

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DA VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA**

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS \*

GILLES HENRY DUCHÊNE \*\*

As complicações neurológicas da vacinação anti-rábica decorrem de lesões produzidas no sistema nervoso central e/ou periférico, sendo diretamente relacionadas com a aplicação das vacinas.

As revacinações poderão provocar complicações neurológicas que, entretanto, são muito mais freqüentes na primeira vacinação. O período de incubação entre a vacinação e o advento do acidente neuroparalítico varia entre 2 e 30 dias, podendo ser mais longo. Os sinais e sintomas prodrômicos da complicação neurológica podem aparecer durante a aplicação das vacinas, porém o quadro neurológico definido eclode, na maioria das vezes, após o término das vacinações. É de notar que nas revacinações o tempo de incubação é bem mais curto que na primeira vacinação.

A evolução do quadro neurológico se faz em geral de modo rápido, em algumas horas ou dias, raramente por tempo mais longo e, às vezes, por surtos. A terminação se dá pela cura completa sem seqüelas, pela cura com seqüelas ou, raramente, pela morte.

Os sinais e sintomas clínicos dependerão da sede e extensão das lesões neurológicas. O acometimento exclusivo do encéfalo parece ser muito raro<sup>4</sup>. Em geral o que se observa são lesões difusas atingindo principalmente o tronco do encéfalo, os nervos ópticos, a medula espinal e as raízes raquidianas<sup>1, 2 e 3</sup>. No tronco do encéfalo são acometidos principalmente os nervos bulbares e os centros respiratórios. Entretanto, a medula espinal é em geral a mais atingida. Em alguns casos o acometimento encefálico é transitório, permanecendo o acometimento medular por vezes em caráter irreversível.

Desta maneira o acidente neuroparalítico poderá exteriorizar-se, clinicamente, por um quadro de encefalomielopatia aguda, ou de mielopatia neuro-óptica idêntico ao observado na neuromielite óptica (Devic) ou, ainda, por acometimento predominante dos nervos ópticos<sup>6</sup> (neurite retro-bulbar).

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo, apresentado no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina em 5-12-1958. \* Docente livre. \*\* Médico residente.

Dentre os sintomas e sinais encefálicos, além dos decorrentes da paralisia de nervos cranianos e das desordens respiratórias, podem ser observadas alterações psíquicas (mudanças do humor e da conduta, inquietação ou mesmo crises de agitação psicomotora ou de agressividade e torpor progressivo que poderá chegar até ao estado comatoso); distúrbios visuais, especialmente baixa progressiva da visão que pode culminar com a amaurose correspondente à atrofia das papilas ópticas; os sinais neurológicos focais mais comuns são afasias, convulsões parciais ou generalizadas e hemiparesias ou hemiplegias. Estas síndromes focais são muito variáveis e podem ser transitórias. O líquido cefalorraquidiano pode estar normal ou apresentar-se alterado. As alterações liquóricas vão desde a dissociação albumino-citológica até as reações de tipo meningítico e meningoencefalítico subagudas. Assim, podem ser encontrados aumento das células com predominância dos linfócitos e mononucleares, das proteínas que em geral não atingem cifras muito elevadas, e das globulinas.

Sinais de encefalomielopatia difusa aguda ocorreram nos três casos relatados abaixo:

CASO 1 — D. C., 6 anos, sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 21-2-1957 (R.G. 13.076). Em 20-11-1956 o paciente foi mordido por cão, não havendo certeza de que o animal estivesse raivoso, sendo logo iniciada uma série de 25 injeções de vacina anti-rábica. Durante a vacinação o paciente queixou-se diariamente de cefaléia e manifestou mudança de humor, tornando-se nervoso e agressivo (sic). Em princípios de janeiro de 1957, após surto agudo de amigdalite, passou a apresentar dificuldade de locomoção, o que foi progressivamente se acentuando a ponto de, 5 dias depois, não mais se manter de pé. O estado nutritivo foi piorando gradativamente, sendo que há uma semana passou a vomitar, tendo crises de baixa da visão e dores nos membros inferiores.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 60/min. com características normais; pressão arterial 90 x 70 (Man. Tycos); amígdalas hipertrofiadas e hiperemiadas. Paciente consciente; movimentação ativa limitada nos quatro membros, havendo dores, impotência funcional e diminuição global da força muscular; incoordenação de tronco e membros, mais acentuada à direita; Babinski bilateral; hipotrofia muscular generalizada. *Exames complementares* — *Radiografia de crânio*: normal. *Líquido cefalorraquidiano*: punção suboccipital; a pressão não foi medida, pois o paciente estava agitado; liquor normal sob o ponto de vista citológico e químico. *Exame oftalmológico*: borramento dos bordos papilares em ambos os olhos.

*Evolução e tratamento* — O paciente foi medicado com ACTH intravenoso (10 mg ao dia, durante 15 dias) e, ulteriormente, com Meticorten (15 mg ao dia, por via bucal, durante 15 dias). Melhora progressiva, com regressão do quadro neurológico que, por ocasião da alta, um mês após a internação, havia remitido, persistindo apenas palidez de papilas em ambos os olhos.

CASO 2 — Z. S., 8 anos, sexo masculino, japonês, procedente de Santa Adélia (Estado de São Paulo), internado em 4-9-1957 (R.G. 488.918). Há 6 meses foi mordido por cão, não havendo certeza de que o animal estivesse raivoso. A vacinação anti-rábica foi iniciada 22 dias depois, com uma série de 15 aplicações; uma semana após o término das injeções, foi iniciada uma segunda série, de 10 aplicações. Após a segunda injeção desta segunda série, o paciente apresentou cefaléia frontal e febre por um dia, e uma crise com perda da consciência durante 15 minutos. Não apresentou outros sintomas até 15 dias depois, quando teve diminuição da acuidade

visual à esquerda, dificuldade na movimentação dos membros do hemicorpo direito e disartria. Foi submetido a tratamento que não soube referir, desaparecendo os sintomas dentro de 15 dias. No entanto, esta nova remissão teria sido curta, pois logo a seguir apresentou diplopia e dificuldade na movimentação dos quatro membros, com predominância dos membros inferiores, o que impossibilitou a deambulação.

