

Ciências da Terra, do ambiente e da epidemia de Covid 19

Resumo

Por que a vacinação foi a melhor alternativa para enfrentar a epidemia de meningite A e C que, em 1974-75, atingiu o Brasil? De 1971 a 74, os casos de meningite A foram crescendo em todo País sobretudo nas metrópoles de São Paulo e Rio de Janeiro. Que condições favorecem o aumento do número de casos? Por que a manifestação endêmica de meningite C de 1971 se transformou em uma epidemia de 9 casos por 1 de meningite A e C? A meningite é uma doença humana. Não acomete animais que constantemente convivem com humanos (vacas, cachorros, gatos, etc.). Apesar de atingir quaisquer pessoas, é especialmente grave em crianças e jovens. Para alcançar a vacina de polissacarídios, quais foram as tentativas anteriores para enfrentar a meningite de tipo A? No início da década de 1960, como foi construída a perspectiva para enfrentar a meningite de tipo A, quais dados foram usados para projetar uma profilaxia, como a abordagem histórica aclara alternativas para problemas atuais? Por que a velocidade de distribuição das vacinas foi considerada uma variável crucial para a eficácia do imunizante? A história do diagnóstico e tratamento nas regiões afetadas pela meningite de tipo A conduziram à concepção, desenvolvimento e fabricação de vacinas acompanhados de campanhas de vacinação em massa. A história desses passos nas décadas de 1960 e 70 aclaram as perspectivas e concepção dos médicos, das patologias e da saúde, bem como os modos de organizar os dados e as crenças aceitas. Todos os elementos que envolvem o enfrentamento de epidemias são construídos dentro de uma visão de ambiente e de vínculos entre doença e ambiente, mas essas ideias mudam ao longo do tempo e revelam que a perspectiva sistêmica das Ciências da Terra pode aclarar como as epidemias se comportam, os nexos entre ambiente e doença.

Palavras-chave: meningite, história da vacina, Ciências da Terra, História da Ciência

Abstract

Why the vaccine campaign was a better way to stop the Brazilian epidemic of cerebrospinal meningitis A and C, in 1974-75 years? From 1971 to 74, the cases of cerebrospinal meningitis A (CSM A) were growing in every part of country and, overall, in main metropolis (Sao Paulo and Rio de Janeiro). What environmental conditions facilitated the spread of disease? Why the epidemic of the cerebrospinal meningitis C from 1971 originated the cerebrospinal meningitis A, 90% of cases in 1974? The cerebrospinal meningitis is a human disease. The usual animals which cohabite with humans (dogs, cats, cows, etc.) don't get this disease. Anyone can get this disease; it is especially serious in children and young people. To achieve the polysaccharide vaccine, which were the former attempts to deal with cerebrospinal meningitis A? In the beginning of 1960's years, how was done the approaches to treat these epidemic, which data were used to think about a prophylaxis? What the historic approach illuminates our nowadays problem of the epidemic of coronavirus 19? How the history of vaccine helps us to think alternatives to present days? Why the velocity of distribution of vaccine was considered key to success of campaign? The history of several epidemics of CSM A, the diagnostics and treatment brought to conception, development and manufacturing the vaccines, as well as the main characteristics of the campaign of vaccination. This history from 1960 and 70's years have become clearer the approaches and views of doctors, diseases and health, as well how can we organize the adopted medical data and believes. All aspects which evolve to face the epidemics. At same time, all aspects are put in the disease and connections with environment. What we want to show up is: these ideas on diseases and environment have changed during the history of vaccines. This shows up how the theory of systems and Earth sciences help us to understand the epidemics and their connections with environment.

Keywords: meningitis, history of vaccine, Earth sciences, History of science

INTRODUÇÃO

Cinturão da meningite

Iniciativas de desenvolvimento de imunizantes e campanhas de vacinação no Cinturão da meningite

Uma apreciação global dos testes de imunizantes no Cinturão da meningite
O desenvolvimento, produção e aplicação de uma vacina para meningite de tipo A: a experiência do Instituto Mérieux
O teste de fogo: a campanha de vacinação da meningite no Brasil
Características da vacina empregada na Campanha de vacinação do Brasil
Epidemia e ambiente
Referências

INTRODUÇÃO

Um conjunto de perguntas orienta esta exposição e ajuda a compreender as alternativas que podem ser procuradas diante de problemas atuais. O alvo mais amplo desta exposição é descrever alguns passos e etapas do desenvolvimento da vacina para meningite de tipo A e daí extrair reflexões sobre a concepção de doenças, de saúde, de médicos e pacientes.

Ao explorar relatórios, nexos, colaborações pode-se identificar dinâmicas sociais, econômicas e culturais que contribuem para descrever quais as ideias e abstrações feitas sobre o ambiente e as dinâmicas terrestres. Em uma época na qual estava fora do horizonte a mudança climática global, noções mais estáticas e taxionômicas dos processos naturais prevaleciam como referência para identificar os fatores responsáveis pela disseminação de doenças infectocontagiosas.

A revisão de dados e estatísticas para descrever uma epidemia e identificar os mecanismos de circulação de vírus, fungos e bactérias traz certo conjunto de dados que nos informa sobre as ideias de ambiente. Essa é a tarefa alvo da exposição ainda incompleta cuja interação pode trazer novas ideias e iluminar a cena sob outros pontos de vista.

CINTURÃO DA MENINGITE

O perigo persiste e é mais tangível depois de 1950 quando a situação epidemiológica da meningite cérebro-espinhal se modificou na África; depois dessa época e, depois, de uma vasta epidemia que se abateu sobre a maioria dos estados [países], o nível endêmico não retornou a zero; se estabeleceu um estado endêmico esporádico fortemente sazonal com um contingente não negligenciável de casos de meningite, mas não somente na estação seca. Isso se constitui como uma ameaça permanente da doença transbordar sua configuração usual e desencadear uma epidemia descontrolada e difícil de ser prevista pois ignoramos todos os fatores que governam a expansão dessa doença. Só podemos ter uma ideia confusa sobre o estado de imunidade das populações frente à meningite. A imunidade depende, em certa medida, da duração do último contato com a doença, mas não temos, neste momento, meios de determinar a

resistência ou receptividade coletiva. Por outro lado, podemos destacar uma possível mudança na 'virulência' do meningococo. (Lapeyssonnie, 1963)

Léon Lapeyssonnie descreve em tons dramáticos a crise que pode se abater proximamente sobre a África. O médico do serviço de saúde do exército francês se especializou em doenças tropicais e, junto com sua equipe, se tornou um consultor para a Organização Mundial de Saúde (OMS).

No Boletim da OMS, em pouco mais de 100 páginas, revisa os esforços, tratamentos e medidas profiláticas tomadas durante toda a primeira metade do século XX para alcançar um conjunto de recomendações destinadas a enfrentar a epidemia:

Ao contrário do que acontece nas zonas temperadas da Europa e América do Norte, onde é uma forma esporádica, a meningite cérebro-espinhal de meningocócicos (MCS) é um problema de saúde pública na África. O problema é preocupante sobretudo em uma estreita faixa que vai do Atlântico ao Mar Vermelho e está limitada pelas latitudes de 4 a 16 Norte. Este "Cinturão da Meningite" depende da seca pois coincide quase exatamente com a zona limitada pela baixa precipitação: ao norte pelos 300 e, ao sul, pelos 1100 mm anuais.

O estudo epidemiológico, clínico e sobretudo terapêutico da MCS mostra que considerando o problema sob o ângulo exclusivamente africano, uma cooperação das maiores populações africanas é necessária para organizar as orientações de uma profilaxia racional das epidemias. Um programa desse tipo não pode acontecer só por meio da aplicação de medidas de notificação cuidadosa dos casos, melhora dos métodos profiláticos e terapêuticos; as medidas exigem uma colaboração das autoridades sanitárias de todos os Estados africanos sob o risco de uma crise de MCS, assim a elaboração de um programa de pesquisa dedicado ao meningococo é uma exigência do contexto epidemiológico africano. (Lapeyssonnie, 1963)

Como os fatores que interferem na proliferação da doença foram sistematizados e interpretados na época?

A característica mais marcante do clima é existência de uma longa e absoluta estação seca. É determinada pela predominância de ventos do nordeste que se estendem de setembro a maio, mantendo temperaturas primeiro frescas e agradáveis, mesmo frias, de dezembro a fevereiro, atingindo valores progressivamente mais elevados que podem alcançar 45° C em abril e maio, tanto que a seca atmosférica se acentua a cada dia, a umidade relativa do ar pode chegar a 10% nos meses que precedem as chuvas. De tal modo, que o volume anual de precipitação se situa entre 250 e 1100 mm, o que geralmente ocorre no final de maio a junho, criando uma situação meteorológica sempre desconfortável e quase inumana. (Lapeyssonnie, 1963)

A faixa que se estende do Senegal ao Sudão foi marcada por ondas epidêmicas relatadas por Lapeyssonnie (1963) que assinalou os prejuízos sanitários e econômicos de um mal evitável se governos e autoridades se organizarem e combinarem suas ações com mecanismos de colaboração internacional.

Ao contrário do que se poderia deduzir a partir do rigor climático, esta região da África é uma das mais populosas, bem entendido: muito mais do que o deserto. A agricultura de subsistência ou comercial é a ocupação das etnias mais importantes, tais como, Mossis, Haoussas, Saras, Marsalits, Furs, tanto que são os grupos mais desenvolvidos em termos de meios de subsistência (os Peulhs a oeste e os Baggaras a leste). É uma savana africana rica, mas ainda inexplorada. (Lapeyssonnie, 1963)

Lapeyssonnie (1963) continua, a meningite é o maior dano para essas populações rurais. Nas suas primeiras expedições e estadas na África, estudou o *Trypanosoma*. Ao observar a devastação produzida pela meningite, mudou seu foco de interesse. Fez quatro expedições específicas na década de 1950, todas já dedicadas a informar a OMS sobre o quadro da meningite.

