

ACIDENTES NEUROPARALÍTICOS DAS VACINAÇÕES ANTI-RÁBICAS

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS *

O autor considera muito importante o conhecimento das complicações nervosas das vacinações anti-rábicas, pela sua incidência relativamente alta no País e pela gravidade que soem apresentar. Faz uma síntese acérca do estado atual da etiopatogenia das doenças desmielinizantes em geral e dos acidentes neuroparalíticos. São feitas algumas considerações sôbre a anatomia patológica, com base em um caso próprio estudado sob o ponto de vista anátomo-clínico.

Os aspectos clínicos são estudados com base em 14 casos próprios e naqueles referidos na literatura. O autor tece considerações de ordem profiláctica e terapêutica, sendo salientado o emprêgo do ACTH pela via intravenosa; o autor deposita esperanças no uso de vacinas desprovidas de tecido nervoso (vacinas avianizadas), o que viria baixar consideravelmente a freqüência dos acidentes neuroparalíticos, e, ainda, no emprêgo do próprio tecido nervoso como substância protetora contra as doenças desmielinizantes.

Em nosso país êste assunto é de relevante interêsse pela freqüência relativamente alta das complicações nervosas pós-vacinais e pela sua gravidade.

O fundamento anátomo-patológico destas complicações é a degeneração primária das fibras nervosas centrais e/ou periféricas, independentemente de lesões das células nervosas ou dos vasos sangüíneos. A desmielinização do sistema nervoso está diretamente relacionada com a aplicação das vacinas. A revacinação poderá provocar complicações neurológicas que, entretanto, são mais comuns na primeira vacinação.

Os acidentes neuroparalíticos das vacinações devem ser distinguidos das desmielinizações esporádicas e familiares, devendo formar em grupo à parte, como sói ocorrer com os processos desmielinizantes por fatores tóxicos, infecciosos, carenciais ou dismetabólicos¹².

ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia confunde-se com a das doenças desmielinizantes em geral, cujos estudos, nestes últimos decênios, vêm merecendo grande aten-

* Docente-livre de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa).

ção por parte dos pesquisadores. A patogenia alérgica dos acidentes neuroparalíticos, defendida por Pette²⁵ e Ferraro⁸, é atualmente aceita pela maioria dos autores. Não parece haver dúvida quanto à existência da reação antígeno-anticorpo no seu mecanismo. É cada vez mais importante a influência da imunologia e da imunopatologia na compreensão do mecanismo de desintegração da mielina. Os métodos imunológicos, histológicos e especialmente químicos deverão trazer novas contribuições para melhor esclarecimento da etiopatogenia das desmielinizações em geral e dos acidentes pós-vacinais em particular. A possível natureza alérgica das complicações observadas em certas moléstias infecciosas da infância desde há muito havia sido aventada³³. As encefalomyelites experimentais²⁷ e as pesquisas ulteriores neste campo tornaram mais provável a sua origem alérgica. A presença de alterações alérgicas em um cérebro humano afetado de encefalite pós-escarlatínica⁶ e os estudos sobre a anafilaxia experimental em macacos¹³ vieram reforçar ainda mais este conceito.

A partir destes trabalhos pioneiros surgiram novos estudos em animais e no homem, confirmando o papel fundamental da reação neuralérgica nas desmielinizações^{5, 7, 9, 10, 14, 24, 25, 36}. Formar-se-iam anticorpos anticérebro no local das aplicações em animais submetidos às injeções de tecido cerebral⁸. Embora os imunologistas tenham modificado este conceito, os fatos fundamentais mantêm-se inalterados, isto é, a desmielinização continua sendo reação neuralérgica.

Ficou também comprovado que o antígeno nervoso ou suas frações isoladamente não determinam a desmielinização, sendo necessário um fator complementar, que pode ser infecção geral ou focal de natureza bacteriana ou vírica, ou a simples reação inflamatória nos locais das injeções⁸. O antígeno nervoso isolado é um antígeno incompleto, porém, se combinado com o fator complementar, se transformará no "antígeno desmielinizante completo"⁸. O inverso poderá suceder, isto é, uma virose ou infecção bacteriana que afete o sistema nervoso poderá não determinar a desmielinização até o momento em que o tecido nervoso desintegrado venha permitir a formação do antígeno completo. Os exemplos da encefalomyelite canina e do vírus Visna (virose do carneiro)³⁰ confirmam estas assertivas. O exemplo mais frisante da ação do "antígeno completo desmielinizante" está nas complicações nervosas das vacinações anti-rábicas, em que a vacina preparada segundo os métodos clássicos contém tecido nervoso mais vírus rábico atenuado.