*Exame físico e neurológico* — Pressão arterial 150 x 100 (Man. Tycos); pulso 100/min. com características normais. Paciente afebril. O exame dos diferentes aparelhos nada revelou digno de nota. O doente não se mantém de pé, e fica sentado somente com apoio; abolição de todos os movimentos nos membros inferiores; força muscular diminuída nos membros superiores, principalmente em suas extremidades distais; hipertonia dos músculos dos membros inferiores; reflexos profundos normais; Babinski bilateral; ausência dos reflexos cremastéricos e dos cutâneo-abdominais médio e inferior, bilateralmente; clono das rótulas e pés; automatismos medulares; anestesia a todas as formas de sensibilidade abaixo de T<sub>10</sub>; hipoestesia nos membros superiores. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano: punção lombar em decúbito lateral; prova manométrica de Stookey normal; 15,8 células/ml (76% de linfócitos, 18% de medionucleares, 3% de grandes mononucleares e 3% de neutrófilos); proteínas totais 40 mg/100 ml; reação do benjoim com precipitação nos tubos médios; reações de fixação de complemento e de floculação negativas. *Exame cistométrico*: bexiga neurogênica, de tipo autônomo, tendendo para reflexa.

*Medicação e evolução* — O paciente foi medicado com Fenergan (1 comprimido 3 vezes ao dia) e ACTH (40 U por via intramuscular de 12 em 12 horas) durante 3 meses. Seguiram-se melhoras progressivas da motricidade e da sensibilidade. Por ocasião da alta, 4 meses após a internação, o paciente andava com apoio, mas apresentava incontinência de urina e forte hipertonia dos membros inferiores; a anestesia foi substituída por hipoestesia; a sensibilidade profunda continuou abolida nos mesmos níveis anteriores.

Caso 3 — D. M., 40 anos, sexo masculino, casado, branco, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 3-7-1958 (R.G. 480.212). Há 15 dias o paciente iniciou uma série de vacinação anti-rábica, e por ocasião da 5ª injeção apresentou manifestações de tipo gripal, com hipertermia até 39,6°C; continuou, no entanto, o tratamento, até que, na 12ª vacina, foi acometido de retenção urinária; apesar disso, fez a 13ª vacina, ocasião em que se instalou paralisia dos membros inferiores com caráter ascendente e evolução muito rápida, pois no dia seguinte apareceram sinais bulbares com distúrbios da deglutição e da respiração. Nestas condições o paciente foi internado de urgência e colocado em pulmão de aço.

*Exame físico e neurológico* — Pressão arterial 140 x 90 (Man. Tycos); pulso 96/min.; temperatura axilar 37°C. Foram assinaladas lesões cutâneas no abdome, de tipo eritemato-papuloso, correspondentes aos locais de injeção das vacinas. Paciente em estado de torpor, com paralisia flácida dos quatro membros e retenção de urina e fezes. Nessa ocasião não se pôde fazer exame mais acurado em virtude das condições precárias do doente. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano: punção lombar (4-7-57); pressão inicial 55 cm de água (Man. Claude); pressão final 40; 23 leucócitos por mm<sup>3</sup>, sendo quase todos linfócitos, havendo apenas pequeno número de células histióides; proteínas totais 68 mg/100 ml; reação de Takata-Ara de tipo floculante; reação de Pandy positiva; prova manométrica de Stookey normal. Este exame foi feito em 10-8-57, tendo-se revelado normal. *Exame oftalmoscópico* normal. *Hemograma*: leucocitose, com neutrofilia e desvio à esquerda. *Cistometria*: bexiga neurogênica, de tipo hipotônico.

*Evolução e tratamento* — O paciente foi medicado com ACTH intravenoso (40 mg) dissolvidos em 500 ml de soro glicosado durante 4 dias; depois a dosagem foi

diminuída progressivamente até 25 mg no 18º dia; ulteriormente foi dada cortisona, por via oral, iniciando-se o tratamento com 300 mg diários, sendo progressivamente diminuídos até que, por ocasião da alta, a dosagem era de 25 mg diários. Simultaneamente foi administrado Fenergan (1 comprimido 3 vezes ao dia). Três dias depois de iniciado o tratamento o paciente pôde ser retirado do respirador. Nessa ocasião o exame neurológico mostrou: paraparesia crural predominando à direita; reflexos profundos abolidos nos membros inferiores; sinal de Babinski em ambos os pés; reflexos cutâneo-abdominais ausentes e hipoestesia superficial e profunda de T<sub>4</sub> para baixo; diplopia, estrabismo convergente e nistagmo horizontal; o paciente estava consciente e o funcionamento dos esfínteres havia melhorado. Por ocasião da alta, 40 dias após a internação, o paciente andava com relativa facilidade, havendo discreta paresia dos membros inferiores; os distúrbios sensitivos e vesicais tinham desaparecido inteiramente.

Ao contrário do que sucede com o encéfalo, cuja participação no acidente neuromuscular quase nunca é isolada, a medula espinal é mais vezes afetada e de modo mais acentuado, exteriorizando-se este acometimento pelos quadros das mielopatias agudas ascendentes<sup>5,7</sup> ou transversas, acompanhadas, às vezes, de manifestações radiculares.

O quadro clínico das mielopatias transversas pós-vacinação anti-rábica se caracteriza, na maioria das vezes, por paraplegia ou paraparesia crural sensitivo-motora acompanhada de desordens esfínterianas, genitais e tróficas.

A paralisia é inicialmente flácida e, ulteriormente, espástica. Em casos mais raros observa-se o quadro tetraplégico ou tetraparético; mesmo nesta última eventualidade há maior comprometimento dos membros inferiores, ficando a deambulação comprometida. As desordens sensitivas englobam, em geral, tôdas as formas de sensibilidade, adotam a distribuição cordonal e mantêm um nível superior bem delimitado, tal como se observa nas mielites transversas de outra natureza. As alterações dos esfínteres, da troficidade e das funções sexuais não costumam ser muito graves e evoluem, em geral, de modo satisfatório. O líquido cefalorraquidiano pode apresentar-se normal ou com as mesmas modificações observadas nas encefalomielopatias.

Sinais de mielopatia transversa aguda ocorreram no caso relatado abaixo:

Caso 4 — O. M., 41 anos, sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 11-9-57 (R.G. 482.213). Há 25 dias, por ter cuidado de vaca atingida de raiva, iniciou série de 15 injeções de vacina anti-rábica. A partir da 3ª injeção, apresentou quadro gripal, que se prolongou até a última aplicação da série. Dois dias após esta última injeção apresentou dificuldade no andar e retenção de urina e, 48 horas depois, impossibilidade de ficar de pé e andar.

*Exame físico e neurológico* — Pressão arterial 120 x 80 (Man. Tycos); pulso 80/min. com características normais; temperatura axilar 36,5°C. O exame dos diversos órgãos e aparelhos revelou apenas uma bexiga cheia e distendida. O exame neurológico mostrou: paraplegia crural flácida sem sinais piramidais de libertação; retenção urinária e fecal; hipoestesia tátil e dolorosa na face lateral das pernas, desde seu terço inferior até o pé; hipoestesia térmica a partir de T<sub>12</sub>; sensibilidade profunda normal em tôdas as suas formas; hipotonia muscular nos membros infe-

riores. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano em punção lombar, normal. *Hemograma*: neutrofilia, neutrófilos com granulações tóxicas e desvio à esquerda.

