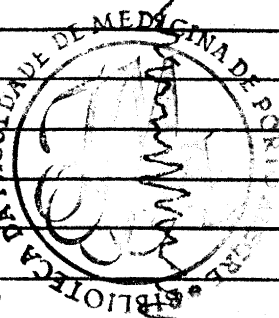


Clovis Roberto de Magalhaes Francisconi

CONTROLE ELETROENCEFALOGRÁFICO DA VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA

BIBLIOTECA FARMACÉUTICA



Tese de Doutorado, filiada à
Cadeira de Microbiologia e Imunologia,
Apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.

Porto Alegre

1968

T 616.988 - 085.371

F 818 c

1968

616.988.21 - 085.371 - 07: 616.831 - 073.97

FM - UFRGS

BIBLIOTHECA

Dep. de T31

Em 12/07/76

BIBLIOTECA FAMED/HCPA



À Ana Helena,
filha querida.

ÍNDICE

I - AGRADECIMENTOS.....	5
II - INTRODUÇÃO	9
III - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
IV - MATERIAL E MÉTODO	21
V - RESULTADOS	25
VI - DISCUSSÃO	27
VII - CONCLUSÕES	31
VIII - RESUMO.....	33
IX - BIBLIOGRAFIA	35



I A G R A D E C I M E N T O

O planejamento e a execução dêste trabalho apenas tornaram-se factíveis em virtude de têmos contado com a colaboração de algumas pessoas que, ou já eram ou tornaram-se amigas.

E agora, que o vemos concluído, sentimo-nos incapazes de expressar, com simples palavras, tôda a gratidão que nos invade, e que, inclusive, comove, por têmos sido alvo de tão grandes demonstrações de fraternal amizade e desinteressado auxílio.

Ao Dr. Newton Neves da Silva, Diretor do Instituto de Pesquisas Biológicas do Rio Grande do Sul, que sempre nos aconselhou e estimulou a que fizéssemos esta tese de doutoramento.

Ao Prof. Dr. Helio L. Markus, Chefe do Laboratório de Vacina Anti-Rábica do I P B, Catedrático de Histologia da Faculdade de Agronomia e Veterinária da U. F. R. G. S., possuidor de tão amplos conhecimentos sôbre a Raiva, pessoa voltada para o problema em que se constitui esta doença, procura diuturnamente uma maneira de dominá-la, e cujas pesquisas, biblioteca particular e sábios ensinamentos foram de inestimável valor na feitura dêste trabalho.

Ao Prof. Dr. Claudio H. Fichtner, Professor Adjunto de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da U. F. R. G. S., Diretor do Serviço de Eletroencefalografia, cuja colaboração, permitindo e orientando a execução e interpretação dos eletroencefalogramas, constituiu-se em condição sine qua non para a realização dêste trabalho.

Ao Prof. Dr. Oscar M. Pereira, Catedrático de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da U. F. R. G. S., que nos ministrou os primeiros conhecimentos neste campo tão interessante e futuroso que é a Imunologia e que tão úteis sugestões nos deu de correr da confecção desta tese.

Ao Dr. Gilberto O. Jobim, do Laboratório de Vacina Anti-Rábica do I P B, discípulo do Dr. Markus, cientista jôvem, cujo trabalho laboratorial nos foi de tanto valôr.

Ao Dr. José H. Bragatti, Instrutor Voluntário de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da U. F. R. G. S., Médico do Serviço de Eletroencefalografia, cujo trabalho de interpretação dos eletroencefalogramas nos foi de tão grande valia.

Ao Dr Edgar M. Wagner, a quem devemos as considerações de ordem estatística de que nos valem na feitura dêste trabalho.

À Profª Carmem Santos, grande amiga, que muito nos auxiliou, tanto no preparo do Vestibular como na feitura dêste tema.

À Sra. Cremilda Thompsen, dedicada e ativa Secretária do Serviço de Eletroencefalografia, a quem devemos a possibilidade da imediata execução dos eletroencefalogramas naquele Serviço.

À Sra. Hedy K. do Valle e ao Serviço de Produção de Material Educativo da ASCAR, responsáveis pela impressão desta tese inaugural.

A estas pessoas amigas queremos deixar aqui consignada a nossa mais sincera gratidão, o nosso profundo reconhecimento e um grande

MUITO OBRIGADO.

Pôrto Alegre, novembro de 1968

BIBLIOTECA FAMED/HCPA

But where the greater malady is fix'd
The lesser is scarce felt.

W Shakespeare : King Lear

Ato III Cena IV



II INTRODUÇÃO

A incidência mundial de RAIVA HUMANA vem decrescendo de ano para ano, devido ao progressivo domínio do homem sobre a raiva animal, sobre os transmissores, em última análise. No entanto, em nosso meio, um número sempre significativo de pessoas morrem anualmente vítimas desta doença. Em 1968 mais de 12 casos de morte por Raiva foram comunicados ao Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB), em Pôrto Alegre e suas adjacências, referentes ao primeiro semestre. Faltam entre nós as condições para um preciso registro de todos os casos que ocorram, para se ter dados mais exatos.

De qualquer forma não há sinais de que a incidência de RAIVA HUMANA, em nosso meio, esteja em declínio, pois um grande número de pessoas morrem anualmente, vítimas de uma doença cuja transmissão pode ser totalmente dominada, e, ela mesmo, talvez, curada (4, 39), enquanto na Escandinávia, por exemplo, a Raiva já foi eliminada em 1826, segundo WAGNER (55).

O método ideal de sua erradicação é, sem dúvida, dominar a doença no transmissor, sem o qual o vírus simplesmente não existiria. Mas, se por um lado a vacinação humana é, em certas circunstâncias e em certas classes sociais (populações menos esclarecidas), uma tarefa difícil, a vacinação dos cães (de longe o maior transmissor entre nós do continente americano) (2, 11), é algo, por hora, ir realizável. POR ISSO A DEFESA DO SER HUMANO TORNA-SE MAIS IMPORTANTE, E A MANEIRA CORRETA DE FAZÊ-LA, UM PROBLEMA A SER EQUACIONADO CONVENIENTEMENTE.

Tal é o número de pessoas que, no decorrer de um dia, são mordidas por cães e que procuram os Ambulatórios Particulares, Postos de Saúde, o Hospital Pronto Socorro, o IPB, que se fica a pensar se não seria correto e oportuno, em certos grupos populacionais, justamente nos menos esclarecidos (que por isso mesmo muitas vezes não procuram recursos), ou, então, em pessoas com elevado risco de contaminação (veterinários, funcionários encarregados do combate da raiva do morcego, carteiros) (55) fazer-se uma vacinação em massa. Mas, para tanto, seria necessário, que se dispusesse de uma vacina realmente efetiva, que apresentasse poucos ou nenhum para-efeito indesejável e que fôsse produzida em grande escala.

Esta atitude logo encontra justificação, ao fazermos as seguintes considerações:

- 1) A Raiva goza do indesejável conceito, ainda hoje quase que unânimemente aceito, de "quadro irreversível" (11, 55). E quem, como nós, assistiu à instalação, progressão e final de tal quadro numa criança, tenta fazer algo para que tais episódios não se repitam.
- 2) No momento, entre nós, não se vislumbra qualquer perspectiva mais séria, de domínio da transmissão da Raiva.
- 3) O fato, sobejamente demonstrado, de que a vacinação, feita após uma exposição real ao vírus, é de resultado mais do que questionável. E alguns autores, inclusive, demonstram que tal procedimento é totalmente destituído de valor e sem qualquer sentido científico real, o que relataremos, mais adiante; neste trabalho.
- 4) A aplicação de sôro hiper-imune heterólogo (equino) é acompanhada de tôdas aquelas complicações que os sôros heterólogos em geral produzem, apesar de sua inquestionável efetividade, quando usado nas primeiras horas post-contágio. Isto limita o seu uso em massa, justificando-se apenas nos casos especiais. O sôro homólogo é, em escala comercial, por hora, utópico.

