

❁ A HISTÓRIA DAS VACINAS: UMA TÉCNICA MILENAR

“Deus não pode querer que sua obra seja maculada, permitindo que se inocule no homem a linfa de um ser inferior, como é a vaca.”

Papa Pio VII

AO PERCEBEREM QUE OS SOBREVIVENTES de um ataque de variola não voltavam a sofrer da doença, muitos povos tentaram provocar a moléstia numa forma mais branda. Os primeiros registros desta prática, que recebeu o nome de variolização, remontam aos chineses. Era conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como hindus, egípcios, persas, circassianos, georgianos, árabes. Na Turquia, no início do século XVIII, duas inoculadoras de origem grega ficaram famosas – uma delas, a Tessaliana, chegou a imunizar cerca de 40 mil pessoas.

As técnicas diferiam: algodão, com pó de crostas ou pus inserido no nariz, vestir roupas íntimas de doentes, incrustar crostas em arranhões, picar a pele com agulhas contaminadas, fazer um corte na pele e colocar um fio de linha infectado ou uma gota de pus.

Embora a variolização pareça ter sido praticada em algumas regiões da França, na Escócia, no País de Gales e na Itália, atribui-se sua introdução na Europa à Lady Mary Wortley Montagu, mulher do embaixador britânico na Turquia, que fez inocular seus filhos. De Londres, a prática se espalhou pelo continente, popularizada pela adesão da aristocracia. Foram imunizados as princesas reais Amélia e Caroline, na Inglaterra, Luís XVI, na França, Catarina II, na Rússia.

A VARIOLIZAÇÃO LOGO CHEGOU ÀS AMÉRICAS.

Jesuítas inocularam índios no Brasil, e Zabdiel Boylston imunizou 243 pessoas durante uma epidemia em Boston, em 1721. Na mesma cidade, em 1764, novo surto de variola levou à criação de dois hospitais particulares para inoculação. John Adams, mais tarde presidente dos Estados Unidos, submeteu-se ao tratamento. Este era prolongado – três a quatro semanas de internação e de duas a três em convalescença. Após ver seus exércitos ao norte devastados pela variola, mudando o curso da guerra, George Washington ordenou a variolização compulsória de suas tropas em 1777.

Desde sua introdução na Europa, a variolização sempre enfrentou uma oposição ferrenha, que se agravou com a comprovação de que cerca de 2% dos inoculados morriam e muitos desenvolviam formas graves da doença. Com isso, em muitos locais, a prática foi suspensa.



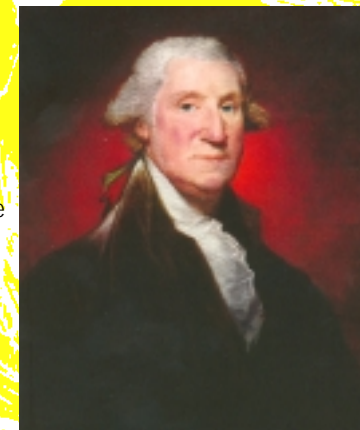
Antigos instrumentos de variolização. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



Instrumentos de variolização obtidos em 1966 no Malawi. Foto de I.D. Ladnyi. Acervo Organização Mundial da Saúde.



Instrumentos de variolização utilizados no Afeganistão. Acervo Johns Hopkins University.



George Washington, retratado por Gilbert Stuart, variolizou suas tropas. Galeria Nacional de Washington.

❁ A PRIMEIRA VACINA



A vacinação no tempo do Consulado, França. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



Cena de vacinação, meados do século XIX. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



Mas, em pouco tempo, a vacina conquistou a Inglaterra. Em 1799, era criado o primeiro instituto vacínico em Londres e, em 1802, sob os auspícios da família real, fundava-se a Sociedade Real Jenneriana para a Extinção da Variola.

"Jenner! Não posso negar nada a Jenner", afirmou Napoleão, atendendo a um pedido de libertação de prisioneiros ingleses. Quadro de Jacques Louis David. Galeria Nacional de Washington.

EDWARD JENNER,

um médico inglês, observou que um número expressivo de pessoas mostrava-se imune à variola. Todas eram ordenhadoras e tinham se contaminado com *cowpox*, uma doença do gado semelhante à variola, pela formação de pústulas, mas que não causava a morte dos animais. Após uma série de experiências, constatou que estes indivíduos mantinham-se refratários à variola, mesmo quando inoculados com o vírus.

Em 14 de maio de 1796, Jenner inoculou James Phipps, um menino de 8 anos, com o pus retirado de uma pústula de Sarah Nelmes, uma ordenhadora que sofria de *cowpox*. O garoto contraiu uma infecção extremamente benigna e, dez dias depois, estava recuperado. Meses depois, Jenner inoculava Phipps com pus varioloso. O menino não adoeceu. Era a descoberta da vacina.

