

A raiva no início do século XXI

por

Hilary Koprowski, M.D

**Fundação de Biotecnologia, Inc.
e Centro de Câncer Kimmel
Universidade Thomas Jefferson
Filadélfia, PA, EUA**

**Tradução por Daniela Fernandes, D.V.M.
Unidade de Saúde Pública Veterinária, OPS/OMS**

Palestra Brasileira

O primeiro contato de Hilary Koprowski com morcegos vampiros remonta ao momento em que ele vivia no Brasil e trabalhei como membro do pessoal do "Serviço de Estudos e Pesquisas da Febre Amarela" no Instituto Oswaldo Cruz. O laboratório vizinho era ocupado por Genesio Pacheco, um patologista eminente, que mantinha um morcego vampiro em cativeiro no seu laboratório. O vampiro era alimentado com sangue de ovinos, coletado fresco diariamente; quando Genesio precisava de vírus de raiva para seus estudos, ele colhia da saliva do morcego. Quando Koprowski saiu do Brasil o morcego ainda estava vivo após quatro anos de cativeiro. Mais tarde, quando eu estava morando nos EUA, tomei conhecimento através de boatos de que por pura curiosidade, Genesio ou alguém em seu laboratório, tinha eutanasiado o morcego para comprovar a presença do vírus de raiva em seu cérebro. Obviamente os neurônios do cérebro hospedavam o vírus. Se o morcego não tivesse sido morto, ele possivelmente nos surpreenderia pelo número de anos que poderia viver com vírus da raiva presente em seu corpo e secretas.

O segundo contato de Koprowski não foi com um morcego vampiro, mas com um cientista que nessa época era uma das maiores autoridades em termos de morcegos. Esse era o Dr. Pawan. Durante uma parada em Trinidad do barco que levava à Koprowski e sua família do Brasil para os EUA, Koprowski entrou em contato com o Dr. Pawan, quem lhe contou vários aspectos sobre os morcegos e sobre a raiva. Uma das histórias de Pawan, Koprowski ainda lembra até hoje. Pawan observou uma luta entre um morcego vampiro e um frutífero. Se Pawan apanhou o morcego frutífero ou conjecturou o que me contou, eu não sei. Porém, lembro claramente de sua conclusão de que a raiva em morcegos não-vampiros deve ter origem em mordidas de contato com morcegos vampiros.

O terceiro episódio não tem relação direta com a história de Koprowski e a dos morcegos vampiros, mas eu contarei a vocês apenas por diversão. Mais ou menos nos anos trinta ou quarenta, uma girafa morreu no Zoológico de San Diego por uma infecção de raiva. Por causa de sua altura, a girafa não podia ser mantida em uma jaula. Foi então que surgiu a possibilidade de que um morcego vampiro errante perdeu sua direção no México, (Tijuana tem fronteira com San Diego) e desafiando a alfândega americana, aterrizou na girafa em San Diego. Com a intenção de saciar seu apetite ele decidiu chupar o sangue da girafa. Existe até um corolário sobre este evento. William McDowell Hammond, transferiu o vírus da girafa para o cérebro de cobaias. Durante esta operação, ele involuntariamente se injetou na palma da mão logo abaixo do quinto dedo. Um alarme para aplicação de medicação anti-rábica foi levantado em todo seu país. Bill recebeu enormes quantidades de vacina SEMPLE, um anticorpo de origem caprina ou equina (não lembro qual delas) e tenho certeza de que muitas orações foram feitas para que ele sobrevivesse. Ele sobreviveu, mas o músculo que foi injetado com o vírus da raiva ficou atrofiado e Bill sempre o mostrava como prova de que ele foi infectado localmente com a raiva. Depois de lhes contar esta história também devo dizer "*Si non e vero e ben trovato*" já que eu repito esta história baseado na minha memória que talvez já esteja duvidosa

com relação à alguns detalhes deste episódio, que aconteceu a mais de sessenta anos atrás.

Isto me transporte a uma atitude geral em relação à raiva no curso destes 50 séculos desde que ela foi descrita pela primeira vez supostamente na Índia. Não existe nenhuma outra infecção, a meu conhecimento, rodeado por tantas fantasias e lendas além de fatos.

Gostaria de citar alguns deles. Aristóteles tinha certeza de que os animais, em contraposição ao homem, não podiam sofrer de raiva. Ele supostamente também tinha certeza de que mulheres adultas tinham 28 dentes em contraposição ao homem que tinha 32 dentes. Se ele tivesse pedido para sua esposa abrir a boca ele teria se dado conta de como estava equivocado. Aparentemente ele não era um experimentador, pobre Aristóteles!

