalto region and 42.7% natural, mainly distributed near the Serras and other mountain formations of the state. It was observed a concentration of shelters and high density of cattle rabies outbreaks close to the Serra de Maracaju and the North Central region. At the South of the Serra de Maracaju and close to the Serra da Bodoquena there was a concentration of outbreaks and few registered shelters. In the central region of Pantanal there were neither rabies outbreaks nor georeferenced shelters and at the Eastern Central no outbreaks were notified. It was observed high cases/focus ratio on all regional, ranging from 3.31 to 30.8. For shelter/focus ratio, four of the 11 regional registered less of one focus for the period, two registered 1.1 shelter per focus and one registered 1,3. The state average was 1.4. The results showed and that mandatory vaccination policy for bovine rabies in Mato Grosso do Sul should be reviewed and it is necessary to intensify health education activities and active surveillance for rabies control and prevention in all regional of the state.

Keywords: *Desmodus rotundus*, epidemiology, cattle.

3.3 INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta o maior rebanho comercial de bovinos do mundo e a pecuária bovina de corte representa aproximadamente 6,9% do Produto Interno Bruto, com um efetivo de 213 milhões de animais. Em 2015 as exportações atingiram próximo a 100 mil toneladas de produto, entre carne *in natura*, industrializada, miúdos, tripas e carnes salgadas (IBGE, 2014; ABIEC, 2015).

Em Mato Grosso do Sul a agropecuária é a principal fonte econômica e o rebanho bovino representava, em 2014, cerca de 9,9% do rebanho nacional (IBGE, 2014). Em 2015 foi o segundo estado com maior número de abates sob o Serviço de Inspeção Federal, sendo abatidos 3.645.760 animais, representando 14,8% do montante nacional (BRASIL, 2015) e grande parte da produção se destinou à exportação.

Neste estado o Serviço Veterinário Oficial (SVO) é realizado pela Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO), que aplica, monitora e fiscaliza os programas de saúde animal conforme as normas do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e adapta essas normas à realidade local, incluindo o controle da raiva dos herbívoros.

A raiva é uma das enfermidades do sistema nervoso central de maior importância, tanto em animais de produção quanto em saúde pública. Anualmente a doença causa prejuízos de milhões de dólares na América Latina pela perda de animais, pelos custos com vacinação massiva e pelo tratamento pós-exposicional de pessoas que tiveram contato com animais suspeitos (BRASIL, 2009). Do México ao Norte da Argentina ocorre o ciclo aéreo de transmissão da raiva em herbívoros através de morcegos hematófagos, especialmente pelo *Desmodus rotundus*, porém os morcegos hematófagos *Diphylla ecaudata* e *Diaemus youngi* também podem estar presentes acometendo inclusive outras espécies animais (LIMA et al., 2005; BRASIL, 2009).

O Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) tem como objetivos reduzir a prevalência da raiva na população de herbívoros domésticos através do controle de *Desmodus rotundus*, vacinação estratégica dos herbívoros, vigilância epidemiológica e educação em saúde e o MAPA utiliza três indicadores para avaliar o PNCRH nos estados: a) o número de focos registrado pelos estados, b) a “vigilância de doenças neurológicas” definida

como o “número absoluto de exames laboratoriais realizados e o número de exames positivos para raiva” e c) a relação “exames positivos por exames realizados” (BRASIL, 2009; BRASIL, 2002).

Considerando a necessidade de dimensionar as ações de controle da raiva dos herbívoros em Mato Grosso do Sul, os objetivos deste trabalho foram avaliar o Programa de Controle da Raiva dos Herbívoros no estado no período de 2003 a 2013 e propor a utilização de novos indicadores epidemiológicos da raiva dos herbívoros para a IAGRO.

3.4 MATERIAL E MÉTODOS

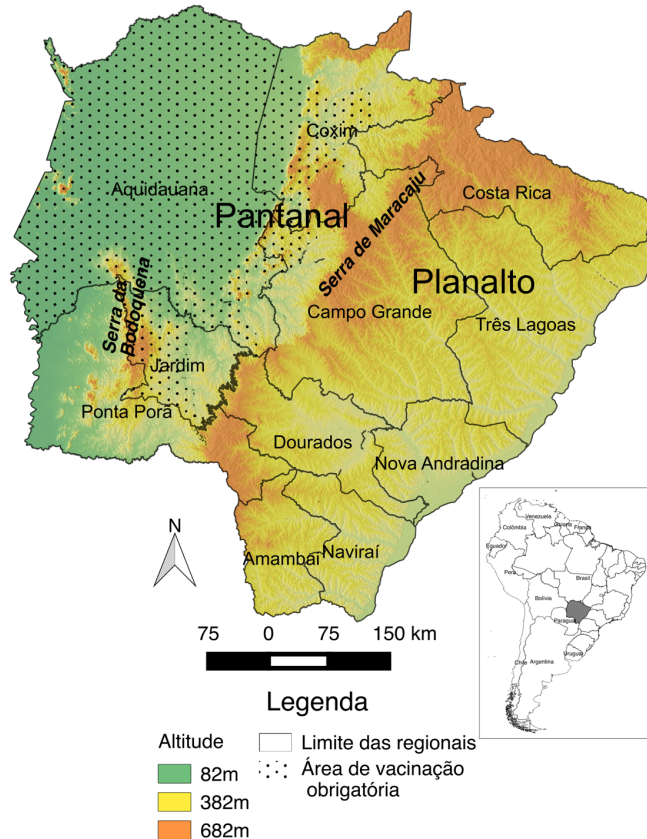
Mato Grosso do Sul localiza-se na região Centro-Oeste do Brasil e faz fronteiras com os estados de Mato Grosso (N), Goiás e Minas Gerais (NE), São Paulo (L) e Paraná (SE), e ainda fronteiras internacionais com Paraguai (SO) e Bolívia (O). É dividido em 79 municípios e tem área total de 357.125 km². Em relação ao relevo, existem duas principais formações montanhosas, a serra de Maracaju, que divide o estado nas regiões de Planalto à Leste e Pantanal à Oeste, e a Serra da Bodoquena que limita a região Sul do Pantanal (Figura 1) (IBGE, 2015; MATO GROSSO DO SUL, 2016).

O estudo foi realizado utilizando a base de dados da IAGRO referente ao período de 2003 a 2013, que incluiu informações sobre os focos de raiva e os abrigos de morcegos hematófagos.

Foram obtidos o número e a geolocalização de focos de raiva bovina notificados às 11 regionais operacionais da IAGRO (FIGURA 1), a distribuição mensal de focos a partir de 2008, o número de casos por raiva bovina e a população de bovinos em cada foco. Foi considerado como foco o diagnóstico laboratorial de raiva de pelo menos um bovino na propriedade (BRASIL, 2009).

Em relação aos abrigos, foram utilizados o número e geolocalização de abrigos de *Desmodus rotundus*, os tipos de abrigos (naturais ou artificiais) e se eram habitados ou não.

FIGURA 1. Mapa altimétrico de Mato Grosso do Sul. A serra de Maracaju separa as regiões de Pantanal e Planalto. A serra da Bodoquena limita o Sul do Pantanal. Nos limites estão demonstradas as 11 regionais operacionais da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul (IAGRO) e a área de vacinação obrigatória para raiva dos herbívoros.



Foi incluída como variável de análise a obrigatoriedade ou não da vacinação dos herbívoros, conforme a Portaria/IAGRO/MS N° 1.501 de 5 de maio de 2008 (MATO GROSSO DO SUL, 2008), que tornou obrigatória a vacinação contra a raiva em 12 municípios distribuídos em quatro regionais da região do Pantanal (Anastácio, Aquidauana, Bodoquena, Bonito, Corguinho, Corumbá, Coxim, Jardim, Ladário, Miranda, Rio Negro e Rio Verde de Mato Grosso), envolvendo toda a população herbívora com idade igual ou superior a três meses. Na região de Planalto a vacinação anual não é obrigatória.

Como indicadores epidemiológicos adicionais à ocorrência de raiva no estado, foi proposta a utilização da incidência da raiva bovina, da relação número de casos por foco e da relação número de abrigos de morcegos hematófagos por foco.

A incidência indica o risco de um animal adoecer na população-alvo e quanto maior for a incidência, maior será o risco. Em se tratando de raiva, os animais doentes vão a óbito e utilizou-se no numerador o número de animais mortos (ou casos notificados) e no denominador a população bovina sob risco (tamanho da população no foco, município ou regional). Este indicador pode ser expresso em porcentagem ou multiplicado por outras constantes e neste trabalho optou-se por multiplicar pela constante milhão (/milhão de bovinos). A incidência de raiva bovina foi calculada através da seguinte equação:

$$\frac{\text{Número de casos de raiva bovina notificados}}{\text{População bovina sob risco}}$$

O número de casos por foco expressa o número de animais mortos registrados em cada foco. Resultados acima de 1,0 indicam alta mortalidade por foco. Estes resultados podem ser interpretados como a velocidade da notificação (maior mortalidade pela demora na notificação e vice-versa) ou ainda o quão rápido os focos são atendidos e sanados pelo SVO. O número de casos por foco foi calculado através da seguinte equação:

$$\frac{\text{Número de casos de raiva bovina notificados no período e local}}{\text{Número de focos de raiva no período e local}}$$

O número de abrigos de morcegos hematófagos por foco indica o trabalho de vigilância ativa do SVO na busca de abrigos de morcegos hematófagos em relação ao número de focos de raiva em herbívoros. Resultados acima de 1,0 indicam boa atuação do SVO, enquanto valores abaixo de 1,0 indicam falhas na vigilância ativa. Este indicador foi calculado através da seguinte equação:

$$\frac{\text{Número de abrigos de morcegos hematófagos geolocalizados e habitados no período e local}}{\text{Número de focos de raiva no período e local}}$$

Para a tabulação, análise descritiva dos dados e criação de gráficos foram utilizados os programas OpenOfficeCalc 4.1.1 (openoffice.org) e BioEstat 5.3.

Para a análise espacial foi elaborado um sistema de informações geográficas no programa QGIS 2.8 (qgis.org), com mapa digital do estado de Mato Grosso do Sul como base cartográfica e o modelo digital de elevação como referência planialtimétrica (WEBER et al., 2004), utilizando como elipsoide de referência o SIRGAS2000 e o sistema de coordenadas UTM. Para a elaboração dos mapas temáticos foi utilizado o complemento de mapas de calor para demonstrar a densidade de focos, com raio de 25 Km. Dados secundários e complementares, como detalhes sobre a população bovina e arquivos de mapas digitais, foram obtidos através das bases do IBGE (ibge.gov.br). As análises foram realizadas no Laboratório de Epidemiologia Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (EpiVet-UFMS).

3.5 RESULTADOS

No período de 2003 a 2013 foram notificados 214 focos de raiva em bovinos, com notificação de 1.914 casos em 44 dos 79 municípios (55,7%), distribuídos por todas as 11 regionais.

As incidências por regional variaram de 1,05 a 16,96/milhão de bovinos. As regionais de Coxim, Amambai, Costa Rica, Dourados e Campo Grande apresentaram as maiores incidências no período, entre 11,50 a 16,96/milhão de bovinos e a incidência média por regional foi de 8,00/ milhão de bovinos. As regionais Aquidauana, Campo Grande, Coxim e Jardim apresentaram notificações de focos de raiva bovina em municípios com vacinação obrigatória (TABELA 1).

TABELA 1. Análise dos focos de raiva bovina no período de 2003 a 2013 por regional em Mato Grosso do Sul: número de municípios com focos, número de municípios com vacinação obrigatória e com focos, incidência e relação de casos por foco.