(...) desde pelo menos o começo do século XX (e provavelmente antes disso), os surtos periódicos de meningite cérebro-espinhal, que todos os anos, no meio da estação seca, mata muitas dezenas de milhares de pessoas durante extensas epidemias (...) trata-se de um imposto de milhares de vidas, uma fração da população essencial ao desenvolvimento desses países. (Lapeyssonnie, 1963)

O médico procura resumir o quadro desolador gerado por epidemias descontroladas: “De 1939 a 1962, só para considerar um período próximo ao nosso, houve 593.738 casos de meningite cérebro-espinhal notificadas dentro desse **Cinturão da Meningite** e um número de vítimas fatais que alcançou 102.956.”

Reunir e agrupar as informações das notificações das diferentes regiões e de serviços médicos nacionais, bem como aqueles coletados pelas autoridades coloniais revelam a dramática situação das epidemias. Nos limites deste texto, trazemos as informações sobre o Níger que, junto com o Sudão, foi um país muito afetado pelos surtos de meningite (Ver o Tabela I. DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE CASOS DE MCS E LETALIDADE NO NIGER).

TABELA I. DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE CASOS DE MCS E LETALIDADE NO NIGER.

Ano	Casos	Mortes	Letalidade (%)	Observações
1907	?	?	?	
1921-1924	?	15000	?	
1935	3	3		
1936	1	1		
1937	521	345	66,2	
1938	5572	2860	51,3	Incluindo Dory e Fada (2.351 casos, 521 mortes)
1939	2990	786	26,2	"
1940	135	25	18,5	"
1941	68	12	17,6	"
1942	362	144	39,8	"
1943	368	83	22,2	"
1944	3111	1090	31,6	"
1945	11041	3014	27,5	"
1946	8018	2067	25,7	"
1947	706	259	36,6	"
1948	629	213	33,8	
1949	4812	1320	27,4	
1950	8515	2555	30	
1951	3385	931	27,5	
1952	293	104	35,4	
1953	293	104	35,4	
1954	371	89	23,7	
1955	114	27	23,6	
1956	233	41	17,5	
1957	406	89	21,8	
1958	208	42	20	
1959	107	26	24,3	
1960	1434	304	21,1	
1961	3349	665	19,9	
1962	14776	1375	9,3	

Fonte: Lapeyssonnie (1963, p.8).

As flutuações anuais dos números de casos notificados revelam que, após um surto, o número de casos parece regredir. Mas não há qualquer informação que sugere o controle sobre a doença. Ao mesmo tempo, não parece haver previsão de quando um novo surto vai ser desencadeado.

O próprio Lapeyssonnie organiza as informações cruzadas com os informes clínicos e indica quais foram os surtos epidêmicos (Tabela II. OS CICLOS EPIDÊMICOS DE MCS E LETALIDADE NO NIGER).

TABELA II. OS CICLOS EPIDÊMICOS DE MCS E LETALIDADE NO NIGER.

N.	Anos	Casos	Mortes	Letalidade (%)
1	1907	?		?
2	1921-24	?	15000	
	1931-32 ?	?	?	?
3	1937-38-39	9083	3991	43,9
4	1944-45-46	22170	7198	32,4
5	1949-50-51	16909	4849	28,9
6	1960-61-62	19559	2344	11,8
Total dos 4 últimos ciclos		67721	18382	

Fonte: Lapeyssonnie (1963, p.10).

As informações revelam uma sensível diminuição da letalidade da doença. Mais do que os dados brutos anuais, a separação por surtos da epidemia mostra o efeito na mudança dos tratamentos com a introdução dos antibióticos fúngicos e das sulfamidas. O surto do início da década de 1950 parece afetado por uma nova cepa dos meningococos, ou seja, apesar do uso de antibióticos, a cepa daquela epidemia pode ter sido mais virulenta e uma combinação de ineficiência do uso com uma bactéria que causou casos mais graves mudou o quadro do mal para todas os países afetados – como é observado pelo próprio Lapeyssonnie.

INICIATIVAS DE DESENVOLVIMENTO DE IMUNIZANTES E CAMPANHAS DE VACINAÇÃO NO CINTURÃO DA MENINGITE

Lapeyssonnie (1963) revisa os estudos epidemiológicos feitos desde o início do século XX e as tentativas de desenvolver uma vacina eficaz para as regiões afetadas pela meningite de tipo A (como já apresentamos anteriormente neste texto). Procura sintetizar por meio de uma espécie de quadro das tentativas e recolhe os dados das pesquisas anteriores em suas tarefas para a OMS.

Afirma ele que a ideia de proteger a comunidade contra as epidemias por meio de vacinação é antiga. Assinala que há quase uma sincronicidade à descoberta da patogênese de meningococos (Copter, 1921; Black, 1914; Ismail, 1933) - LAPEYSSONNIE (1963, p.93).

Tropas estrangeiras principalmente inglesas e americanas foram vítimas da epidemia durante a Primeira Guerra Mundial. À época, 1915, foram feitas tentativas de vacinação, mas seus resultados não são conclusivos.

O teste de vacinação anti meningocócica, ocorrido em 1930, no Sudão, feito por Chalmers e O'Farrel, foi a primeira tentativa continua - relata Lapeyssonnie:

A vacina foi preparada no local a partir de uma cultura de cinco cepas sobre geloseascita enriquecida de 10% de soro humano inativado, diluição em água fisiológica *phénolée* a 0,5% em 500 milhões de germes por ml, e inativação por calor a 65° C durante meia hora.

Quase 800 habitantes da vila de Gonda receberam 1 ml da vacina (0.5 ml cada criança), só 2 casos de MCS foram notificados durante de 27 dos meses precedentes. Mas Davis, quem relatou o experimento (Davis, 1931), observa que a doença diminuiu espontaneamente em outras cidades do distrito, nenhuma conclusão poderia ser tirada da tentativa de vacinação. Lapeyssonnie (1963).

Em meio a uma epidemia moderada, nova tentativa de vacinação foi feita na cidade de Khartoum e suas vizinhanças, incluindo a cidade de Omdurman (218 casos, 145 mortes por 266.200 habitantes). Neste caso, 10.198 pessoas receberam uma injeção única de 1 ml de vacina anti meningocócica. Houve 9 casos de MCS com 5 mortes. Na outra parte da população, 10.133 sujeitos que receberam 1 ml de vacina TAB a título de grupo controle, dentre estes houve 13 casos e 8 mortes. Lapeyssonnie completa:

Essas cifras não consideraram os casos e as mortes que ocorreram nas primeiras 24 h após a inoculação pois seriam sujeitos que verdadeiramente estariam com a doença em incubação. Enfim, 7.767 pessoas que viviam em contato com os vacinados e em condições idênticas de contaminação, a doença foi notificada em 24 caos com 16 mortes (...). Lapeyssonnie (1963).

A suspensão vacinal utilizada foi preparada a partir de 9 cepas de meningococos do Tipo II (de Gordon), 7 isoladas no local a partir dos primeiros casos, 2 provenientes de Gedaref e de Wad Medani. A partir das descrições, é possível ter ideia de como o imunizante foi preparado:

As culturas foram feitas em meio de Loeffler ao qual foi adicionado soro sanguíneo, de 1% de glucose e 1% de amido. Após 24 h de incubação a 37° C, os micróbios foram recolhidos, postos em suspensão de água fisiológica fenólica à 0,5% diluída a razão de 2 mil germes por ml, deixada por 6 h a 37° C para completar a autólise e a liberação das endoxinas. A vacina preparada desse modo foi utilizada em menos de uma semana. Lapeyssonnie (1963).

Os achados não são conclusivos porque os casos notificados são muito fracamente melhores do que os grupos que não foram vacinados. De fato, os autores do teste da vacina a consideraram ineficaz.

Mas Lapeyssonnie examina com mais cautela e procura extrair diretrizes que possam ser usadas para o desenvolvimento de vacinas:

Sem entrar nos detalhes, podemos suspeitar três causas: 1) O sorotipo II de *N. meningitidis* é conhecido por ser particularmente pobre do ponto de vista antigênico (Branham, 1940) a partir da observação do fenômeno do 'halo' de Petrie & Maegraith (Maegraith, 1933; Petrie, 1932) é difícil mostrar as evidências com as cepas desse tipo porque a produção de anticorpos é fraca em soros experimentais; a suspensão vacinal preparada das cepas de Tipo II arrisca ter fraco poder antigênico. 2) As cepas que serviram para confecção da vacina não tinham sido pré verificadas para confirmar se não estavam em fase fraca. 3) O uso de uma só injeção pode ser uma condição insuficiente para gerar uma inoculação real. Lapeyssonnie (1963).

Na revisão sobre os esforços destinados ao desenvolvimento de uma vacina, Lapeyssonnie (1963) traz a tentativa realizada na cidade de Leopold no território de Kitega (Congo), em 1934. Como a vacina foi preparada?

A vacina foi preparada a partir de 25 cepas de meningococos do sorotipo A, cultivadas em gelose no sangue isolado a partir de casos locais. A emulsão foi titulada com 600 milhões de germes, permaneceram em cultura por 48 h, foram inativadas a 37° C durante 48 h e conservadas em 0,5% de fenol. (Lapeyssonnie, 1963).

O que os achados indicam? 45.000 sujeitos foram vacinados. Houve 18 casos de MCS nas regiões vacinadas, contra 70 nas sem a vacina, mas a doença não foi forte nas regiões circunvizinhas. Entre recém vacinados, houve 18 casos, mas a doença foi menos grave (de fato, 40% de letalidade entre os não vacinados). A quantidade injetada foi 1, depois 2, depois 3 ml de 8 a 10 dias de intervalo.

A impressão geral é que vacinação teve efeito nas áreas onde foi praticada para limitar a MCS, mas a imunidade foi de curta duração e certamente não passou de seis meses, segundo Lapeyssonnie (1963). Enfatizamos que as observações revelam que não houve acidente ou incidente sério imediatamente depois da vacina; houve ligeiras reações que cessaram em menos de 24 h.