A partir de então, Jenner começou a imunizar crianças, com material retirado diretamente das pústulas dos animais e passado braço a braço. Em 1798, divulgava sua descoberta no trabalho *Um Inquérito sobre as Causas e os Efeitos da Vacina da Variola*.

Jenner enfrentou sérias resistências. A classe médica demonstrava ceticismo. Os variolizadores fizeram ferrenha oposição. Grupos religiosos alertavam para o risco da degeneração da raça humana pela contaminação com material bovino: a *vacalização* ou *minotaurização*, como foi chamada.



A DESCOBERTA DE JENNER LOGO SE ESPALHOU

pelo mundo. A partir de 1800, a Marinha britânica começou a adotar a vacinação. Napoleão Bonaparte introduziu-a em seus exércitos e fez imunizar seu filho. Nas Américas, chegou pelas mãos do médico Benjamin Waterhouse, de Harvard, popularizando-se, a partir de 1801, quando o presidente Thomas Jefferson foi vacinado.

O imunizante chegou a Portugal, em 1799, dentro de um pequeno frasco. D. Pedro, futuro imperador do Brasil, e seu irmão foram inoculados. Em 1804, o marquês de Barbacena trouxe a vacina para o Brasil, transportando-a pelo Atlântico, por seus escravos, que iam passando a infecção vacinal, um para o outro, braço a braço, durante a viagem.

A oposição à vacina jamais cessou. Camponesas francesas recusavam-se a imunizar seus filhos na esperança de que a variola lhes trouxesse tal degradação física, que os tornasse inaptos para o serviço militar e, portanto, para a guerra. Vacinadores eram obrigados a pagar para conseguir voluntários que se deixassem inocular, conservando o vírus vacinal.

Para muitos, a imunização causava repulsa, porque o fluido vacinal era conservado em jovens confiados à caridade pública, muitos portadores de doenças venéreas e outras moléstias. Foram registrados casos de sífilis, erisipela e hepatite B (esta última uma doença ainda desconhecida) associados à vacina.

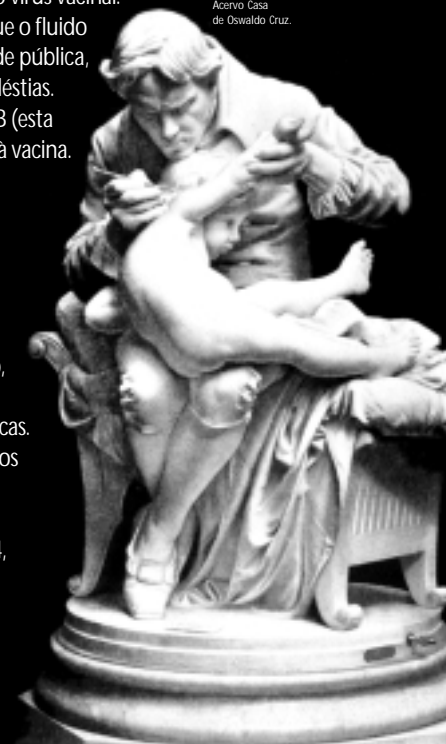
Mas nada contribuiu tanto para a resistência à vacinação quanto as epidemias de variola na década de 1820, quando um grande número de imunizados adoeceu. Descobriu-se, então, que a proteção não era eterna. Era preciso revacinar-se.

Além disso, a conservação da linfa braço a braço não só adulterava o fluido vacinal, como, com o tempo, fazia com que este perdesse sua potência. A solução foi retornar ao vírus original: o da *cowpox* ou variola das vacas.

Apesar de toda a oposição, a vacinação aos poucos foi se generalizando, mesmo que sob pressão governamental. Ela se tornou obrigatória na Baviera, em 1807, na Dinamarca, em 1810, na Suécia, em 1814, em vários Estados germânicos, em 1818, na Prússia, em 1835, e, finalmente, na Inglaterra, em 1853.

Ao lado, mão da ordenhadora Sarah Nelmes. Desenho de John Neild.

Jenner vacinando o filho. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



❁ REVOLUÇÃO NA CIÊNCIA

A 6 DE JULHO DE 1885, chegava



Louis Pasteur.
Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

ao laboratório de Louis Pasteur um menino alsaciano de 9 anos, Joseph Meister, que havia sido mordido por um cão raivoso. Pasteur, que vinha desenvolvendo pesquisas na atenuação do vírus da raiva, injetou na criança material proveniente de medula de um coelho infectado. Ao todo, foram 13 inoculações, cada uma com material mais virulento. Meister não chegou a contrair a doença.

A 26 de outubro, o cientista francês comunicava à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de vacina em homenagem a Jenner.