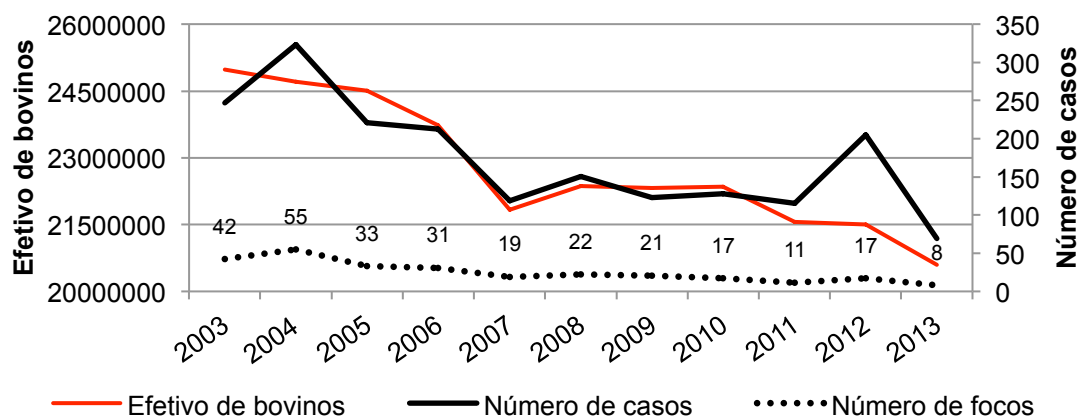
Regional (nº de municípios)	Nº municípios com foco	Vacinação obrigatória (a/b)*	Incidência 2003-2013 (/1.000.000)	Nº de casos Foco
Coxim (7)	7	sim (3/3)	16,96	9,02 (397/44)
Amambai (7)	2	não	14,51	30,80 (154/5)
Costa Rica (7)	4	não	13,69	7,65 (306/40)
Dourados (10)	3	não	12,78	8,83 (159/18)
Campo Grande (10)	9	sim (1/1)	11,50	11,9 (616/52)
Ponta Porã (5)	4	não	4,61	4,7 (90/19)

Regional (nº de municípios)	Nº municípios com foco	Vacinação obrigatória (a/b)*	Incidência 2003-2013 (/1.000.000)	Nº de casos Foco
Nova Andradina (7)	3	não	3,99	4,9 (64/13)
Naviraí (8)	3	não	3,39	3,3 (43/13)
Jardim (5)	3	sim (2/3)	3,06	4,8 (43/9)
Aquidauana (6)	5	sim (4/5)	2,69	4,2 (105/25)
Três Lagoas (7)	1	não	1,05	18,5 (37/2)

*a = número de municípios com registro de foco e vacinação obrigatória; b = número de municípios com vacinação obrigatória.

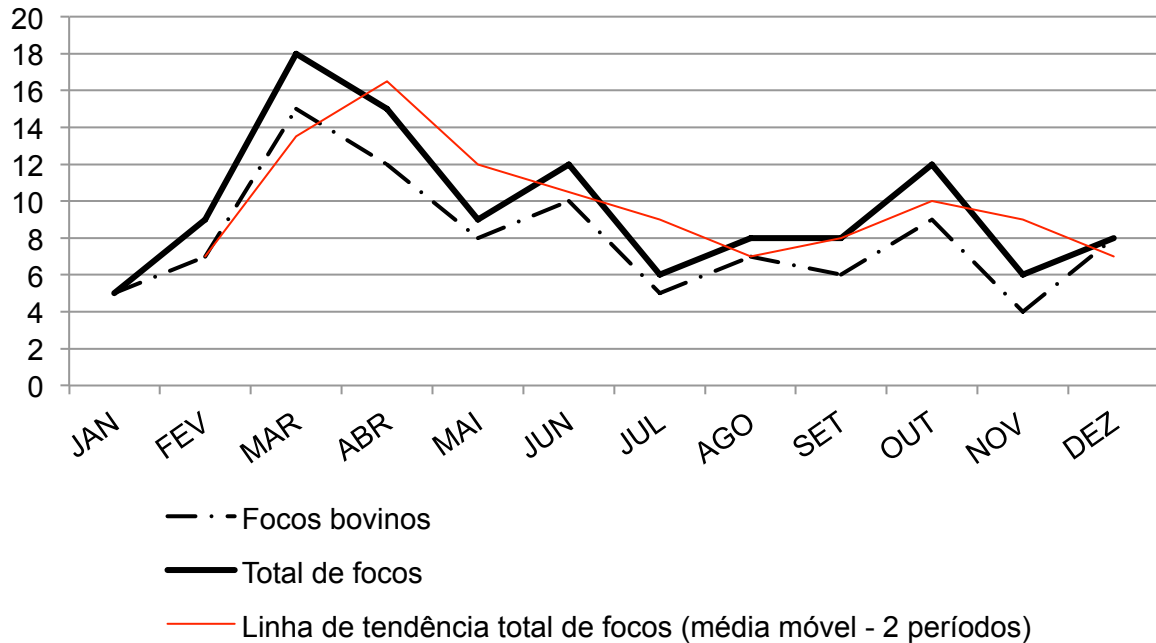
À análise da série histórica de focos e de casos bovinos, foi observada tendência anual decrescente no número de focos e de casos e, por conseguinte, da incidência da raiva bovina (FIGURA 2). A população bovina no período também apresentou tendência decrescente, sendo observada correlação positiva com a diminuição do número de casos e diminuição do número de focos de raiva bovina no período avaliado ($r^2 = 0,7255$ e $0,8563$ respectivamente; $p < 0,01$).

FIGURA 2. Série histórica da raiva em bovinos em Mato Grosso do Sul: efetivo de bovinos, número de casos notificados de raiva e número de focos registrados pela Agência de Defesa Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul, no período de 2003 a 2013.



À análise da distribuição mensal de focos de raiva bovina, não foi observada sazonalidade, porém houve predomínio de notificações nos meses de março e abril para os focos de raiva bovina, com tendência decrescente ao longo do ano. A análise de tendência temporal através de média móvel indicou sazonalidade para o período de outono, com pico de notificações no mês de abril (FIGURA 3).

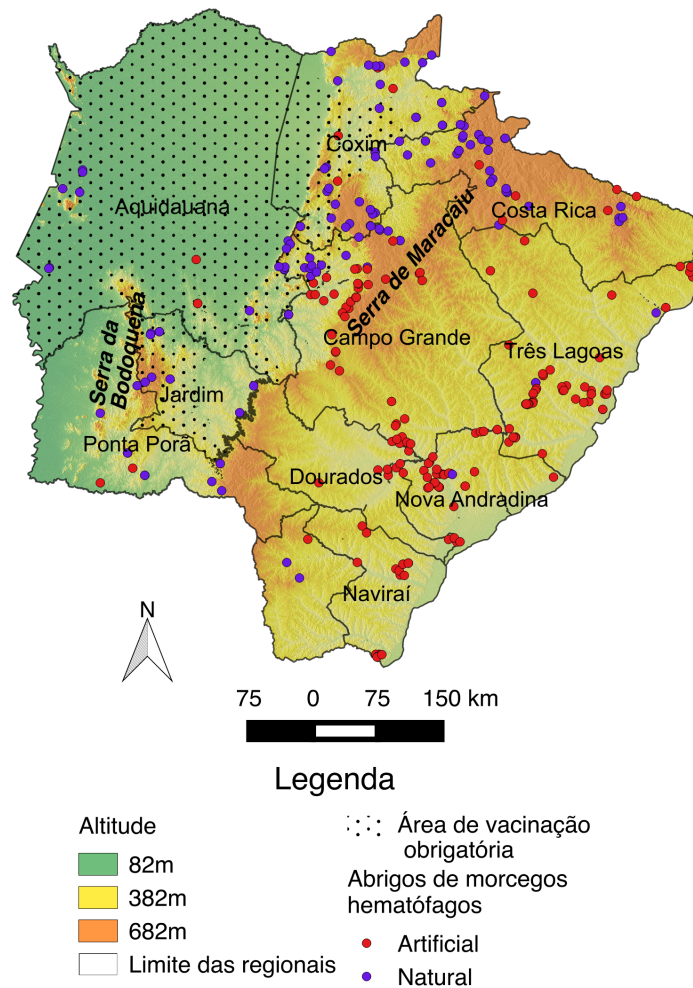
FIGURA 3. Distribuição mensal de focos de raiva bovina em Mato Grosso do Sul, no período de 2008 a 2013, e linha de tendência (n=96).



Até o ano de 2013 foram cadastrados 1.014 abrigos de *D. rotundus* em Mato Grosso do Sul e 915 (90,2%) apresentavam indicação de geolocalização. Destes, 307 eram habitados por *D. rotundus* e foram incluídos nas análises espaciais. Dos 307 abrigos, 176 (57,3%) foram classificados como artificiais e 131 (42,7%) como naturais (Figura 4).

Os abrigos artificiais estão localizados primordialmente na região do Planalto e são principalmente habitações abandonadas (142 taperas), porém outros abrigos artificiais também foram identificados como poços, turbinas, bueiros, pontes e ainda uma usina. Os abrigos naturais estão distribuídos principalmente nas proximidades da Serra de Maracaju, Serra de Bodoquena e demais formações montanhosas do estado, sendo constituídos por 120 cavernas, além de minas e árvores.

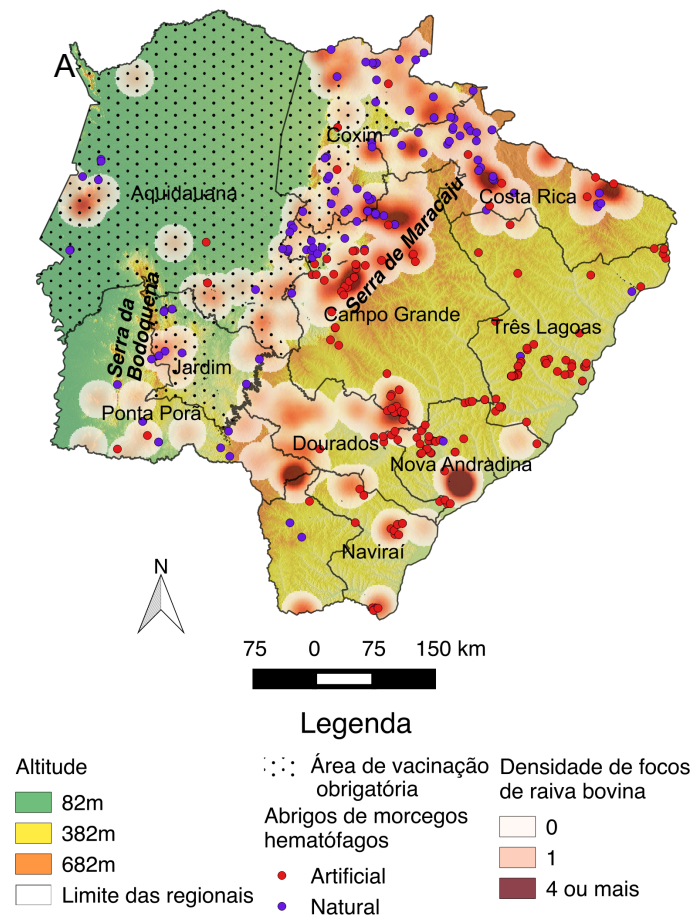
FIGURA 4. Distribuição espacial de abrigos artificiais e naturais de morcegos *Desmodus rotundus* em Mato Grosso do Sul até o ano de 2013.



À análise exploratória do mapa temático de densidade de focos de raiva bovina e localização de abrigos de morcegos (Figura 5A), observa-se concentração de abrigos e grande densidade de focos nas proximidades da Serra de Maracaju, na região Centro-Norte do estado (regionais de Campo Grande, Costa Rica e Coxim).

Ao Sul da Serra de Maracaju, nas regionais de Dourados, Ponta Porã e Naviraí, e nas proximidades da Serra da Bodoquena observa-se concentração de focos e menor número de abrigos cadastrados. Na região central do Pantanal, regional Aquidauana, não foram observados focos de raiva ou abrigos de morcegos georreferenciados e no Centro-Leste do estado não houve notificação de focos no período.