Por outro lado, sabe-se que a encefalite rábica não é desmielinizante e sim uma encefalite de inclusão, pois na raiva o vírus atua isoladamente, constituindo um antígeno incompleto.

O antígeno completo atuaria diretamente sobre o tecido nervoso⁸ ou através do SRE²⁵. Para que se verifique a reação neuralérgica através do SRE, seriam necessários, além do antígeno anticérebro, os fatores constitucionais, o estado imunológico do organismo e os fatores exógenos²⁵.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Múltiplos fatores, alguns ainda desconhecidos, são responsáveis pela sede, grau e extensão das lesões. Parece que o local das injeções anti-

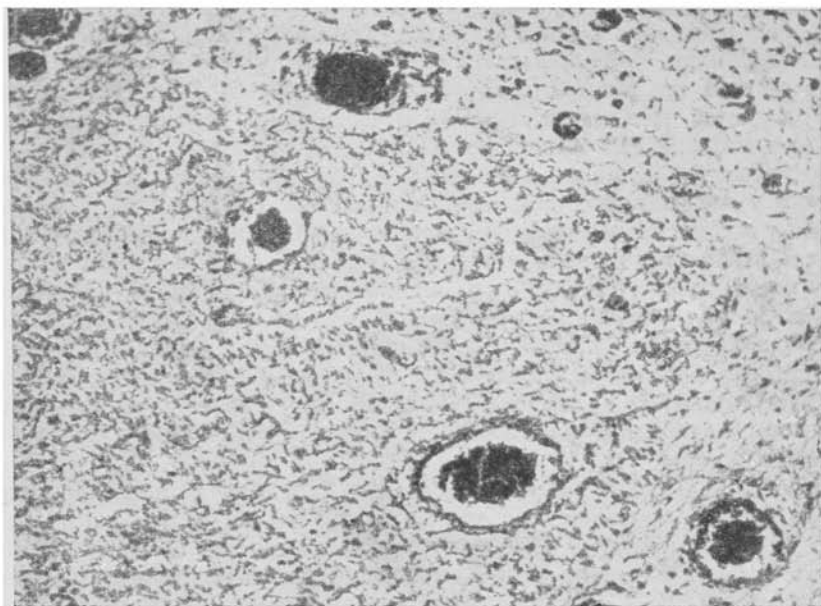


Fig. 1 — Corte de medula espinal: congestão vascular, particularmente venosa; infiltrado linfocitário ao redor dos vasos e núcleos alongados e tortuosos de micróglia (H. E.; $\times 40$).

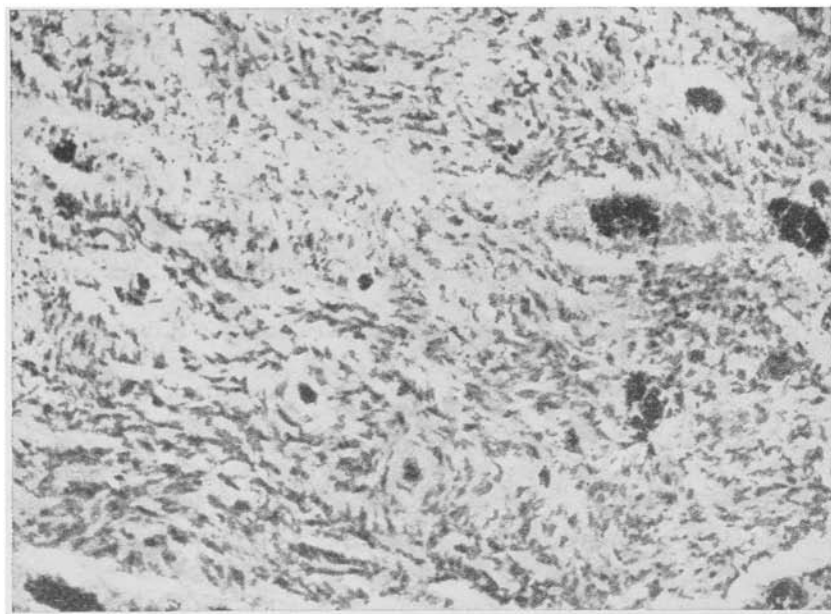


Fig. 2 — Corte de medula espinal: desmielinizações perivasculares (Weil; $\times 120$).