Em 1937, foi aplicada no Níger uma vacina preparada pelo Instituto Pasteur de Paris, elaborada com cepas de meningococos locais. Em 1940, o Instituto Pasteur de Dakar forneceu 427.200 ml de vacina anti meningocócica preparada a partir de cepas locais, todas do Tipo A (de Nicolle, Debains et Jouan). Foram transportadas por avião em garrafas térmicas geladas para serem usadas no Senegal, Sudão, Alta-Volta e Níger. Deveriam ser usadas em três dias após a viagem. A suspensão microbiana provinha de culturas não inativadas; contavam com o atraso da viagem para deixar na temperatura comum que assegurasse a autólise dos meningococos.

Lapeyssonnie (1963) sintetiza o surto epidêmico, a campanha de vacinação e os efeitos colaterais. No Níger, durante a epidemia de MCS que atingiu o país em 1938, 49.075 pessoas receberam vacina, 13.603 no Círculo de Dosso, 35.472 no Círculo de Niamey. As reações observadas foram limitadas a um 'ligeiro mal estar, pequena febre e dor no local da injeção'. Há alguns casos de dor na nuca, dor de cabeça e vômitos que duraram de 2 a 3 dias, 'simulando' uma meningite atenuada.

A cidade de Niamey foi quase inteiramente vacinada, em seguida foram observados 23 casos de meningite (9 entre os vacinados) e 1 morte. Não foi achado casos entre os vacinados 30 dias depois.

Uma opinião idêntica foi formulada no ano precedente por Muraz, Diretor dos Serviços Sanitários do Níger, que tinham testado em pequena escala (4.000 doses) uma vacina anti meningocócica em Dakar. Notou que nenhum caso de meningite foi notificado entre os vacinados, mas assinalou que a vacina chegou no final da epidemia e que o teste ocorreu em 23 de maio, 'fase declinantes da circulação do vírus'. (Lapeyssonnie, 1963)

Testes e experimentos continuaram sendo feitos na região. A Segunda Guerra Mundial pode ser correlacionada a um período mais restrito de estudos e ensaios.

Os testes foram retomados em 1945. Uma vacina nova estava à disposição do Serviço de Saúde da África Ocidental Francesa feita pelo Instituto Pasteur de Dakar. Preparada com ajuda de cepas locais, contendo de 4-5 milhares de germes por ml; administrada em 3 injeções de 1 ml, espaçada por 8 dias. O próprio Lapeyssonnie relata:

Os resultados dos testes não são conhecidos diretamente, mas nossa própria experiência adquirida em 1945 no Norte do Togo, não sugere que a vacina atingiu uma eficácia importante e podemos aceitar as conclusões de Peltier (1946): 'Vamos contar a verdade, a vacinação preventiva não alcançou o que esperávamos; a imunidade conferida pode ser real, mas é de curta duração.'

Vacinações anti meningocócicas em massa foram praticadas em África Equatorial Francesa depois de 1936. A vacina usada vinha do Instituto Pasteur de Brazzaville. Fabricada a partir de oito cepas de meningococos de Tipo A (de Nicolle et al.), isolados em 2, 3 e 4 de março de 1936 no Forte de Archambault pelo Dr. G. Saleun e trazido por ele, de avião, do Instituto Pasteur de Brazzaville, no qual era diretor. A vacina continha 5 milhares de germes por ml, inativado pelo calor a 60° C durante 30 minutos. Lapeyssonnie complementa:

Os primeiros testes foram feitos no Chade, dentro da região dos Haoussas na cidade de Fort-Archambault, que constituía o coração principal da epidemia de MCS então em desenvolvimento: dois terços da população, ou seja, 5.000 pessoas, foram vacinadas; as doses usadas eram de 1 ml para cada adulto, de 0,5 a 0,75 ml para cada criança de acordo com a idade. As crianças de menos de 6 meses e as mais velhas não foram vacinadas; reações leves e transitórias foram observadas (desconforto, febre, dor no lugar da injeção). Foi notificado um caso da doença um dia depois da vacina (portanto estava em incubação no momento da injeção). No fim da epidemia, *nenhum caso de meningite foi notificado entre os vacinados*, no mesmo período, 23 casos foram notificados de 11 de março a 2 de abril no terço não vacinado.

Este teste continuou em 1937: 57.228 vacinações foram efetuadas em diferentes territórios da África Equatorial Francesa; a morbidade por MCS é de 2 por 1.000 entre os vacinados contra de 20 a 40 por mil entre os não vacinados.

Os resultados foram muito encorajadores para manter o esforço de tentar melhorar a eficácia da vacina. Em termos amplos, foi uma aprovação da ideia de profilaxia por meio de um imunizante. Vacinas preparadas pelo Instituto Pasteur de Brazzaville continuaram sendo testadas em outras regiões africanas. Testes feitos na epidemia de 1945, mostraram uma ineficácia mais clara da vacina. Lapeyssonnie assume uma atitude prudente diante desses episódios, uma vez que formas mutantes da bactéria podem não ter sido utilizadas durante a produção da vacina:

A hipótese que pode explicar o insucesso é uma cepa local muito virulenta. Isso nos conduz a pensar que o insucesso da vacina pode ser decorrente de uma cepa local que não tenha sido empregada na fabricação da vacina.

A hipótese nos parece verdadeira. Ao conhecer a multiplicidade antigênica do meningococo e suas capacidades de mutação como é indicado pela literatura (Branham, 1956). Isto é importante para o vírus da gripe e põe em dúvida que uma vacina seja ativa em todos os lugares e diante de todas as cepas e, além disso, conserve indefinidamente seu poder protetor. Logo que haja tempo suficiente, variações espontâneas aparecem com potencial antigênico. (...)

A revisão de Lapeyssonnie (1963) vai além da mera constatação de resultados. Em muitas passagens há um esforço para trazer o *know-how* de terapias que se encontrem ajustadas com sua concepção de ambiente, de doença e de saúde. Ele procura mostrar como fazer remédios quase que com

o mesmo empenho que uma cozinheira divulga sua mais nova receita. O texto sugere entusiasmo e, ao mesmo tempo, reivindica clareza e objetividade.

Tivemos a oportunidade de achar o Dr. Saleun que com muito altruísmo nos comunicou as informações técnicas sobre a fabricação da vacina anti meningocócica que foi feita em Brazzaville de 1936 a 39: as cepas destinadas à preparação da vacina, inicialmente cultivadas em ágar-ágar ascite mas, depois, foram cultivadas e mantidas em gélose ou caldo ao qual foi adicionado soro humano fresco, o que faz com que o crescimento dos germes seja mais abundante. O desaparecimento dessas culturas é mais difícil e sua conservação assegura o potencial antigênico das cepas.

O Dr. Saleun foi o responsável pelo desenvolvimento, fabricação, distribuição e promoção de uma campanha de vacinação no Chade considerada bem sucedida. Todas as regiões vizinhas às áreas vacinadas foram atingidas pela epidemia e entre os vacinados o número de casos, bem como a letalidade foi menor. Ter um interlocutor desse tipo foi parte importante dos argumentos reunidos por Lapeyssonnie.

Como foi concebida e produzida a vacina de Brazzaville?

As placas Roux, contendo ágar e soro humano fresco (3-4 ml para uma placa) foram inoculadas com uma cultura de meningococos. Preparada em 24 horas, com soro humano fresco a 10% e controle individual de cada placa. Após 24 horas em estufa a 37° C, cada placa de Roux com a cultura (controlada individualmente) foi diluída com 5 ml de solução fisiológica, que constituiu a emulsão mãe; esta foi diluída em soluto fisiológico de modo a obter uma densidade ótima correspondendo inicialmente a 2 bilhões de germes por ml, depois a 5 bilhões por ml; a constância e suavidade das reações vacinais observadas, tanto locais quanto gerais, havia induzido esse aumento no número de germes por ml de vacina.

As etapas são descritas com claro objetivo de propiciar as condições para sua replicação. Não é apenas a descrição da técnica, mas procura-se expor um método, uma concepção de vacina que serve à meningite, mas poderia ser generalizada para outras doenças.

Uma vacina preparada com agentes (bactérias) inativados selecionados entre aqueles que devem circular durante a epidemia:

A inativação foi feita por calor. No início, 80° C durante meia-hora, em seguida 60° C. A vacina preparada dessa forma foi posta em ampolas de 20 ml que, a cada distribuição, foram verificadas para manter a pureza.

Lapeyssonnie procura um estilo de texto que dê voz ao próprio criador da vacina. E, como foi a campanha de vacinação?

O Dr. Saleun sugeriu que a vacina fosse empregada do seguinte modo: uma primeira injeção de 1 ml, seguida por uma segunda com 2 ml, de 15 a 20 dias depois. Por razões práticas, os remédios dos postos de saúde deveriam ser limitados a uma só injeção ao invés de duas doses. Mas esse aspecto não foi esclarecido. Seguindo essa técnica, 80.290 ml de vacinas anti meningocócicas foram preparados em 1937 e 219.950 em 1938.

UMA APRECIÇÃO GLOBAL DOS TESTES DE IMUNIZANTES NO CINTURÃO DA MENINGITE

Lapeyssonnie (1963) é peremptório ao afirmar que sua revisão não pretende avaliar a eficácia, aplicação ou desenvolvimento de vacinas. Seu esforço é identificar a situação e as mudanças de uma doença que gerou várias crises sanitárias em surtos epidêmicos não previstos. Mas ao tentar ponderar sobre o sucesso de testes ou campanhas procura extrair diretrizes que contribuam para melhorar a profilaxia diante da meningite de tipo A.

Uma das iniciativas bem sucedidas, organizada de modo claramente institucional e com apoio material para produzir dezenas de milhares de doses, bem como contar com infraestrutura para distribuir vacinas no Chade (durante a epidemia de 1937). Lapeyssonnie procura explicar os motivos do sucesso e, ao mesmo tempo, recomenda os cuidados que são necessários para uma futura busca de vacina contra a meningite de tipo A:

Não pretendemos apreciar a validade da vacina pois considerando a urgência, foram enviadas doses de avião para todo o Chade. Entretanto, parece que sua eficácia foi muito grande e maior do que a emulsão vacinal que era preparada de modo fraco, nos anos anteriores. Esta é provavelmente a razão que os testes anteriores de vacinas - com vacinas conservada por longo período de tempo (como foi o caso de Oubangui) não foram bons como aquelas de fabricação recente (Chade).