*Evolução e tratamento* — O paciente foi medicado durante 5 dias com ACTH (12,5 mg dissolvidos em 500 ml de sôro glicosado isotônico) pela via intravenosa e, a seguir, com ACTH gel, 40 unidades pela via intramuscular de 12 em 12 horas. No momento da alta, 3 meses após a internação, o paciente apresentava marcha pouco estável, paraparesia crural espástica com predominância do déficit nos pés e artelhos, e alguns sinais piramidais de libertação; sensibilidade normal em tôdas as suas formas; discretos distúrbios esfinctéricos.

O quadro clínico das mielopatias agudas ascendentes pós-vacinação anti-rábica não difere daquele observado nas mielites ascendentes agudas tipo Landry produzidas por outras causas. Após o período de incubação surgem os primeiros sintomas caracterizados por parestesias que se iniciam nas extremidades distais dos membros inferiores, acompanhadas ou não de dores, variáveis em intensidade e localização, mas que soem adotar o caráter ascendente. Ao mesmo tempo ou algumas horas ou dias depois, surgem as alterações motoras, de tipo flácido, que adotam também o caráter ascendente, atingindo os membros inferiores, o tronco e os membros superiores. Aparecem, ainda, as alterações da sensibilidade objetiva e as desordens tróficas, esfincterianas e genitais.

Este aspecto clínico pode marcar o início das formas encefalomielopáticas, com comprometimento ulterior do bulbo raquidiano e as conseqüentes alterações possíveis para o lado dos territórios dos nervos bulbares e dos centros cárdio-respiratórios. Esta possibilidade deverá estar sempre presente no espírito do médico assistente, em face das complicações graves decorrentes da síndrome bulbar e das perspectivas favoráveis que oferecem hoje os hospitais adequadamente aparelhados para o tratamento desses casos. O líquido cefalorraquidiano pode apresentar-se normal ou com as mesmas alterações observadas nas mielopatias transversas.

Sinais de mielorradiculopatia aguda ascendente ocorreram no caso relatado abaixo:

CASO 5 — S. D. M., 32 anos, sexo feminino, branca, casada, brasileira, procedente de São Paulo (Capital) e internada em 5-2-1955 (R.G. 367.949). Quatro dias após o término de uma série de 10 injeções de vacina anti-rábica a paciente começou a queixar-se de sensação de frio sob as unhas dos pés, sensação esta que adotou um caráter ascendente, alcançando, ao fim da primeira semana, o tórço médio das côxas. A seguir apareceu fraqueza progressiva nas pernas, com o mesmo caráter ascendente, até a raiz das côxas, retenção de urina e fezes e dificuldade para andar. Além disso a paciente acusou dores no território inervado pela 7ª à 10ª raízes dorsais.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 80/min.; temperatura axilar 37,2°C; pressão arterial 11 x 5,5 (Man. Tycos); demais órgãos e aparelhos normais. Marcha impossível sem apoio; paresia e hipotonia muscular nos membros inferiores; reflexo patelar diminuído à esquerda e exaltado à direita; reflexos cutâneo-abdominais ausentes; não há sinal de Babinski nem outros reflexos patológicos; automatismo esboçado nos membros inferiores; hipoestesia superficial de T<sub>6</sub> para baixo, com comprometimento da sensibilidade segmentar nos dedos dos pés; retenção de fezes e urina.

*Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano em punção lombar: 5 células (linfomononucleares); proteínas 25 mg/100 ml; prova manométrica de Stookey com queda lenta à compressão jugular. *Exame cistométrico*: bexiga de tipo autônomo.

*Medicação e evolução* — Feito o tratamento pelo ACTH pela via intravenosa na dose de 12,5 mg em gôta a gôta e comprimidos de Fenegan, as melhoras se processaram de modo rápido e progressivo. O ACTH foi feito durante 20 dias, usando-se como veículo o soro glicosado a 5%. Alta 33 dias depois muito melhorada, persistindo discreto déficit motor, hipotonia muscular moderada nos membros inferiores; marcha satisfatória sem apoio, parestesias nas pernas e pés; esfínteres normais.

Sinais de mielopatia aguda ascendente ocorreram nos dois casos relatados abaixo\*:

CASO 6 — J. M. B., 33 anos, sexo masculino, solteiro, branco, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 4-1-1952 (R.G. 258.376). Em princípios de dezembro de 1951 o paciente foi mordido por cão na mão esquerda; atendido pelo Instituto Pasteur iniciou o tratamento; ao receber a 8ª injeção notou que o abdome ficou edemaciado, e, por esse motivo, interrompeu espontaneamente o tratamento; 5 dias após notou que as plantas dos pés formigavam, progredindo este formigamento no sentido das raízes dos membros inferiores, chegando rapidamente até a altura da cicatriz umbilical; ao mesmo tempo notou que os pés e pernas e depois as côxas ficavam pesados e sem força; a seguir surgiu dificuldade para urinar e evacuar; a marcha só era possível com apoio. *Antecedentes*: o paciente teve várias moléstias venéreas e o tratamento não foi regular; não é estilista; trabalha como metalúrgico, com alumínio e ferro, não com chumbo; não é sujeito a manifestações alérgicas.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 76/min.; temperatura axilar 36,2°C; pressão arterial 13x7 (Man. Tycos). Para o lado dos diversos órgãos e aparelhos nada digno de nota. Psiquismo íntegro. Equilíbrio prejudicado pelo déficit motor; o paciente consegue manter-se em pé, olhando para o chão; diminuição da força muscular nos membros inferiores mais nítida à direita; tono muscular normal; marcha com passos curtos arrastando os pés, com os joelhos semifletidos, e sempre apoiado; reflexos profundos vivos em ambos os membros inferiores, sendo os patelares exaltados; sinal de Rossolimo nos pés; reflexo cutâneo-plantar com tendência à extensão em ambos os pés; reflexos cremasterinos e cutâneo-abdominais abolidos; clono das rótulas; sensações parestésicas dos membros inferiores até a altura da cicatriz umbilical; não foram observados distúrbios sensitivos objetivos; controle esfíntérico satisfatório. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano em punção lombar, normal. *Reações sorológicas para a sífilis*: positiva apenas a reação de Kline (antígeno de cardiolipina). *Hemograma*: desvio para a esquerda e eosinofilia.

