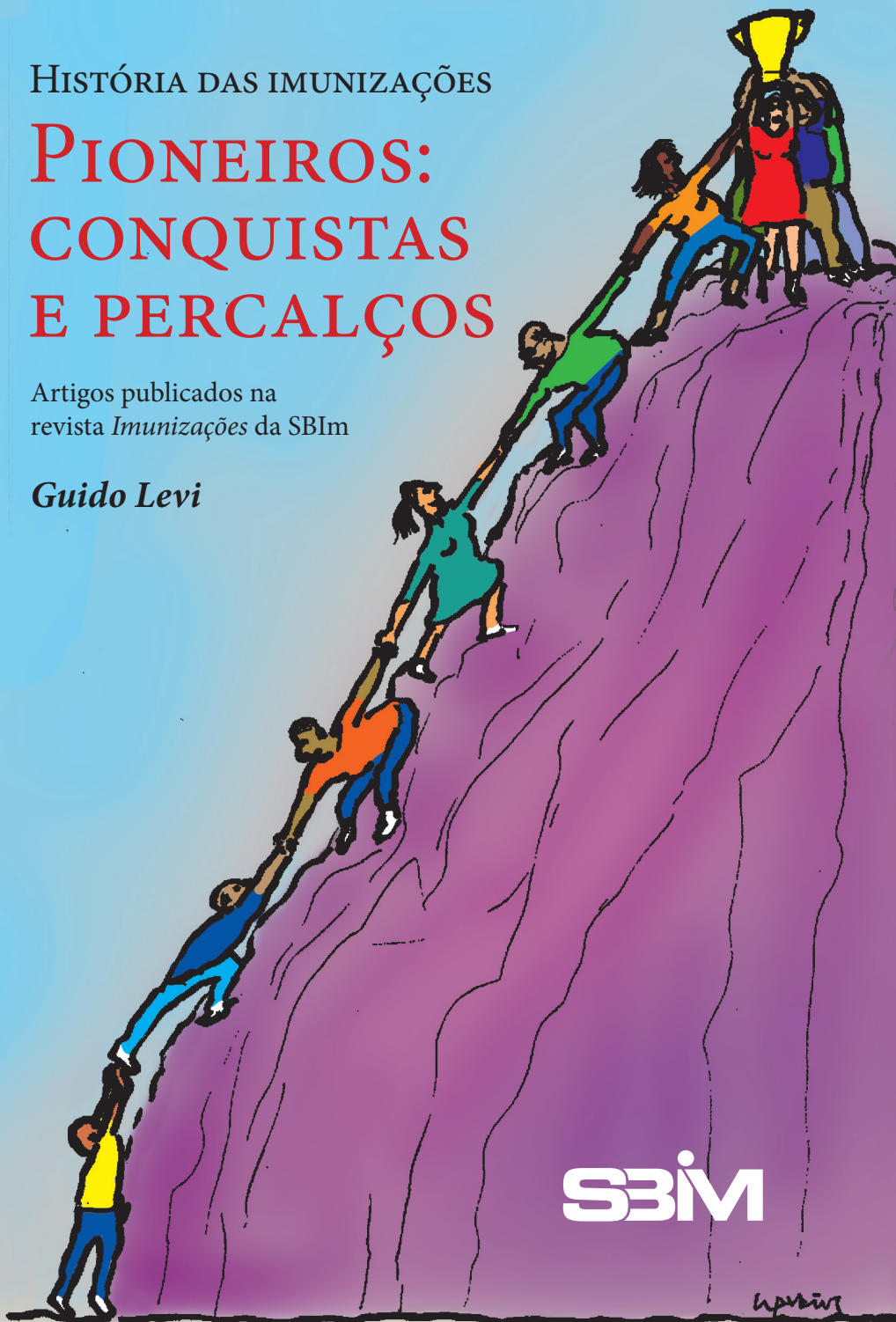


HISTÓRIA DAS IMUNIZAÇÕES

PIONEIROS: CONQUISTAS E PERCALÇOS

Artigos publicados na
revista *Imunizações* da SBIIm

Guido Levi



SBIIM

História das imunizações – Pioneiros: conquistas e percalços

Artigos publicados na revista *Imunizações* da SBIm

Copyright® 2022. Direitos desta edição reservados à Sociedade Brasileira de Imunizações.