FIGURA 5. Mapa temático da densidade de focos de raiva bovina notificados à Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul no período de 2003 a 2013, geolocalização de abrigos de morcegos hematófagos e áreas de vacinação anual obrigatória para raiva em Mato Grosso do Sul.



À análise de abrigos de morcegos *Desmodus rotundus* em relação ao número de focos de raiva por regional, observa-se que a média no estado foi de 1,4 abrigo por foco de raiva bovina. As regionais Aquidauana, Dourados, Ponta Porã e Amambai registraram menos de um abrigo por foco no período avaliado. As regionais Costa Rica e Coxim registraram 1,1 abrigo por foco, Jardim registrou 1,3 e as demais regionais superaram a média do estado (TABELA 2).

TABELA 2. Análise da relação de abrigos de morcegos *Desmodus rotundus* e de focos de raiva bovina em Mato Grosso do Sul, no período de 2003 a 2013, por regional: número de focos, número de abrigos de morcegos e relação abrigos/foco.

Regional	Focos bovinos	Total de focos	Abrigos artificiais	Abrigos naturais	Total de abrigos	Abrigo/foco
Aquidauana	19	19	2	7	9	0,5

Regional	Focos bovinos	Total de focos	Abrigos artificiais	Abrigos naturais	Total de abrigos	Abrigo/foco
Dourados	17	17	8	0	8	0,5
Ponta Porã	17	17	2	9	11	0,6
Amambai	4	4	1	2	3	0,8
Costa Rica	33	33	5	31	36	1,1
Coxim	44	44	5	45	50	1,1
Jardim	8	8	0	10	10	1,3
Campo Grande	47	47	47	23	70	1,5
Naviraí	10	10	20	1	21	2,1
Nova Andradina	13	13	32	1	33	2,5
Três Lagoas	2	2	54	2	56	28,0
Total	214	214	176	131	307	1,4

3.6 DISCUSSÃO

A raiva dos herbívoros é endêmica em Mato Grosso do Sul e as notificações ocorreram principalmente em populações de bovinos. Em uma análise de indicadores dos Programas Estaduais de Controle da Raiva dos Herbívoros no período de 2002 a 2012, publicada pelo MAPA (BRASIL, 2013), a média brasileira foi de 91% de notificações em populações bovinas e bubalinas.

Conforme o MAPA (BRASIL, 2013), entre 2002 e 2012 foram notificados 21.115 casos de raiva em herbívoros e suínos no Brasil, distribuídos em 12.174 focos em todas as regiões do país. O MAPA não utiliza a relação casos/foco, porém esta relação resulta em 1,73 utilizando os dados oficiais.

De modo geral a mortalidade por raiva em cada foco registrado pode ser considerada elevada em Mato Grosso do Sul pois nenhuma das 11 regionais de Mato Grosso do Sul apresentou a relação casos/foco menor ou igual à média nacional. A menor relação casos/foco foi registrada na regional de Naviraí (3,3) e a maior na regional de Amambai (30,8), sugerindo a necessidade de intensificação das ações de educação em saúde para a maior rapidez da notificação da suspeita de raiva dos herbívoros pelos produtores, ou ainda maior celeridade no desencadeamento das ações perifocais pelo SVO em casos já notificados.

No período avaliado foi observada a redução gradativa no número de focos e de casos de raiva bovina, porém isto aconteceu em função da diminuição no efetivo bovino no estado e não necessariamente pelas ações de controle da raiva pelo SVO. A substituição da pecuária de corte por outras atividades econômicas

relacionadas à agricultura, como a cultura de cana-de-açúcar (PIAU, 2012), tem sido uma das razões para a queda no número de bovinos. Mesmo com a tendência decrescente de casos e focos, houve notificações em todas as regionais e em mais de 50% dos municípios do estado no período avaliado.

Houve notificação de focos em 10 dos 12 municípios com vacinação obrigatória, distribuídos nas regionais Coxim, Campo Grande, Aquidauana e Jardim, sugerindo a possibilidade de falhas da política de vacinação obrigatória, principalmente o descumprimento da normativa por parte dos produtores ou mesmo a falta de vigilância ativa do SVO.

Além da elevada relação de número de casos por foco, também foi observada alta incidência de raiva bovina, principalmente nas regionais de Coxim, Costa Rica, Campo Grande e Dourados.

As regionais Aquidauana, Dourados, Ponta Porã, Amambai e Costa Rica apresentaram déficit na vigilância ativa de morcegos hematófagos, pois registraram menos de um abrigo por foco no período avaliado, e outras três regionais registraram de 1,1 a 1,3 abrigo por foco. A média no estado foi de 1,4 abrigo por foco. Desde 2013 (BRASIL, 2013) o MAPA alerta para a tendência decrescente da vigilância de doenças do sistema nervoso central e para a redução temporal no número de focos como reflexo da redução da vigilância.

Os resultados obtidos à análise dos indicadores relação de casos por foco, incidência e relação de abrigos por foco evidenciam a necessidade de intensificação das ações de vigilância ativa do SVO em todas as regionais do estado de Mato Grosso do Sul.

Nos anos de 2004 e 2012 foram observados picos na notificação de casos de raiva bovina, ainda que com a tendência decrescente no número de animais. Perfil semelhante também foi observado por Ribas et al. (2013) e Mori e Lemos (1998), indicando que a diminuição de casos seguida pela elevação pode estar relacionada ao ciclo de vida dos morcegos. Mori e Lemos (1998) demonstraram que os picos de casos de raiva ocorrem em ciclos de aproximadamente sete anos em Mato Grosso do Sul, período necessário para o repovoamento após a morte dos morcegos infectados.

Quanto à distribuição mensal, foi observada sazonalidade no outono, corroborando as análises de NEVES (2008) que estudou a ciclicidade e sazonalidade da raiva dos herbívoros em Mato Grosso do Sul. Em outros estados

como Paraná, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Mato Grosso e Rio Grande do Sul também foram observados picos de ocorrência em períodos de outono ou inverno (DOGNANI, 2014; MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2011; MATTA et al., 2010; MENEZES et al., 2008; FEITAL e CONFALONIELI, 1998).

Nesta análise, 57,3% dos abrigos de morcegos hematófagos eram artificiais. Diversos estudos evidenciam a importância das ações antrópicas e das transformações ambientais para a manutenção de colônias *Desmodus rotundus* e persistência da raiva dos herbívoros. A presença construções abandonadas ou com frestas que possibilitem a entrada de morcegos, a elevada densidade de animais e a criação animal próximo a áreas de preservação ambiental são considerados os principais fatores de risco (GOMES et al., 2010; GOMES et al., 2007; POZZETTI, 2001; SILVA et al., 2001).

O grande número de abrigos geolocalizados e a alta densidade de focos nas proximidades da Serra de Maracaju demonstram o provável envolvimento dos produtores na notificação associado às ações de vigilância ativa do SVO. Além da maior concentração de abrigos e também de focos, nestas regiões também se concentra a produção de bovinos do Planalto e tanto a presença de abrigos artificiais quanto naturais ainda representam um desafio ao controle da raiva nestas localidades. Já na região Sudeste do estado, aumenta a importância dos abrigos artificiais, já que poucos abrigos naturais foram cadastrados naquela região e há notificação de focos no período avaliado.

A concentração de focos e menor número de abrigos cadastrados nas proximidades da Serra da Bodoquena pode indicar a escassez de ações de vigilância ativa nesta região devido à dificuldade de acesso, pois em grande extensão integra o Parque Nacional da Serra da Bodoquena. Os poucos abrigos cadastrados na região estão distantes dos focos e representam abrigos naturais em cavernas.

O Parque foi criado no ano de 2000 e tem área de 77.021,58 hectares e conforme a Instrução Normativa IBAMA nº 141 de 2006 (IBAMA, 2006) e o Plano de Manejo do Parque (ICMBio, 2013), a IAGRO tem como campo de atuação o controle e o manejo ambiental da fauna sinantrópica nociva, em especial *D. rotundus*, e o controle de enfermidades de notificação nas fazendas da região. Além disso, a região também é rica em corpos d'água, cavernas, sumidouros e outras formações naturais (ICMBio, 2013), dificultando ainda mais o acesso. Há

ainda áreas loteadas nas proximidades de onde deveria haver a vacinação obrigatória e uma hipótese é que estes produtores não realizam a vacinação anual e somente efetuem a notificação quando os surtos acometem grande número de animais e, desta forma, o SVO não teria êxito no controle da raiva naquela região.

Apesar da região central do Pantanal apresentar o maior efetivo bovino do estado, não houve registro de focos ou abrigos georreferenciados no período avaliado, o que provavelmente se deu pela dificuldade de acesso àquela área, pela subnotificação semelhante ao que ocorre na Serra da Bodoquena, ou ainda pela dificuldade de estabelecimento de abrigos permanentes para os morcegos, pois a região é sujeita a inundações periódicas.

Sugere-se então que o Serviço Veterinário Oficial atualize o Programa de Controle da Raiva dos Herbívoros em Mato Grosso do Sul, intensifique as ações de educação em saúde e vigilância ativa como preconiza a norma do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, reveja a política de vacinação obrigatória e redefina estratégias para o rastreamento de abrigos e o efetivo controle de *D. rotundus*.

3.7 CONCLUSÕES

A raiva em bovinos ainda é endêmica em Mato Grosso do Sul.

O Serviço Veterinário Oficial pode utilizar indicadores como a incidência, a relação de casos por foco e a relação de abrigos por foco para demonstrar as áreas de risco.

As ações de vigilância ativa de abrigos e de controle de *Desmodus rotundus* devem ser intensificadas em todas as regionais pelo Serviço Veterinário Oficial.

3.8 AGRADECIMENTOS

À Unidade Laboratorial de Diagnóstico de Raiva e Botulismo do Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais e à Coordenação do Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul.

3.9 REFERÊNCIAS

ABIEC - Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes. **Relatório das Exportações Brasileiras de Carne Bovina** – 2015, categorias in natura / freshbeef, industrializada / processed, miúdos / offals, salgadas / salted, tripas / casings. Disponível em: <http://www.abiec.com.br/download/relatorio-anual-2015.pdf>
Acesso em: 17 abr. 2016

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 5, de 1º de março de 2002. Aprova as Normas Técnicas para o controle da raiva dos herbívoros domésticos. **Diário Oficial da União**, de 04/03/2002, Seção 1, Página 3.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da Raiva dos Herbívoros**: manual técnico. Departamento de Saúde Animal, Secretaria de Defesa Agropecuária, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília-DF, 124p. 2009.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros. **Análise de indicadores epidemiológicos da raiva dos herbívoros no Brasil** (período 2006/2012). 2013. 37p. Disponível em: <http://www.idaf.es.gov.br/Download/Raiva%20herb%20indicadores%202006%20a%202012-1.pdf> Acesso em: 7 ago 2015.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Quantidade de Abate Estadual por Ano/Espécie Dados Quantitativos de Abate sob a responsabilidade dos SIPAs/DFAs**. 2015. Disponível em: http://sigsif.agricultura.gov.br/sigsif_cons!/ap_abate_estaduais_cons?p_select=SIM
Acesso em: 07 mai. 2016

DOGNANI, R. **Caracterização epidemiológica da raiva dos herbívoros no estado do Paraná entre 1977 e 2012**. 2014. 53f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, 2014.

FEITAL, A. S. S.; CONFALONIELI, U. E. C. Estudo epidemiológico da raiva bovina no estado do Rio de Janeiro, Brasil (1980 – 1992). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. v. 5, n.1, p.21-27, 1998.