A presença de vampiros humanos no curso dos séculos talvez tenha sido confundida com os assim chamados tipos furiosos de raiva. Mas no final do século XIX e durante o XX, enquanto a ciência marchava adiante, a maioria dos cientistas e epidemiologistas era da opinião de que nosso conhecimento sobre o vírus, a doença e a imunidade contra o vírus não só era bem conhecido como, ou ainda mais conhecido, que qualquer outro agente infeccioso. Gostaria de resumir brevemente para vocês, e não integralmente, o que pensamos saber sobre a raiva até o último século.

1. O vírus era infeccioso aos animais de sangue quente e o homem.
2. A mordida de um animal raivoso sempre causa doença letal no homem (a ferida incurável de Fracastoro)
3. O período de incubação no homem é de 2 semanas a 4 meses.
4. Existe uma vacina excelente (originalmente) que contém vírus fixo da raiva completamente atenuado (por Pasteur e Roux).
5. A estrutura do vírus, suas características genéticas e moleculares, a classificação da raiva e lyssa etc., são conhecidas quase "*ad infinitum*".
6. Os patologistas nos disseram que o vírus era estritamente neurotrópico e se propagava pelo corpo através dos nervos e se localizava exclusivamente nos neurônios.

Como cientistas vesgos, nós pensamos: "É isso!". No início do século XXI, percebemos que os dogmas não duram. Novamente, gostaria de enumerar alguns fatos: o vírus fixo de Pasteur não é nem atenuado. A vacinação de crianças no Brasil não desativará completamente o vírus fixo causado pela raiva. Se o dogma da ferida incurável ainda permanece, é difícil dizer, porque existem de três a quatro casos notificados no mundo sobre a sobrevivência de pacientes após a recuperação de grave síndrome clínica da infecção. Três destes foram registrados nos EUA e os discutirei mais adiante.

Os novos dados sobre o tempo de incubação no homem são um tanto chocantes, uma vez que foi estendido a seis anos ou mais. (Espero que o Dr. Rupprecht lhes passe dados mais exatos).

Devido ao trágico resultado da raiva causada por transplante de órgãos de pacientes infectados com raiva, o dogma da infecção neurológica estrita teve que ser abolido.

Agora sabemos que o vírus pode infectar e se replicar em células e tecidos não neuronais inclusive células sanguíneas.

Até sobre dados básicos sobre o próprio vírus, conseguimos grandes avanços no que eu chamarei de genética molecular. Para descrever os resultados destes em detalhe, seria necessário muito mais espaço do que me foi fornecido mediante esta análise relativamente curta. No entanto, gostaria de citar aqui alguns desses novos e excitantes resultados. Em primeiro lugar, o isolamento em escala global de novas cepas da raiva nos permite ampliar nosso conhecimento sobre a diversidade do vírus da raiva e *eo ipso* sua função em epidemias, particularmente naquelas partes do mundo onde o vírus estava ausente por um século (como na Austrália), genética molecular do próprio vírus, sua origem, a criação de grupos de vírus da raiva geneticamente diferentes, e a capacidade de classificar quase imediatamente os novos isolamentos, etc.

Agora voltemos aos intrigantes fenômenos da sobrevivência versus morte. Sabíamos durante muito tempo que os animais tanto em estudos de laboratório ou na natureza, como os cães, podem sobreviver à doença. Recentemente um paciente nos EUA sobreviveu de raiva humana transmitida por um morcego raivoso. Ao invés de elaborar este bem estudado caso, vou especular o que pode determinar o destino de uma vítima. Sabemos alguns fatos obtidos em trabalho experimental em ratos de que todas as cepas da raiva, variando da mais virulenta, a do morcego de pêlo-prateado a mais atenuada, a de laboratório, ambas penetram o tecido cerebral. Provavelmente o mesmo pode ser dito para a infecção humana. Considerando isto como fato, gostaria de especular ainda mais sobre a morte e a sobrevivência dos pacientes.

A ausência de anticorpos séricos detectáveis até ao redor da segunda semana da infecção (se de todo) e de anticorpos no liquor (LCR) até aproximadamente a terceira semana da infecção (quando significativos problemas sistêmicos e neurológicos ocorrem) levanta a possibilidade de que alguns dos últimos sintomas clínicos seja resultado da interação de anticorpos do hospedeiro com células infectadas pelo vírus de raiva. Em experimentos com ratos, tanto anticorpos neutralizantes quanto infiltrados de células inflamatórias são necessários para limpar a infecção causada pela raiva atenuada do sistema nervoso central (SNC).

A maioria dos indivíduos que sucumbem à raiva desenvolve uma resposta imunológica antiviral identificada mediante a produção de anticorpos específicos. Porém, a resposta é raramente suficiente para proteger contra um resultado letal e ainda pode, em certas circunstâncias, contribuir para a doença.