EDITOR *Ricardo Machado*

SUBEDITOR *Flávio Nogueira*

ILUSTRAÇÃO DA CAPA *Claudius Ceccon*

DESIGN E PRODUÇÃO GRÁFICA *Silvia Fittipaldi*

COPIDESQUE E REVISÃO *Sonia Cardoso*

DIRETORIA SBIM

Presidente *Juarez Cunha*, RS

Vice-Presidente *Isabella Ballalai*, RJ

1º Secretário *Renato Kfoury*, SP

2ª Secretária *Flavia Bravo*, RJ

1ª Tesoureira *Mônica Levi*, SP

2ª Tesoureira *Mayra Moura*, SP

Rua Luís Coelho, 308 – 5º andar, Cj 54

São Paulo – SP

Tel: 11 3255-5674 / Fax: 11 3255-9659

www.sbim.org.br | sbim@sbim.org.br

Levi, Guido.

L644 História das imunizações - pioneiros : conquistas e percalços / Guido Levi. – São Paulo : Sociedade Brasileira de Imunizações, 2022.

31 p. ; 21 cm. –

Artigos publicados na revista *Imunizações* da SBIm.

1. Infectologia - História. 2. Imunologia I. Sociedade Brasileira de Imunizações. II. Título.

CDD 616.9

CDU 616.9/.995.42

HISTÓRIA DAS IMUNIZAÇÕES

PIONEIROS: CONQUISTAS E PERCALÇOS

Artigos publicados na
revista *Imunizações* da SBIIm

Guido Levi

Sociedade Brasileira de Imunizações

São Paulo, 2022

The logo for the Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) is displayed in the bottom right corner. It consists of the letters 'SBIIM' in a bold, black, sans-serif font. The letter 'I' is stylized with a small circle above it, resembling a drop or a specific immunological symbol.

AGRADECIMENTOS

À minha filha Mônica Levi e ao meu amigo Gabriel Oselka, pela cuidadosa revisão dos textos. Ao Gabriel também pela sugestão do artigo sobre Koprowski.

Ao Bernardo Lerer, por ter chamado minha atenção sobre a importância de Haffkine.

À Michelle Rosa, pela paciente digitação dos textos.

À SBIIm, pela constante e eficiente luta em prol das imunizações. E pelo importante papel que ocupou em minha vida profissional.

SUMÁRIO

<i>Apresentação</i>	9
<i>Benjamin Jesty, um herói esquecido</i>	11
<i>John Franklin Enders, um herói na luta pela prevenção da poliomielite</i>	14
<i>Waldemar Haffkine, um pioneiro esquecido</i>	18
<i>Ruth Nussenzweig, uma pioneira na vacina da malária</i>	23
<i>Hilary Koprowski, pioneiro em muitas áreas</i>	28

APRESENTAÇÃO

Doutor Guido Levi é patrimônio imaterial e “acervo” vivo da SBIIm. Parte do conhecimento que detém está diretamente relacionada com sua experiência profissional, marcada por décadas de atuação incansável na linha de frente do combate à varíola, à poliomielite, à febre amarela, às meningites e tantas outras doenças infecciosas, imunopreveníveis ou não.

Outra parte vem do amor pelas imunizações, pelas vacinas que defende como um dos maiores instrumentos de promoção da saúde e da qualidade de vida. E uma terceira parte, do interesse voraz pela história de tudo o que se relaciona com a cultura, com o comportamento humano e com a medicina e a pesquisa científica.

Todo esse repertório o doutor Guido compartilha com generosidade ímpar, como é característica dos Grandes Mestres, assim, com letra maiúscula! Esta singela publicação, escolhida para presentear você, querido(a) leitor(a), é um exemplo dessa entrega e dedicação. Aqui estão reunidos artigos sobre os precursores de grandes descobertas na área das imunizações, publicados originalmente em cinco edições da Revista *Imunizações*.