GOMES, M. N.; MONTEIRO, A.M. V.; NOGUEIRA-FILHO, V. S.; GONÇALVES, C. A. Áreas propícias para o ataque de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* em bovinos na região de São João da Boa Vista, Estado de São Paulo. **Pesq. Vet. Bras.** 27, 307–313. 2007.

GOMES, M. N.; MONTEIRO, A. M. V.; LEWIS, N.; GONÇALVES, C. A.; NOGUEIRA FILHO, V. S. Landscape risk factors for attacks of vampire bats on cattle in Sao Paulo, Brazil. **Preventive Veterinary Medicine**, v.93, p.139–146, 2010.

IBAMA – Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 141, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2006. Regulamenta o controle e o manejo ambiental da fauna sinantrópica nociva. **Diário Oficial da União**. n.243. 20 dez. 2006. p.139-140

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Banco de dados agregados: efetivos de rebanhos - Brasil**. Disponível em:
<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/pecua/default.asp?t=2&z=t&o=24&u1=1&u2=1&u3=1&u4=1&u5=1&u6=1&u7=1> Acesso em: 07 dez 2015.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Pecuária -Mato Grosso do Sul, 2014**. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=ms&tema=pecuaria2014> Acesso em: 30 mar. 2016

ICMBio - INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE. **Plano de Manejo do Parque Nacional da Serra da Bodoquena** – Encarte 1. Disponível em:
http://www.icmbio.gov.br/portal/images/stories/docs-planos-de-manejo/Encarte1_2013.pdf Acesso em: 22 fev. 2016.

LIMA, E.F.; RIET-CORREA, F.; CASTRO, R.S.; GOMES, A.A.B.; LIMA, F.S. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.25, n. 4. p.250-264. 2005.

MATTA, G. C. A.; NOCITI, D. L. P.; CARVALHO, A. A. B.; NOCITI, R. P.; SAMARA, S. Caracterização epidemiológica da raiva bovina no estado de Mato Grosso, Brasil, no período de 1996 a 2006. **Arq. Inst. Biol.** v.77, n.4, p.601-607. 2010.

MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SALLIS, E. S. V.; GRECCO, F. B.; RAFFI, M. B. SOARES, M. P.; SCHILD, A. L. Raiva em bovinos na região Sul do Rio Grande do Sul: Epidemiologia e diagnóstico imuno-histoquímico. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 31, n.4, p.331-335. 2011.

MATO GROSSO DO SUL. Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal. PORTARIA/IAGRO/MS Nº 1.501, DE 5 DE MAIO DE 2008. Torna obrigatória a vacinação contra a Raiva, em todos os herbívoros, com idade igual ou superior a três meses, nos municípios com maior frequência de Raiva e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de Mato Grosso do Sul**. n.7208. 08 mai. 2008. p.8.

MATO GROSSO DO SUL. **Perfil de Mato Grosso do Sul**. Disponível em:
<http://www.ms.gov.br/institucional/perfil-de-ms/> Acesso em: 23 mar. 2016

MENEZES, F. L.; SILVA, J. A.; MOREIRA, E. C.; MENESES, J. N. C.; MAGALHÃES, D. F.; BARBOSA, A. D.; OLIVEIRA, C. S. F. Distribuição espaço-temporal da raiva bovina em Minas Gerais, 1998 a 2006. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 60, n.3, p.566-573. 2008.

MORI, A. E.; LEMOS, R. A. A. Raiva. In: **Principais enfermidades de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul**. UFMS, Campo Grande – MS. p. 47-58. 1998.

NEVES, D. A. **Sazonalidade e ciclicidade da raiva em herbívoros domésticos no estado do Mato Grosso do Sul, 1998 a 2006**. 2009. 48f. Dissertação (Mestrado em

Ciência Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. 2008.

PIAU, E. S. Diagnóstico espacial da expansão da cana-de-açúcar e sua relação indireta com a atividade da pecuária nos Estados de São Paulo, Goiás e Mato Grosso do Sul. In.: **Encontro Nacional da Anppas**. Belém, 2012.

POZZETTI, P. S. **Estudo epidemiológico da raiva em animais herbívoros no Estado de São Paulo nos anos de 1996–1999**. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 181p. 2001.

RIBAS, N.L.K.S.; CARVALHO R.I.; SANTOS A.C.; VALENÇOELA R.A.; GOUVEIA A.F.; CASTRO M.B.; MORI A.E.; LEMOS R.A.A. Doenças do sistema nervoso de bovinos no Mato Grosso do Sul: 1082 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 33, n.10. p.1183-1194. 2013.

SILVA, J. A.; MOREIRA, E. C.; HADDAD, J.P. A.; SAMPAIO, I.B. M.; MODENA, C. M.; TUBALDINI, M. A. S. Distribuição temporal e espacial da raiva bovina em Minas Gerais, 1976–1997. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**. v.53, p.263–272. 2001.

WEBER, E.; HASENACK, H.; FERREIRA, C.J.S. **Adaptação do modelo digital de elevação do SRTM para o sistema de referência oficial brasileiro e recorte por unidade da federação**. Porto Alegre, UFRGS Centro de Ecologia. 2004. Disponível em <http://www.ecologia.ufrgs.br/labgeo> Acesso em: 17 jan. 2016.

4 ANÁLISE DESCRITIVA E MOLECULAR DO SURTO DE RAIVA CANINA NA REGIÃO URBANA DAS CIDADES DE CORUMBÁ E LADÁRIO, MATO GROSSO DO SUL, BRASIL, EM 2015

4.1 RESUMO

A partir de 2006 a região transfronteiriça Corumbá-Puerto Suárez, entre os municípios de Corumbá e Ladário no estado de Mato Grosso do Sul (Brasil) e Puerto Quijarro e Puerto Suárez na Província de German Busch, departamento de Santa Cruz (Bolívia) passou a figurar área de alerta para o vírus da raiva (RABV) variante 1 (AgV1), transmitida por cães, até então desconhecida em território nacional. Utilizando o banco de dados e de amostras da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015, foi realizada a análise descritiva e molecular da epizootia de raiva canina de 2015 em Corumbá e Ladário. Foram enviadas 388 amostras de cérebro canino e felino para diagnóstico laboratorial de raiva através de imunofluorescência direta e inoculação em cérebro de camundongo. Ao todo, 70 amostras de cão foram positivas, sendo 58 (82,9%) de Corumbá e 12 (17,1%) de Ladário. Todas as amostras felinas foram negativas. Em relação ao registro mensal, no mês de janeiro não foram encaminhadas amostras para diagnóstico e os meses de maior incidência foram abril, maio e julho, com tendência decrescente ao longo do ano. Em novembro não houve diagnóstico de casos positivos e em dezembro foram diagnosticados dois animais positivos provenientes de Corumbá. O perfil geral dos animais submetidos ao diagnóstico de raiva foi predominantemente machos, idade até cinco anos, sem raça definida e domiciliados. Nos registros não havia informação sobre o *status* vacinal dos animais. Das 70 amostras positivas, 10% foram submetidas à análise molecular pela técnica de RT-PCR e posteriormente sequenciadas. As cinco amostras positivas avaliadas apresentaram homologia de 99,3% a 99,6% entre si. Estas foram submetidas à comparação com amostras disponíveis no GenBank e se apresentaram geneticamente relacionados com amostras caninas (AgV1) oriundas do Peru, Bolívia e Argentina, sugerindo relação filogeográfica, e distantes geneticamente de amostras de cão da variante antigênica 2 isoladas no Brasil e Argentina e do vírus fixo CSV. As falhas da vigilância e de gestão pública nos anos anteriores a 2015 contribuíram para o desencadeamento da epizootia de raiva canina em 2015 e medidas integradas de controle devem ser tomadas para evitar a propagação da AgV1 para outras regiões do Brasil.

Palavras-chave: AgV1, epizootia, RABV

4.2 ABSTRACT

DESCRIPTIVE AND MOLECULAR ANALYSIS OF THE URBAN RABIES OUTBREAK IN CORUMBÁ, MATO GROSSO DO SUL, BRAZIL, 2015

Since 2006 the cross-border region Corumbá-Puerto Suárez, between the municipalities of Corumbá and Ladário in the state of Mato Grosso do Sul (Brazil) and Puerto Quijarro and Puerto Suárez in the German Busch Province, department of Santa Cruz (Bolivia) has figure alert area to the dog transmitted rabies virus (RABV) variant 1 (AgV1), previously unknown in Brazil. Using the database and samples from State Agency for Animal and Plant Health Protection of Mato Grosso do Sul, from first January to December 31, 2015, was held the descriptive and molecular analysis of canine rabies epizootic occurred in Corumbá and Ladário cities. In 2015, 388 canine and feline brain samples were sent for rabies diagnosis by direct immunofluorescence and inoculation in mouse brain. There were 70 dog samples positive, 58 (82.9%) from Corumbá and 12 (17.1%) from Ladário. All feline samples were negative. Regarding the monthly record, in January there were no samples for diagnosis and the highest incidence were in April and July, with a decreasing trend throughout the year. In November there was no positive cases and in December there were two positive samples from Corumbá. The general profile of animals submitted to rabies diagnosis was predominantly age up to 5 years, male, mixed-breed and resident. In the records there was no information about the vaccination status. Of the 70 positive samples, five were submitted to molecular analysis by RT-PCR and sequencing. These samples showed molecular homology of 99,3% to 99.6%. They were compared to samples available in GenBank and showed genetically related to canine samples (AgV1) from Peru, Bolivia and Argentina, suggesting phylogeographical relationship. These samples were also genetically distant from dog samples of antigenic variant 2 isolated from Brazil and Argentina, and CSV fixed virus. The failures of surveillance and public management in the years prior to 2015 contributed to the canine rabies epizootic in 2015 and integrated control measures should be taken to prevent the spread of AgV1 to other regions of Brazil.

Keywords: AgV1, epizootics, RABV.

4.3 INTRODUÇÃO

Raiva é uma encefalomielite viral transmissível, de caráter zoonótico e causada pelo Vírus da Raiva (RABV), pertencente ao Gênero *Lyssavirus*, Família *Rhabdoviridae*, Ordem *Mononegavirales*. Nas Américas os RABV são classificados em 12 variantes antigênicas conforme o painel de anticorpos monoclonais do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e as variantes antigênicas 1 (AgV1) e 2 (AgV2) têm como reservatório o cão doméstico, sendo AgV1 de circulação na América Latina e na fronteira Brasil-Bolívia e AgV2 com circulação principalmente no Brasil, Argentina, Bolívia e Paraguai (BRASIL, 2016; KOBAYASHI et al., 2007; FAVORETTO et al., 2002; DIAZ et al., 1994).

No mundo em torno de 60.000 pessoas vão a óbito anualmente devido à raiva, principalmente transmitida por cães na Ásia e África, e as crianças menores de 15 anos são mais frequentemente acometidas (WHO, 2015). Desde o início do Programa de Eliminação da Raiva pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPS), América Latina e Caribe tiveram uma redução de aproximadamente 95% do número de casos de raiva humana, de 355 casos em 1983 para menos de 10 em 2012. Houve também redução de 98% em casos caninos, de 25.000 em 1980 para 400 em 2010 (FAHRION et al., 2016; OPS, 2013; WHO, 2013). Apesar dos esforços para o controle da raiva, ainda persistem surtos em áreas urbanas da América Latina, denotando falhas no sistema de vigilância.

Desde a década de 1950 diversos municípios brasileiros iniciaram atividades para o controle da raiva humana, que incluíam a vacinação de animais, o bloqueio de focos e a captura animais não domiciliados. A partir de 1973, com a implementação do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva Humana, houve a intensificação das campanhas de vacinação e a raiva canina pela AgV2 foi eliminada na maior parte do país e foi cada vez menos implicada em surtos. Com a redução de casos caninos, houve a redução no número de casos humanos porém, mais recentemente, percebeu-se uma mudança no perfil epidemiológico de transmissão da raiva para humanos com a detecção de casos transmitidos por morcegos e a maior participação de outras espécies silvestres, o que demanda novas estratégias de vigilância (ROCHA et al., 2015; WADA et al., 2011; SCHNEIDER et al., 1996).