Ponderando êstes fatos principais, somados a observações que serão expostas durante a Revisão da Literatura, foi que chegamos à elaboração do presente trabalho. **DISPOR DE UMA VACINA EFETIVA E COM RAZOÁVEL GRAU DE INOCUIDADE, É TER DADO O PRIMEIRO PASSO NO SENTIDO DE UM AMPLO COMBATE À RAIVA HUMANA ENTRE NÓS. PRIMEIRO E FUNDAMENTAL PASSO, SEM O QUAL NÃO SE PODERIA FAZER QUALQUER PROGRESSO NESTE CAMPO.**

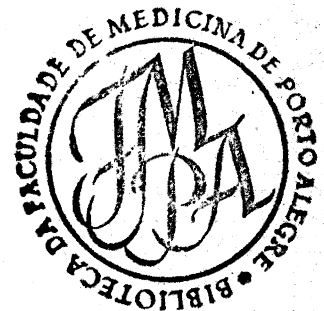
Sabemos que a seleção de um tipo particular de vacina, para produção e uso em grande escala (visando, neste caso, à vacinação pré-exposição), se apresenta muitas vezes como um difícil dilema. A importância da vacinação anti-rábica pré-exposicional, o seu porquê e a síntese de muitos aspectos, que serão vistos mais desenvolvidos com o decorrer dêste trabalho, foram muito oportunamente colocados por SCHNURRENBERGER(47) em recente artigo, que veio reforçar

uma posição por nós já assumida anteriormente.

Caso ficasse demonstrado que a vacina elaborada pelo IPB, em Pôrto Alegre (a qual, como veremos, tem características próprias) (49), apresenta, ao lado de uma potência antigênica, menores efeitos indesejáveis do que as produzidas em tecido nervoso adulto (que se revelaram (13, 31) mais antigênicas do que as produzidas em ovo de pato embrionado (VEP)), e é praticamente isenta de complicações neurológicas sérias (encefalomielites alérgicas com repercussão sobre o Sistema Nervoso Periférico e estado geral do paciente) e frequentes, já teríamos vislumbrado, aqui mesmo, a arma com que poderíamos combater a RAIVA HUMANA, eficientemente.

Isto, porque a literatura especializada mostra que a vacina preparada em ovo de pato embrionado (VEP), se, por um lado, causa raríssimas alterações post-vacinais sistêmicas (42) (por não ser totalmente isenta de paraefeitos), também é verdade que, antigênicamente, deixa bastante a desejar (13, 14, 31, 47). Aliando esta realidade ao fato de que tôdas as partidas de vacina anti-rábica produzidas no IPB, (com o método atualmente empregado), em número de 27, ultrapassaram, de longe, aos requisitos do teste de Habel (que é de 1000 DL₅₀), alcançando sempre valores maiores do que 100.000 DL₅₀ (28) e várias vezes maiores do que 1.000.000 DL₅₀, e tendo em mente que não se pode sacrificar tal potência antigênica em favor das duvidosas virtudes da VEP, foi que encontramos impulso para o desenvolvimento dêste trabalho.

E, ainda, para reforço, a citação de OTTO BIER (7): "Eliminar completamente tais reações é praticamente impossível e o médico deve sempre desconfiar do poder antigênico de vacinas que absolutamente não produzem reações. Como bem acentua RAMON: On ne doit pas sacrifier l'efficacité d'un vaccin à son innocuité absolue (incapacité de provoquer des réactions) non plus qu'à des facilités d'emploi".





III REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Um amplo conhecimento do que se refere à vacinação anti-rábica é algo de grande importância para o médico, importância esta diretamente proporcional ao impacto que, uma vez desencadeada a Raiva, sempre desperta a visualização ou mesmo o simples conhecimento do seu quadro clínico.

A Raiva é uma das zoonoses que mais vem preocupando o Homem através da História (44). Parece ter sido reconhecida já no século V a. C. por DEMÓCRITO, na Grécia. Foi, no entanto, o genial ARISTÓTLES em sua História Animalum, em 335 a. C., o primeiro a assinalá-la entre os padecimentos do cão e outros animais, com o nome de Lyssa, afirmando não afetar o Homem. Foram os romanos que mudaram o nome para "Rabere", vocábulo latino significando Raiva. Foi também um romano, AURELIUS CORÉLIUS CELSUS, no século I d. C. quem retificou o conceito aristotélico, afirmando que também o Homem era suscetível a esta doença, postulando, ainda, que a RAIVA HUMANA poderia ser tratada e curada, o que já foi dito como absurdo, conceito este que deverá ser passível de reformulação (5, 24, 39, 49). Há mesmo relato de um investigador, que contraiu e sobreviveu, ainda que com seqüelas, à Raiva (51).

Em 1546 HYERONYMUS FRACASTORIUS, em sua obra "Contágios, enfermidades contagiosas e seu tratamento", dá uma noção muito clara, para a época, afirmando que a Raiva era uma enfermidade infecciosa, que se transmitia pela saliva do cão raivoso, e que era sempre fatal para o Homem e para o cão.

Este conceito não teve muita receptividade nos dois séculos seguintes, a ponto de, em 1806, ser outorgado um prêmio a J. M. CROUS, em Nova York, por "descobrir e curar a Raiva canina" (44).

Nesse mesmo século XIX tem início, realmente, o embasamento científico dos conhecimentos sobre a Raiva, que tem sua culminância em 26/10/1885, data em que PASTEUR relata, perante a Academia de Ciências de Paris, a aplicação, no Homem, de sua vacina com vírus atenuado. Foi o menino JOSEPH MEISTER (7), apresentando 14 mordidas por cão raivoso, o primeiro paciente, possivelmente, a beneficiar-se com a genialidade de PASTEUR, no campo de Raiva.

Desde PASTEUR, até nossos dias, muito evoluiu a Vacinoterapia Anti-Rábica, com alguns marcos que merecem ser citados por interessarem mais a este trabalho:

Em 1947, KABAT & col., THOMAS & col. provaram que as substâncias responsáveis pela Encefalite Alérgica Experimental e, presumivelmente, também pelos acidentes post-vacinais no Homem, não existem no tecido nervoso de embrião ou em mamíferos recém-nascidos (49).

Em 1950, POWELL & CULBERTSON conseguem cultivar o vírus rábico em ovo de pato embrionado (49).

Em 1953, OLITSKY & LEC verificaram que o determinante antigênico, responsável pela Encefalite Alérgica Experimental, estava presente em extratos lipídicos de cérebro adulto.

Em 1954, FUENZALIDA & PALACIOS elaboraram uma vacina produzida em encéfalo de camundongos lactentes, inativada pelo Ultravioleta, para uso canino, iniciando em 1959 a sua aplicação humana (49).

Em 1965, SILVA, N. N., MARKUS, H. L. & PADILHA A. A. (49) iniciam a produção de uma vacina tipo FUENZALIDA, porém, inativada pela Beta-propiolactona, no Instituto de Pesquisas Biológicas, em Pôrto Alegre.

No que diz respeito à vacinação em geral, a Raiva apresenta uma particularidade singular(14): é a única doença contagiosa humana para a qual o tratamento recomendado é o de **IMUNIZAÇÃO ATIVA APÓS O CONTÁGIO PELO AGENTE INFECCIOSO**.

A única razão pela qual tal procedimento possa parecer razoável, é o fato de ser o tempo de incubação - que depende da quantidade de vírus inoculado, das reações do organismo e, sobretudo, da distância entre o local da inoculação e o sistema nervoso central (SNC) - da **RAIVA HUMANA** relativamente longo: de 10 dias a 2 anos, - (8,55) com a grande maioria dos casos ficando entre 20 e 90 dias (22).

No entanto muitos são os trabalhos a demonstrar que tal esquema de imunização, ativa e pós-contágio, realmente não funciona bem (15).

ERCEGOVAC(15), por exemplo, mostrou que o tempo necessário para que o vírus, inoculado intramuscularmente, se instale nas células do SNC é bastante menor do que o necessário para a produção e aparecimento, na circulação, dos anticorpos neutralizantes do vírus. O tempo para a penetração do vírus no SNC foi estabelecido por SCHNURRENBERGER(47) como sendo de 48 a 72 horas(29), explicando a ineficiência da aplicação do sôro hiperimune após êste período.