*Evolução e tratamento* — O tratamento foi iniciado com Fenegan (2 comprimidos cada 6 horas) e penicilina (500.000 U. de penicilina G cristalina cada 12 horas durante 15 dias) visando o tratamento da lues. A partir do terceiro dia o paciente já apresentava melhoras subjetivas para o lado das sensações parestésicas, dizendo sentir os membros inferiores menos pesados; no quinto dia passou a andar sem apoio, embora hesitando e cambaleando. As melhoras foram progressivas até que, por ocasião da alta em 31-1-1952, andava relativamente bem. O exame neurológico nesta ocasião revelou: marcha com precaução e algo espástica; as manobras de Mingazzini e Barré mostravam apenas ligeiras oscilações; hipertonia em ambos os membros inferiores; força muscular melhorada subjetiva e objetivamente;

---

\* Os casos 6 e 7 já foram objeto de publicação anterior, de A. Lefèvre e A. Anghinah<sup>7</sup>.

reflexos profundos dos membros inferiores inalterados; não há sinal de Babinski ou de Mendel-Bechterew; sinal de Rossolimo em ambos os pés; reflexos cremasterinos superficiais abolidos e profundos presentes. O paciente permaneceu internado durante 23 dias, tendo tomado uma dose total de 184 comprimidos de Fenegan de 25 mg cada um.

Caso 7 — J. F., 22 anos, sexo masculino, solteiro, branco, brasileiro, lavrador, procedente de Sertanejo (Paraná), internado em 5-9-1951 (R.G. 242.408). Há cerca de 1 mês o paciente foi arranhado por cão raivoso; 15 dias depois principiou a fazer uso de vacina anti-rábica, sendo feitas 14 injeções. Dois dias após a última injeção passou a sentir prurido intenso na face anterior de ambas as pernas, seguido de dores na região sacra; 48 horas depois começou a sentir fraqueza nos pés e pernas; no dia seguinte não mais pôde andar e teve retenção de urina. No 4º dia de doença apareceram parestesias e fraqueza nas mãos, nos punhos e, depois, nos antebraços e braços, assim como hiperestesia ao nível da porção média do tórax.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 98/min.; temperatura 38,3°C; pressão arterial 13 x 8 (Man. Tycos). Nada encontramos para o lado dos diferentes aparelhos. Psiquismo íntegro. Equilíbrio prejudicado porque o paciente não se mantém em pé; marcha impossível; paralisia flácida completa nos membros inferiores; parestesia no membro superior esquerdo; força muscular abolida nos membros inferiores e diminuída nos superiores, principalmente à esquerda; hipotonia acentuada dos membros inferiores; arreflexia absoluta superficial e profunda nos membros inferiores e superiores e na parede abdominal; perda quase total da sensibilidade superficial nos dois membros inferiores; em alguns pontos (nos pés principalmente), há um esbôço de percepção, com caráter inconstante; apalestesia até os joelhos e hipopalestesia na espinha ilíaca anterior superior; artrestesia abolida nos artelhos e pés. A excitação da parede abdominal, logo acima da prega ingüinal, desperta intensa hiperestesia que se torna mais acentuada ao nível da linha umbilical e se estende até acima da linha mamilar, na base do pescoço. Nos membros superiores não existem distúrbios sensitivos objetivos. Incontinência de urina. Anisocoria pupilar, sendo a de OD maior que a de OE; reflexo fotomotor normal. Não há paralisia da língua, da face e da motricidade extrínseca ocular. *Exames complementares* — *Hemograma*: leucocitose, neutrofilia, desvio à esquerda e anaesinofilia. *Líquido cefalorraquidiano*: 25,6 células por mm<sup>3</sup> (linfócitos 77% e monócitos 23%); reações de Pandy e Nonne levemente positivas: 0,30 g de proteínas totais por litro.

*Evolução e tratamento* — Em 5-9-1951 foi iniciado o tratamento com Fenegan (1 ampola intramuscular cada 8 horas e 1 comprimido cada 6 horas), associado à administração de aureomicina e penicilina para prevenir a infecção secundária de escara sacra e combater infecção urinária, à radioterapia (10 aplicações na região lombo-sacra), à administração de vitamina B<sub>1</sub> (100 mg diários por via intramuscular) e dieta hiperprotéica-hipervitaminica. No dia 25-9-1951 o doente apresentava-se afebril, tendo havido regressão parcial do nível de anestesia (hipoestesia das formas superficiais de sensibilidade desde a região ingüinal até os joelhos e anestesia daí para baixo), já conseguindo executar movimentos com os artelhos. Em 8-10-1951 tinham desaparecido completamente as alterações da sensibilidade e o paciente já executava movimentos amplos com os artelhos e pés. Foi iniciada, nessa ocasião, a movimentação passiva. Em 25-10-1951, foi retirada a sonda vesical, observando-se, ainda, incontinência de urina. Em 25-11-1951, o paciente começou a andar apoiado; nessa ocasião apresentava sinais piramidais de libertação (clono das rótulas e pés, sinal de Babinski, sinais de Mendel-Bechterew e de Rossolimo, bilateralmente) e ligeira incontinência urinária. O quadro neurológico regrediu progressivamente; por ocasião da alta, em 28-1-1952, o paciente já andava bem, sem apoio. O tempo de permanência na enfermaria foi de 5 meses.

Há casos de lesões mais difusas, atingindo em particular a medula espinal, os nervos cranianos, principalmente os ópticos, e as raízes raquidianas, constituindo a radiculo-óptico-mielopatia pós-vacinal. Nesta eventualidade ainda se verifica a predileção das lesões pela medula espinal, tal como se verifica nas encefalomielopatias difusas. O acometimento dos nervos e das raízes constitui um fenômeno acessório e de mais fácil regressão, embora tal fato nem sempre ocorra com os nervos ópticos, pois estes podem ficar gravemente lesados. As manifestações clínicas podem se iniciar pela parte óptica acusando o doente baixa progressiva da visão, ocorrendo, a seguir, os sinais e sintomas de comprometimento espinal e/ou das raízes raquidianas. É possível que as alterações dos nervos ópticos se apresentem sob a forma de neurite retro-bulbar<sup>6</sup>.

O exame neurocular pode mostrar, inicialmente, edema da papila seguido, posteriormente, de palidez, além de alterações da motricidade intrínseca, inclusive a síndrome de Claude Bernard-Horner. Nos casos de neurite retro-bulbar os fundos oculares podem estar normais.

O líquido cefalorraquidiano pode apresentar dissociação albumino-citológica, com moderado aumento das albuminas; as reações de Pandy e Nonne-Appelt podem ser positivas e a reação de Takata-Ara de tipo floculante. Se houver participação meníngea poderá haver pleocitose (linfomononucleose) e reação de Takata-Ara de tipo misto.