-rábicas tem influência na sede das lesões. Estas predominam na medula espinal, em particular no seu segmento toracolombar. Aqui também influenciam os fatores constitucionais, exógenos e o estado imunológico²⁵. A distribuição perivascular, e em especial perivenosa, da desmielinização constitui outro aspecto anátomo-patológico característico^{1, 2} (figs. 1 e 2). Foram obtidos experimentalmente, em animais, quadros anátomo-patológicos semelhantes aos observados nas desmielinizações pós-vacinais^{13, 14}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As manifestações clínicas sóem aparecer entre 2 e 30 dias após a vacinação. Os sinais e sintomas prodrômicos de complicação neurológica podem surgir durante a aplicação das vacinas, porém, o quadro neurológico definido eclode, na maioria das vezes, após o término da série de injeções. Excepcionalmente aparece nas revacinações e, nestas condições, 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 ou por surtos. A terminação se dá pela cura completa sem seqüelas, pela cura com seqüelas e, menos vezes, pela morte.

Os sinais e sintomas dependerão da sede e extensão das lesões neurológicas. O acometimento exclusivo do encéfalo parece ser raro^{2, 4}. Em geral observam-se lesões difusas atingindo principalmente o tronco do encéfalo, os nervos ópticos, a medula espinal e as raízes raqueanas^{2, 3, 4, 22}.

A medula espinal é, de regra, a mais atingida. Em alguns casos o acometimento encefálico é transitório, permanecendo as lesões medulares com o seu cortejo sintomatológico em caráter irreversível.

Em conclusão, os acidentes neuroparalíticos podem exteriorizar-se clinicamente por manifestações neurológicas variáveis, apesar de serem provocados pelos mesmos fatores desencadeantes. A sintomatologia decorrente de lesões encefalomedulares ou medulares puras é a mais frequente e, dentre as primeiras, nota-se a participação mais constante e dominante da medula espinal². O acometimento desta pode manifestar-se sob o aspecto da mielopatia transversa ou ascendente aguda tipo Landry^{20, 21, 22}. 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 ópticos². A participação isolada do sistema nervoso periférico não é comum, ocorrendo sob a forma de síndrome de Guillain-Barré² e de neuropatia periférica múltipla ou isolada^{2, 3, 19, 23, 32}. A neurite retrobulbar isolada tem sido descrita³², e bem assim edema ou palidez das papilas ópticas, além de alterações da motricidade ocular intrínseca, inclusive a síndrome de Claude Bernard-Horner².

O líquido cefalorraquidiano pode estar normal ou apresentar-se alterado. As alterações vão desde a dissociação albumino-citológica, com moderado aumento das proteínas, até as reações de tipo meningítico ou meningoencefalítico.

TRATAMENTO E PROFILAXIA

Está generalizado em nosso meio o emprêgo do ACTH pela via intravenosa em vista dos melhores resultados obtidos com êste método. Tem sido, também, usado o ACTH-gel pela via muscular. Esta medicação pode ser empregada de modo isolado ou associado aos anti-histamínicos ou aos derivados da cortisona. De regra, êstes últimos são administrados durante um período variável de tempo, após a interrupção da série de ACTH. É obvio que todos os cuidados inerentes ao uso dos hormônios glicocorticóides deverão ser tomados.

Muito importante é o tratamento preventivo. O rumo atual das pesquisas é o da prevenção das afecções desmielinizantes, por meio de dessensibilização utilizando vacinas com poder sensibilizador cada vez menor^{16, 26, 35}. No caso particular da vacinação anti-rábica êste aspecto assume extraordinária relevância, e para êsse fim foram produzidas vacinas avianizadas¹⁷ a partir de culturas puras do vírus, portanto isentas de tecido nervoso. Há dois tipos de vacinas assim fabricadas: um contra a raiva do cão e outro contra a raiva do gato^{15, 18}. Estas vacinas foram usadas em indivíduos sãos²⁹ e se mostraram inócuas, pois não determinam a formação do antígeno desmielinizante completo.

Recentemente, vários pesquisadores^{5, 8, 36, 37} têm procurado prevenir as encefalomielopatias experimentais através de processos imunológicos resultantes do uso de tecido nervoso como substância protetora. Êste método parece constituir uma esperança como nova arma profiláctica contra os processos desmielinizantes e suas recaídas.

SUMMARY

ASSIS, J. L. — *The neuroparalytic accidents of antirabies vaccination*. Rev. Med. (S. Paulo) 47:102-108, 1963.