Louis Pasteur já era famoso quando salvou Meister. Desenvolvera pesquisas sobre

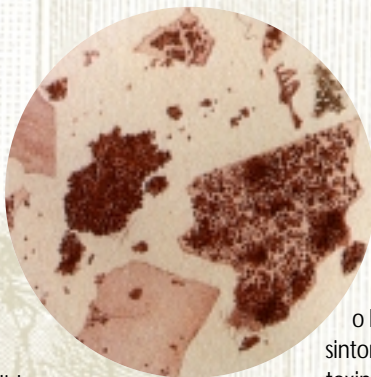
fermentação, elaborando um método para conservação da cerveja, a pasteurização. Formulou a teoria da origem microbiana das doenças. Comprovou que o carbúnculo era causado por um microorganismo e descobriu o estafilococo. Desenvolveu imunizantes contra

a cólera das galinhas e o carbúnculo do gado.

As vacinas de Pasteur foram as primeiras obtidas seguindo uma metodologia científica. Fundador da moderna microbiologia e da medicina experimental, Pasteur revolucionou a ciência ao desenvolver um imunizante produzido à vontade por um método que podia ser generalizado.



Emile Roux. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



TRÍPLICE

Em 1888, Emile Roux e Alexander Yersin descobriram que o bacilo da difteria produzia uma toxina poderosa, responsável pelos sintomas da doença. Em 1891, Emil Behring injetava doses subletais desta toxina, provocando o aparecimento de moléculas antitóxicas (anatoxinas), capazes de proteger contra a infecção e de ser transferidas para outros animais, imunizando-os. Ao aplicar este produto num caso agudo de difteria, deu início à soroterapia que logo empregou também no tétano, junto com Shisaburo Kitasato. Por esta descoberta, Behring recebeu o primeiro Prêmio Nobel de Medicina.

Em 1897, Paul Ehrlich desenvolveu métodos para a padronização das toxinas. E. Loewenstein e Alexander Glenney provaram, em 1904, que toxinas poderiam ser inativadas por substâncias químicas, no caso formol, mantendo seu potencial imunizante, mas sem causar infecção. Essa descoberta levou ao desenvolvimento dos primeiros toxóides: diftérico e tetânico. Coube a Gaston Ramon desenvolver uma vacina antitetânica, a partir do toxóide tetânico.

Louis Sauer, Pearl Kendrick e Grace Eldering desenvolveram os primeiros imunizantes contra coqueluche (pertussis). Em 1942, Kendrick descobriu que sua vacina funcionava melhor na presença dos toxóides diftérico e tetânico, já que os três componentes agiam como adjuvantes entre si. Combinou-os então para formar a vacina DPT ou triplice bacteriana – a primeira a imunizar contra mais de um microorganismo.

BCG

Em 1909, Albert Calmette e Camille Guérin, do Instituto Pasteur, comunicavam à Academia de Ciências Francesa o desenvolvimento de um bacilo de virulência atenuada, proveniente de sucessivas culturas em bile de boi, com capacidade imunizante contra a tuberculose. Era o BCG, que, após uma série de testes, passou a ser regularmente utilizado como vacina. Primeiro imunizante bacteriano atenuado, o BCG foi introduzido no Brasil em 1925 e é atualmente aplicado em crianças recém-nascidas.

Ao lado, Pasteur reconheceu o papel dos microorganismos na fermentação. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



A Raiva vencida. L'illustration.
Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

A vacina BCG foi introduzida no país pela Liga Brasileira contra a Tuberculose. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



IMUNIZANTE TROPICAL

EM 1936, MAX THEILER E HENRY SMITH,



Inoculação em ovos.
Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

da Fundação Rockefeller, chegaram à cepa 17D da febre amarela, vírus atenuado por passagens em cérebro de ratos e em embrião de pinto. No ano seguinte, a vacina foi testada pela primeira vez no Brasil. Em 1940, foi desenvolvido estudo de campo no sul de Minas Gerais, com a imunização de mais de 5 mil pessoas. A pesquisa deu subsídios para os últimos ajustes na forma final do imunizante.

A vacina contra a febre amarela é a primeira no mundo a usar o sistema de lotes-sementes, isto é, os lotes originais do vírus atenuado são submetidos a uma nova passagem em ovos embrionados, dando origem a lotes secundários que servirão de fonte para a produção do imunizante.

Desde o final da década de 30, a vacina contra a febre amarela vem sendo fabricada em Manguinhos. Hoje, a Fiocruz é a maior produtora mundial deste imunizante.

Um dos primeiros
liofilizadores, desenvolvido por
Camus e Fasquelles e utilizado
a partir de 1917. Foto de R.
Netter. Acervo Organização
Mundial da Saúde.



Bulk vacinal. Acervo Bio-Manguinhos.