Sinais de radiculo-óptico-mielopatia ocorreram no caso relatado abaixo:

CASO 8 — S. F., 50 anos, sexo masculino, casado, preto, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 6-4-1956 (R.G. 424.692). Conta o paciente que há 1 mês, após ter sido mordido por cão raivoso, iniciou uma série de 25 vacinações anti-rábicas; logo após as primeiras injeções apresentou sensações parestésicas nos membros inferiores, que posteriormente passaram aos superiores. Melhorou transitóriamente desta sintomatologia, porém, quando terminava a série de injeções, começou a apresentar comprometimento visual, que o levou à cegueira de ambos os olhos. Ao mesmo tempo, perdeu a força nos quatro membros, e a sensibilidade a partir da porção alta da região torácica.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 68/min., rítmico; temperatura axilar 37°C; pressão arterial 100 x 70 (Man. Tycos); para o lado dos diversos órgãos e aparelhos nada havia digno de nota. Paraplegia crural, de tipo sensitivo-motor, com nível de anestesia em T<sub>3</sub>; arreflexia superficial e profunda nos membros inferiores e abdome; hipotonia de membros inferiores; nos membros superiores, desordens sensitivas na face medial dos braços e antebraços, tornando-se total nas mãos. Síndrome de Claude Bernard-Horner à esquerda. Grande diminuição da acuidade visual bilateralmente; palidez no setor temporal das papilas ópticas. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano em punção lombar; dissociação albumino-citológica (40 mg de proteínas totais por 100 ml e 0 células); reações de Pandy e Nonne positivas; reação de Takata-Ara de tipo floculante. *Hemograma*: discreta eosinofilia.

*Evolução e tratamento* — O paciente foi medicado durante 30 dias com ACTH pela via intravenosa (20 mg ao dia dissolvidos em 500 ml de soro glicosado a 5%). Após 10 dias deste tratamento, houve melhoras nítidas para o lado da visão. Como o estado geral do paciente piorasse, inclusive com formação de escaras, a partir do 10º dia da medicação hormonal, foi instaurada terapêutica intensiva pela aureomicina. A partir do 30º dia até a alta não foi feita qualquer medicação visando o

quadro neurológico. Na revisão realizada por ocasião da alta, 2 meses e meio após a internação, o paciente apresentava-se com exame neurológico normal, restando apenas discreta hipoestesia em faixa na região torácica. Um exame de líquor feito nesta ocasião revelou apenas discreta dissociação albumino-citológica.

Finalmente, há a possibilidade de acometimento exclusivo do sistema nervoso periférico, constituindo-se, então, as neuropatias isoladas, as polirradiculoneuropatias<sup>1</sup> e as neuropatias múltiplas periféricas<sup>1, 8, 9</sup> de evolução aguda.

As polirradiculoneuropatias apresentam um quadro clínico que se superpõe ao observado na síndrome de Guillain-Barré, e com dissociação albumino-citológica no líquor lombar. Chamam a atenção, nestes casos, as dores musculares muito intensas, generalizadas, espontâneas e provocadas, além do comprometimento motor difuso atingindo os quatro membros e, às vezes, os territórios dos nervos cranianos. Os sinais neurológicos são aqueles da síndrome do neurônio motor periférico, com paralisias flácidas e arreflexia profunda, acrescidos de alterações da sensibilidade objetiva que adotam a distribuição em bota nos membros inferiores e em luva nos membros superiores. No início da doença podem surgir distúrbios esfinterianos que são em geral transitórios.

Sinais da síndrome de Guillain-Barré ocorreram no caso relatado abaixo:

Caso 9 — P. A., 25 anos, sexo masculino, solteiro, brasileiro, examinado no Hospital Santa Cruz (São Paulo) em 6-3-1955. O paciente foi mordido por cão raivoso, tendo recebido injeções de soro anti-rábico; poucos dias após o término do tratamento ocorreram formigamentos nos pés e pernas, que se intensificaram nos dias seguintes e foram acompanhados de dores e fraqueza progressiva das pernas com dificuldade para andar; alguns dias depois os mesmos sintomas apareceram nos membros superiores, ao mesmo tempo em que a marcha se tornou impraticável e as dores se acentuaram; ao mesmo tempo surgiram acentuada hipertermia (temperatura axilar ao redor de 39°C), sudorese abundante e catarro nas vias aéreas superiores.

*Exame físico e neurológico* — Pressão arterial 120 x 70 (Man. de Tycos); pulso 120/min.; temperatura axilar 39°C; sudorese generalizada, catarro das vias aéreas superiores; demais órgãos e aparelhos normais. Psiquismo íntegro. O paciente mantém-se no leito em decúbito dorsal com os quatro membros e o tronco completamente imobilizados, embora não havendo paralisia completa; a menor compressão das massas musculares provoca dor intensa; limitação dos movimentos dos dedos, dos punhos, dos antebraços e dos pés; impossível a flexão das pernas, coxas, antebraços e braços; arreflexia profunda generalizada com hipotonia muscular; reflexos cutâneos e mucosos presentes; não há reflexos patológicos; hipoestesia superficial nos pés e pernas até seu terço superior, e nos dedos, mãos e punhos até o terço inferior dos antebraços; nos primeiros dias houve retenção de urina. *Exames complementares* — *Líquido cefalorraquidiano* em punção lombar, decúbito lateral: dissociação albumino-citológica, provas manométricas de Stookey normais.

*Evolução e tratamento* — Iniciamos o tratamento com ACTH (12,5 mg) e tiarina (100 mg) em 1.000 ml de soro glicosado a 5%, 20 gotas/minuto na veia, além dos cuidados de enfermagem, regime dietético e cloreto de potássio (2 g) por dia pela via oral. As melhoras foram rápidas, pois as dores cessaram completamente ao cabo de algumas horas e a recuperação motora foi rápida e progressiva. Ao fim de 10 aplicações a remissão da sintomatologia era quase completa; após a 15ª

aplicação do hormônio hipofisário o paciente já conseguia ficar de pé e andar sem apoio. O paciente foi revisto após 2 meses, nada restando do quadro neurológico anterior. O tempo de tratamento foi de 3 semanas.

Nos casos em que ocorram lesões de nervos o quadro clínico é o das polineurites. Podem ser comprometidos nervos raquidianos e cranianos, inclusive os bulbares, e os nervos frênicos ou intercostais, o que pode acarretar complicações respiratórias graves, com necessidade de recorrer à traqueostomia e à respiração mecânica. A lesão dos nervos raquidianos que se dirigem para os membros poderá provocar paresias ou paralisias crurais ou braquiais, tetraplegia ou tetraparesias. As desordens subjetivas e objetivas apresentam a distribuição característica das lesões periféricas e as alterações motoras assumem o aspecto observado nas lesões do neurônio motor periférico. Não se observam modificações para o lado dos esfíncteres e das funções genitais. O líquido cefalorraquidiano é normal.