Para KOPROWSKI(35) o tempo que pode decorrer entre a mordedura e a aplicação do sôro hiperimune é de até 72 horas, enquanto que para LÉPINE (36) êste período é de, no máximo, 48 horas.

ERCEGOVAC(15) mostra que a vacinação é eficaz apenas quando feita antes da agressão do vírus e que o tempo mínimo para que esta real proteção se estabeleça é de, pelo menos, 7 dias, que é o tempo que se sabe necessário para a produção de anticorpos no organismo, em taxas realmente eficazes (5).

BIBERFELD(6) demonstrou também anticorpos contra o vírus da raiva em cães inoculados, via intra-muscular, com vírus de rua. Os anticorpos estavam presentes na circulação 4 a 10 dias antes do início do quadro clínico, demonstrando que de nada valeu esta produção tardia de anticorpos, posterior que foi, certamente, à localização do vírus no SNC. A morte dos cães ocorreu, visto que A GAMA GLOBULINA NÃO ATINGE O VÍRUS INTRACELULARMENTE(3,15).

Por isso é que no Homem, ao se fazer a vacinação após a inoculação do vírus, por mordidas de cães comprovadamente raivosos, em período de eliminação do vírus pelas glândulas salivares (por um processo de septineurite)(2), a mortalidade é de \pm 16% (15, 55), tanto para vacinados quanto para não vacinados. A eliminação do vírus pelas glândulas salivares nem sempre ocorre, sendo que em apenas 46,3% dos cães comprovadamente raivosos isto acontece (53).

Em pessoas mordidas por lobos raivosos, apesar de não ser o vírus transmitido mais virulento, estes valores são de 40% e 48% (15) respectivamente para vacinados e não vacinados, com um período de incubação, via de regra, menor do que nos casos de transmissão por cães.

Outros dados estatísticos, citados por ERCEGOVAC(15), demonstram que a grande quantidade (52% a 84%) de pessoas infectadas, ainda que não vacinadas e que não desenvolvem a doença, confirma que a higidez daqueles que, contaminados e que também não desenvolvem a doença e que fizeram vacinação pós-contágio (60% a 84%), não deve ser atribuída, meramente, à vacina.

ERCEGOVAC chama bem atenção para o fato de que, no Homem, a limpeza cuidadosa e a desinfecção da ferida são realmente as medidas mais seguras que se podem tomar frente ao contágio pelo vírus da Raiva (27). A isto pode juntar-se a recomendação do United States Public Health Service (U.S.P.H.S.) (52), de não se suturar o ferimento (11), quando possível, e fazer-se a infiltração local de soro, quando indicado, além da profilaxia do tétano. Infelizmente o uso do soro anti-rábico também pode provocar alguns problemas (doença do soro em \pm 16% dos pacientes, por exemplo) (30). Autores russos, SOLOVIEV & KOBRINSKI, preconizam o uso de gamaglobulina anti-rábica, em pó, no local da mordedura (50).

Um aspecto importante que devemos ter em mente, ao procurar uma melhor forma de produzir a vacina anti-rábica, é o

fato de que ELA CONSTITUI O MAIS GROSSEIRO DE TODOS OS PRODUTOS BIOLÓGICOS PARA USO PARENTERAL HUMANO: consiste, no mais das vêzes, em uma suspensão total, não purificada, de cérebros de animais de laboratório previamente infectados com o vírus rábico. Este deverá agir como antígeno (ação esta muito prejudicada pelas proteínas estranhas juntamente inoculadas). Isto na esperança de que a produção de anti-corpos ainda possa atacar e dominar a infecção, já em estado latente.

As vacinas apresentam-se ou com vírus vivo ou morto, ambos vírus "fixo". Vírus "fixo" é padronizado e "fixado" em suas propriedades (24), após repetidas e controladas passagens em animais de laboratório. Mesmo o vírus fixo vivo (atenuado), inoculado no organismo humano, não se multiplica, à semelhança do vírus da febre amarela (quando então uma única dose de vacina é suficiente para uma duradoura imunização), comportando-se, por assim dizer, como um vírus "morto". Daí não haver, segundo alguns autôres, (22) neste caso particular, maiores vantagens do vírus vivo sobre o morto (inativado pela Ultra Violeta, pelo fenol, pela beta-propiolactona). No entanto ATANASIU(3), em recente trabalho, demonstrou que vacinas bovinas com vírus rábico atenuado são eficazes por mais tempo. Atribue isto ao fato de poder o vírus persistir dentro de alguma célula, protegido contra a ação neutralizante de anticorpos específicos. Sempre que estes anticorpos diminuírem, as células infectadas fornecerão novas descargas de vírus, que agirão como dose de reforço da vacina.

Um aspecto favorável na produção em massa de uma boa vacina anti-rábica, para que possa ser remetida para locais os mais distantes, é que, imunologicamente, os vírus de Raiva, são bastante semelhantes (11, 22, 55). Isto foi demonstrado no Instituto Pasteur de Paris, após o estudo de vírus oriundos de várias partes do mundo. Nesse sentido, êle se distingue de outros vírus, como por exemplo do da Influenza.

Neste produto impuro, que era a vacina anti-rábica, qual seria a substância responsável pelo aparecimento das graves e tão frequentes complicações neurológicas post-vacinais? Segundo vários autôres, esta substância é a mielina (11, 17, 43).

GISPEN (20), além de citar LAATSCH como tendo, em 1962, isolado, de cérebro de cobaia, a mielina, a qual demonstrou possuir atividade encefalomiélica, mostrou em 1964 que vacinas, preparadas em cérebros de diversos animais, em várias idades, apresentam ou não atividade encefalomiélica. E isto depende basicamente, da mielinização. Assim, quanto mais maduro, e, portanto, mielinizado o cérebro de cão, gato e coelho (alguns dos animais utilizados no trabalho), maior é a quantidade do "fator encefalomiélico" e, quando então,

vacinas são preparadas nestes cérebros adultos, repercussões sobre o SNC dos vacinados são detectadas. Por outro lado, vacinas preparadas em cérebros imaturos (camundongos até o 12º dia, ratos antes do 18º dia, coelho até o 5º dia, carneiro e cobaia até o 2º dia) (20, 31) não contêm tal fator.

Vacinas desenvolvidas em ovos (ovos embrionados de pato e galinha) seriam, idealmente, isentas (38) de parafeitos para o lado do SNC. De fato, tecidos embrionários são pouco antigênicos, mas apesar disto, dão, com certa frequência, reações locais, por terem proteínas estranhas. Também reações sistêmicas foram observadas com estas vacinas (1:25.000) (52), como, por exemplo, um caso de Paralisia Dorso-Lombar surgida no 13º dia de vacinação, relatado por PRUSIN & KATABI (42). Ao empregar-se este tipo de vacina deverão ser cuidadosamente investigados os antecedentes alérgicos do paciente, importante fator no surgimento indesejável de complicações alérgicas. Sendo a albumina do ovo em geral (POIS PARECE HAVER SENSIBILIDADE CRUZADA ENTRE ALBUMINA DE ÔVO DE PATO E DE GALINHA) (28) o antígeno implicado na história do paciente, precauções especiais deverão ser tomadas. Fica, pois, contraindicado o seu uso em pessoas alérgicas às proteínas de ovo e em crianças portadoras de Eczema Infantum, nas quais, facilmente, se detectam anticorpos anti ovalbumina (7). Vacinação prévia contra febre amarela também é causa de possível sensibilização à VEP (8), em virtude de ser aquela vacina preparada em ovo de galinha.

O conceito imunizante da VEP foi abalado por um trabalho comparativo de DEAN & SHERMAN (13). Estes autores testaram 7 lotes de vacina SEMPLE, todos eles preenchendo os requisitos do teste de HABEL, quanto a propriedades antigênicas. Em confronto testaram 18 lotes de VEP, 13 dos quais (72, 2%) não atingiram o nível mínimo do teste de HABEL, atingindo-o, escassamente, os restantes 5 lotes. Segundo os critérios do National Institute of Health dos Estados Unidos, foram testados 6 lotes de VEP, os quais não preencheram as mínimas condições necessárias.