Desfilam por estas páginas, Benjamin Jesty, o primeiro vacinador na luta contra a varíola; John Franklin Enders, um pioneiro na história da erradicação da pólio; Waldemar Haffkine, o homem que salvou o mundo de duas pandemias; Ruth Sonntag Nussenzweig, a pesquisadora que deu início às investigações sobre uma vacina para combater a malária; e Hilary Koprowski, pioneiro na pesquisa de uma vacina atenuada preventiva contra a poliomielite. O objetivo do autor foi fazer um resgate e uma homenagem a alguns dos nossos heróis anônimos.

Com esta publicação prestamos uma singela homenagem ao doutor Guido, a quem também chamamos de herói pela forma como enfrenta todo tipo de desafio, sem jamais renunciar à dedicação à família, à medicina e às imunizações, em particular.

A você, a SBIIm deseja uma saborosa leitura!

Juarez Cunha

Presidente da SBIIm

BENJAMIN JESTY, UM HERÓI ESQUECIDO

Existem muitos heróis na história das vacinas. Jenner, Pasteur, Salk, Sabin, Hilleman são apenas alguns exemplos destes pesquisadores que têm a gratidão de todos os povos do mundo pelos benefícios que trouxeram à saúde das populações de todos os recantos de nosso planeta.

Sabemos, no entanto, que raras vezes uma descoberta surge repentinamente do nada. Em geral, ela é o produto de vários achados que a precederam. Assim, as descobertas desses heróis, hoje universalmente famosos, com grande frequência se apoiaram nos conhecimentos produzidos antes por pesquisadores que até hoje permanecem na obscuridade.

Por exemplo, credita-se todo o mérito da descoberta da vacina da varíola a Edward Jenner, que, em 14 de maio de 1796, transferiu material de varíola bovina (cowpox) das mãos de Sarah Nelmes para o braço do garoto James Phipps. No entanto, experimento similar já havia ocorrido mais de duas décadas antes, quando o fazendeiro Benjamin Jesty (1736-1816) inoculou, em 1774, sua esposa e dois filhos com o mesmo material para protegê-los na epidemia de varíola que já há três anos assolava a região onde eles moravam.

Quem era Benjamin Jesty? Era um fazendeiro que habitava uma propriedade denominada Upbury, em Yetminster, na região inglesa de Dorset. De onde ele teria tirado a ideia para seu experimento? Em sua região era conhecimento comum nas comunidades rurais o efeito protetor do cowpox em relação ao contágio da varíola. O próprio Jesty havia adquirido o vírus quando jovem, assim como duas das ordenhadoras que trabalharam para ele, tendo todos escapado de contrair

varíola, mesmo com contato próximo com pacientes que apresentaram esta doença.

Como foi executado o experimento?

Sabendo que numa fazenda (aliás não muito próxima) havia vacas com cowpox, Jesty, sua esposa e seus dois filhos mais velhos (de 3 e 2 anos de idade) para lá caminharam. A seguir, ele identificou um úbere de vaca com cowpox. Colheu material que, com agulha de costura, inoculou, por escarificação, nos braços dos familiares, abaixo do cotovelo da esposa e acima dos cotovelos nos dois meninos.

O que ocorreu a seguir? Seus dois filhos só tiveram reação leve local, mas sua esposa teve inflamação severa no braço e queda no estado geral em nível preocupante. Médicos locais foram chamados e ela acabou se recuperando. No entanto, a divulgação deste acontecimento fez com que Jesty fosse hostilizado pelos vizinhos, bem como em locais por ele frequentados, como feiras e mercados. E o resultado do experimento? Os três ficaram inunes à varíola.

Em 1789, um cirurgião, durante epidemia de varíola, em Trowbridge, inoculou material de lesões de pacientes nos dois irmãos Jesty e em numerosas crianças das vizinhanças. Todas adquiriram a doença, exceto os irmãos Jesty. Mais tarde, quando Jesty viajou para Londres, seu filho mais velho Robert, então com 28 anos, o acompanhou e aceitou ser novamente inoculado com material de lesão de paciente com varíola... e não adquiriu a doença.