De acordo com a OPS, dos países da América Latina, Bolívia e Haiti apresentam as piores condições em se tratando de controle de raiva urbana. No

Haiti a situação perdura principalmente devido a desastres ambientais e epidemias, e na Bolívia devido aos poucos recursos, falhas nas políticas de controle vacinal e de cães não domiciliados e à urbanização desorganizada. O departamento de Santa Cruz e a cidade de Santa Cruz de la Sierra, a mais populosa da Bolívia, são também consideradas áreas endêmicas para raiva transmitida por cães e a subnotificação de casos caninos é um problema persistente na região (VIGILATO et al., 2013; SUZUKI et al., 2007; WIDDOWSON et al., 2002).

O primeiro registro de raiva canina pela AgV1 no Brasil ocorreu em 2006, na região transfronteiriça Corumbá-Puerto Suárez, entre os municípios de Corumbá e Ladário no estado de Mato Grosso do Sul (Brasil) e Puerto Quijarro, Puerto Suárez na Província de German Busch, departamento de Santa Cruz (Bolívia). Esta semiconurbação ocorre em fronteira seca, favorecendo o livre trânsito de pessoas e animais, e desde então no Brasil foram registrados 13 cães infectados com AgV1 entre 2006 e 2014. Entre 2007 e 2008 ocorreu um surto com nove casos caninos e mais recentemente um grande surto com 70 casos caninos e um óbito humano em 2015 (SILVA et al., 2015; WADA et al., 2011; BRANDÃO, 2010). Há mais de 20 anos o estado de Mato Grosso do Sul não registrava óbitos humanos por raiva.

Considerando a escassez de estudos sobre a transmissão da raiva canina pela AgV1 na fronteira Brasil-Bolívia, os objetivos deste trabalho foram realizar a análise descritiva do surto de 2015 a partir do banco de dados e de amostras da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul (IAGRO), a análise molecular de amostras provenientes do surto e avaliar a atuação do serviço de vigilância da raiva canina na fronteira com a Bolívia.

4.4 MATERIAL E MÉTODOS

4.4.1 Caracterização do Local

O município de Corumbá localiza-se no extremo Oeste do estado de Mato Grosso do Sul (latitude 19°0'32" S e longitude 57°39'10" W), com população estimada de 108.656 habitantes (IBGE, 2016) e faz fronteira a oeste com a Bolívia e ao Sul com o Paraguai. A área territorial total é de 64.962,72 Km² e área urbana é de apenas 21,57 Km², sendo 60% do território ocupado pelo Pantanal (IBGE, 2016). O

município de Ladário está integralmente circundado por Corumbá, possui área total de 340,77 Km², população de 21.860 habitantes (IBGE, 2016) e localiza-se na latitude 19°00'18" S e longitude 57°36'07" W.

As áreas urbanas de Corumbá e Ladário são contíguas e distam em apenas três quilômetros (Figura 1. A). A distância total entre as áreas urbanas de Puerto Suárez (Bolívia) e Ladário (Brasil) é de 21 Km e não há barreiras naturais que impeçam o fluxo de pessoas ou animais na região (Figura 1. B).

A captura de cães e a obtenção de amostras para diagnóstico de raiva são realizadas pelos agentes das Secretarias Municipais de Saúde (SMS) dos municípios de Corumbá e Ladário e a Unidade de Vigilância de Zoonoses (UVZ) de Corumbá realiza o envio das amostras dos dois municípios ao laboratório de referência do estado, o Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (LADDAN/IAGRO).

FIGURA 1. A: Localização dos municípios de Corumbá e Ladário (Mato Grosso do Sul, Brasil) e Puerto Quijarro e Puerto Suárez (German Busch, Santa Cruz, Bolívia); B: Imagem de satélite (por Google Earth) ilustrando a semiconurbação de Puerto Suárez, Puerto Quijarro, Corumbá e Ladário e a distância de 21Km entre Puerto Suárez e Ladário.





4.4.2 Análise Descritiva do Surto de Raiva Canina

Para a análise descritiva do surto de raiva canina foi utilizado o banco de dados do LADDAN/IAGRO com informações sobre as todas as amostras de cães e gatos encaminhadas pela UVZ Corumbá para o diagnóstico de raiva, no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015. O LADDAN/IAGRO realiza o diagnóstico de raiva animal no estado de Mato Grosso do Sul utilizando as técnicas de imunofluorescência direta e prova biológica (IFD/PB) conforme Brasil (2008).

No ano de 2015 foram enviadas 388 amostras de cérebro para diagnóstico de raiva, sendo 369 amostras de cão e 19 amostras de gato. O município de Corumbá encaminhou 336 amostras de cão e 19 amostras de gato, e o município de Ladário encaminhou 33 amostras de cão. Das 369 amostras de cão, 70 (19,0%) foram positivas, sendo 58 (82,9%) de Corumbá e 12 (17,1%) de Ladário. Todas as amostras felinas foram negativas.

Foi utilizado o software OpenOfficeCalc 4.1.1 (openoffice.org) para a construção da série histórica da raiva canina para o ano de 2015 e análise descritiva das variáveis município, espécie animal, idade, raça e sexo conforme os dados enviados pelos municípios. Nas fichas não havia informações sobre o *status* vacinal dos animais. Para análise univariada, cálculo de qui-quadrado e *odds ratio*, foi utilizado o Open Epi, ferramenta Tabela 2x2 (openepi.com). As análises descritivas foram realizadas no Laboratório de Epidemiologia Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (EpiVet-UFMS).

4.4.3 Análise Molecular do Vírus da Raiva

Das 70 amostras positivas à IFD/PB, cinco foram disponibilizadas pela IAGRO para o diagnóstico molecular. As amostras foram submetidas à RT-PCR, sequenciadas e comparadas entre si.

A análise molecular foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UFMS e foram utilizadas as cinco amostras de cérebro de cão positivas à IFD/PB. O RNA viral foi extraído de aproximadamente 100 mg de tecido utilizando TRIzol® Reagent (Thermo Fisher Scientific®) conforme as instruções do fabricante.

Após a extração, as amostras foram ressuspensas em RT-PCR *grade water* (Ambion®). Para a RT-PCR foram utilizados os *primers* direcionados à região do gene da nucleoproteína, primer 21G senso (5'-ATGTAACACCTCTACAATG-3'), correspondente à posição 55 a 73, e 304 antisenso (5'-TTGACGAAGATCTTGCTCAT-3'), correspondente à posição 1286 a 1317 (ORCIARI et al., 2001).

A transcrição reversa e amplificação foram realizadas em uma única etapa com o kit SuperScript III onestep RT-PCR (Thermo Fisher Scientific®) de acordo com as instruções do fabricante e como descrito por Orciari et al. (2001), resultando em fragmentos de 1349pb. Em todas as etapas da extração uma alíquota de água ultrapura foi utilizada como controle negativo e o vírus fixo CVS (*Challenge Virus Standard*) como controle positivo.

Após confirmação da amplificação, os amplicons foram ligados ao plasmídeo pGem-T easy (Promega) a 4°C por pelo menos 18 horas. Em seguida foram utilizadas para transformar células de *Escherichia coli* (Top10) quimicamente competentes. As transformações foram plaqueadas em meio Luria Bertani Agar contendo 100ug/mL de ampicilina.

Após seleção dos clones contendo insertos, por PCR das colônias com os primers utilizados anteriormente na etapa de transcrição/amplificação, procedeu-se à purificação de DNA plasmidial com o Kit Wizard Plus SV Minipreps (Promega®). O DNA plasmidial purificado foi avaliado eletroforéticamente e por meio de espectrofotometria (260/280nm). Os amplicons foram seqüenciados em ambas as direções em sequenciador ABI 3730xl (Applied Biosystems®) pela empresa Macrogen Inc.

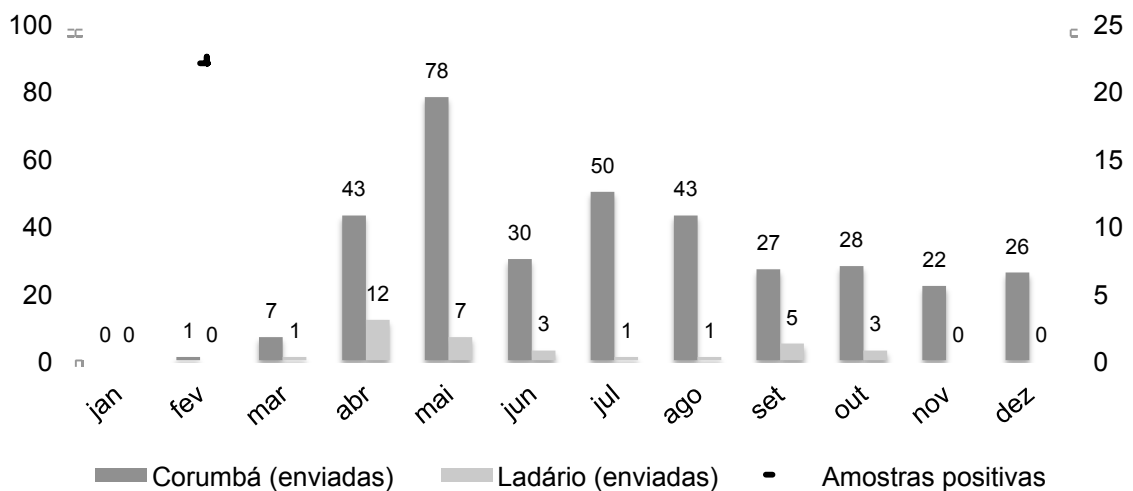
Os resultados foram analisados utilizando os softwares DNASTAR

versão 13 (Lasergene) para alinhamento das sequências. A elaboração dos consensos e análise filogenética foram geradas a partir do programa MEGA 7. As amostras foram comparadas entre si e com sequências disponíveis no GenBank (NCBI) com o auxílio do programa Blastn (ALTSCHUL et al., 1990).

4.5 RESULTADOS

Durante o ano de 2015, no mês de janeiro não foram encaminhadas amostras para diagnóstico e no mês de março, das sete amostras enviadas pelo município de Corumbá, seis foram positivas para raiva por IFD ou PB. Os meses de maior incidência foram abril (23 positivos), maio (15 positivos) e julho (oito positivos), com tendência decrescente ao longo do ano. Das amostras enviadas em novembro, não houve diagnóstico de casos positivos e em dezembro foram diagnosticados dois animais positivos provenientes de Corumbá (Figura 2).

Figura 2. Distribuição mensal de amostras de cão e gato recebidas e de amostras positivas para raiva por município (Corumbá e Ladário) conforme o banco de dados da Unidade Laboratorial de Diagnóstico de Raiva e Botulismo do Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul no ano de 2015.



Dos cães oriundos de Corumbá, 57,1% eram machos, 62,2% tinham até cinco anos de idade, 90,8% não tinham raça definida e 90,5% eram domiciliados. O perfil descritivo dos cães de Ladário foi semelhante aos de Corumbá, sendo predominantemente machos (69,7%), até cinco anos de idade (81,8%), sem raça

definida (75,8%) e domiciliados (100,0%). Os dados detalhados estão disponíveis no Apêndice A.

Os cães positivos também apresentaram perfil descritivo semelhante, predominando machos, idade até 5 anos, sem raça definida e domiciliados. A variável sexo apresentou diferença significativa ao qui-quadrado ($p = 0,007$) e ao *odds ratio* (OR = 2,18; IC95% 1,17; 4,09), conforme demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Tabela de contingência para as variáveis sexo, idade, raça e domicílio e respectivos qui-quadrado, valores de p , *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança (95%) dos cães submetidos ao diagnóstico de raiva provenientes dos municípios de Corumbá e Ladário, Mato Grosso do Sul, no ano de 2015.