Uma vez que se sabe qual o fator responsável pelos quadros neurológicos, resta saber-se qual a frequência das reações indesejáveis e sob que quadros clínicos e histológicos elas se manifestam.

As estatísticas apontam alterações do SNC da ordem de 1/500 a 1/8000 das pessoas tratadas com as antigas vacinas preparadas em tecidos nervosos adultos (9, 40), com até 40% de casos fatais (34, 46, 49). Num trabalho em que cada um de 127 pacientes recebeu 14 doses, GREENBERG (21) relatou o desencadeamento, em 2 pessoas, de quadro neurológico de encefalomielite, confirmado por exame

de líquido. Em grandes grupos de vacinados que desenvolveram quadros neurológicos, 33% destes permaneceram com perturbações neurológicas residuais (9, 24, 55).

Deixando de lado as reações locais, que surgem, geralmente, em torno da 7ª dose diária (22, 27, 41, 46), com edema, infiltração, eritema e dor, em quase todas as picadas da agulha, especialmente nas últimas, e que configura um quadro de sensibilidade tardia (11) (que norteará em parte, o Método empregado neste trabalho), examinaremos as reações para o lado do SNC, realmente sérias e, por vezes, fatais.

Um tipo de reação sistêmica foi constatado por KAISER (28) em alguns pacientes que utilizaram a vacina desenvolvida em embrião de pato (VEP), nos quais observou um quadro geral de sensibilidade imediata, entre 3 e 15 minutos após a 1ª dose de 1 ml sub-cutâneo. O quadro manifestado foi de urticária generalizada, náuseas, dor abdominal, vômitos, edema de língua e lábios, tonturas. Quadros semelhantes foram descritos por GEORGE BRACKER no Havai. Nenhum destes pacientes fizera antes uso de produtos biológicos com tecido embrionário de pato, mas, sim, com vacinas preparadas em ovo de galinha.

Complicações mais sérias são as ocasionadas pelo desenvolvimento de uma sensibilidade tecidual específica, as quais vão desde parestias fugazes, passando por mono e polineurites, mielites, meningo-encefalites até quadros de paralisia ascendente tipo LANDRY (24, 34). Realmente estes quadros todos parecem ser devidos a um processo de hipersensibilidade ao tecido nervoso contido na vacina, levando isto ao desencadeamento de uma auto-agressão, expressa por uma desmielinização, com lise do tecido nervoso do próprio indivíduo vacinado (11, 32). Via de regra as complicações surgem entre o 7º e 21º dia, após a primeira dose, e caracteristicamente se apresentam com início súbito (55).

Esta sensibilização ao tecido nervoso absolutamente não surpreende: 2 ml. da Vacina SEMPLE (desenvolvida em cérebro de coelho adulto, com vírus fixo, inativado pelo fenol e calor e utilizada numa suspensão a 4%) têm 80 mg. de tecido nervoso (16), o que provoca, certamente, um estímulo antigênico muito mais intenso do que a própria proteína viral contida neste volume. Segundo KUWERT (10) esta proporção de proteína viral para proteínas outras, desnecessárias e inconvenientes, é de 1:10⁹, tanto na Vacina tipo SEMPLE quanto na VEP. Tanta impureza causa, imunologicamente, grandes prejuízos em termos de produção de anticorpos anti-raiva, como demonstrou GLENNY (16). Neste particular a melhor solução seria, quando exequível em escala comercial, a produção de uma vacina purificada, na qual esta proporção fosse por exemplo, de 1:1 (10, 31). Isto é realçado pelo fato de que

a proteína viral do vírus rábico é, por si só, bastante antigênica, mas ao ser injetada em muito menor quantidade do que as proteínas estranhas, os anticorpos desenvolvem-se quase que só contra o antígeno que está em maior quantidade (16).

Uma reprodução histológica e clínica, destes quadros de complicação neurológica, pode ser obtida, em animais de laboratório, mediante a inoculação de suspensões de tecido cerebral do próprio animal (2, 34, 37), quando então surge infiltração linfocítica perivascular no cérebro e medula, proliferação microglial e a desmielinização parcial, idênticas às observadas nos acidentes post-vacinais. A presença de anticorpos fixadores de complemento contra tecido cerebral em pessoas submetidas, pela primeira vez, à vacinação anti-rábica, com a Vacina SEMPLE, por exemplo, reforça esta noção de que as complicações neurológicas estariam relacionadas com uma alergia ao tecido cerebral (11, 17, 34). ISTO GANHA AINDA MAIOR SENTIDO QUANDO SE ENCONTRAM TAIS COMPLICAÇÕES JUSTAMENTE EM PESSOAS COM OS MAIS ALTOS TÍTULOS DE ANTICORPOS, o que parece ocorrer o mais das vezes (32). Também apresentam maior propensão a terem complicações post-vacinais PESSOAS PRÉVIAMENTE SUBMETIDAS A TRATAMENTO ANTI-RÁBICO (sensibilizadas por vacinação prévia) ou PESSOAS COM PASSADO ALÉRGICO (34) (problema de ordem constitucional). Títulos mais altos de anticorpos são observados em torno do 14º dia (34, 46) (entre o 11º e o 15º segundo GREENBERG(21), concordando com o período no qual as complicações surgem na maioria dos casos (88, 6% das complicações iniciaram entre o 8º e o 21º dia numa série de 44 pacientes) (2).

GIBBS(19) demonstrou, em vários trabalhos, haver alterações nos traçados eletroencefalográficos de pessoas submetendo-se a tratamento com vacinas anti-virais, incluindo anti-rábico. Chamou êle atenção para o surgimento de uma atividade bio-elétrica mais lenta, em pessoas apresentando quadros clínicos de injúria ao SNC durante a vacinação. Por causar as mesmas alterações em pessoas assintomáticas, o autor chamou atenção para êste processo de detecção de alterações do SNC, visto que, mesmo num estágio sub-clínico, sem nenhuma exteriorização, o E.E.G. pode indicar que houve, em certa escala, lesão do SNC. Revelou-se, pois, o eletroencefalograma a maneira mais sensível e acurada, de simples e inócua realização, de surpreendermos alterações do SNC durante a vacinação.

Isto dá margem a uma conclusão, de que, para cada caso clinicamente evidente de encefalite, existem muitos casos mais leves, detectados apenas pelo E.E.G..

Assim GIBBS cita, em seu trabalho, 10 casos que desenvolveram nítida atividade de ondas lentas, num grupo de 69 pacientes recebendo vacina SEMPLE. A normalização dos traçados se faz des

de poucos dias até meses (8 meses foi o maior seguimento) após a detecção da alteração. Por outro lado, em 22 pacientes recebendo a vacina desenvolvida em embrião de pato, nenhum apresentou qualquer alteração clínica ou do E.E.G.. Este é um fato realmente concreto a favor deste tipo vacina, muito boa, não fôsem as já citadas limitações antigênicas (13, 14, 31, 49, 51).

Esta obra de GIBBS, junto a tudo que já foi dito até aqui, foi o impulso final dado ao projeto de execução deste trabalho, norteando, inclusive, vários passos da sua confecção, como mostraremos a seguir.



IV MATERIAL E MÉTODO

- 1 - Material - a) Pessoas Examinadas
b) Vacina
c) Eletroencefalograma (EEG)

- 2 - Método - a) Vacinação
b) Contrôles Eletroencefalográfico
c) Contrôles da Vacina

Material:

a) Pessoas Examinadas

Neste trabalho, submetem-se à vacinação, realizada no IPB, 21 pessoas, as quais podem ser divididas em 2 grupos: O Grupo A, constituído por 9 pessoas que haviam sido mordidas, por cães e nas quais estava indicada a vacinoterapia imediata; e o Grupo B, constituído por 12 alunos da quarta série da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estes, por suas atividades profissionais, são pessoas com alto risco de contaminação pelo vírus rábico e para os quais, portanto, está indicada uma vacinação pré-exposicional.