Ocorreu algum reconhecimento tardio? George Pearson, fundador da Original Vaccine Pock Institution, levou evidências do pioneirismo de Jesty à House of Commons (congresso inglês). E o reverendo Andrew Bell enviou petição a este instituto propondo Jesty como primeiro vacinador, com missivas datadas de 1803 e 1804. A instituição convidou Jesty para uma viagem a Londres sob seu patrocínio. Ele compareceu em 1805, vestido em seus trajes habituais, e submeteu-se a um exame, após o qual recebeu um longo texto testemunhal, um par de lancetas douradas e teve um retrato seu feito pelo conhecido pintor Michael Scharp.

Tudo isso permaneceu em praticamente total obscuridade até que um microbiologista inglês, Patrick J. Peard, de férias em Dorset, encontrou um libreto intitulado “Benjamin Jesty: O Primeiro Vacinador” em uma loja da vila de Matravers. Foi então à igreja local e lá encontrou o túmulo de Jesty. Sua pedra tumular faz referência ao pioneirismo dele,

que sua esposa modestamente coloca como o primeiro vacinador conhecido, deixando em aberto a possibilidade de outros antes dele terem feito experimentos similares.

Pead, então, tornou-se um verdadeiro detetive, sendo responsável por quase tudo que sabemos sobre Jesty na atualidade. Inclusive, devemos a ele o encontro do retrato de Jesty, em poder de uma família na cidade do Cabo (África do Sul). O quadro foi adquirido pela Fundação Wellcome, em 2006.

Obviamente, nada disso tira o mérito da descoberta de Jenner. Aliás, não há nenhum registro escrito comprovando que Jenner tinha conhecimento dos experimentos de Jesty. E, como lembra o Dr. Bear, de Galveston, em correspondência sobre este assunto: “em ciência muitas vezes o crédito por uma descoberta nem sempre vai para o indivíduo que teve a ideia, mas sim para aquele que convenceu o mundo e tornou seu invento de utilidade para sua população”.

LEITURAS RECOMENDADAS

BBC News. Benjamin Jesty: The unsung hero of vaccination. [acesso em 2021 Jul 25]. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/uk-england-dorset-57460445>

Pead, PJ. Benjamin Jesty: new light in the dawn of vaccination. *Lancet* 2003; 362:2104-09.

Wikipedia. Benjamin Jesty. [acesso em 2021 jul 25]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Jesty

JOHN FRANKLIN ENDERS, UM HERÓI NA LUTA PELA PREVENÇÃO DA POLIOMIELITE

Em 1980, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o mundo oficialmente livre da varíola, primeira doença contagiosa erradicada da face da terra, êxito este tornado possível graças à maciça aplicação da vacina antivariólica. Quatro décadas depois, estamos no limiar da obtenção de um segundo êxito nesse sentido, com a erradicação iminente da poliomielite, e também graças à imunização de praticamente toda a população mundial.

Em relação a este segundo provável sucesso, quando olhamos para trás e procuramos quais foram os grandes cientistas que nos permitiram ficar livres desta doença que tanto mal já causou à humanidade – em particular à população infantil –, dois nomes vêm à mente de imediato: Jonas Salk e Albert Sabin. Graças às vacinas por eles desenvolvidas, o mundo poderá se libertar desse terrível flagelo.

Jonas Edward Salk, nascido em Nova York em 28 de outubro de 1914, trabalhou intensivamente na pesquisa de uma vacina contra a pólio. Como as pesquisas na época envolviam vacinas de vírus vivo, Salk optou, por segurança, em trabalhar com vírus inativados. Sua vacina assim desenvolvida recebeu seu primeiro teste *in anima nobili* em 1952. Após novos testes, no ano seguinte, quando vacinou inclusive seus próprios filhos, a vacina finalmente foi aplicada em um milhão de crianças no ano de 1954. Com resultados tranquilizadores em relação à sua segurança, a vacina que recebeu o nome de Salk em homenagem ao seu criador, entrou em amplo uso.