À velocidade de distribuição das vacinas foi atribuído o fator chave para a eficácia da vacina. Vacinas de anos anteriores, fabricadas com meses de antecedência aos testes ou campanhas de vacinação foram considerados uma variável crucial para explicar a baixa eficácia de algumas delas.

Além disso, a necessidade de fazer vacinas a partir das bactérias que estavam circulando e que estas sofrem mutações (gerando novas cepas) era uma ideia clara para Lapeyssonnie. A pesquisa precisava se dirigir para reagentes capazes de rapidamente identificar novas cepas. Estas deveriam ser isoladas e delas deveria ser preparada a vacina que se adaptasse ao surto epidêmico emitente. Dessa forma, a vacina poderia conter a crise sanitária.

Lapeyssonnie toma os exemplos da gripe e da coqueluche. Da gripe tira a noção de mutação do agente infectante, da coqueluche o conhecimento sobre o agente infeccioso: *Haemphilus pertussis*. O médico mantém sua crença que a ciência vai esclarecer como a doença se difunde e a vacina é uma alternativa potencialmente satisfatória para enfrentar as crises sanitárias africanas.

O DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO E APLICAÇÃO DE UMA VACINA PARA MENINGITE DE TIPO A: A EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO MÉRIEUX

Baylac-Pauoly constrói a história da participação do Instituto Mérieux para conceber, fabricar e promover a vacinação contra a meningite de tipo A. Três de seus trabalhos (2017, 18 e 19) revelam arranjos institucionais, interesses militares, tecnológicos e comerciais nos quais a farmacêutica de Lyon ocupou um papel estratégico. Essas informações foram decisivas para aclarar uma época relevante para o desenvolvimento de vacinas, a década de 1960. Ao mesmo tempo, fornecem indícios para refletir sobre ideias e abstrações sobre doenças, epidemias e ambiente.

O período principal de desenvolvimento da vacina de meningite tipo A (MCS A) ocorreu entre 1963 e 1973. Começou por meio de uma colaboração entre organizações de saúde pública, com destaque para a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma farmacêutica privada (o Instituto Mérieux) e o instituto de pesquisa militar da França. O desenvolvimento contou com o intercâmbio, assistência técnica e colaboração do Exército dos Estados Unidos e do Instituto Rockefeller.

A sugestão para a OMS se envolver no desenvolvimento da vacina partiu do relatório de Lapeyssonnie (1963). Depois do Instituto Pasteur de Paris recusar a proposta de desenvolver a vacina, ao fim, Charles Mérieux, à época Presidente do Instituto, aceitou o desafio.

Entre 1963 e 67, o Instituto Mérieux desenvolveu um protótipo de vacina apoiado em bactérias inativadas pelo calor. As bactérias tinham sido isoladas pelo Instituto Militar da França (IMTSSA) a partir do Cinturão da Meningite da África. O uso de cepas meningocócicas inativadas pelo calor para produzir vacinas, mesmo na época, pareceu antiquado. Mas foi justificado por causa do domínio de conhecimento imunológico já consagrado.

No Seminário Internacional sobre Meningite Cerebrospinal, de 1968, Bychenko Cvjetanovic afirma que havia pouca base científica sólida sobre a base imunológica para produzir uma vacina eficaz.

O protótipo do Instituto Mérieux não pode demonstrar sua eficácia durante o teste projetado para Yako (Burkina Faso), em 1967, porque não houve um surto de meningite naquele ano. O teste seria feito com 40.000 doses de vacina e igual número de placebo. As doses foram mandadas para diferentes países da África (Marrocos, Volta e Mali) para serem usadas com crianças. Mas os resultados não confirmaram a eficácia da vacina. Depois do fracasso do teste, sem motivo claro, essa técnica de bactéria inativada para produzir a vacina caiu em descrédito.

Quando a produção da vacina foi abandonada em 1969, houve a notícia de uma vacina bem sucedida para a meningite de tipo C nos EUA.

A vacina da MCS de tipo C foi desenvolvida por Emil C. Gotschlich do Instituto Rockfeller. Ele se baseou em estudos anteriores com a bactéria *pneumococcus*. Extraiu polissacarídeos da cápsula dos meningococos usando um detergente chamado Cetavlon que fazia parte da composição da vacina. Gotschlich começou seus estudos no *Walter Reed Army Institute of Research* (laboratório do exército dos EUA) e depois se transferiu para o Instituto Rockfeller. A meningite de tipo C era uma preocupação militar porque a doença afetava os recrutas em treinamento em campos onde as cepas apresentavam-se resistentes aos antibióticos em diferentes países da América Latina. A vacina desenvolvida se mostrou eficaz nos soldados.

Como procuramos argumentar neste texto, a meningite de tipo A era um problema de saúde pública na África na segunda metade do século XX. Cada ano, dezenas de milhares de casos se repetiam, a taxa de mortalidade estava em torno de 10-15%. A resistência dos meningococos de tipo A aos remédios à base de sulfa já tinham chamado atenção das autoridades. O problema provavelmente era mais complexo. O uso da sulfa era certamente mais caro do que a imunização. Adicionalmente, os antibióticos podiam tratar a doença, mas não promover o controle da mesma. O quadro conduziu à ideia de que o desenvolvimento de uma vacina era a abordagem adequada para o problema na África.

Quatro países deveriam hospedar a fase de teste da vacina: Mali, Sudão, Nigéria e Marrocos. Os três primeiros faziam parte do Cinturão da Meningite e o último teve uma crise epidêmica em Fez (1966-67). A liderança da OMS foi exercida pela Organização de Coordenação e Cooperação para a luta contra as Grandes Epidemias (OCCGE).

A abordagem de História da Ciência conduz a indagar sobre os possíveis interesses dos agentes envolvidos. A OMS teve um papel proeminente na tomada de decisão e nas intervenções em doenças infecciosas. Jogou um papel nas estratégias de saúde pública, incluindo planejar, implementar e financiar os programas de saúde. O Centro de Pharo foi criado por meio de um programa da OMS para facilitar a pesquisa e colaboração sobre a MCS A. O Centro apoiou os laboratórios envolvidos no isolamento e

identificação das cepas de meningococos, promoveu as referências e conduziu experimentos sobre a resistência das cepas diante das sulfamidas. Gotschlich desenvolveu uma vacina efetiva para a meningite de tipo C, ajudar a fazer a vacina meningocócica para o tipo A foi continuação de seu trabalho. Ao colaborar com a OMS e com o Instituto Mérieux, teve oportunidade de demonstrar a eficácia da vacina de polissacarídeos para meningite.

Os interesses do Instituto Mérieux são mais difíceis de sondar. O Instituto de Lyon não foi a opção da OMS para desenvolver a vacina. A opção era por Louis Greenberg (1914-2001) do Laboratório de Higiene de Ottawa cuja especialização para produzir a vacina já era conhecida em 1962. Ele rapidamente desenvolveu uma vacina de enzimas lisas que comprovou sua segurança no teste em Niamey, Níger, em março de 1963. Apesar dos resultados positivos, Greenberg abandonou o desenvolvimento de vacina para meningite devido a razões que não são claras. Possivelmente era impossível para um laboratório público manter a produção da vacina. A OMS optou pela sua segunda alternativa, o Instituto Pasteur de Paris que não aceitou a necessidade de fazer uma nova vacina. O Instituto Mérieux foi a terceira opção. A meningite não fazia parte da especialidade do laboratório, mas desenvolveu e produziu uma vacina quase de graça, recebeu um aporte de US\$ 1,000.00 da OMS. Quando o Instituto Mérieux aceitou a incumbência da OMS, não era certa a garantia de recuperar o investimento, ou seja, parecia mais risco do que uma ação empresarial.

Baylac-Pauoly (2019) descreve os arranjos e problemas comuns:

Em paralelo com o trabalho feito junto ao Instituto Mérieux e Gotschlich, a OMS negociou com os países africanos para organizar um teste da vacina em dezembro de 1969. De fato, antes da mesa redonda de setembro de 1969, a OMS tinha estabelecido vínculos com o governo sudanês, um dos quatro países alvos. Negociações com o Sudão começaram em abril de 1969 – antes da colaboração com Gotschlich – durante um seminário inter-regional sobre a MCS de tipo A organizado pela OMS em Khartoum. O Sudão foi o alvo inicial da OMS porque o nível epidêmico da doença era muito alto possibilitando o teste com a vacina e Khartoum (capital) tinha infraestrutura médica e científica. Para construir as pontes com as autoridades sudanesas, a OMS contactou o Dr. Kalcic (epidemiologista trabalhando na capital). O médico esloveno foi procurado não apenas por estar a serviço da OMS, mas também por ter acompanhado o teste da vacina de coqueluche na Eslovênia, tornando-o um bom candidato para organizar um teste da vacina de meningite. Este teste foi recusado. Durante os meses de negociações, mudou o Ministro da Saúde. O novo ministro claramente se opôs ao seu predecessor em relação à intervenção da OMS no Sudão. (BAYLAC-PAUOLY, 2019, p.443)

Apesar da rejeição do Sudão, o Mali concordou participar do teste em dezembro de 1969. De fato, era um dos quatro países alvo da vacinação. O Instituto Mérieux preparou 40.000 doses da vacina V1 S004 e igual quantidade de placebo. Entretanto, o teste nunca foi realizado no Mali. O teste do Dakar não foi conclusivo e a vacina não teve eficácia comprovada. A OMS pretendia organizar um outro teste com um novo lote da vacina. Acabou inviável e houve um surto de febre amarela no Mali em dezembro. As autoridades de saúde se desinteressaram pelo teste da vacina de meningite.