In Brazil this matter is very important due to the relatively high frequency of complications following anti-rabies treatment. The etiopathogenesis is studied and it is comprised in the demyelinating diseases in general; this matter is deserving great attention from investigators in these last decades; new studies in animals and humans confirmed the fundamental role of neuro-allergic reaction in demyelination; in rabies the virus works separately creating an incomplete antigen; the complete antigen would work directly over the nervous tissue or through the reticulo-endothelial system.

The pathological features and clinical manifestations are studied. On the pathological viewpoint a lot of factors, some of them still unknown, are responsible for the site, intensity and extension of the lesion; the perivascular and specially the perivenous distribution of the demyelination constitute the most characteristic neuropathological features of the disease. The clinical manifestations were classified as: diffuse acute encephalo-

myelopathy, transverse acute myelopathy, acute ascending myelopathy, Guillain-Barré syndrome and acute multiple peripheral neuropathy; the retrobulbar neuritis alone has been described, as well as the papilledema or optic atrophy apart from disorders of intrinsic motor nerves of the eye, including the Claude Bernard-Horner syndrome. Therapeutic results and general prophylactic measures are commented.

BIBLIOGRAFIA

1. AIDAR, O. — Desmielinizações primárias no sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (S. Paulo) 10:47, 1952.
2. ASSIS, J. L.; DUCHÊNE, G. H. — Complicações neurológicas da vacinação anti-rábica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (S. Paulo) 7:235, 1959.
3. BASTOS, F. O. — Meningo-polineurite consecutiva à vacinação anti-rábica. *Rev. Ass. paul. Med.*, 7:139, 1935.
4. BLATT, N. H.; LEPPER, M. H. — Reactions following antirabies vaccination; report of sixteen patients. *Amer. J. Dis. Child.* 86:395, 1953.
5. CAZZULLO, C. L.; ROIZIN, L. — Prevention of experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath.* 9:18, 1950.
6. FERRARO, A. — Allergic brain changes in post-scarlatinal encephalitis. *J. Neuropath.* 3:239, 1944.
7. FERRARO, A. — Studies on multiple sclerosis. I: Multiple sclerosis viewed as a chronic disseminated encephalomyelitis. II: Etiopathogenesis of multiple sclerosis (infectious-allergic or toxic-allergic). *J. Neuropath.* 17:278, 1958.
8. FERRARO, A. — Research project on etiopathogenesis and treatment of demyelinating diseases. *Wld Neurol.* 2:343, 1961.
9. FERRARO, A.; CAZZULLO, C. L. — Chronic experimental allergic encephalomyelitis in monkeys. *J. Neuropath.* 7:235, 1948.
10. FERRARO, A.; ROIZIN, L. — Hyperergic encephalomyelitis following exanthematic diseases, infectious diseases and vaccinations. *J. Neuropath.* 16:423, 1957.
11. GELL, P. G.; HINDE, I. I. — The histology of the tuberculin reaction and its modification by cortisone. *Brit. J. exp. Path.* 32:516, 1951.
12. GRINKER, R. R.; BUCY, P. C.; SAHS, A. L. — *Neurology*, 5.^a ed. Thomas, Springfield, 1960.
13. JERVIS, G. A.; FERRARO, A.; KOPELOFF, L. — Neuropathological changes in experimental anaphylaxis in the monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.* 45:733, 1947.
14. KABOT, E. A.; WOLF, A.; BEZER, A. E. — The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys. *J. exp. Med.* 85:117, 1947.
15. KAPLAN, M. M.; GOOR, Y.; TIERKEL, E. S. — A field demonstration of rabies control using chicken-embryo vaccine in dogs. *Bull. Wld Hlth Org.*, 10:743, 1954.
16. KOPROWSKI, H. — Recent developments in the prophylaxis of rabies. *Amer. J. publ. Hlth*, 41:1483, 1951.
17. KOPROWSKI, H. — Biological modification of rabies virus, a result of its adaptation to chick and developing chick embryos. *Bull. Wld Hlth Org.*, 10:709, 1954.
18. KOPROWSKI, H. — Rabies. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 2:55, 1955.
19. LAHA, P. N. — Polyneuritis caused by anti-rabic vaccination. *Brit. med. J.*, 1:148, 1957.
20. LEFÈVRE, A. B.; ANGHINAH, A. — Mielopatia pós-vacinação anti-rábica: considerações a propósito de dois casos tratados com anti-histamínicos. *Rev. paul. Med.*, 41:159, 1952.
21. LEFÈVRE, A. B.; VALENTE, M. I.; WRONSKI, H. — Moléstias desmielinizantes do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (S. Paulo), 10:57, 1952.
22. MASSONAT, J.; FOURRIER, A.; MOUCHARD, G. C. — Paralyse ascendente mortelle, d'évolution foudroyante, au 10ème. jour d'une vaccination antirabique chez un enfant ayant reçu deux ans auparavant un traitement identique. *Algérie méd.*, 61:571, 1957.
23. McFADZEAN, A. J.; CHOA, O. A. — The neuroparalytic accidents of antirabies vaccination. *J. trop. Med. Hyg.* 47:372, 1953.
24. MORGAN, I. M. — Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to infections of monkey cord. *J. Bact.* 51:614, 1947.
25. PETTE, H. — Experimental demyelinating diseases and their implications in neurologic diseases of man. *Wld Neurol.* 1:491, 1960.
26. POWELL, H. M.; CULBERTSON, C. C. — Recent advances in the preparation of antirabies vaccines containing inactivated virus. *Bull. Wld Hlth Org.*, 10:815, 1954.
27. RIVERS, J. M.; SPRUNT, D. H.; BERRY, G. P. — Observation on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J. exp. Med.* 58:39, 1933.
28. SCHERER, H. J.; COLLET, R. — Contribution à la neuropathologie du chien. *J. belge Neurol. Psychiat.* 39:132, 1939.
29. SCHWAB, M. P.; FOX, J. P.; CONWELL, D. P. — Avianized rabies virus vaccination in man. *Bull. Wld Hlth Org.*, 10:823, 1954.
30. SIGURDSON, B.; PALSSON, P. A.; GRIMSON, H. — Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep. *J. Neuropath.* 16:380, 1937.
31. UCHINURA, J.; SHIRAKI, H. — A contribution to the classification and the pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis. *J. Neuropath.* 16:139, 1957.
32. VAMPRE, E.; MATTOS, B.; LONGO, P. W. — Consequências oculares da vacinação anti-rábica. *Bol. Soc. Med. Cirurg. São Paulo*, número especial, pág. 274, 1927.
34. VAN BOGAERT, L. — Sur une encephalite sans paralysie, à évolution favorable, débutant à l'issue d'une vaccination antirabique. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 53:595, 1953.
33. VAN BOGAERT, L. — Essai