Nenhum dos 21 examinados fizera, anteriormente, tratamento anti-rábico.

b) Vacina

A vacina empregada foi preparada no Laboratório de Vacina Anti-Rábica do Instituto de Pesquisas Biológicas do Rio Grande do Sul. Trata-se da 27ª partida de vacina preparada neste laboratório, seguindo esquema de FUENZALIDA, no qual foi introduzida uma modificação. No processo de inativação é empregada a betapropiolactona a 1/4000, em geladeira a 4 graus centígrados, em repouso durante 48 horas. O método original, descrito por FUENZALIDA & PALACIOS em 1954, valia-se do irradiador de ultravioleta de Dill como agente inativante.

A vacina é constituída por uma suspensão a 2% de encefalo de camundongo lactente, inoculado intracerebralmente com vírus fixo, inativado com a beta-propiolactona e adicionada de timerosal 1:10.000, com pH final entre 7.0 e 7.2. Volume inoculado: 1 ml.

c) Eletroencefalograma

Os EEG foram todos realizados no Serviço de Eletroencefalografia, sob a direção médica dos Drs. CLAUDIO H. FICHTNER, NELSON V. ASPESI & JOSÉ H. BRAGATTI e direção técnica eletrônica do Snr. ERNÍ S. PEIXOTO, empregando-se um equipamento Grass, com 8 canais; velocidade do papel: 30 mm/seg. Os traçados foram obtidos após a colocação de 16 elétrodos, situados nas regiões pré-frontais, frontais, parietais, temporais e occipitais.

Método:

a) Vacinação

A vacina foi inoculada via sub-cutânea, na parede anterior do abdômem. Os esquemas empregados diferiram nos grupos A e B:

Grupo A: 1 dose diária, durante 14 dias seguidos; intervalo de 10 dias, e a 15ª dose; mais 10 dias de intervalo e, então, a 16ª e última dose.

Grupo B: 4 doses de vacina, com inoculações no 1º, 3º, 5º e 12º dia de tratamento.

Como diferissem os motivos da vacinação, os esquemas seguidos também diferiram:

Os componentes do Grupo A, por terem sido mordidos por cães, procuraram o ambulatório de Raiva do IPB e, por estar indicada a imediata vacinação, foram submetidos ao esquema clássico preconizado pelo Comitê de Peritos em Raiva da Organização Mundial de Saúde para êstes casos.

O grupo B, por fazer uma vacinação pré-exposicional, seguiu um esquema com menor número de inoculações, ainda que, imunologicamente, superponível ao esquema do grupo A, com respostas anticorpo-gênicas positivas, como veremos nos Resultados. Visouse, com êste esquema, a sensibilizar o paciente com uma ou mais das três primeiras doses, feitas em dias alternados, seguidas, 7 dias após a última dose sensibilizante, de uma dose desencadeante de qualquer reação imuno-alérgica tardia que porventura devesse ocorrer. Dava-se assim tempo para a formação de anticorpos (7 dias, pelo menos, de prazo), e tentava-se desencadear uma reação Antígeno-Anticorpo com a quarta dose. Alguns dias após fazia-se o segundo EEG, procurando surpreender-se tal reação.

b) Contrôle Eletroencefalográfico

O primeiro EEG foi feito no dia em que se iniciava a vacinação, antes de fazer a primeira inoculação, servindo, pois, de testemunha para o segundo EEG, efetuado entre o 10º e 19º dia depois da primeira dose. Os EEG foram sempre realizados dentro das duas primeiras horas após uma refeição para evitar-se que uma eventual hipoglicemia pudesse traduzir-se por atividade bioelétrica mais lenta do que a habitual, para o caso em estudo.

Esquema de feitura dos EEG de controle:

Número de exames	Dia de vacinação
2	10º
2	13º
8	14º
5	15º
1	17º
2	18º
1	19º

Visou-se, com este esquema, a fazer com que todos os EEG de controle fossem efetuados dentro do período em que mais de 88% das complicações neurológicas ocorrem, concentrando um maior número de exames em torno do 14º dia, ponto máximo de ocorrência destas complicações, tentando surpreendê-las, então, através de um método sensível, que é o EEG. Como ativante usou-se a hiperventilação, feita por um período de 3 minutos, com 25 movimentos respiratórios, rítmicos, por minuto.

c) Contrôle da Vacina

Nos componentes do Grupo B foram feitos testes de soroneutralização em camundongos. O sangue destes pacientes foi retirado em torno do 30º dia após a primeira dose de vacina.

Numa primeira tentativa de verificação da eficiência da vacina ("screening test") (3A), dosou-se qualitativamente a presença de anticorpos antivírus rábico, apresentando todos títulos iguais ou maiores do que 1:2. Só então, ao acaso, fez-se a titulação quantitativa de anticorpos, em 5 dos 12 componentes do grupo B. Como dose agressora dos camundongos, usou-se uma de 39 DL₅₀ de vírus CVS (Challenge Vírus Standard), inoculada intracerebralmente.

V RESULTADOS



- 1 - Potência da Vacina
- 2 - Reações Sistêmicas
- 3 - Alterações Eletroencefalográficas

1 - Potência da Vacina

Primeiramente analisaremos este aspecto, por nos parecer não ter sentido examinarmos os paraefeitos de uma vacina, sem antes sabermos se ela efetivamente agiu como antígeno, VACINANDO O INDIVÍDUO.

Numa dosagem qualitativa, feita como triagem (screening test), todos os indivíduos do grupo B (o único testado) demonstraram a produção de anticorpos, pois apresentaram títulos iguais ou maiores do que 1:2. Só então se fez uma dosagem qualitativa, em 5 dos componentes deste grupo, escolhidos ao acaso, sendo que a média encontrada foi superior à diluição de 1:238.

Individualizando, temos:

Paciente

R K	1: 45	MÉDIA:	Maior do que 1:238
E K	1:270		
Y R L	maior do que 1:625		
Q C	1:125		
C M O	1:125		

2 - Reações Sistêmicas

Nenhuma das 21 pessoas, observadas neste trabalho, apresentou, no decorrer da vacinação, ou nas semanas que a seguiram, qualquer sintoma que pudesse ser atribuído à uma eventual reação imuno-alérgica, com repercussões sistêmicas.

Foram tôdas alertadas no sentido de acusarem qualquer sintoma estranho. Pacientes em que se constatarem alterações no EEG de controle foram especial e minuciosamente indagados e examinados, nada apresentando de anormal. Alterações de humor, ansiedade, irritabilidade, depressão, cefaléia e outras manifestações que po-

deriam sugerir, subjetivamente, alterações do SNC frente a uma reação imuno-alérgica específica (agressão ao tecido nervoso), não foram descritas por nenhum dos 21 pacientes.

3 - Alterações Eletroencefalográficas

No traçado controle de um dos pacientes houve, seguramente, nítida alteração da atividade bioelétrica cerebral, com o aparecimento de ondas lentas, em descargas paroxísticas focais, frontais.

Nos traçados controle de 5 outros pacientes verificou-se a presença de ondas lentas durante a ativação pela hiperpnéia. Esta atividade mais lenta, à hiperventilação, é de pequeno significado, como veremos na Discussão. Em 3 destes 5 pacientes, verificara-se a presença de atividade lenta difusa já no traçado testemunha.

Nos restantes 15 pacientes, os traçados testemunha e controle foram em tudo semelhantes, sem quaisquer diferenças de atividade bioelétrica cerebral entre os dois EEG realizados.

VI DISCUSSÃO



Vários fatos constatados, no presente trabalho, merecem considerações especiais.

A ausência de repercussões sistêmicas, à vacinação, neste grupo de 21 pessoas, foi uma confirmação do que em setembro de 1966 fôra comunicado pelos autores da modificação introduzida na vacina anti-rábica, tipo "FUENZALIDA", no XVI Congresso Brasileiro de Higiene. Até então 7.964 pessoas já haviam feito uso de tal vacina, sem a ocorrência "de qualquer acidente pós-vacinal de ordem neurológica". Desde então um grande número de pessoas têm sido vacinadas, sem, também, o relato do surgimento de qualquer problema neurológico (49).