Variáveis	Positivos	Negativos	χ^2	p	OR	IC(95%)
Sexo			6,17	0,007	2,18	1,17; 4,09
Macho	48	167				
Fêmea	15	114				
Idade			0,95	0,81		
0 a 1 ano	17	74				
1 a 5 anos	25	120				
Mais 5 anos	8	25				
Raça			0,08	0,39	1,16	0,43; 3,14
Sem raça	62	268				
Com raça	5	25				
Domicílio			0,83	0,18	1,48	0,63; 3,45
Não domiciliado	8	24				
Domiciliado	62	275				

χ^2 = qui-quadrado; p = valor de p calculado; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança. Fonte dos dados: IAGRO

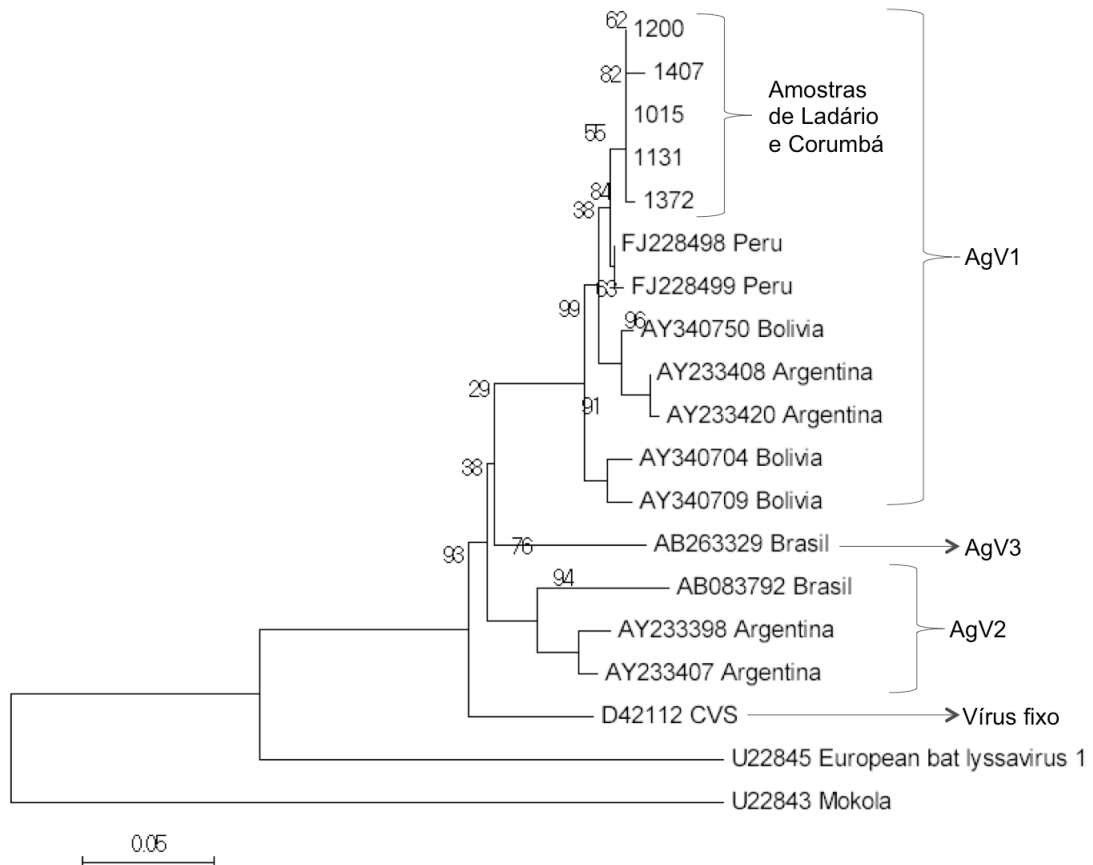
As cinco amostras caninas positivas submetidas à RT-PCR e sequenciadas (1015, 1031, 1200, 1374 e 1407), apresentaram entre 99,3% e 99,6% de homologia quando comparadas entre si (Figura 3).

À análise filogenética, os isolados de Corumbá e Ladário se apresentaram geneticamente relacionados com amostras caninas (AgV1) oriundas do Peru do ano de 2004, Bolívia (2003) e Argentina (1999). No entanto, apresentaram-se distantes geneticamente de amostras de cão (AgV2) isoladas no Brasil (2003) e Argentina (1995 e 2001) e do vírus fixo CSV (Figura 4).

FIGURA 3. Matriz de distância entre as cinco sequências de nucleotídeos das amostras de vírus da raiva oriundos do surto de raiva canina em Corumbá e Ladário-MS, em 2015. A análise foi realizada através do modelo Kimura 2-parameter utilizando o programa MEGA7. PV = *Pasteur Virus*

		1	2	3	4	5	6
1	1015						
2	1131	0,6%					
3	1200	0,4%	0,6%				
4	1372	0,5%	0,7%	0,4%			
5	1407	0,5%	0,7%	0,4%	0,4%		
6	M13215 (PV)	8,5%	8,4%	8,5%	8,4%	8,5%	

FIGURA 4. Árvore filogenética construída no programa MEGA 7 utilizando o método *Neighbor-Joining*, com 19 sequências de nucleotídeos (263 posições) de cinco amostras do vírus da raiva de Corumbá e Ladário e de amostras de cão da Argentina (AgV1 de 1999; AgV2 de 1995 e 2001), Bolívia (de 2003), Peru (de 2004), Brasil (de 2003), o vírus fixo CVS e como *outgroups* os *Lyssavirus* Mokola e European Bat *Lyssavirus*. As distâncias foram computadas pelo método *Kimura 2-parameter*. O número em cada nó corresponde à porcentagem de *bootstrap* derivada de 1000 repetições. AgV= variante antigênica.



4.6 DISCUSSÃO

Desde a introdução da AgV1 do vírus rábico no Brasil, em 2006, os municípios de Corumbá e Ladário passaram a figurar como áreas de alerta máximo para a vigilância da raiva urbana em Mato Grosso do Sul. Conforme Brandão (2010), o elevado número de animais não domiciliados e semidomiciliados, a ausência de mecanismos de controle de entrada de cães e gatos na fronteira e ainda a dificuldade de manter animais agressores em observação foram alguns dos fatores envolvidos no surto de 2008 ocorrido em Corumbá.

A partir de 2007 foi adotada a vacinação bianual de cães e gatos casa a casa (WADA et al., 2011; BRANDÃO, 2010), prática que colaborou com o controle da transmissão da raiva urbana. No entanto, conforme levantamento de Fonseca (2011), a profilaxia da raiva na fronteira até 2009 era realizada nos meses de abril e setembro, sendo disponibilizados pelo Brasil um montante de 3.500 doses de vacina para os municípios da Província de German Bush, porém a população canina estimada à época era de aproximadamente 8.000 cães, conferindo uma cobertura vacinal de apenas 44%.

Além da baixa cobertura vacinal, Fonseca (2011) relata a ausência de legislação específica na Bolívia sobre a captura e destinação de cães não domiciliados e que a população em geral tem como cultura manter seus cães soltos pelas vias, caracterizando os animais semidomiciliados. Conforme Silva et al. (2015), em 2014 dois casos caninos foram detectados em Puerto Quijarro e a vacinação em Corumbá e Ladário passou a ser realizada em ponto fixo. A vacinação em ponto fixo contribui para a redução na cobertura vacinal pois é necessário que a população ativamente busque pelos postos de vacinação. Estes fatores, associados aos já determinados por Brandão (2010), podem ter contribuído sobremaneira para o surto de 2015.

Além da vulnerabilidade que a fronteira seca representa para a transmissão de doenças, a gestão político-financeira também se apresenta como um viés à saúde pública. Fonseca (2011) realizou um levantamento das políticas públicas de vigilância em saúde nas cidades de Corumbá e Puerto Quijarro, discutiu as políticas adotadas frente à raiva canina na fronteira, entre outros agravos até o ano de 2009, e destacou que somente a partir ano de 2005, com a criação do Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras (SIS Fronteiras) pelo Ministério da

Saúde (BRASIL, 2005; BRASIL, 2006), o estado de Mato Grosso do Sul e especialmente o município de Corumbá passaram a discutir mais amplamente a saúde na fronteira. Destacou também que foram firmados diversos compromissos binacionais, inclusive a criação em 2007 do Comitê Binacional Local, para o controle e profilaxia da raiva.

Corumbá integrou o SIS Fronteiras a partir de dezembro de 2005 porém, na fase de diagnóstico de saúde e elaboração do projeto operacional para solicitação de recursos ao Ministério da Saúde, houve subdimensionamento da população flutuante e pouca discussão e entendimento local das fases do SIS Fronteiras e, portanto, os recursos repassados pelo Governo Federal entre 2006 e 2012 (equivalente a aproximadamente US\$250.000,00) foram insuficientes para cumprir as metas propostas no projeto que incluíam ampliação e reformas em unidades de saúde, capacitação de recursos humanos e aquisição de equipamentos e veículos (FERREIRA et al., 2015).

Ferreira et al. (2015) destacam que gestores à época da elaboração do projeto e os que receberam os recursos, assim como membros do Conselho Municipal de Saúde e profissionais de saúde atuantes na rede municipal, desconheciam o SIS Fronteiras e o funcionamento do projeto.

As diretrizes propostas pelo Comitê Binacional Local para a Vigilância, Prevenção e Controle da Raiva Fronteira Brasil/Bolívia previam (ATA DA III REUNIÃO..., 2008; ATA DE LA II REUNIÓN..., 2007; ATA DA I REUNIÃO..., 2007):

- A assistência a pacientes bolivianos pelo Sistema Único de Saúde brasileiro, com a notificação ao serviço de saúde boliviano, e ficaria a cargo deste o acompanhamento de animais agressores e busca ativa de pacientes faltosos.
- O diagnóstico de raiva animal pelos laboratórios oficiais brasileiros e o devido reconhecimento e notificação à OPS dos resultados laboratoriais pela Bolívia;
- As campanhas de vacinação seriam realizadas concomitantemente nos municípios fronteiriços, duas vezes ao ano;
- O Ministério da Saúde do Brasil doaria no mínimo 60.000 doses de vacina animal por campanha, e os municípios brasileiros e

bolivianos encaminhariam a estimativa da população canina e felina até 90 dias antes de cada campanha;

- Quando solicitados, os municípios brasileiros colaborariam com as atividades de controle de foco na Bolívia, exceto captura e remoção de cães não domiciliados por falta de legislação específica na Bolívia que permita esta ação e; a capacitação de técnicos bolivianos.

Estas diretrizes nunca foram cumpridas na íntegra, por ambos os lados da fronteira.

A vacinação de cães e gatos é a principal medida profilática e o êxito no controle da raiva urbana se dá associando cobertura vacinal acima de 80%, reforços anuais ou bianuais, controle da população de cães não domiciliados, posse responsável e educação em saúde, além da profilaxia pós-exposição oportuna para pessoas agredidas (HAMPSON et al., 2015; WHO, 2013). Países que tiveram êxito no controle da raiva canina como Estados Unidos, Canadá e Japão adotaram políticas como registro obrigatório de animais, controle de fronteiras, vacinação sistemática, controle na importação de animais e estabelecimento de quarentenas, além de planos de ação para a emergência, periodicamente revisados e embasados em evidências científicas (TATARYN e BUCK, 2016; TAKAHASHI-OMOE et al., 2008).