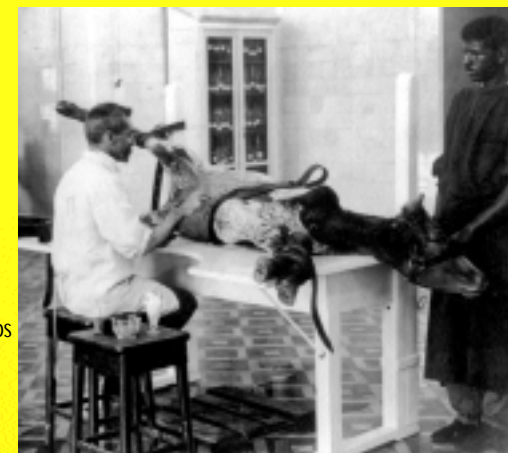
VACÍNA

Os problemas decorrentes da linfa humana levaram à difusão da vacina antivariólica de origem animal, aperfeiçoada a partir das descobertas da microbiologia. Conseguia-se a vacínia (vírus vacinal), raspando-se a pele de vitelos com *cowpox* (variola de vaca). O produto obtido era, então, filtrado, para evitar a contaminação por outros agentes patogênicos. A vacínia – *Poxvirus officinale* – é um mutante obtido no laboratório pela passagem seriada do vírus da variola de vaca em pele de vitelo ou de coelho.

Foram realizadas várias tentativas de cultura do vírus vacínico fora do vitelo, mas a produção da vacina contra a variola só sofreu uma grande modificação com a introdução da técnica de cultivo de vírus em embrião de pinto. Mais tarde, ela passou a ser liofilizada, isto é, ter sua umidade retirada, transformando-se numa pastilha e sendo reconstituída no momento da aplicação. Este processo deu maior estabilidade à vacina.

No Brasil, a vacina cultivada em ovo embrionado foi implantada pelo então Instituto Oswaldo Cruz, que já dominava essa tecnologia, usada na produção do imunizante contra a febre amarela.

Foram diversas as técnicas de vacinação contra a variola: escarificação (incisão na pele), pressão múltipla (esfregar uma agulha paralelamente à pele), punção múltipla (várias picadinhas com uma agulha), broca (rodar um tubo capilar cortado com a vacina sobre a pele), injeção intradérmica e pistola.



Extração da linfa variólica
da barriga do vitelo.
Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



❁ NOVOS AVANÇOS

NENHUM IMUNIZANTE CONTRIBUIU TANTO

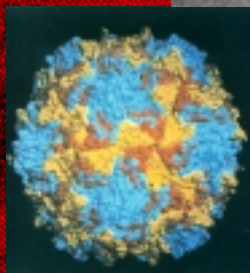
Marcha do *Dime*.
Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



para a popularização das vacinas como o contra a poliomielite. Conhecida desde a Antiguidade, a doença passou a assumir importância como problema de saúde pública no final do século passado, ao irromper de forma epidêmica nos Estados Unidos e na Europa. O impacto causado pela visão de crianças paralisadas levou a população americana a uma mobilização sem precedentes nas Marchas do *Dime*, em que pessoas saíram às ruas, em todo o país, pedindo um *dime* (moeda de 10 centavos) para a pesquisa de uma vacina contra a pólio. Bilhões de dólares foram arrecadados.

Em 1949, Jonas Salk desenvolveu uma vacina a partir de vírus inativados (mortos), que foi testada em 45 mil crianças nos Estados Unidos, em 1954. Foi o primeiro imunizante no mundo a ser produzido em cultura de tecidos (células de rim de macaco) e reunir mais de uma subespécie de vírus (poliovírus I, II e III).

No mesmo ano, Albert Sabin desenvolveu a vacina atenuada contra a pólio, a primeira a ser aplicada por via oral. Por mimetizar o mecanismo de infecção do vírus selvagem, com a excreção do microorganismo atenuado no ambiente, a vacina Sabin facilita a obtenção de altos níveis de imunidade coletiva.



Vírus da poliomielite.
Acervo Organização
Mundial da Saúde.



Envasamento da vacina antipólio.
Foto de Luiz Hagen.
Acervo Bio-Manguinhos.

HEPATITE B

O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante abriu caminho para uma nova geração de imunizantes. O primeiro a ser comercializado foi a vacina contra hepatite B.

O primeiro passo é a seleção de um pedaço do genoma do vírus, capaz de estimular o sistema de defesa do organismo, mas não de infectar e causar a doença. Utilizando ferramentas da engenharia genética, esta sequência é inserida num microorganismo não patogênico para o homem (no caso, o fungo *Saccharomyces cerevisiae* ou a bactéria *Escherichia coli*). Assim, o micróbio vetor passa a expressar (produzir) uma proteína do vírus da hepatite B, provocando a formação de anticorpos.

Albert Sabin. Acervo
Casa de Oswaldo Cruz.