Quando o Instituto Mérieux e a OMS tomaram conhecimento da técnica de Gotschlich viram uma oportunidade. Poucos meses depois, membros do Instituto Mérieux e do Centro Internacional de Referência para Meningococos de Pharo foram convidados pela OMS para o intercâmbio em Genebra com o Instituto Rockefeller. O instituto norte-americano concordou em compartilhar a técnica e Gotschlich devia dar assistência à farmacêutica de Lyon para o desenvolvimento de uma vacina de MCS A. A primeira visita de Gotschlich ao instituto francês ocorreu em julho de 1969 para ajudar a cultivar as bactérias e corretamente extrair os polissacarídeos. A colaboração continuou durante aquele verão por meio de correspondência e tratou dos parâmetros: agitação, aeração, temperatura e pH para o cultivo dos meningocócicos. O fim desse primeiro estágio de colaboração culminou com a extração dos polissacarídeos que foram remetidos a Nova Iorque para análise.

Durante a mesa redonda sobre a meningite de tipo A, a OMS orientou o Instituto Mérieux a produzir estoques de vacinas polissacarídicas para a MCS A. Mas, evidentemente, precisava demonstrar a segurança e a eficácia por meio de um teste. Ao mesmo tempo, Gotschlich desenvolveu um protocolo para um teste piloto a ser conduzido com crianças. Experimentos não tinham sido conduzidos com crianças que era o grupo mais afetado pela doença no Cinturão da Meningite. O teste foi organizado para ser aplicado em Dakar (Senegal).¹

No arranjo institucional, as vacinas produzidas pelo Instituto Mérieux seriam enviadas para teste clínico na África e, ao mesmo tempo, amostras dos lotes eram enviadas para Nova Iorque. Lá Gotschlich validaria os lotes por meio de exame de laboratório.

O lote de vacinas V1 S004 foi enviado para um teste piloto em Dakar. Uma amostra foi enviada para Nova Iorque. O teste de Dakar foi inconclusivo. Gotschlich afirmou que a vacina não tinha imunogenicidade.

A análise de Gotschlich concluiu que a falta de eficácia da vacina foi decorrente da degradação dos polissacarídeos. Os polissacarídeos têm sua força antigênica (o mesmo que imunogenicidade) devido a seu peso molecular. A degradação diminuiu o peso molecular. A degradação pareceu decorrente do processo empregado pelo Instituto Mérieux para cultivar e fermentar os meningocócicos - Gotschlich não usou o mesmo tipo de equipamento quando trabalhou com o meningococos C. Para confirmar, pediu um

novo lote de vacinas a Lyon (V2 S0011). Adicionalmente, o Centro de Pharo propôs fazer um teste suplementar ao de Gotschlich e ter uma segunda opinião.

Em janeiro de 1970, o Dr. Vandekerkove do Centro de Pharo visitou o Instituto Mérieux para estudar o método de produção dos polissacarídeos. As análises independentes de Gotschlich e de Pharo mostraram a mesma coisa: houve uma despolimerização e diminuiu o peso molecular abaixo de 100.000 Da (para a vacina funcionar deveria ser pelo menos 400.000 Da). Gotschlich propôs uma solução. Comparou as vacinas produzidas pelo Mérieux com o lote A-5 produzido pelo Instituto do Exército Walter Reed (dos EUA) que já tinha avaliado a imunogenicidade de um polissacarídeo A em 1969. Houve uma diminuição do peso molecular do lote A-5 mas menor do que a produzida pelo laboratório do exército. Gotschlich pediu para verificar todo o processo de manufatura, a esterilização e a liofilização realizada no laboratório de Lyon. Foi modificada a manufatura seguindo as indicações de Gotschlich.

No início do verão de 1970, o Instituto Mérieux produziu um novo lote da vacina de polissacarídeos meningocócica de tipo A, (lote V4 S0053), que foi enviado a Gotschlich para análise. Este concluiu que o lote produzido sob novo processo de manufatura não diminuiu muito o peso molecular. Os resultados positivos, foram envazados para um novo lote a ser testado no Dakar. Depois de terminado o teste no Dakar, se recuperou o soro dos sujeitos vacinados e mandados para Gotschlich. Este confirmou a imunogenicidade do lote V4 S0053. A OMS podia achar um país que concordasse com uma vacinação geral. A condição foi atendida por Gana.

Apesar disso, um teste da vacina foi organizado em janeiro e fevereiro de 1971 para ser feito em Lagos (Nigéria). O Instituto Mérieux produziu mais de 50.000 doses da vacina de polissacarídeos do meningococo A. Durante o teste, 14.426 crianças foram vacinadas, 7187 com vacina e 7239 com controle (usaram vacina para tétano). Entretanto, os resultados não foram estatisticamente significativos: ocorreram oito casos de meningite entre os vacinados e cinco entre quem tomou a antitetânica.

A vacina tinha um problema. O teste do Mali foi cancelado. Mas o problema foi identificado: sensibilidade ao calor da vacina. Gotschlich já tinha alertado: nas suas instruções, o material devia ser mantido no freezer antes e depois da liofilização (temperatura de -20°C). No Instituto Mérieux havia dificuldade de manter os frascos em -20°C e, ao mesmo tempo, manter o vácuo.

Depois do fracasso do teste de Lagos, o Instituto Mérieux compreendeu que era necessário controlar toda a cadeia de produção, distribuição e desenvolvimento da campanha de vacinação. Mas a estação da meningite de setembro a maio no Cinturão da África havia passado.

O 12º Congresso Internacional de Standardização Biológica, setembro de 1971, promoveu uma sessão especial para tratar de vacina de meningite. Reuniu muitos agentes envolvidos no desenvolvimento de vacina. As autoridades resolveram que o próximo teste de vacina ia ser conduzido no Egito.

Antes do teste do Egito, havia um lote (V6) que estava sendo produzido desde maio. Sua imunogenicidade estava sendo testada em Dakar, o exame físico-químico era conduzido por Gotschlich em Nova Iorque.

O teste foi facilitado pela instalação de uma Unidade Médico-Naval dos EUA no Cairo, coube a eles organizar o teste da vacina que foi esquematizado para o Cairo, Alexandria e Giza, entre dezembro de 1971 e fevereiro de 72. Mais de 120.000 crianças de seis a quinze anos foram vacinadas, cerca de 60.000 receberam a vacina de polissacarídeos e aproximadamente o mesmo número de antitetânica, perto de 1.400.000 crianças serviram de grupo controle (não receberam qualquer vacina). A vacina foi produzida, transportada e estocada em temperatura de -20°C . Depois da vacinação, foram notificados 181 casos de meningite no grupo controle, oito casos no grupo que recebeu a antitetânica e nenhum caso entre quem recebeu a vacina de polissacarídeos. Foi provada a eficácia da vacina produzida pelo Instituto Mérieux, as reações adversas foram consideradas benignas e temporárias.

O sucesso da vacina não parou por aí. Um novo teste foi projetado. Planejado para Khartoum no Sudão na primavera de 1973. Evidentemente isso exigia nova recomposição dos estoques de vacina. Mais de 20.000 pacientes foram envolvidos, a maioria crianças, metade recebeu a vacina, a outra metade a antitetânica. Dez casos foram notificados no segundo grupo, nenhum no grupo que tomou a vacina.

O TESTE DE FOGO: A CAMPANHA DE VACINAÇÃO DA MENINGITE NO BRASIL

Batiste Baylac-Pauoly investigou a história da concepção e desenvolvimento da vacina contra a meningite de tipo A. Revela os múltiplos intercâmbios do Instituto Mérieux com órgãos públicos e privados, nacionais e estrangeiros (como já foi descrito neste texto). A farmacêutica de Lyon alcançou a produção, promoveu e foi bem sucedida na campanha de vacinação do Brasil em meio a uma epidemia de MCS na primeira metade da década de 1970.

Uma carta de Charles Mérieux para Léon Lapeyssonnie, de junho 1974, cita uma série de telegramas alertando para uma epidemia no Brasil. Trata-se da Meningite de tipo A. A epidemia começou no ano de 1971 e progressivamente se ampliou até o fim do inverno de 1973. No início de 1974, havia a coexistência de duas epidemias: meningite A tinha suplantado a meningite C. Na primavera de 1974, a MCS A dominava na proporção de 9 casos para 1, mas as duas cepas circulavam na população e embora fosse especialmente grave nas cidades, os casos ocorriam até os confins da Amazônia.

Na cidade de São Paulo, o impacto era maior. A superpopulação de alguns bairros em condições de higiene precárias favoreceu a invasão do meningocócico em uma população jovem (6 em cada 10 pacientes). A propagação da doença tinha sido facilitada pelas migrações que regularmente frequentavam o carnaval do Rio de Janeiro. Todos os casos de meningite do Estado de São Paulo eram atendidos em

um só hospital, no Emilio Ribas. O isolamento da doença em um só hospital reduziu a mortalidade, mas não tinha qualquer influência sobre a evolução da epidemia. Nos últimos dias de agosto de 1974, o Emilio Ribas registrava de 150 a 200 casos por dia de meningite com uma média de 20 mortos por dia. O Ministro da Saúde da ditadura, Paulo de Almeida Machado já manifestava que os índices da epidemia eram alarmantes particularmente em São Paulo, embora a doença já atingisse os confins da Amazônia.²

O uso de remédios à base de sulfa tinha se tornado pouco eficaz pela seleção de cepas resistentes de MCS A. Então, a única alternativa era a vacina. Portanto, seria necessária uma vacinação em massa.

Diante da emergência, Paulo de Almeida Machado (Ministro da Saúde do Brasil à época) pediu ajuda ao especialista em meningite Léon Lapeyssonnie que, na década de 1970, trabalhava como consultor para a OMS em Alexandria.

A vacinação em massa foi planejada para atingir 80% da população, na época aproximadamente 80 milhões de pessoas. Esses 80% vinham da evidência de campanha de vacinação do Sudão, em 1974. Lá, cinco dias foram necessários para atingir os 80% de três localidades.