Sinais de neuropatia periférica múltipla aguda ocorreram no caso relatado abaixo:

CASO 10 — A. G., 44 anos, sexo masculino, branco, casado, brasileiro, procedente de São Paulo (Capital), internado em 31-1-1952 (R.G. 270.213). Conta o paciente que, tendo sido mordido por cão raivoso, foi submetido ao tratamento anti-rábico com vacina comum; após a 16ª injeção sua voz tornou-se anasalada e, ao mesmo tempo, começou a apresentar fotofobia e dificuldade para respirar; alguns dias depois apareceram formigamentos nos quatro membros e dores na perna esquerda. Todos estes sintomas regrediram e o paciente continuou a vacinação até a 25ª injeção, quando apareceram as parestesias e fraqueza nos membros inferiores; ao mesmo tempo o paciente começou a acusar sensação de desconforto retro-esternal.

*Exame físico e neurológico* — Pulso 76/min.; temperatura axilar 36,6°C; pressão arterial 11 x 7,5 (Man. Tycos); respiração 16/min.; nada mais de importância ao exame clínico. O exame neurológico mostrou: hipotonia e hipotrofia musculares discretas na perna esquerda, diminuição do reflexo patelar direito e abolição do reflexo aquiliano desse lado; hipoestesia térmico-dolorosa com distribuição em luva nos membros superiores e em bota nos membros inferiores; dores nas pernas, especialmente nas panturrilhas. *Exames complementares* — Líquido cefalorraquidiano em punção suboccipital deitado, normal. *Electrodiagnóstico*: normal a excitabilidade nos territórios dos nervos ciático-poplíteos dos dois lados. Em conclusão, quadro periférico frustro, predominantemente sensitivo, pós-vacinação anti-rábica.

*Evolução e tratamento* — Melhoras rápidas e progressivas com o uso de anti-histamínico (antistina, via intramuscular cada 12 horas), além do tratamento à base de vitaminas. Alta melhorado ao fim de 5 dias, continuando o tratamento no ambulatório. Houve remissão completa do quadro neurológico verificada em revisão ulterior.

Os aspectos anátomo-patológicos<sup>10</sup> das complicações nervosas das vacinações anti-rábicas têm como característica fundamental a degeneração primária das fibras nervosas, independente de lesões das células nervosas ou dos vasos. Outras alterações, como necrose, gliose e infiltrados inflamatórios aparecem isoladas ou associadas.

O exame macroscópico do sistema nervoso em geral é pobre, podendo ser normal ou, em alguns casos, mostrar edema e congestão vascular, com

diminuição da nitidez de separação, nas superfícies de corte, entre as substâncias branca e cinzenta.

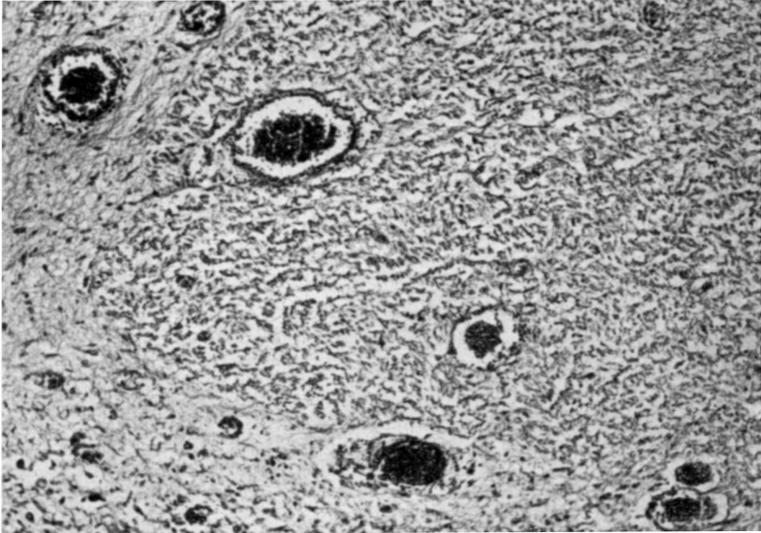
O exame microscópico mostra focos periadventíciais de desmielinização, especialmente em torno das veias, com destruição dos axônios, pequena reação mesenquimal na adventícia, hiperplasia da micro e astrogliã e acúmulo de Gitterzellen; êsses focos são mais freqüentes na substância branca subcortical e subependimária, e na periferia da medula espinal. As células nervosas podem apresentar alterações que variam entre tumefação e liquiefacção; pode haver certa hiperplasia glial também na substância cinzenta. Os vasos ficam congestos e podem estar trombosados. Pode haver infiltrado linfomonocitário no espaço subaracnóideo. Na encefalomielite alérgica experimental o quadro histológico é muito semelhante<sup>11, 12, 13</sup>. O estudo anátomo-clínico da encefalomielopatia aguda difusa pôde ser realizado no caso relatado abaixo:

CASO 11 — A. V. A. L., 42 anos, sexo feminino, branca, brasileira, procedente de São Paulo (Capital), internada em 31-12-1956 (R.G. 453.561). Há 6 dias a paciente acusou febre, cefaléia e náuseas; no dia seguinte, dificuldade à movimentação dos membros inferiores; no 3º dia de evolução surgiu retenção de urina e de fezes e, no dia seguinte, perturbações respiratórias e dificuldade à movimentação dos membros superiores. Internada no Pronto Socorro, foi traqueostomizada e colocada em ressuscitador (Agga). Nos *antecedentes*, há referência de que a paciente tomou duas séries de vacinação anti-rábica, sendo a primeira há 11 meses e a segunda há 2 meses.

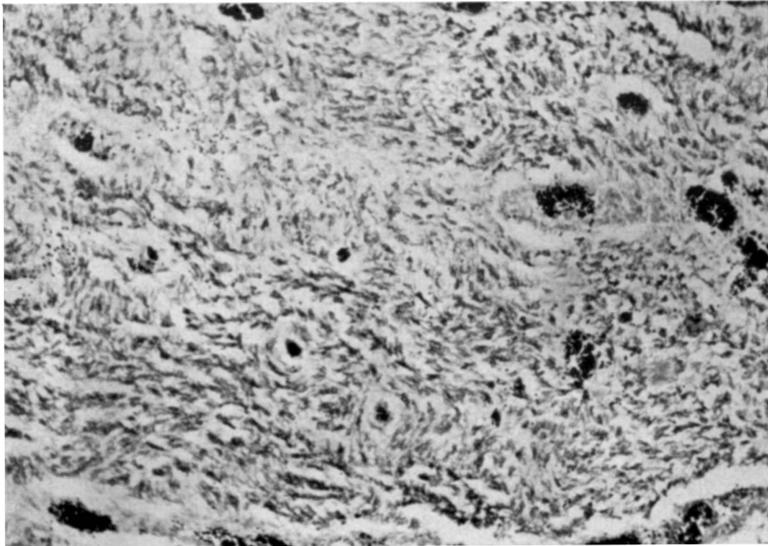
*Exame físico e neurológico* — Pulso 128/min.; temperatura axilar 39,2°C; respiração 32/min.; pressão arterial 130 x 90 (Man. Tyco); nos pulmões, roncoss generalizados; lesões cutâneas de tipo bolhoso cercadas por eritema, no flanco esquerdo do abdome; baço palpável a 2 dedos do rebordo costal. Come profundo; arreflexia superficial e profunda, com exceção dos reflexos corneanos e axiais da face que se acham presentes e normais; hipertonía de tipo misto nos membros inferiores, mais acentuada à direita; a paciente não reage aos estímulos dolorosos; não há sinais de reação meníngea. *Exames complementares* — *Líquido cefalorraquidiano*, em punção lombar, decúbito lateral: pressão inicial 25 (Man. de Claude); manobra de Queckenstedt 38; líquor límpido e incolor; 37 células (linfócitos 85%, monócitos 15%, algumas células histióides); proteínas 30 mg/100 ml; cloretos 730 mg/100 ml; glicose 103 mg/100 ml; reações de Pandy e Nonne positivas; reações de fixação de complemento para sífilis e cisticercose negativas.