Albert Bruce Sabin, nascido em Bialystok (então Rússia, atualmente Polônia) em 26 de agosto de 1906, seguiu caminho diferente ao de Salk, optando por trabalhar com vacina de vírus vivo atenuado, pois, ao contrário da vacina inativada, esta levava ao aparecimento de imunidade intestinal, com evidentes vantagens epidemiológicas. Após estudos iniciais, sobretudo em repúblicas da União Soviética, em 1959 foram divulgados os primeiros resultados positivos após a vacinação de 8 milhões de crianças. Os Estados Unidos aprovaram, então, em 1960, o uso dessa vacina; e a partir de 1968 passaram a utilizá-la com exclusividade. O uso oral, tornando fácil sua administração, a altíssima proteção contra a aquisição da infecção pelo vírus selvagem da pólio, e sua excelente segurança tornaram a vacina Sabin (homenagem a seu criador) a arma utilizada basicamente para a eliminação da pólio. Ressalte-se que tanto Salk quanto Sabin renunciaram aos direitos de patente de suas vacinas.

Evidentemente, esses dois gigantes da ciência fazem parte do rol dos grandes benfeitores da humanidade e merecedores de todos os prêmios e homenagens que receberam em toda a sua carreira.

Mas terá havido mais alguém na história da eliminação da pólio que tenha também desempenhado papel fundamental e merecedor de ser lembrado?

Como todos sabemos, as grandes descobertas científicas em geral ocorrem graças ao trabalho anterior de outros pesquisadores sobre o assunto. No número 2 de 2021 de *Imunizações* apresentamos a história de Benjamin Jesty, um herói esquecido na história da vacina antivariólica. Em relação à poliomielite também encontramos grandes pesquisadores, não tão esquecidos como Jesty, mas que, quando citados em trabalhos e revisões sobre esta doença em geral merecem apenas poucas linhas de referência.

Vamos, então, nos concentrar sobre o mais importante entre eles, cujo trabalho permitiu os êxitos posteriores de Salk e Sabin. Estamos nos referindo a Enders.

John Franklin Enders nasceu em Connecticut (EUA) em 10 de fevereiro de 1897. Filho de um banqueiro, seu pai nunca se conformou com seu filho não se dedicar ao campo das finanças. Mas os interesses de Enders eram outros. Entrou na Universidade Harvard, onde por quatro anos estudou literatura inglesa, e linguagens germânica e céltica. Mas a carreira de professor de línguas não lhe pareceu atraente.

E influenciado pelo professor Hans Zinsser, autor do maravilhoso livro *Rats, Lice and History*, decidiu dedicar-se ao estudo de bacteriologia e imunologia, tendo se formado em 1930.

Permaneceu em Harvard como professor, ao mesmo tempo em que conduziu uma série de pesquisas importantes. E em 1946, montou um laboratório para pesquisa em moléstias infecciosas no Children's Medical Center, em Boston.

Até então, o vírus da pólio só podia ser cultivado em tecido nervoso de primatas, e vacina com essa origem foi provada perigosa para humanos. Enders e seus dois jovens colaboradores, Thomas Weller e Frederick Robbins, desenvolveram um método de cultivo viral em tecido não nervoso de embriões humanos e primatas. Esse método permitiu o cultivo de vírus em quantidades abundantes e facilmente quantificáveis.

Estava aberto o caminho para a eliminação de uma doença que no período pré-vacina causava manifestações paralíticas em mais de meio milhão de pessoas pelo mundo. Foi curto o tempo até que Salk e Sabin desenvolvessem suas vacinas.

Tanto Salk quanto Sabin receberam inúmeras homenagens durante toda a vida deles, porém nunca receberam o prêmio Nobel. Já Enders, Weller e Robbins receberam esse prêmio na área de Fisiologia/Medicina no ano 1954, tendo o prêmio sido assim justificado: “Pela sua descoberta da capacidade de os vírus da poliomielite crescerem em cultura de vários tipos de tecidos.”

Consta que o pai de Enders teria dito ao filho, ao saber de sua conquista do Nobel: “Nunca imaginei que essa sua preferência por profissões estranhas pudesse render algum dinheiro.”

Enders foi um cientista com amplos interesses. Além do seu papel fundamental no cultivo do vírus da pólio, teve atuação importante na equipe que obteve a primeira vacina do sarampo de vírus vivo atenuado (cepa Edmonston).

Homem culto, afável, agregador, também se distinguiu pela retidão de caráter. Basta lembrar que, ao ser informado de que seria o único laureado com o Nobel de 1954 na área da Fisiologia/Medicina, recusou o prêmio argumentando que só poderia aceitá-lo se pudesse ser compartilhado com Weller e Robbins – segundo ele, “aqueles que fizeram o trabalho”. São raros exemplos de tamanha decência e modéstia, que

servem para enaltecer o homem “Enders”, com virtudes pessoais tão notáveis quanto aquelas do cientista.