O Dr. Charles Mérieux visitou São Paulo no fim de julho de 74 ao retornar de uma viagem ao Chile. A visita do ex-presidente do Instituto Mérieux à cidade foi em um momento crítico da epidemia. O médico de Lyon tratou com as autoridades brasileiras das possibilidades de fornecer assistência técnica a vários laboratórios brasileiros para fabricar a vacina em território nacional. Em paralelo, o Instituto Mérieux daria ajuda para produzir gamaglobulina anti meningocócica. Esta era a pista para a profilaxia por meio do soro com uma gamaglobulina específica de origem humana. Anteriormente, Lapeyssonnie indicou esse tratamento com a gamaglobulina para diminuir a mortalidade. O Instituto Mérieux tinha alguma experiência para produzir gamaglobulina porque estava encarregado da produção de soro anti coqueluche desde 1946. A gamaglobulina deveria ser extraída de pacientes doadores vacinados, pois trata-se do próprio anticorpo cuja produção é induzida pela vacina.

Naquele momento, Charles Mérieux não concebia como seria possível produzir milhões de doses de vacina pois imaginava que a maior parte dessa produção fosse feita em solo brasileiro. De outra parte, era cético quanto a resposta dos laboratórios para produzir até agosto. A gamaglobulina era mais factível para ele.

A demanda do Presidente da Fundação Mérieux (Charles Mérieux) foi levada a sério pelo Presidente do Instituto Mérieux (Alain Mérieux). Este aceita produzir as vacinas para o Brasil. Esta resposta foi transmitida ao governo brasileiro pelo Dr. Jacques Sicart (diretor do Biolab-Mérieux - fábrica carioca vinculada à Rhodia e fornecedora de reagentes). O Ministro da Saúde pediu 60 milhões de vacinas ao Instituto Mérieux que precisavam chegar no início do inverno do hemisfério sul, ou seja, em julho de 1975. Naquele momento, Almeida Machado não tinha meios financeiros para comprar essa quantidade de

vacinas. O Instituto Mérieux, entretanto, aceitou o pedido, fabricou e forneceu um primeiro lote de 10 milhões de doses (entregues nos últimos meses de 1974).

Naquele momento, somente o Instituto Mérieux era o produtor mundial da vacina anti meningocócica contra o tipo A. Era, portanto, um interlocutor privilegiado. *A priori*, nada o obrigava a se engajar nesta produção maciça para o Brasil, exceto considerações éticas e morais. O governo brasileiro não tinha meios para pagar aquela quantidade de vacinas. Nada garantia que pudesse fazê-lo posteriormente. Da mesma forma que no desenvolvimento da vacina para a África, o Instituto Mérieux decidiu arriscar e produzir milhões de doses de vacinas para o Brasil.

Os dez anos anteriores de desenvolvimento da vacina que se comprovou eficaz deu ao Instituto Mérieux a ideia de que uma produção em larga escala era mais do que um ensaio de vacinação, era uma situação concreta. Isso permitiria colocar a farmacêutica no topo da técnica e da tecnologia. Se a epidemia fosse controlada, o Instituto Mérieux seria projetado internacionalmente como produtor de vacinas e como uma empresa farmacêutica com crédito em *know-how*. A produção de vacinas para o Brasil significava passar de uma produção padrão de milhares de doses para uma produção atingindo milhões de doses.

O Brasil não detinha a técnica de produção da vacina, embora o Instituto Mérieux se dispusesse a fornecê-la, os laboratórios oficiais brasileiros não estavam adaptados para produção industrial. Além disso, outros laboratórios estrangeiros não poderiam desenvolver essa vacina. É preciso enfatizar que o tratamento com sulfamidas estava perdendo a eficácia. O governo brasileiro acabou indissolúvelmente preso aos interesses do Instituto Mérieux. O sucesso do empreendimento daria crédito ao governo brasileiro pela boa gestão da crise sanitária. Além disso, o Brasil estava adquirindo um *know-how* para produzir aquela vacina. Por outro lado, no quadro emergencial, o Brasil precisava rapidamente das vacinas. De fato, a epidemia e a propagação progressiva por todo o País tinha sido encobertas pelo governo (a imprensa foi sistematicamente censurada para não divulgar a epidemia mesmo no inverno de 1974 quando só no Hospital Emilio Ribas morriam cerca de 20 pessoas por dia).

A empresa de Lyon tinha igualmente muito a perder no caso de fracasso da produção da vacina e campanha de vacinação. Analogamente ao caso da África, o Instituto Mérieux estava arriscando na vacinação brasileira. Vale a pena mencionar, o Instituto Pasteur de Paris foi procurado pela OMS para desenvolver uma vacina de MCS para o Cinturão da Meningite em 1962, mas recusou entrar no empreendimento porque já existia o tratamento para a doença por meio de antibióticos.³

Um problema chave a ser enfrentado pelo Instituto Mérieux e pelo governo brasileiro era distribuir a vacina e promover a campanha. Se a quantidade de vacinas fosse atendida pelo Instituto Mérieux, havia o problema de cobrir uma superfície 17 vezes maior do que a França com uma densidade populacional de 12 hab./km². Além disso, era necessário considerar o transporte da França ao Brasil,

manter a cadeia de frio pelos rios e alcançar os confins da Amazônia. Isso implicava organização e coordenação eficaz.

O Ministro da Saúde do Brasil foi a Lyon. O Instituto Mérieux se engajou para produzir 60 milhões de doses de vacina. Nunca o Mérieux produziu tamanha quantidade de vacinas, portanto precisava de adaptações técnicas e humanas.

Uma parte importante do pessoal foi convocada a trabalhar nas férias de verão do hemisfério norte. Equipes que trabalhavam em outras vacinas foram reunidas. A maior parte da atividade de produção do Instituto Mérieux se tornou produzir vacinas anti meningocócicas. Mas, deslocar pessoal não era suficiente. Foi necessário aumentar os tanques de cultura do meningocócico e adaptar as técnicas de purificação. Em paralelo às adaptações humanas e técnicas, em agosto de 1974, foi necessário construir um novo prédio dedicado a produzir a vacina. O prédio precisava ser operacional em três meses, ou seja, completamente equipado. A municipalidade de Lyon aceitou ceder um terreno. O investimento global da construção alcançou mais de 2 milhões de francos.⁴

O Instituto Mérieux paralisou a produção de outras vacinas (principalmente veterinárias) e precisou comprar (e importar) vacinas para atender seus contratos.

As primeiras 2 milhões de doses entregues em setembro de 1974 ao Brasil. Tinham sido anteriormente fabricadas para atender demandas da Arábia Saudita e do Sudão. Embora o Instituto Mérieux tivesse começado a produzir sua vacina ambivalente A e C, aquelas entregues se destinavam somente a meningite de tipo A.

Uma campanha rápida e de pequena escala foi feita em São Paulo no meio de agosto. Considerando a facilidade de chegar as escolas, 500.000 estudantes de 7 a 14 anos foram vacinados. A vacinação começou com vacina A e foi completada com vacina C (vinda dos laboratórios dos EUA). De fato, houve certa confusão e não se sabe exatamente quem recebeu as duas vacinas. Em Brasília, 300.000 jovens foram vacinados em alguns dias. No grupo vacinado, não houve doentes.

Brasília tinha 14 casos por dia, São Paulo tinha 200. Em setembro de 1974, parte das cidades experimentou pequenas campanhas rápidas de vacinação: São Paulo, Rio de Janeiro, Brasília, Curitiba, Londrina e Goiânia. As vacinas usadas eram anti tipo C provenientes dos laboratórios Merck Sharp & Dohme e, anti tipo A do Instituto Mérieux.

Charles Mérieux sonhava em obter gamaglobulina de voluntários brasileiros para promover um tratamento aos pacientes de meningite. Por diversas razões, o projeto foi um fracasso. É importante enfatizar que uma das dificuldades estava na coleta do sangue. Os centros de transfusão de sangue estavam mal equipados além do sangue estar contaminado por hepatite. O único centro que poderia ser utilizado era do Instituto Nacional de Hemoterapia do Rio de Janeiro.

O Instituto Mérieux podia produzir a gamaglobulina anti meningocócica, mas dependia do sangue coletado no Brasil. Houve controvérsias políticas envolvendo o Ministério da Saúde do Brasil e a Embaixada da França.

A primeira campanha de vacinação em grande escala começou em 13 de janeiro de 1975 no Rio de Janeiro. Foi chefiada diretamente pelo Ministro da Saúde Paulo de Almeida Machado. A cidade do Rio promoveu o carnaval apesar da epidemia. Até aquele momento, a cidade só tinha feito campanhas de pequena escala (como aquelas ocorridas em São Paulo e Brasília).

O transporte de Lyon ao Rio havia sido feito usando gelo seco. De Lyon a Paris, o transporte foi feito por avião, ou por caminhões frigoríferos. De Paris ao Rio, foi usada a Varig: um vôo por semana. Cada entrega continha 3,5 milhões de doses de vacina. A distribuição a partir do Rio foi feita principalmente por meio de caminhões frigoríferos. A viagem dos caminhões era superior a 500 km. Foram usados, ainda, barcos militares, barcos rápidos e canoas, helicópteros e aviões.

A campanha de vacinação do Rio de Janeiro operacionalizada 13 e 25 de janeiro de 1975. No período, 4 milhões dos 4,8 milhões de habitantes do Estado da Guanabara foram vacinados. Mesmo com o carnaval, a frequência de meningite caiu bruscamente em particular entre as crianças de mais de três anos.

A segunda campanha de vacinação de grande escala foi feita em São Paulo durante abril de 1975. De certo modo, era uma campanha simbólica porque durante o ano de 1974, houve campanhas de vacinação que já davam resultados em termos de diminuição de casos. Trata-se de uma campanha importante por causa dos números envolvidos. Implicava organização e coordenação do governo brasileiro e do Instituto Mérieux para atingir 80% da população.

Os movimentos da população foram previamente estudados por especialistas: horários de trens e ônibus, principais vias empregadas por taxis, horas de afluência ao centro da cidade, horários dos escritórios. Foram constituídas equipes móveis para a campanha (posto de vacinação). Os ensaios de campanhas rápidas de pequena escala permitiram calcular que seria possível aplicar 1500 vacinas por hora.

Em São Paulo, 10 milhões de pessoas foram vacinadas entre os dias 21 e 24 de abril de 1975. No quinto dia, 300.000 pessoas foram adicionalmente imunizadas. A operação contou com 1329 auxiliares, 712 injetores, 700 viaturas, 8 caminhões frigoríferos e 2 helicópteros.