KEITH SIKES & LARGHI (31) ao desenvolverem, em pequena escala, uma vacina purificada, compararam-na com uma desenvolvida em ovo embrionado de pato (a qual se mostrou antigênicamente pobre) e com a vacina tipo "FUENZALIDA". Consideraram então que a vantagem da vacina purificada sobre a tipo "FUENZALIDA" era apenas a de apresentar menores reações locais. Em verdade podemos levar mais longe esta vantagem, pois uma vacina purificada terá, forçosamente, uma proporção proteína estranha-proteína viral menor do que 10⁹:1, que é o que se verifica nas vacinas tipo VEP, SEMPLE & FUENZALIDA. Na medida em que a proporção de proteína viral aumentar, por unidade de volume de vacina, maior será a reação antigênica despertada pelo vírus, como bem chamou atenção GLENNY (16).

Sugerimos, pois, que investigações sejam feitas no sentido de produzir-se, em escala comercial, no IPB, uma vacina purificada, com o que aumentariam, em muito, os benefícios de todos os que precisam fazer uso da vacina anti-rábica.

As alterações eletroencefalográficas, em nível subclínico, que ocorrem com a vacina atualmente produzida, não causam surpresa. Isto porque, apesar de ser praticamente isenta de mielina, é uma vacina não purificada, passível de causar discretas reações imuno-alérgicas.

Por outro lado, deverá ser com grande cuidado, que se responsabilizará a vacina como sendo a causadora de uma certa atividade bioelétrica mais lenta, observada em EEG de controle. Como bem chama atenção, em recente trabalho, CLAUDIO H. FICHTNER, "em muitos casos a hiperpnéia, como agente ativante que é, dá origem ao

aparecimento de ritmos lentos ou, somente, aumento de amplitude de ritmos lentos já registrados. Ritmos de 4 a 7 ciclos por segundo, podem aparecer à hiperventilação, ou, simplesmente, aumentar de amplitude com ela. Sua significação ainda não é perfeitamente clara"(18).

Quanto à pessoa que desenvolveu, no EEG do controle, uma nítida alteração em relação ao EEG testemunha, com o surgimento de foco paroxístico de atividade bioelétrica anormal, no lobo frontal direito, cumpre aqui levantar dois fatos: o primeiro é que esta pessoa é constitucionalmente alérgica (asmático desde a infância, estando, atualmente, com 24 anos); o segundo, é que o seu soro foi, ao acaso, (só no fim da coleta de dados foi que se viu a coincidência) titulado, e o nível de anticorpos que alcançou, foi maior do que 1:625 (para uma média, junto a mais 4 soros, maior do que 1:238). Estas duas condições chamam especial atenção, pelo fato de que autores diferentes, como se viu na Revisão de Literatura, responsabilizam a cada uma, individualmente, como fator predisponente ao surgimento de complicações indesejáveis.

É, pois, lícito esperar-se, em indivíduos que acumulam estas duas condições (antecedentes alérgicos e desenvolvimento de altos títulos de anticorpos), a apresentação de reações imuno-alérgicas, que, neste caso particular, se expressaram, unicamente num nível sub-clínico (revelado que foi, apenas, através do EEG de controle). Mostrou-se, mais uma vez, o EEG, como chamara atenção GIBBS, capaz de detectar alterações do SNC, ainda que não haja qualquer exteriorização clínica das mesmas.

Na Introdução deste trabalho, afirmávamos estar em busca de uma vacina que possuísse duas qualidades básicas, quais sejam: proteger eficientemente as pessoas vacinadas e causar complicações neurológicas de menor monta do que as causadas pelas vacinas desenvolvidas em cérebros mielinizados.

E que foi visto no decorrer do trabalho? Que se estava testando uma vacina de alto poder antigênico específico (contra o vírus rábico) e que em 24.573 pessoas vacinadas (até 31.8.1968), que dela fizeram uso, não foi comunicado ao IPB, qualquer manifestação clínica de agressão imuno-alérgica mais séria ao SNC dos vacinados. Isto é de valor, pois vacinações fora do IPB também são feitas somente sob responsabilidade e controle médico.

O estudo e as conclusões a que chegamos nos alentam, na medida em que estaremos tranquilos ao indicarmos vacinações pré-exposicionais, em grupos humanos com alto risco de contaminação (inclusive acadêmicos de Medicina), sem o perigo de estarmos expondo, em demasia suas saúdes.

× Informação do IPB

Temos, pois, na vacina tipo "FUENZALIDA", modificada no IPB, a arma com que poderemos lutar por um decréscimo na incidência da RAIVA HUMANA:

Para analisar, estatisticamente, os resultados desta tese, a hipótese de nulidade formulada foi de que, se a vacinação não causasse nenhum comprometimento do SNC, a porcentagem de casos com alterações nítidas deveria ser igual a zero. Observou-se, porém, que nos 21 casos estudados ocorreram, em um EEG de contrôlo, nítidas alterações do traçado, isto é, em 4,8%.

Comparando êste resultado com o valor zero (da hipótese de nulidade), por um teste de significância, concluiu-se por uma diferença não significativa, isto é, a hipótese de nulidade não pôde ser rejeitada. Deduz-se, portanto, que esta ocorrência pode ser considerada apenas como um achado casual e não devido à vacinação.





VII CONCLUSÕES

- 1 - Todos os 12 indivíduos do Grupo B desenvolveram anticorpos contra o vírus rábico.
- 2 - A média dos títulos de anticorpos, medidos por soroneutralização, em 5 componentes do Grupo B, foi maior do que 1:238.
- 3 - Nenhuma das 21 pessoas examinadas mostrou qualquer alteração subjetiva, atribuível à vacina.
- 4 - Em 15 pessoas o EEG realizado para controle, durante ou após a vacinação, não mostrou qualquer modificação, em comparação com o EEG testemunha, feito anteriormente ao início da vacinação.
- 5 - Em 2 pessoas o EEG de controle mostrou o surgimento de atividade lenta difusa à hiperventilação e em três pessoas que apresentaram atividade lenta difusa nos traçados testemunha, esta atividade foi aumentada pela hiperventilação nos EEG de controle. Estas discretas alterações podem ser atribuídas à ação ativadora da hiperventilação.
- 6 - Em uma pessoa surgiu, revelado unicamente através do EEG de controle, um foco paroxístico de descarga neuronal. Este indivíduo era o único, dos 21 examinados, constitucionalmente alérgico, e, à prova de soroneutralização, apresentou títulos maiores do que 1:625.

Este achado não pôde ser considerado, estatisticamente, significativo.



VIII RESUMO

Foi feito um estudo, eletroencefalográfico, em 21 pessoas submetidas à vacinação anti-rábica, com uma vacina tipo "FUENZALIDA" modificada.

Em 15 pessoas não houve qualquer diferença nos traçados eletroencefalográficos testemunha e controle; em 5 pessoas houve alterações leves e em uma surgiu nítida alteração no EEG de controle.

Nenhuma modificação de ordem subjetiva foi observada nas pessoas examinadas, no decorrer da vacinação ou nas primeiras 3 semanas que a seguiram.

Em 12 pessoas testadas houve a produção de anticorpos contra o vírus rábico.

Foi sugerida a purificação da vacina anti-rábica atualmente produzida no Instituto de Pesquisas Biológicas do Rio Grande do Sul (IPB).