Enders faleceu em 1985, em Waterford (Connecticut) aos 88 anos de idade. Morreu tranquilamente em sua residência enquanto lia poemas de T.S.Eliot para sua esposa e sua filha.

LEITURAS RECOMENDADAS

Baker JP. The first measles vaccine. *Pediatrics* 2011; 128:435-7.

Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol* 1999; 73:4533-5.

John F. Enders Biographical. Nobel lectures, physiology or medicine 1942-1962. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964.

Modlin JF, Bandyopadhyay AS, Sutter R. Immunization against poliomyelitis and the challenges to worldwide poliomyelitis eradication. *JID* 2021; 224 (Suppl): 5398-404.

Weller TH, Robbins FC. John Franklin Enders – A biographical memoir. National Academy of Sciences, Washington DC, 1991.

WALDEMAR HAFFKINE, UM PIONEIRO ESQUECIDO

Nos últimos dois números de *Imunizações* publiquei artigos destacando nomes importantes na história da vacinologia que merecem ser bem lembrados por seu desempenho nessa área. O primeiro, Benjamin Jesty, teve sérios dissabores em seu trabalho em prol da imunização contra a varíola, tendo merecido, no entanto, um reconhecimento tardio no período final de sua vida. O segundo, Franklin Enders, empreendeu ação fundamental no caminho que levou ao desenvolvimento das vacinas preventivas da poliomielite, recebeu grande reconhecimento na época (inclusive um prêmio Nobel), mas hoje não angaria mais o destaque que mereceria quando o mundo está na iminência da erradicação da pólio.

Estava à procura de um terceiro pioneiro a ser lembrado, quando me deparei, por acaso, ao folhear a revista do clube A Hebraica, de São Paulo, com um artigo excelente de Bernardo Lerer sobre Waldemar Haffkine, de quem nunca tinha ouvido falar. Com dados fornecidos pela Biblioteca Nacional de Israel, Lerer trouxe informações surpreendentes à tona sobre este cientista. O título do seu artigo – “O homem que salvou o mundo de duas pandemias” – já diz muito sobre a importância do personagem. Tendo minha curiosidade despertada pelo tema, dediquei-me a investigar a vida e a carreira científica de Haffkine e fiquei fascinado com o material que encontrei e que merece ser compartilhado com todos os interessados na história das vacinas.

Vamos, pois, à história desse homem cujo trabalho conquistou admiração generalizada, a ponto de ser chamado por Lister de “salvador

da humanidade” e que, após um acidente ainda nebuloso, caiu em desgraça, não tendo se recuperado até o final da vida.

Waldemar Mordechai Wolff Haffkine, nascido como Vladimir Aaronovich Mordecai Wolf Chavkin, veio ao mundo em 15 de março de 1860, em Odessa, na época parte do Império Russo, hoje parte da Ucrânia, quarto dos cinco filhos de um casal de judeus, Aron e Rosalie. Estudou em Odessa, Berdyansk e São Petersburgo. Integrou a Liga Judaica de Autodefesa, tendo sido preso ao defender um garoto judeu num pogrom. Libertado graças à intervenção do biólogo Ilya Mechnikov, foi com este trabalhar após se formar em zoologia na Universidade Nacional de Odessa. Iniciou suas atividades profissionais como biólogo, porém, após se formar em medicina em Genebra, passou a se dedicar à microbiologia. Emigrou para a França, solicitando ingresso no Instituto Pasteur de Paris. Contudo, foi admitido como bibliotecário. Mesmo neste cargo, conseguiu trabalhar em pesquisa.