Conforme Silva et al. (2015), tão logo os primeiros casos de 2015 foram identificados, entre os meses de março e abril de 2015 foi realizada a campanha de intensificação de vacinação nos municípios de Corumbá e Ladário e ainda durante o período epidêmico a UVZ de Corumbá criou um plantão de atendimento veterinário para atender às ocorrências e para realizar os esclarecimentos à população acerca de prevenção e controle da raiva, havendo ampla divulgação da situação da raiva canina e práticas de educação em saúde através da mídia local, em escolas e em unidades de saúde dos municípios. A equipe de agentes de saúde da UVZ de Corumbá realizou o treinamento de oficiais bolivianos para a vacinação canina e o Ministério da Saúde brasileiro disponibilizou 10.000 doses de vacina antirrábica ainda no primeiro semestre de 2015 para os municípios bolivianos realizarem suas campanhas (SILVA et al., 2015).

O perfil geral dos animais submetidos ao diagnóstico e também dos positivos para raiva à IFD/PB foi predominantemente de cães machos, idade até 5

anos, sem raça definida e domiciliados. Diversas amostras foram encaminhadas com as informações incompletas, o que diminuiu o número de amostras válidas para análise e dificultou a estimativa de fatores de risco. Nos dados encaminhados à IAGRO não constavam informações sobre o estado de agressor do animal, apresentação clínica da doença ou local de captura, porém é comum a associação de que cães machos, jovens e domiciliados sejam mais predispostos a agredir pessoas (BUSO et al., 2009; FATJÓ et al., 2007; FORTES et al., 2007; KEUSTER et al., 2006; GUY et al., 2001; PATRICK e O'ROURKE, 1998).

À análise da série histórica de 2015, os primeiros casos foram detectados em março, o primeiro pico de incidência aconteceu no mês de abril e um segundo pico foi observado em julho. Considerando que o período de incubação do RABV em cães varia em média de 10 a 60 dias, e o vírus já estava em circulação em 2014, uma vez que dois casos caninos foram registrados em Puerto Quijarro naquele ano (SILVA et al., 2015), o sistema de saúde já deveria estar em alerta e deveria ter encaminhado amostras para diagnóstico todos os meses, porém não houve envios em janeiro de 2015.

A relação genética entre os isolados de Corumbá e Ladário e as amostras da Argentina, Bolívia e Peru sugere, além da relação com a variante antigênica 1, também a relação geográfica. A raiva canina é considerada endêmica na Bolívia e esta condição epidemiológica associada a fatores socioeconômicos e ao pouco controle favorecem a perpetuação da circulação do RABV nas regiões de fronteira.

Assim como ocorre o fluxo de animais e pessoas na semiconurbação entre Brasil e Bolívia, este perfil geográfico também foi observado na fronteira Bolívia - Argentina, sendo o controle da raiva canina pela variante 1 um desafio para a Província de Salta (CISTERNA et al., 2005). No Peru ocorre situação semelhante na região de Puno devido ao trânsito, turismo e comércio na rota do Lago Titicaca. Nas áreas de fronteira é fundamental que se elevem as medidas de vigilância a níveis máximos, considerando que o RABV pode emergir facilmente (VIGILATO et al., 2013). Apesar de todas essas informações, são necessários estudos posteriores para determinar a filogeografia dos isolados de Corumbá e Ladário.

4.7 CONCLUSÕES

As falhas da vigilância e a má gestão pública nos anos anteriores a 2015 contribuíram fortemente para o desencadeamento da epizootia de raiva canina em Corumbá e Ladário em 2015.

As amostras do vírus da raiva canina de Corumbá e Ladário apresentaram relação genética com amostras do Peru, Argentina e Bolívia, sugerindo inclusive relação geográfica.

Medidas integradas de prevenção e controle entre os órgãos competentes municipais, estaduais e federais e a população devem ser tomadas para evitar a propagação da variante antigênica 1 para outras regiões do Brasil.

4.8 AGRADECIMENTOS

À Unidade Laboratorial de Diagnóstico de Raiva e Botulismo do Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal; À Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul; Ao Instituto Pasteur de São Paulo.

4.9 REFERÊNCIAS

- ATA DA I REUNIÃO PARA FORTALECIMENTO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA BRASIL/BOLÍVIA. **Considerações e recomendações.** 4p. 2007.
- ATA DO II ENCONTRO SOBRE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DE ZOONOSES E EMERGÊNCIAS ZOOSANITÁRIAS EM ÁREAS TRANSFRONTEIRIÇAS. **Raiva: Recomendações e conclusões.** 4p. 2009.
- ATA DA III REUNIÃO PARA FORTALECIMENTO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA BRASIL/BOLÍVIA. **Considerações e recomendações.** 4p. 2008.
- ATA DE LA II REUNIÓN PARA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RABIA ENTRE LAS FRONTERAS DE BOLIVIA Y BRASIL. **Conclusiones y Recomendaciones.** 2p. 2007.
- ALTSCHUL, S.F. GISH, W.; MILLER, W.; MYERS, E. W.; LIPMAN, D.J. Basic local alignment search tool. **J Mol Biol.** n215. p. 403-410. 1990.

BRANDÃO, G. C. **Epizootia da raiva canina no município de Corumbá em 2008: descrição e avaliação dos atendimentos antirrábicos humanos**. Dissertação. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. 2010. 62p.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA GM Nº 1.120, de 06 DE JULHO DE 2005. Institui o Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras - SIS Fronteiras. **Diário Oficial da União**. nº 129, Seção 1, p.47. 2005.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA GM Nº 1.188, DE 5 DE JUNHO DE 2006. Dá nova redação a Portaria nº 1.120/GM, que instituiu o Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras - SIS Fronteiras. **Diário Oficial da União**. n107, Seção 1 p36. 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.108p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais** Brasília: Ministério da Saúde. 2016. 121 p.

BUSO, D. S.; NUNES, C. M.; QUEIROZ, L. H. Características relatadas sobre animais agressores submetidos ao diagnóstico de raiva, São Paulo, Brasil, 1993-2007. **Cad. Saúde Pública**. n 25. v12. p.2747-2751. 2009.

CISTERNA, D.; BONAVENTURA, R.; CAILLOU, S.; POZO, O.; ANDREAU, M. L.; FONTANA, M. L.; ECHEGOYEN, C.; MATTOS, C.; MATTOS, C.; RUSSO, S.; NOVARO, L.; ELBERGER, D.; FREIRE, M. C. Antigenic and molecular characterization of rabies virus in Argentina. **Virus Research**. n109. p. 139–147. 2005.

DIAZ, A. M.; PAPO, S; RODRIGUEZ, A.; SMITH, J. S. Antigenic analysis of rabies-virus isolates from Latin America and the Caribbean. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**. v.41, n. 1-10, p.153–160. 1994.

FAHRION, A. S.; MIKHAILOV, A.; ABELA-RIDDER, B.; GIACINTI, J.; HARIES, J. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. **World Health Organization Weekly Epidemiological Record**. n2. v91. p.13–20. 2016.

FATJÓ, J.; AMAT, M.; MARIOTTI, V. M.; TORRE, J. L. R.; MANTECA, X. Analysis of 1040 cases of canine aggression in a referral practice in Spain. **Journal of Veterinary Behaviour**; 2:158-65. 2007.

FAVORETTO, S.R.; CARRIERI, M.L.; CUNHA, E.M.S.; AGUIAR, E.A.C.; SILVA, L.H.Q.; SODRÉ, M.M.; SOUZA, M.C.A.M. & KOTAIT, I. Antigenic typing of Brazilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, 44(2):91-95, 2002.

FERREIRA, C. M. P. G.; MARIANI, M. A. P.; OLIVEIRA NETO, A. F. O Projeto Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras em Corumbá-MS, Brasil. **Revista GeoPantanal**. n18. p.71-92. 2015.

FONSECA, B. O. **As políticas públicas de vigilância em saúde na fronteira Brasil-Bolívia**. Dissertação. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus do Pantanal. 2011. 59p.

FORTES, F. S.; WOUK, A. F. P. F.; BIONDO, A. W.; BARROS, C. C. Acidentes por mordeduras de cães e gatos no Município de Pinhais, Brasil de 2002 a 2005. **Archives of Veterinary Science**; 12:16-24. 2007.

GUY, N. C.; LUESCHER, U. A.; DOHOO, S. E.; SPANGLER, E.; MILLER, J. B.; DOHOO, I. R.; BATE, L. A. Risk factor for dog bites to owners in a general veterinary caseload. **Appl Anim Behav Sci**. n74. p.29-42. 2001.

HAMPSON, K.; COUDEVILLE, L.; LEMBOT.; SAMBO, M.; KIEFFER, A.; ATTLAN, M.; BARRAT, J.; BLANTON, J. D.; BRIGGS, D. J.; CLEVELAND, S.; COSTA, P.; FREULING, C. M.; HIBY, E.; KNOPF, L.; LEANES, F.; MESLIN, F. X.; METLIN, A.; MIRANDA, M. E.; MÜLLER, T.; NEL, L. H.; RECUENCO, S.; RUPPRECHT, S. E.; SCHUMACHER, C.; TAYLOR, L.; VIGILATO, M. A. N.; ZINSSTAG, J.; DUSHOFF, J. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. DOI:10.1371/journal.pntd.0003709. p.1-20. 2015.

IBGE. **Mato Grosso do Sul**. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?coduf=50> Acesso em: 17 mar. 2016.

KEUSTER, T. D.; LAMOUREOUX, J.; KAHN, A. Epidemiology of dog bites: a Belgian experience of canine behavior and public health concerns. **Vet J**; 172:482-7. 2006.

KOBAYASHI, Y; INOUE, N.; SATO, G.; ITOU, T.; SANTOS, H. P. BRITO, C. J. C.; GOMES, A. A. B.; SANTOS, M. F. C.; SILVA, M. V.; MOTA, C. S. ITO, F. H.; SAKAI, T. Phylogenetic characterization of rabies virus isolates from carnivora in Brazil. **J. Vet. Med. Sci**. 69 (7): 691-696, 2007.

ORCIARI, L. A.; NIEZGODA, M.; HANLON, C. A.; SHADDOCK, J. H.; SANDERLIN, D. W.; YAGER, P. A.; RUPPRECHT, C. E. Rapid clearance of SAG-2 rabies virus from dogs after oral vaccination. **Vaccine**. 14;19(31):4511-8.2001.

OPS. Plan de Acción para la Eliminación de la Rabia Humana transmitida por Perros. In: **14ª Reunión de Directores de los Programas Nacionales de Control de la Rabia de las Américas** (REDIPRA 14). 2013. 11p.

PATRICK, G. R.; O'ROURKE, K. M. Dog and cat bites: epidemiologic analyses suggest different prevention strategies. **Public Health Rep**. v.113. p.252-7. 1998.

ROCHA, S. M.; DE OLIVEIRA, S. V.; HEINEMANN, M. B.; GONÇALVES, V. S. P. Epidemiological Profile of Wild Rabies in Brazil (2002–2012). **Transboundary and Emerging Diseases** (Online). p.1-10. 2015.

SCHNEIDER, M. C.; SOUZA, L. M.; MORAES, N. B.; DIAZ, R. C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**. v 30 n2. p.196-203. 1996.

SILVA, W. A.; AMETLLA, V. C.; JULIANO, R. S. Raiva canina no município de Corumbá-MS, 2015 – relato de caso. **Acta Veterinaria Brasilica**, v9. n4. p386-390. 2015.

SUZUKI, K.; PEREIRA, J.A.C.; LÓPEZ, J.A.C.; MORALES, G.; ROJAS, L. MUTINELLI, L.E.; PONS, E. R. Descriptive spatial and spatio-temporal analysis of the 2000–2005 canine rabies endemic in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. **Acta Tropica**. n103. p.157–162. 2007.

TAKAHASHI-OMOE, H.; OMOE, K.; OKABE, N. Regulatory Systems for Prevention and Control of Rabies, **Japan Emerging Infectious Diseases**.v14, n 9. p.1368-1374. 2008.