IX BIBLIOGRAFIA



1. ANDRAL, L. SÉRIÉ, C.
Etudes Expérimentales Sur La Rage En Ethiope. Annales de L'
Institut Pasteur 93(4) :475. 1957
2. APPELBAUM, E. GREENBERG, M. NELSON, J.
Neurological Complications Following Antirabies Vaccination.
The Journal of the American Medical Association 151(3) :188.
1953
3. ATANASIU, P. FUENZALIDA, E. SZYFRES, B. ACHA, P.
Études Sur L'Immunité Antirabique des Bovines Vaccinés. An-
nales de L'Institut Pasteur 114(3) :339. 1968
- 3A. ATANASIU, P.
Titulacion de Anticuerpos Rabicos Practicada Sôbre Sueros Hu-
manos - Curso Teorico-Practico Sôbre Laboratorio y Epide-
miologia de la Rabia - Centro Panamericano de Zoonosis - Bue-
nos Aires, 10 a 21 de maio de 1965
4. BELL, JF.
Abortive Rabies Infection - The Journal Of Infectious Diseases
114(3) :249. 1964
5. BELL, JF. LODMELL, DL. MOORE, GJ. RAYMOND, GH.
Brain Neutralization Of Rabies Virus To Distinguish Recovered
Animals From Previously Vaccinated Animals - The Journal
Of Immunology 97(6) :747. 1966
6. BIBERFELD, G. FAGRHEUS, A.
Early Serologic Diagnoses of Rabies - Acta Pathologica et Mi-
crobiologica Scandinavica 70(4) :636. 1967
7. BIER, O.
Bacteriologia e Imunologia - 12ª Edição 1965 Edições Melho-
ramentos

8. BRAINERD, H. MARGEN, S. CHATTON, MJ.
Current Diagnosis & Treatment - Lange Medical Publications - :951. 1968
 9. BRIGGS, GW. BROWN, WM.
Neurological Complications Of Antirabies Vaccine Treatment With Corticosteroids - The Journal of the American Medical Association 173(7) :802. 1960
 10. CAMPBELL, J. KOPROWSKI, H. KUWERT, E. SOKAL, F. WIKTOR, T.
Rumbos Presentes y Futuros En La Investigacion de la Rabia . 1º Seminário Internacional Para las Américas . Centro Panamericano de Zoonoses - Organização Mundial de Saúde - Buenos Aires, setembro de 1967
 11. CASTRO, RM.
Raiva in Doenças Infecciosas e Parasitárias - R Veronesi - Editora Guanabara Koogan S A :153. 1964
 12. DEAN, DJ. BAER, GM. THOMPSON, WR.
Studies on the Local Treatment Of Rabies-infected Wounds - The Bulletin of the World Health Organization 28 :477. 1963
 13. DEAN, DJ. SHERMAN, I.
Potency of Commercial Rabies Vaccine Used In Man - Public Health Reports 77(8) :705. 1962
 14. DIETERICH, WH. SHELTON, DF. JENEVEIN, EP.
Pre-Exposure Rabies Immunization In Man Using Duck-Embryo Vaccine - Journal of the American Veterinary Medical Association 139(9) :999. 1961
 15. ERCEGOVAC, DT.
Further Contributions To Knowledge Of The Time During Which Rabies Virus Is Bound - Zentralblatt Für Veterinärmedizin 12(6) :527. 1965
- ERCEGOVAC, DT.
The Importance Of Some Measures In The Protection Of People Against Rabies - Zentralblatt Für Veterinärmedizin 11(7) :647 1964

16. FENJE, P.
Rabies Vaccine From Hamster Kidney Tissue Cultures : Preparation And Evaluation In Animals - Canadian Journal Of Microbiology 6 :605. 1960
17. FERRARO, A. ROIZIN, L. CAZZULO, CL.
Experimental Studies in Allergic Encephalomyelitis - Prevention and Production Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 9(1) :18. 1950
18. FICHTNER, CH.
Atualização Da Eletroencefalografia No Diagnóstico Das Epilepsias - III Congresso da Academia Brasileira de Neurologia - Recife julho de 1968
19. GIBBS, FA. GIBBS, EL. CARPENTER, PR, SPIES, HW.
Comparison Of Rabies Vaccines Grown On Duck Embryo And On Nervous Tissue - An Electroencephalographic Study - The New England Journal Of Medicine 265(20) :1002. 1961
20. GISPEN, R. SCHMITTMANN, GJP. SAATHOF, B.
Rabies Vaccine Derived From Suckling Rabbit Brain - Archiv Für Die Gesamte Virus Forshung 15(3) :366. 1965
21. GREENBERG, M. CHILDRESS, J.
Vaccination Against Rabies With Duck-Embryo And Semple Vaccines - JAMA 173(4) :333. 1960
22. HABEL, K.
Rabies Prophylaxis In Man - Pediatrics 19(5) :923. 1957
23. HABEL, K.
Suero Profilaxis O Immunizacion Pasiva - Ciencias Veterinarias 2(5) :497. 1957
24. HUTYRA, F. MAREK, J. MANNINGER, R.
Patología y Terapéutica Especiales los Animales Domésticos - Rabia - Editorial Labor S A 1 :401. 1953
25. IRUNBERRY, J. MORON, EP. NÉEL, R.
L'evolution des Protides Séríques au Cours de la Rage Humaine à Virus des Rues - Annales de L'Institut Pasteur 114 (3) :331 1968

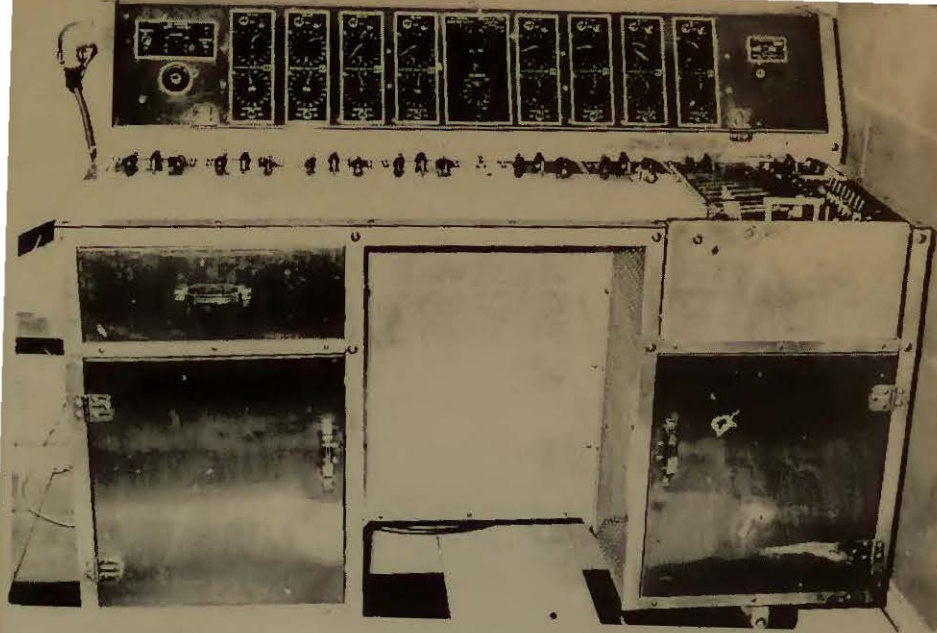
26. JERVIS, GA.
Experimental Allergic Encephalitis In Animals And Its Bearing Upon The Astiology Of Neuroparalytic Accidents Following Antirabies Treatment In Man - The Bulletin of the World Health Organization 10 :837. 1954
27. JOHNSON, HN.
Rabies in Viral and Rickettsial Infections of Man - TM Rivers and FL Horsfall, Jr - J B Lippincott Company 3ª edição :405.
28. KAISER, HB. SOKOL, A. BEALL, GN.
Unusual Reaction To Rabies Vaccine - JAMA 193(5) :369. 1965
29. KAPLAN, MM. COHEN, D. KOPROWSKI, H. DEAN, D. FERRIGAN, L.
Studies On The Local Treatment Of Wounds For The Prevention Of Rabies - The Bulletin Of The World Health Organization 26 (6) :765. 1962
30. KARLINER, JS. BELAVAL, GS.
Incidence Of Reactions Following Administration Of Antirabies Serum - JAMA 193 (5) :359. 1965
31. KEITH SIKES, R. LARGHI, OP.
Purified Rabies Vaccine: Development And Comparison Of Potency And Safety With Two Human Rabies Vaccines - The Journal Of Immunology 99 (3) :545. 1967
32. KIRK, RC. ECKER, EE.
Time Of Appearance Of Antibodies To Brain In The Human Receiving Antirabies Vaccine - Proceedings Of The Society For Experimental Biology And Medicine 170(4) :734. 1949
33. KOPROWSKI, H. COX, HR.
Recent Developments In The Prophylaxis Of Rabies - The American Journal Of Public Health 41 :1483. 1951
34. KOPROWISKI, H. LE BELL, I.
The Presence Of Complementfixing Antibodies Against Brain Tissue In Sera Of Persons Who Had Received Antirabies Vaccine Treatment - American Journal Of Hygiene 51(3) :292. 1950