Resultados recentes indicam que a resposta inflamatória no sistema nervoso central está associada a uma abertura na Barreira Hematoencefálica (BH) e entrega de células B que produzem anticorpos ao SNC. Efetivamente, um indivíduo que sobrevive a raiva sem tratamento pós-exposição tem altos títulos de anticorpo neutralizante no soro e LCR e mostra mudanças de permeabilidade na BH. Claramente esta resposta neuroimune ou fracassa ou ocorre muito tarde para ter um efeito terapêutico nos indivíduos infectados.

Agora vou tocar um tema que realmente é importante para o século XXI, a erradicação da raiva. É possível erradicar este castigo de um país, de um continente, do mundo? A resposta é relativamente simples: depende dos animais de sangue quente que causam a raiva. Temos que distinguir os animais domésticos, principalmente os cães e a fauna silvestre (com poucas exceções). Em primeiro lugar, vamos estabelecer o dogma de que a raiva não será eliminada através da eliminação dos animais, como por exemplo, o assassinato sem sentido de 50.000 cães na China ou a caça às raposas na Europa, que agora está abandonada. Em tais partes do mundo onde a raiva é principalmente transmitida pelos cães, o trabalho de erradicação da raiva parece ser à primeira vista relativamente simples: a vacinação massiva dos cães (80%) e a profilaxia massiva mediante a vacinação dos habitantes. O primeiro enfoque, a vacinação massiva dos cães, foi provado com grande sucesso em muitos países na Europa e nas Américas. Esta vacinação massiva incluía o Brasil, mas infelizmente aqui estamos lidando também com espécies de fauna silvestre como os morcegos e micos, entre outros. Portanto, a erradicação da raiva ainda continua sendo uma esperança para o futuro. Porém, a erradicação da raiva em países onde o cão é o único portador da raiva é factível, mas não é um problema simples. Sem surpresa, neste caso, assim como em outros, os obstáculos à erradicação são relutantes a governos ignorantes e populações apáticas. Em muitos países onde o número de casos de raiva humana por ano é baixo, a raiva é tratada mais como uma moléstia do que como um grave problema. E não obstante, nestes mesmos países, como por exemplo, nos EUA o número de tratamento anti-rábico para a população excede muitos milhares de casos e a raiva segue sendo uma ameaça constante à humanidade. Deixe-me explicar esta afirmação com mais detalhes, usando como exemplo, os países nas Américas onde a raiva por morcegos é a fonte prevalente de infecção.

Dados recentes de Vonhof nos Estados Unidos indicam 1-2.460 ectoparasitos por família de morcegos. Entre aqueles, existem oito famílias de insetos, entre estes estão as pulgas e moscas. Até o momento não existem dados relativos à sensibilidade dos insetos voadores ou percevejos se tornarem infecciosos com raiva. Mas o que pode acontecer no futuro? Supostamente, um mutante da raiva poderá infectar um vetor voador com capacidade de se propagar rapidamente entre a população humana. Nenhum governo está preparado para tal eventualidade.

Eu também gostaria de falar sobre um aspecto importante sobre o lado econômico da produção da vacina anti-rábica. Hoje, o preço da vacina anti-rábica humana e animal é tão alto que em muitas partes do mundo não se pode nem sonhar com uma vacinação massiva. Podemos produzir vacinas e anticorpos mais baratos? Apenas direi algumas palavras "*pro domo mea*".

O próximo e último slide mostra o custo comparativo do anticorpo da raiva produzido em plantas de tabaco em comparação ao anticorpo que é vendido hoje. O custo do anticorpo da planta de tabaco é 50 vezes menor. Portanto temos uma fonte para um produto anti-rábico muito mais barato.

Sendo assim, quais são nossas piedosas orações para a raiva neste século?

1. Primeiro, educação mundial dos governos sobre a raiva.
2. Criação de estabelecimentos para fabricação de vacinas e soros baratos, que sejam fáceis de distribuir e administrar.
3. Criação de uma organização de especialistas (não-burocrática) para projetos de erradicação da raiva em países onde isto é factível hoje.
4. Promover a pesquisa sobre a sensibilidade de uma variedade de parasitas, em particular os insetos à infecção de raiva.

Para terminar, eu gostaria de dizer que o que vocês ouviram hoje é o meu ponto de vista pessoal desta interessante doença infecciosa. Sendo assim, embasei minhas afirmações em fatos que eu tenho conhecimento há mais de 50 anos de pesquisa neste campo, e portando a interpretação dos fatos pode variar de pessoa para pessoa. A isso, só posso dizer "*tant pis*," como dizem os franceses.