TATARYN, J.; BUCK, P. A. The Canadian Rabies Management Plan: An integrated approach to the coordination of rabies activities in Canada. **Canada Communicable Diseases Report**.v42. n6. p.135-136. 2016.

VIGILATO, M. A. N.; CLAVIJO, A.; KNOBL, T.; SILVA, H. M. T.; COSIVI, O.; SCHNEIDER, M. C.; LEANES, L. F.; BELOTTO, A. J.; ESPINAL, M. A. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**. DOI: 10.1098/rstb.2012.0143. n368. p1-8. 2013.

WADA, M. Y.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v20 n4. p. 509-518. 2011.

WIDDOWSON, M. A.; MORALES, G. J.; CHAVES, S.; MCGRANE, J. Epidemiology of Urban Canine Rabies, Santa Cruz, Bolivia, 1972–1997. **Emerging Infectious Diseases**. v8. n5. p.458-461. 2002.

WHO. **WHO Expert Consultation on Rabies**. Second report. World Health Organ.Tech. Rep. Ser. 2013. 150p.

WHO. **Rabies**: epidemiology and burden of disease. Disponível em: <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/> Acesso em: 26 de novembro de 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A raiva animal é uma enfermidade negligenciada e endêmica em Mato Grosso do Sul. Enquanto a raiva bovina necessita da revisão da política de vacinação obrigatória, a raiva canina pela variante antigênica 1 na fronteira com a Bolívia aparece como uma epidemia urbana, com potencial à reintrodução da raiva transmitida por cães a outras regiões do Brasil. Além da vulnerabilidade que a fronteira seca representa para a transmissão de doenças, a gestão político-financeira também se apresenta como um viés à saúde pública.

As ações de controle da raiva dos herbívoros e de erradicação da raiva urbana devem ser levadas a sério pelos gestores, sobretudo em relação à destinação de recursos aos programas de controle e eliminação, assim como a população deve responsabilizada pelos cuidados com seus animais domésticos e de produção.

REFERÊNCIAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Rabies. In: **Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals**. 3ed (Scientific and Technical Publication). Washington-D.C.: Pan American Health Organization, 2003. v2. p. 246-275.

ATA DA I REUNIÃO PARA FORTALECIMENTO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA BRASIL/BOLÍVIA. **Considerações e recomendações**. 4p. 2007.

ATA DO II ENCONTRO SOBRE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DE ZOONOSES E MERGÊNCIAS ZOOSANITÁRIAS EM ÁREAS TRANSFRONTEIRIÇAS. **Raiva**: Recomendações e conclusões. 4p. 2009.

ATA DA III REUNIÃO PARA FORTALECIMENTO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DA RAIVA NA FRONTEIRA BRASIL/BOLÍVIA. **Considerações e recomendações**. 4p. 2008.

ATA DE LA II REUNIÓN PARA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RABIA ENTRE LAS FRONTERAS DE BOLIVIA Y BRASIL. **Conclusiones y Recomendaciones**. 2p. 2007.

BANYARD, A. C.; EVANS, J. S.; LUO, T. R.; FOOKS, A. R. Lyssaviruses and Bats: Emergence and Zoonotic Threat. **Viruses**. 2014, 6, 2974-2990; doi:10.3390/v6082974

BRANDÃO, G. C. Resultados da implantação do Programa de Vigilância, Prevenção e Controle da Raiva na Fronteira de Mato Grosso do Sul/Brasil e Província German Busch/Bolívia. In.: 9ª Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças (9ªExpoepi). **Anais...** Brasília-DF, 2009. 3p.

_____. **Epizootia da raiva canina no município de Corumbá em 2008: descrição e avaliação dos atendimentos antirrábicos humanos**. Dissertação. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. 2010. 62p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 5, de 1º de março de 2002. Aprova as Normas Técnicas para o controle da raiva dos herbívoros domésticos. **Diário Oficial da União**, de 04/03/2002, Seção 1, Página 3.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA GM Nº 1.120, de 06 DE JULHO DE 2005. Institui o Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras - SIS Fronteiras. **Diário Oficial da União**. nº 129, Seção 1, p.47. 2005.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA GM Nº 1.188, DE 5 DE JUNHO DE 2006. Dá nova redação a Portaria nº 1.120/GM, que instituiu o Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras - SIS Fronteiras. **Diário Oficial da União**. N. 107, Seção 1, p.36. 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.108p.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da Raiva dos Herbívoros**: manual técnico. Departamento de Saúde Animal, Secretaria de Defesa Agropecuária, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília-DF, 124p. 2009.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 60 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 40 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação geral de doenças transmissíveis. **Nota técnica nº 19/2012-CGTD/DEVEP/SVS/MS**: Diretrizes da vigilância em saúde para atuação diante de casos de raiva em morcegos em áreas urbanas. Disponível em:
http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/nota_tecnica_19_raiva.pdf Acesso em: 19 out 2015.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.378, DE 9 DE JULHO DE 2013. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 10 jul. 2013. Seção 1, p.48-50.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros. **Análise de indicadores epidemiológicos da raiva dos herbívoros no Brasil** (período 2006/2012). 2013. 37p. Disponível em:
<http://www.idaf.es.gov.br/Download/Raiva%20herb%20indicadores%202006%20a%202012-1.pdf> Acesso em: 7 ago 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação da raiva no Brasil, 2015**. in.: VII Seminário do Dia Mundial Contra a Raiva. Disponível em:
<http://saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/wrd2015/situacaodaraivanobrasil-eduardopachecodecaldas.pdf> Acesso em: 07 fev. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância, prevenção e**

controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais Brasília : Ministério da Saúde. 2016. 121 p.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de fev. 2016. Seção 1, p.23-24.

DIAZ, A. M.; PAPO, S; RODRIGUEZ, A.; SMITH, J. S. Antigenic analysis of rabies-virus isolates from Latin America and the Caribbean. **Journal of Veterinary Medicine**, Series B. v.41, n. 1-10, p.153–160. 1994.

FAHRION, A. S.; MIKHAILOV, A.; ABELA-RIDDER, B.; GIACINTI, J.; HARRIESA, J. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. **World Health Organization Weekly Epidemiological Record**, No 2, 2016. p.13-20.

FERREIRA, C. M. P. G.; MARIANI, M. A. P.; OLIVEIRA NETO, A. F. O Projeto Sistema Integrado de Saúde das Fronteiras em Corumbá-MS, Brasil. **Revista GeoPantanal**. n18. p.71-92. 2015.

FONSECA, B. O. **As políticas públicas de vigilância em saúde na fronteira Brasil-Bolívia**. Dissertação. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus do Pantanal. 2011. 59p.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. ICTV. **Virus Taxonomy**: 2015 Release EC 47, London, UK, July 2015; Email ratification 2016 (MSL #30). Disponível em: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> Acesso em: 06ago2016.

KING, A. M. Q.; ADAMS, M. J.; CARSTENS, E. B.; LEFKOWITZ, E. J. Genus *Lyssavirus*. In: **Classification and Nomenclature of Viruses**. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London: Elsevier/Academic Press. 2011. p.696-699.

MATO GROSSO DO SUL. Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal. Portaria PORTARIA/IAGRO/MS Nº 1.501, DE 5 DE MAIO DE 2008.

Torna obrigatória a vacinação contra a Raiva, em todos os herbívoros, com idade igual ou superior a três meses, nos municípios com maior frequência de Raiva e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de Mato Grosso do Sul** n.7208 de 08/05/2008 p.8

MATTOS, C.; MATTOS, C. Uso de anticuerpos monoclonales para la tipificación antigénica de aislamientos de virus rábico. In: **ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD**. Consorcio de la OPS de laboratorios de referencia en rabia de las Américas. Washington, DC: OPS, 1998. p. 2-11. (HCP/HCV/R2/015/98).

OPS. **Consortio de la OPS de laboratorios de referencia en rabia de las Américas**. Bases para la operación. Washington: OPS. 1998. 43p.

OPS. Los anticuerpos monoclonales en la caracterización y vigilancia de los virus de la rabia en América Latina y el Caribe. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health** 8(3), 2000. p. 214-217.

OPS. Plan de Acción para la Eliminación de la Rabia Humana transmitida por Perros. In: **14ª Reunión de Directores de los Programas Nacionales de Control de la Rabia de las Américas** (REDIPRA 14). 2013. 11p.

OPS BOL-BRA. **Fortalecimiento de los sistemas de prevención de la rabia en Bolivia y en Brasil**. 2006. 12p.

RIO GRANDE DO SUL. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. **Guia de manejo e controle de morcegos**: técnicas de identificação, captura e coleta. Porto Alegre: CEVS/RS, 2012. 132p.

ROCHA, S. M.; DE OLIVEIRA, S. V.; HEINEMANN, M. B.; GONÇALVES, V. S. P. Epidemiological Profile of Wild Rabies in Brazil (2002–2012). **Transboundary and Emerging Diseases** (Online). 2015 Oct 1. p.1-10.

ROSAS, F. H. Oficio a Dr. Hugo Costa Filho, Secretario Municipal de Salud Ciudad de Corumbá, Ref. Entrega de Plan de vacunación rabia canina. **Plan para controlar la rabia animal y su transmisión al humano en la Provincia German Busch**. Puerto Suárez, 12 de enero de 2006.

SÃO PAULO. Secretaria de Agricultura e Abastecimento. Coordenadoria de Defesa Agropecuária. **Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros**. Disponível em: <http://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/www/programas/index.php?action=view&cod=39&ar=1&nm=Sanidade%20Animal> Acesso em: 10 nov. 2015.

SCHNEIDER, M. C.; SOUZA, L. M.; MORAES, N. B.; DIAZ, R. C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**. 1996; 30(2). p.196-203.

SOUZA, J. C. P.; GITTI, C. B.; NOGUEIRA FILHO, V. S. **Curso de controle da raiva silvestre (*D. rotundus*) no Brasil**. Convênio MAPA/PANAFTOSA-OPAS/OMS. 2007. 48p. Disponível em: <http://ww3.panaftosa.org.br/Comp/MAPA/29314.pdf> Acesso em: 16 nov. 2015

WADA, M. Y.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 20(4), 2011. p. 509-518.

WHO. **WHO Expert Consultation on Rabies**. Second report. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 2013. 150p.

_____. **Rabies**: Epidemiology and burden of disease. Disponível em: <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/> Acesso em: 26 de novembro de 2015.

_____. Classification. Rabies Bulletin Europe - **Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research**. Disponível em:

http://www.who-rabies-bulletin.org/about_rabies/classification.aspx Acesso em: 02 ago. 2016.

APÊNDICE A – Quadro descritivo das variáveis domicílio, sexo, idade e raça das amostras de cérebro de cães e gatos enviadas pelos municípios de Corumbá e Ladário para diagnóstico de raiva à Unidade Laboratorial de Diagnóstico de Raiva e Botulismo do Laboratório de Diagnóstico de Enfermidades Animais da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul, oriundas de Corumbá e Ladário, MS, Brasil, no ano de 2015.

Variáveis	Corumbá		Ladário		Total		Total de animais	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos		
Sexo	Fêmeas	13	106	2	8	15	123	138
	Machos	38	154	10	13	48	179	224
	Sem informação	7	18	0	0	7	19	26
Idade	Menos de 1 ano	14	63	3	11	17	75	92
	De 1 a 5 anos	17	115	8	5	25	125	150
	Mais de 5 anos	8	24	0	1	8	26	34
	Sem informação	19	76	1	4	20	92	112
Raça	Com raça	3	21	2	4	5	25	30
	Sem raça definida	52	253	10	15	62	284	346
	Sem informação	3	4	0	2	3	9	12
Domicílio	Não domiciliado	8	24	0	0	8	26	34
	Domiciliado	50	254	12	21	62	292	354
Total		58	278	12	21	70	299	369

Fonte: Banco de dados da Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal de Mato Grosso do Sul.