*Terapêutica e evolução* — Foram empregados ACTH pela via intravenosa, antibióticos (Cloromicetina), novalgina, complexo B, oxigênio e Fenergan. A enferma manteve-se em estado de coma durante todo o tempo em que permaneceu na enfermaria. A moléstia evoluiu em 11 dias para o êxito letal, com broncopneumonia final.

*Exame anátomo-patológico* — De importante nos órgãos extranervosos foram assinalados situs inversus, broncopneumonia e bronquite catarral. *Exame macroscópico do sistema nervoso*: encéfalo normal e medula espinal tumefeita, de consistência discretamente diminuída, congestão nas superfícies de secção transversal, com diminuição da nitidez de separação entre as substâncias branca e cinzenta. *Exame microscópico* (cortes aos níveis da medula torácica e cervical, do bulbo, da ponte, do hipotálamo e do córtex cerebral, corados pela hematoxilina-eosina, Weil e Nissl): acentuado edema da medula espinal, congestão vascular, particularmente venosa; ao redor dos vasos, infiltrado linfocitário e núcleos alongados e tortuosos da micro-



*Fig. 1 — Caso A. V. A. L. Corte de medula espinal: congestão vascular, particularmente venosa; ao redor dos vasos infiltrado linfocitário e núcleos alongados e tortuosos da microglia (H.E., x 40).*



*Fig. 2 — Caso A. V. A. L. Corte de medula espinal: desmielinizações perivasculares (Weil, x 120).*

glia (fig. 1). Na medula espinal, nos cortes corados pelo método de Weil, nota-se perda de afinidades tintoriais das fibras perivenosas (fig. 2). *Diagnóstico*: Encefalomielopatia aguda desmielinizante.

#### COMENTARIOS

Analisando em conjunto o aspecto clínico dos acidentes neuromparalíticos pós-vacinação anti-rábica pode-se notar como são variáveis as manifestações neurológicas, apesar de serem os mesmos fatores desencadeantes. Podem ocorrer lesões centrais e/ou periféricas. A sintomatologia decorrente de lesões encefalomedulares e/ou medulares puras é a mais freqüente e, dentre as primeiras, nota-se a participação mais constante e dominante da medula espinal. Os sinais e sintomas dependentes de lesões medulares foram observados nos casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 11, portanto na grande maioria das observações que documentam este trabalho. O acometimento da medula pode se manifestar sob o aspecto da mielopatia transversa, como se observou no caso 4, ou da mielopatia ascendente aguda tipo Landry (casos 5, 6 e 7). Os quadros mielopáticos não raramente são acompanhados de sinais e sintomas decorrentes de agressão às raízes espinais e/ou aos nervos cranianos, particularmente aos nervos ópticos, como ocorreu nos casos 5 e 8. O acometimento exclusivo do sistema nervoso periférico não é comum, ocorrendo sob a forma de síndrome de Guillain-Barré (caso 9) e de neuropatia múltipla periférica (caso 10).

Pôde ser estudado histopatologicamente um caso de encefalomielopatia aguda (caso 11), no qual as lesões teriam sido desencadeadas, tardiamente, por uma segunda série de vacinações anti-rábicas; a evolução foi muito rápida, ocorrendo o óbito 11 dias depois do início da sintomatologia; o líquido cefalorraquidiano mostrou alterações de tipo inflamatório. Ao exame anátomo-patológico foram encontradas lesões difusas de tipo inflamatório no encéfalo e na medula espinal; no entanto a nota fundamental do processo foi dada pela desmielinização perivenosa (fig. 2).

Julgamos ser importante chamar a atenção para sinais e sintomas observados durante as vacinações e que, na maioria dos casos, precederam a eclosão do quadro neurológico. Em 5 pacientes ocorreu quadro de tipo infeccioso geral, com cefaléia, hipertermia e sensação de mal-estar; menos freqüentemente ocorreu edema da parede abdominal no local das injeções, com prurido acompanhado de parestesias e náuseas. Em um doente, com quadro de tipo infeccioso geral, houve perda transitória de consciência; em outro apareceram distúrbios psíquicos e cefaléia, desde o início das vacinações.

No que diz respeito à terapêutica empregada, podemos dividir os casos em dois grupos: um tratado preferentemente pelo ACTH e outro preferentemente pelos anti-histamínicos. No primeiro incluímos 7 pacientes tratados pelo ACTH intravenoso (casos 1, 3, 4, 5, 8, 9 e 11) e um pelo ACTH-gel por via intramuscular (caso 2); d'este grupo apenas um veio a falecer (caso 11), devendo-se notar que este paciente, ao ser internado, já estava em

condições muito precárias; os demais responderam bem ao tratamento, sendo que em 4 dêles a remissão da sintomatologia foi completa (casos 1, 5, 8 e 9) e nos demais as melhoras foram muito acentuadas (casos 3, 4); no paciente portador de mielopatia transversa (caso 4) permaneceram seqüelas, embora houvesse regressão apreciável do quadro neurológico. No segundo grupo incluímos três pacientes, sendo dois tratados pelo Fenegan pelas vias oral e intramuscular (casos 6 e 7) e um pela Antistina pela via intramuscular (caso 10); êstes três casos evoluíram muito bem, tendo havido remissão completa da sintomatologia; é de notar que dois apresentavam manifestações clínicas moderadas (casos 6 e 10), enquanto que no terceiro (caso 7) ocorreu forma grave de mielopatia aguda ascendente.

Parece haver indiscutível relação entre o emprêgo da vacinação anti-rábica e o aparecimento de acidentes neuroparalíticos. Pesquisas experimentais<sup>11, 12, 13</sup> demonstraram o papel representado pelas injeções de emulsões cerebrais na produção de quadros clínicos e anátomo-patológicos análogos aos observados nas complicações nervosas das vacinações, sendo admitido, pela maioria dos autores, o papel da alergia na patogenia destas lesões.