d'interprétation des manifestations nerveuses observées au cours de la vaccination, de la maladie sérique et des maladies éruptives. *Rev. neurol.* 58:1, 1932. 35. VEERARAGHAVAN, N. — Phenolized vaccine treatment of people exposed to rabies in Southern India. *Bull. Wld Hlth Org.*, 10:789, 1954. 36. WAKSMAN, B. H. — Allergic encephalomyelitis in rats and rabbits pretreated with nervous tissue. *J. Neuropath.* 18:397, 1959. 37. WAKSMAN, B. H.; ADAMS, R. — Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J. exp. Med.* 102:213, 1955.

Resumo Analítico

18

Assis, J. L. — Aspectos neurológicos da tuberculose. Rev. Med. (S. Paulo), 47:53-62, 1963.

Após ressaltar a importância do tema, a frequência da neurotuberculose no País e as atuais possibilidades de tratamento, o autor sintetiza os principais tópicos referentes à etiopatogenia e à anatomia patológica.

Descreve, a seguir, as características clínicas da neurotuberculose, considerando três formas principais: meningencefalite subaguda difusa, forma hipertensiva e forma tumoral. O diagnóstico é discutido sob os aspectos clínico, laboratorial e diferencial, ressaltando o valor do exame do líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da meningencefalite; referência especial é feita à progressiva baixa dos cloretos, como elemento dos mais sugestivos para o diagnóstico.

Finalmente, o autor faz considerações sobre o tratamento, dividindo o assunto em duas partes: tratamento médico e tratamento cirúrgico. No primeiro, estuda as drogas standard, as de reserva e as adjuvantes; no segundo, aponta as técnicas mais usadas, destacando as derivações extracranianas.



Analytical Abstract

Assis, J. L. — Neurological features of tuberculosis. Rev. Med. (S. Paulo), 47:53-62, 1963.

The frequency, the present possibilities of treatment and the early diagnosis of any tuberculous lesion of the nervous system are emphasized. The etiopathogenesis and the pathological anatomy are studied, and some of the more interesting points are emphasized.

Clinical characteristics are described under three forms: diffuse subacute meningoencephalitis, hypertensive forms and tumoral forms. Clinical diagnosis, laboratory findings and differential diagnosis are considered; the most important of all is the analysis of the cerebrospinal fluid, and the decrease of chlorides would have a more significant value. Finally, the treatment is considered under the medical and surgical viewpoints.