A população brasileira estava impressionada com a mortalidade da epidemia. Isso provocava pânico nas cidades. Todos os meios foram empregados para preparar a aceitação da vacina e induzir a participar ativamente dos passos que assegurassem o sucesso da campanha. Foram usados slogans para a campanha, tais como: *a vacina ou o caixão*. Devido à propaganda e o medo da mortalidade, a população

tinha claramente assimilado a periculosidade da epidemia de meningite. Isso facilitou o sucesso da campanha.

A campanha foi um sucesso. Em setembro de 1975, a incidência da epidemia baixou e a doença foi considerada vencida. Em março de 1976, o sucesso foi validado de forma oficial pela Organização Pan Americana de Saúde.

CARACTERÍSTICAS DA VACINAÇÃO EMPREGADA NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO DO BRASIL

O alvo mais amplo deste item é descrever alguns passos e etapas da concepção e desenvolvimento da vacina para meningite e daí extrair reflexões sobre doenças e saúde nas ideias de médicos e pacientes.

Como procuramos mostrar a proliferação dessa doença na África foi correlacionada ao clima: a existência de uma longa estação seca na região denominada Cinturão da Meningite.

O surto do início da década de 1950 no Cinturão da Meningite deve ter sido de uma nova cepa dos meningococos, ou seja, apesar do uso de antibióticos (inicialmente eficazes), aquela cepa pode ter sido mais virulenta. Uma bactéria mais agressiva combinada ao uso generalizado de antibióticos causou casos mais graves e mudou o quadro do mal para todas as regiões afetadas – como é observado por Lapeyssonnie.

Ao fim, a seleção de bactérias resistentes aos antibióticos e às sulfamidas, tornaram o tratamento ineficiente, além disso essa profilaxia não interrompia a circulação das bactérias e, portanto, não evitava epidemias e surtos. Diante de tal quadro, nos primeiros anos da década de 1960, é clara a necessidade de desenvolver uma vacina.

Vacina antimeningocócica polissacarídica

Uma vacina eficiente foi obtida com a utilização da parede bacteriana ou membrana esquelética polissacarídica (BAYLAC-PAOULY, 2017, p.58). Quais foram os passos para alcançar esse ponto em 1973?

O poder antigênico dos polissacarídeos de superfície havia sido descoberto por Michael Heidelberger (1888-1991), que trabalhou com pneumococos e, posteriormente, Emil Gotschlich utilizou o detergente Cetavlon e extraiu das paredes celulares polissacarídicas dos meningococos que se mostraram capazes de estimular a produção e anticorpos em seres humanos.

Os diversos testes realizados levaram ao insucesso, porém, posteriormente, concluiu-se que as vacinas desde a produção, transporte e distribuição deviam ser mantidas em temperatura máxima de - 21º C. Só dessa forma evitava-se a desnaturação dos polissacarídeos.

O primeiro teste positivo ocorreu entre 14 de dezembro de 1971 a 9 de fevereiro de 1972, em três cidades do Egito: Alexandria, Gizé e Cairo (BAYLAC-PAOULY, 2017, p.60). A confirmação ocorreu no Sudão na primavera de 1973. Nestes testes, nenhum caso de meningite A se manifestou no grupo que recebeu a vacina polissacarídica antimeningocócica.

O meningococo como qualquer bactéria é circundado pela membrana esquelética que envolve externamente a membrana plasmática e contém proteínas de membrana externa e lipooligossacarídeos. Essa estrutura isolada e injetada provoca resposta imunológica com produção de anticorpos sem provocar meningite (Ver o esquema na Figura 1).

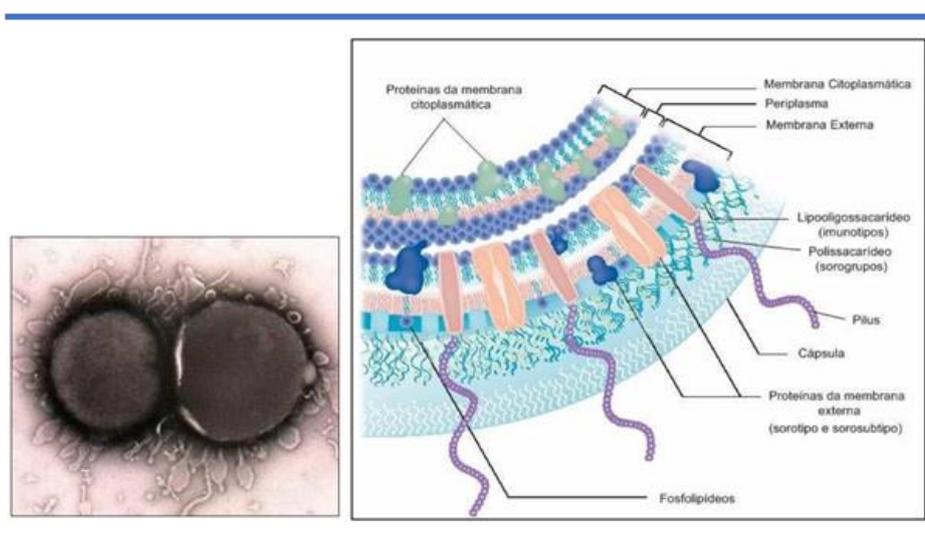


Figura 1: Monografia de um par de meningococos (diplococos) e a membrana plasmática revestida pela cápsula polissacarídica (Romanelli, 2021, p.15-16)⁵

Esse passo da técnica de produção vacinal utilizando apenas parte do patógeno anteriormente serviu de ponto de partida para a obtenção de outras vacinas.

Vacina para Covid 19

O que a história da vacina de meningite de tipo A conta que permite compreender os passos científicos e tecnológicos empregados para o desenvolvimento de uma vacina de Covid 19?

A Covid 19 é uma doença causada por vírus e que pode ser prevenida por vacina. O coronavírus se prende às células do sistema respiratório e lhes introduz seu RNA. Tais células possuem um receptor proteico de membrana ou glicocálix ACE2 em seus micros cílios aos quais se prendem os coronavírus (Figura 2).

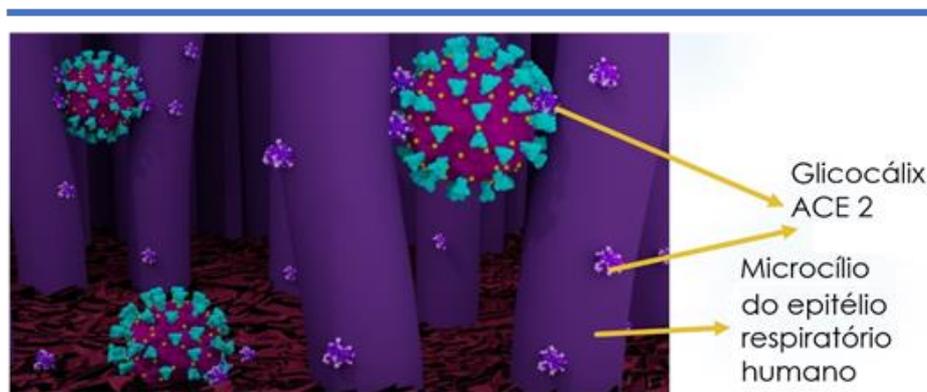


Figura 2: Corona vírus presos às glicocalix ACE 2 presentes nos micros cílios das células do sistema respiratório.⁶

As vacinas para a Covid 19 podem ser obtidas utilizando-se diferentes conjuntos de técnicas: vírus atenuado, vírus inativado, RNA do vírus ou apenas do antígeno vírico presente no envoltório de um vírus quimérico portador do material genético do vírus da Covid.

Nos limites deste artigo, damos especial atenção à vacina produzida com vírus quimérico. A vacina que está em desenvolvimento no Instituto Butantan revela diferentes modos de colaboração institucional: parceria e licença para desenvolver a vacina concebida pela Icahn School of Medicine do Hospital Mount Sinai de Nova Iorque, denominada no Brasil de Butanvac. Por sua vez, o Instituto Butantan tem condições de promover testes de imunogenicidade, eficácia e segurança da nova vacina. Por sua vez, o laboratório do Hospital Mount Sinai já fez os testes pré-clínicos relativos a conceber a vacina. Como os testes em humanos estão sendo conduzidos em diferentes países (Vietnam, Indonésia) os resultados de eficácia e segurança podem ser comparados para diferentes populações. Ou seja, várias formas de colaboração, intercâmbio e assistência técnica de instituições diferentes.

O vírus quimérico é transgênico resultante da fusão de dois outros: o NDV (Newcastle Virus Disease) que causa doença em aves mas não em humanos e o SARS-Cov-2 (vírus da Covid 19). Os vírus de aves foram previamente modificados pela tecnologia do DNA recombinante e recebe o gene que codifica a Proteína Spike (S) do novo corona vírus.

Este vírus quimérico é injetado em ovos de galinha embrionados e se multiplica. Depois, pode ser isolado e inativado para ser inoculado como vacina. Ou seja, torna-se capaz de provocar produção de anticorpos contra o vírus da Covid 19 quando injetado em humanos. Evidentemente não causa a doença, a Covid 19.

No processo de infecção o SARS-CoV-2 usa sua proteína spike (espinho) para se ligar aos receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) presentes na superfície dos micros cílios das

células respiratórias humanas. Uma vez dentro dessas células o RNA viral comanda seu metabolismo e reproduz mais vírus.

Durante a resposta imunológica ao vírus (Figura 3), leucócitos ou glóbulos brancos apresentadores de antígenos (APCs) reconhecem os coronavírus ou os vírus quiméricos da vacina e exibem os peptídeos víricos que fazem parte de seu envoltório (antígenos – Ag) aos linfócitos T auxiliares. Estes irão ativar mais dois outros tipos de leucócitos, os linfócitos B e os linfócitos T citotóxicos.