35. KOPROWSKI, H. VAN DER SHEER, J. BLACK, J.
Use Of Hyperimmune Antirabies Serum Concentrates In Experimental Rabies - Curso Teorico-Practico Sobre Laboratorio y Epidemiologia De La Rabia - Centro Panamericano De Zoonosis, Buenos Aires, maio de 1965
36. LÉPINE, P.
Le Sérúm Antirabique - Institut Pasteur Paris, 1960 in: Curso Teorico-Practico Sobre Laboratorio y Epidemiologia De La Rabia - Centro Panamericano de Zoonosis, Buenos Aires maio de 1965
37. LEWIS, JH.
Immunologic Specificity of Brain Tissue-The Journal of Immunology 24 (1) :193. 1933
38. MAC FARLANE, JO. CULBERTSON, CG.
Attempted Production Of Allergic Encephalomyelitis With Duck -Embryo Suspensions And Vaccines - The Cannadian Journal Of Public Health 45(1) :28. 1954
39. MARKUS, HL. JOBIM, GO. JOBIM, GB.
Cura Espontânea De Raiva Em Cão Experimentalmente Infectado - Trabalho apresentado na VII Conferência Anual da Sociedade de Veterinária do Rio Grande do Sul julho de 1968 (no prelo)
40. PAIT, CF. PEARSON, HE.
Rabies Vaccine Encephalomyelitis In Relation To Incidence of Animal Rabies in Los Angeles - American Journal of Public Health 39 :875. 1940
41. PECK JR., FB.
A New Antirabies Vaccine For Human Use - The Journal Of Laboratory And Clinical Medicine 45 (5) :679. 1955
42. PRUSSIN, G. KATABI, G.
Dorsolumbar Myelitis Following Antirabies Vaccination With Duck Embryo Vaccine - Tropical Diseases Bulletin 61(8) :783 1964
43. RIVERS, TM. SPRUNT, DH. BERRY, GP.
Observations On Attempts To Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis In Monkeys - The Journal Of Experimental Medicine 58(1) :39. 1933

44. SANTIVANEZ, JM.
Editorial de Ciencias Veterinarias II (5) :463. 1957
45. SCHINDLER, R.
Rabia in Infecciones Humanas Por Virus y Rickettsias - Editorial Cientifico-Medica Edição 1968 :619
46. SCHINDLER, R.
Studies On The Pathogenesis Of Rabies - Bulletin Of The World Health Organization 25(1) :119. 1961
47. SCHNURRENBERGER, PR. ANDERSON, GR. RUSSEL, JH.
Rapidty And Magnitude Of Antibody Response To Duck Embryo Rabies Vaccine Administered As A Pre-Exposure Regimen - Bulletin Of The World Health Organization 37(4) :547. 1967
48. SÉRIÉ, C. ANDRAL, L.
Études Expérimentales Sur La Rage En Éthiopie - Annales de L'Institut Pasteur 104(1) :123. 1963
49. SILVA, NN. MARKUS, HL. PADILHA, AA.
Vacina Anti-Rábica Tipo "Fuenzalida" Modificada - Trabalho a presentado no XVI Congresso Brasileiro de Higiene - Curitiba, novembro de 1966
50. SOLOVIEV, VD. KOBRINSKI, GD.
Local Application Of Antirabies Gamma-Globulin In Dried Form For The Prevention Of Rabies - Bulletin Of The World Health Organization 26(6) :777. 1962
51. STEELE, JH.
Vision de la Rabia en el Hombre y los Animales en los EEUU - Veterinär Medizinische Nachrichten (2) :128. 1963
52. UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE.
Advisory Committee On Immunization Practices : Rabies Prophylaxis - Tropical Diseases Bulletin 65 (4) :412. 1968
53. VAUGH, JB. GERHARDT, P. NEWELL, KW.
Excretion Of Street Rabies Virus In The Saliva Of Dogs - Journal Of The American Medical Association 193 (5) :363. 1965

54. VEERARAGHAVAN, N.
Phenolized Vaccine Treatment Of People Exposed To Rabies In
Southern India - The Bulletin Of The World Health Organization
10 :789. 1954
55. WAGNER, RR.
Raiva in Medicina Interna - T R Harrison e outros - Livraria
Editôra Guanabara Koogan SA 2º :1250.

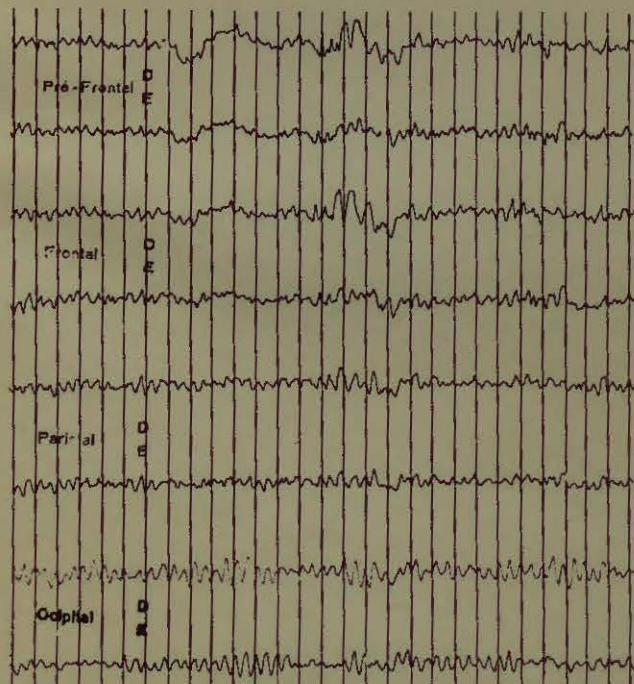
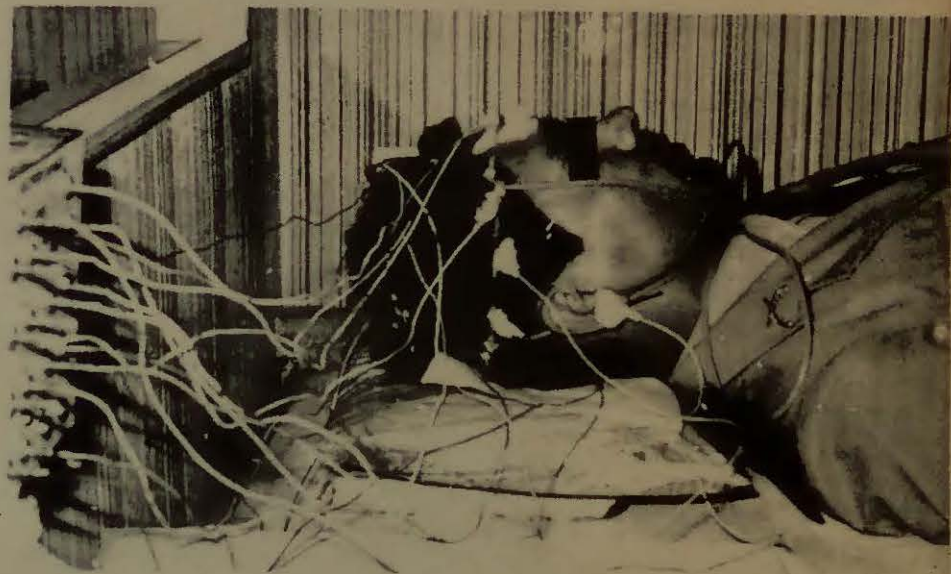




ELETOENCEFALÓGRAFO
de GRASS.



POSIÇÃO DO PACIENTE NA
FEITURA do EEG.



TRAÇADO DO PACIENTE YRL, REVE-
LANDO FOCO PAROXÍSTICO FRONTO
TEMPORAL.

(Fotos do autor)