O rumo atual das pesquisas é o da prevenção das afecções desmielinizantes por meio de dessensibilização utilizando vacinas com poder sensibilizador cada vez menor<sup>14, 15, 16</sup>. No caso particular da vacinação anti-rábica êste aspecto assume extraordinária relevância, dada a relativa freqüência com que ocorrem complicações neuroparalíticas com o uso das vacinas comuns.

Para êsse fim foram produzidas vacinas avianizadas<sup>17</sup> a partir de culturas puras do vírus, portanto isentas de mielina do tecido nervoso, desenvolvidos em ovos embrionados. Trata-se de vírus vivo modificado (vírus rábico avianizado, Fleury) que provoca imunidade ativa durante aproximadamente 39 meses, com o qual foram fabricados dois tipos de vacinas: uma contra a raiva dos gatos e outra contra a raiva dos cães<sup>18, 19</sup>. A vacina já foi usada em indivíduos sãos<sup>20</sup>, a fim de testar a sua inocuidade para o homem, porém ainda não foi empregada de modo rotineiro na prevenção da raiva humana, fato que deveremos aguardar para muito breve em face das vantagens que tal método oferece.

#### RESUMO

Os autores apresentam 11 casos de complicações nervosas da vacinação anti-rábica, estudados sob os aspectos clínico e terapêutico, sendo que um dêles também foi estudado sob o aspecto anátomo-clínico. Após considerações de ordem geral acêrca das revacinações e período de incubação, os autores descrevem os aspectos clínicos dos acidentes neuroparalíticos que podem se apresentar como: encefalomiopatia difusa aguda, mielopatia aguda transversa, mielopatia ascendente aguda, radículo-óptico-mielopatia, polirradiculoneuropatia e neuropatia múltipla periférica aguda.

Todos os casos foram tratados, sendo um grupo preferentemente pelo ACTH e outro preferentemente pelas drogas anti-histamínicas. Nos comentários finais os autores tecem considerações em torno dos problemas clínicos, dos aspectos anátomo-patológicos, dos resultados do tratamento e das medidas de ordem profilática.

## SUMMARY

*Neurologic complications of anti-rabic vaccination.*

The authors present 11 cases of neurological complications of anti-rabic vaccination. Clinical and therapeutical studies were performed, in one case also pathological examination was made. On the clinical view point the neuroparalytic accidents were classified as: diffuse acute encephalomyelopathy, transverse acute myelopathy, acute ascending myelopathy, radiculo-optico-myelopathy, Guillain-Barré syndrome and acute multiple peripheral neuropathy.

According to the treatment the cases were divided in two groups, one treated by ACTH and the other by anti-histaminic drugs, with the sauce general results. Clinical problems, pathological features, therapeutic results and general prophylactic measures are commented.

## REFERENCIAS

1. McFADZEAN, A. J.; CHOA, G. H. — The neuroparalytic accidents of antirabies vaccination. *Trop. M. Hyg. (Londres)*, 47:372, 1953.
2. BLATT, N. H.; LEPPER, M. H. — Reactions following antirabies vaccination; report of sixteen patients. *Am. J. Dis. Child.*, 86:395, 1953.
3. LEFÈVRE, A. B.; VALENTE, M. I.; WRONSKI, H. — Moléstias desmielinizantes do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 10:57, 1952.
4. BOGAERT, L. van — Sur une encephalite sans paralysie, à évolution favorable, débutant à l'issue d'une vaccination antirrabique. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica*, 53:595, 1953.
5. MASSONAT, J.; FOURRIER, A.; MOUCHARD, G. C. — Paralysie ascendente mortelle, d'évolution foudroyante, au 10ème. jour d'une vaccination antirrabique chez un enfant ayant reçu deux ans auparavant un traitement identique. *Algérie Méd.*, 61:571, 1957.
6. VAMPRE, E.; MATTOS, B.; LONGO, P. W. — Conseqüências oculares da vacinação anti-rábica. *Bol. Soc. Med. Cir. de São Paulo (número especial dedicado à Semana Oftalmoneurológica)*:274 (setembro) 1927.
7. LEFÈVRE, A. B.; ANGHINAH, A. — Mielopatia pós-vacinação anti-rábica. Considerações a propósito de dois casos tratados com anti-histamínicos. *Rev. Paulista de Med.*, 41:159, (setembro) 1952.
8. LAHA, P. N. — Polyneuritis caused by anti-rabic vaccination. *Brit. Med. J.*, 1:148 (janeiro, 19) 1957.
9. BASTOS, F. O. — Meningo-polineurite consecutiva à vacinação anti-rábica. *Rev. Assoc. Paulista de Med.*, 7:139, 1935.
10. AIDAR, O. — Desmielinizações primárias no sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 10:47, 1952.
11. FERRARO, A.; CAZZULLO, C. L. — Encefalomielite allergica sperimentale e tentativi di prevenzione della stessa. *Sist. Nerv.*, 2:413, 150.
12. KABAT, E. A.; WOLF, A.; BEZER, A. E. — Experimental studies on acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkey. *Res. Publ. Assoc. Nerv. a. Ment. Dis.*, 28:113, 1950.
13. JERVIS, G. A. — Experimental allergic encephalitis in animals, and its bearing upon the etiology of neuroparalytic accidents following antirabies treatment in man. *Bull. World Health Org.*, 10:837, 1954.
- 14.

POWELL, H. M.; CULBERTSON, C. C. — Recent advances in the preparation of antirabies vaccines containing inactivated virus. Bull. World Health Org., 10:815, 1954. 15. VEERARAGHAVAN, N. — Phenolized vaccine treatment of people exposed to rabies in southern India. Bull. World Health Org., 10:789, 1954. 16. KOPROWSKI, H. — Recent developments in the prophylaxis of rabies. Am. J. Publ. Health, 41: 1483 (dezembro) 1951. 17. KOPROWSKI, H. — Biological modification of rabies virus as a result of its adaptation to chicks and developing chick embryos. Bull. World Health Org., 10:709, 1954. 18. KOPROWSKI, H. — Rabies. Reprinted from: The Pediatric Clinics of North America, 2:55 (fevereiro) 1955. 19. KAPLAN, M. M.; GOOR, Y.; TIERKEL, E. S. — A field demonstration of rabies control using chicken-embryo vaccine in dogs. Bull. World Health Org., 10:743, 1954. 20. SCHWAB, M. P.; FOX, J. P.; CONWELL, D. P. — Avianized rabies virus vaccination in man. Bull. World Health Org., 10:823, 1954.

*Clinica Neurológica — Hospital das Clínicas da F. Med. da Univ. de São Paulo —  
Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.*