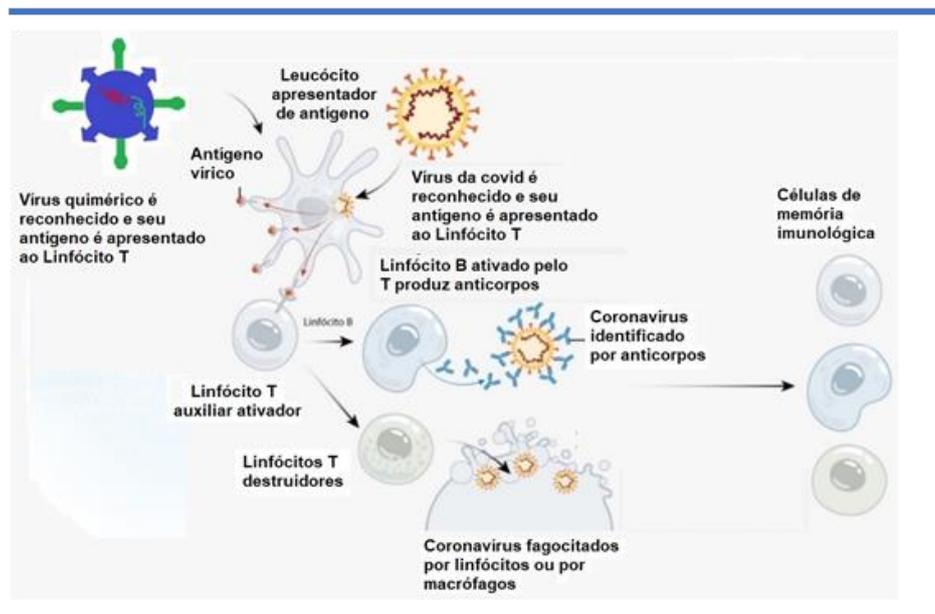


Figura 3: Ação da vacina ButanVac.

Quando há reinfecção ou quando se aplica uma segunda dose de uma vacina, ocorre uma resposta imunológica secundária que é mais rápida, mais duradoura e produtora de maior quantidade de anticorpos. Isto ocorre devido ao fato dos linfócitos T e B ativados poderem permanecer circulantes constituindo células de memória imunológica que, ao entrarem novamente em contato com o vírus da Covid 19, rapidamente se reproduzirão originando muitos mais linfócitos B produtores de anticorpos e linfócitos T citotóxicos.

A técnica utilizada na ButanVac é muito promissora, pois pode ser utilizada para introduzir, nos vírus causadores de doenças de aves, RNAs de outras espécies de vírus. Esses vírus quiméricos transgênicos resultantes poderão ser reproduzidos em ovos embrionados e constituir vacinas contra diversas outras doenças. Caso o vírus quimérico receba RNAs de mais de uma espécie de vírus, a mesma vacina poderá ser eficiente contra mais de uma doença.

EPIDEMIA E AMBIENTE

Trazer a Terra no centro de atenção para refletir sobre a epidemia de meningite tipo A é buscar os nexos entre doença, território, intervalo de tempo que o mal afeta uma determinada população. Os esforços para organizar e classificar as condições que favorecem a propagação da epidemia encontra nas mudanças sazonais uma correlação - notada desde o momento em que se buscou construir um registro organizado para prever sua ocorrência e enfrentar suas consequências que remete ao manuscrito *Epidemia* do V século a.C. (que faz parte do corpus de Hippocrates).

Pode-se fazer um movimento e substituir a ideia de Terra pela de ambiente. Apesar de assumir o risco do aumento da polissemia, isso pode aclarar a concepção de ambiente adotada pelos médicos em cada momento histórico. A ideia de ambiente facilita fazer perguntas, tais como: condições ambientais são dadas pela natureza? Uma enchente é um fenômeno natural? Postos nesses termos, torna-se mais fácil compreender o caráter, ao mesmo tempo, natural e produzido da epidemia.

Se imaginarmos que microrganismos se multiplicaram de modo explosivo em condições ambientais favoráveis, infectaram e causaram doença aos seus hospedeiros, pode-se aceitar a ideia genérica de que epidemia é quase tão antiga quanto a vida. O que conduz à pergunta: epidemia é um fenômeno natural? Trata-se de um problema médico e biológico? Depende exclusivamente de uma solução bioquímica? Como as respostas são sempre negativas, devemos adotar a ideia de que a epidemia é um fenômeno social?

Na tentativa de resposta, o debate trouxe: pôr a questão ambiental no centro do debate sobre a epidemia é se perguntar sobre as áreas mais afetadas pela doença (meningite), por que essas áreas são as mais afetadas e como se definem os critérios para delimitar a área afetada e a própria epidemia.

Lapeyssonnie (1963) é claro na resposta: a meningite de tipo A é uma doença endêmica da savana africana com surtos epidêmicos graves e passíveis de serem identificados durante o século XX. A área é delimitada pelo tipo de clima e a ocorrência dos surtos epidêmicos é correlacionada às estações secas. Apesar do autor enfatizar os prejuízos sanitários e econômicos da epidemia, no centro de sua ideia de ambiente há uma classificação climática.

A abordagem sistêmica implica buscar os nexos da doença, a região e o intervalo de tempo que o mal afeta uma certa população. Adotar a perspectiva sistêmica para examinar uma epidemia requer identificar os reservatórios do agente patogênico, as trocas e os fluxos que se estabelecem para sua difusão.

Um tal conjunto de elos é o caminho para compreender como a meningite de tipo A provocou as epidemias africanas e aquela que ocorreu no Brasil em 1974. Apesar da existência de cidades grandes no Senegal (Dacar tinha cerca de 400.000 habitantes em 1970), ou na Nigéria (Lagos com mais de 760.000

habitantes em 1960), a maior parte da população vivia em áreas rurais. De outro lado, a difusão da epidemia de MCS A no Brasil partiu das maiores cidades, mas se espalhou por todo o País entre 1971 e 74. É importante notar, que os testes da vacina do Instituto Mérieux foram projetados ou feitos nas epidemias que ocorreram em Dacar (1969) e no Cairo (1971-72), ou seja, isso sugere que a delimitação rural ou urbana é insuficiente para explicar a difusão da doença.

As condições de vida e higiene da população são candidatas para explicar as epidemias. Em 1970, com cerca de 100 milhões de habitantes, havia uma forte concentração em poucas cidades brasileiras (São Paulo já tinha 10 milhões de habitantes e Rio de Janeiro mais de 4 milhões). Isso sugere que para pensar na difusão da doença precisamos imaginar os reservatórios da bactéria (agora denominada *Neisseria meningitidis*) e nas formas de transmissão. Na década de 1970, já se aceitava a mesma ideia que temos hoje: a bactéria é transmitida de pessoa a pessoa por meio de gotículas respiratórias e por secreções do nariz ou da garganta.

Isso contribui para explicar porque nas estações secas (fosse na região da savana ou nas áreas tropicais brasileiras) aumenta o contágio.

O ambiente precisa considerar as condições de proliferação da doença, bem como a profilaxia. Isso implica considerar a interação da vacina e a doença. Ideias podem ser extrapoladas das próprias condições de produção da vacina.

O conjunto de etapas empreendido para conceber e desenvolver a vacina anti MCS A é marcado por passos laboratoriais, desde a extração e purificação das matérias primas, passando pela validação e fabricação da vacina de polissarídeos. Gotschlich e os chefes de pesquisa do Instituto Mérieux concluíram que o sucesso da campanha de vacinação dependia do controle de todas as etapas de fabricação e distribuição da vacina. Daí podemos abstrair que é central a ideia de uma segunda natureza inventada em laboratório.

A metáfora empregada mais claramente se diferencia das tentativas de elaborar a vacina de meningite a partir de bactérias inativadas (como Lapeyssonie, 1963, relata as diferentes tentativas empreendidas na primeira metade do século XX e o próprio Instituto Mérieux adotou entre 1963 e 67). Para aclarar essa perspectiva precisamos recorrer a Earley Sr. (2013) que indica as necessidades de mudança da Química. Mas assinala que a ciência do século XX foi marcada pela visão atômica. Em outros termos, a perspectiva laboratorial caracteriza uma ideia de ambiente.

A perspectiva das Ciências da Terra circunscreve a ideia de uma natureza laboratorial e, simultaneamente, constrói a concepção de uma natureza sistêmica que descreve de modo mais realista a epidemia bem como as funções e controle das doenças por meio de vacinas.

REFERÊNCIAS

Baylac-Pauoly, Baptiste. "L'histoire du vaccine contre la méningite à méningocoques A (1963-1973), une entreprise collaborative." *Biologie et Histoire, Feuilles de Biologie* 338 (2017): 57-62.

Baylac-Pauoly, Baptiste. "Histoire du développement, de la production, et de l'utilisation du vaccin contre la méningite A (1963-1975)." Tese de Doutorado, Université de Lyon, 2018.

Baylac-Pauoly, Baptiste. "Vaccine development and collaborations: lessons from the history of the meningococcal A Vaccine." *Medical History* 63 (2019): 435-453.

Eearley SR., Joseph E. "A New 'Idea of Nature' for Chemical Education." *Science and Education* 22 (2013): 1775-1786.

Hippocrates. *The Writings of Hippocrates and Galen*. Editado por John Redman Coxe. da tradução latina. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1846. URL:

<https://oll.libertyfund.org/title/coxe-the-writings-of-hippocrates-and-galen>

Lapeyssonnie, L. "La méningite cérébrospinale em Afrique." *Bull. World Health Organ.* 28 (1963): 3-114.

Moraes, José C. de; Barata, Rita B. "A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas." *Cad. Saúde Pública* 21 (2005): 1458-1471.

Romanelli, C. dos S.S. "Prevalência e variabilidade genética de antígenos candidatos vacinais em isolados clínicos de N. meningitidis circulantes no Brasil." Dissertação Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

Sun, W. et al. "Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as vaccine candidate." *EbioMedicine* 62(2020). URL : <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2820%2930508-9>, acesso : 08/07/21.

Autores

Pedro Wagner Gonçalves
pedrog@ige.unicamp.br

Heitor de Assis Júnior
heitor.assisjr@gmail.com