Com a eclosão de epidemias de cólera afetando a Europa e Ásia, e com a descoberta do *Vibrio cholerae* por Robert Koch em 1883, Haffkine dedicou-se à procura de uma vacina preventiva para o cólera. Após 39 passagens da bactéria na cavidade peritoneal de cobaias, produziu uma forma de cultura posteriormente atenuada pelo calor, a ser inoculada em duas injeções com intervalo de uma semana. Chamou a primeira de ‘exaltada’ e a segunda de ‘atenuada’, e procedeu a testes com a inoculação da atenuada seguida, após algum tempo, da exaltada. Por ter demonstrado resultados promissores em cobaias, pesquisou seu efeito em coelhos e pombos e, como observou proteção para a forma letal da doença, considerou chegado o momento de iniciar testes em humanos.

Não encontrando apoio na comunidade científica da época, decidiu inocular sua vacina atenuada em si mesmo, o que fez em 18 de julho de 1892. Teve uma reação febril por vários dias, mas depois obteve completa recuperação. Mais confiante, inoculou amigos e voluntários, sem que estes tivessem qualquer evento adverso mais grave. No entanto, para sua decepção, a apresentação de seus resultados à Sociedade Biológica, na França, não obteve boa receptividade, o mesmo ocorrendo entre outras autoridades médicas europeias. Percebeu, então, que precisava de testes mais extensos, em algum local onde a epidemia de cólera estivesse grassando.

Viajou para Londres para apresentar seus resultados e finalmente surgiu a possibilidade de utilizar sua vacina em grande número de pessoas em área epidêmica. Lord Frederick Dufferin, embaixador britânico em Paris – e no passado vice-rei da Índia, então possessão inglesa – convidou-o em 1893 a ir para aquele país a fim de prosseguir suas investigações.

No ano seguinte, Haffkine vacinou grande número de pessoas nos bairros pobres de Calcutá, com resultados promissores, levando-o a inocular sua vacina em milhares de trabalhadores das plantações de chá. No entanto, em 1895, contraiu malária e retornou à Inglaterra para uma melhor recuperação. Ao voltar para a Índia em 1896, disposto a testar uma nova formulação da vacina, teve que se afastar das pesquisas com a vacina do cólera em virtude do surgimento em Bombaim de uma violenta epidemia de peste, que se espalhou com rapidez pelos bairros miseráveis e superpopulosos, causando elevada mortalidade, o dobro daquela produzida pelo cólera.

O governador de Bombaim solicitou a ajuda de Haffkine. Este aceitou, para lá viajou e foi instalado numa pequena sala do Grant Medical College, com um secretário e três inexperientes assistentes. Isso foi tudo o que colocaram à sua disposição para cumprir a tarefa de rapidamente descobrir a primeira vacina contra a terrível doença.

Trabalhando em ritmo frenético, em janeiro de 1897 obteve uma vacina inativada, por ele considerada promissora. Esta era constituída por micróbios previamente aquecidos com óleo de coco para sua inativação, associados mais tarde com seus produtos tóxicos. Após testes de proteção bem-sucedidos em coelhos, Haffkine injetou em si mesmo a vacina, em dose mais elevada do que a que propunha empregar em humanos. Após vários dias de febre elevada veio a recuperação total.

A seguir, a vacina foi inoculada em 147 voluntários da cadeia de Bycullia, com um grupo-controle de 172 indivíduos não inoculados. Ocorreram 12 casos e seis mortes no grupo-controle e apenas dois casos nos vacinados, sem nenhuma fatalidade. Haffkine concluiu que sua vacina, apesar de não causar proteção total, tinha cerca de 50% de eficácia na prevenção da doença.

Haffkine recebeu então um laboratório maior: e centenas de milhares de pessoas já haviam sido vacinadas em um ano. Na virada do século, tal número chegou a quatro milhões de vacinados na Índia. Inúmeras vidas

foram salvas e, em 1901, Haffkine foi nomeado diretor do Laboratório de Pragas de Mumbai, já com instalações mais amplas e uma equipe auxiliar bem mais numerosa.

Aconteceu então um acidente que causou uma reviravolta completa na vida de Haffkine. Em 1902 ele vacinou os habitantes da vila de Mulkowal, no Punjab, e após a vacinação 19 pessoas desenvolveram tétano e morreram. Uma comissão de inquérito concluiu que um frasco, o 53N, havia sido contaminado no laboratório de Bombaim. E Haffkine, que havia recebido título de nobreza pela rainha Victoria, caiu em desgraça. Foi afastado da direção do seu laboratório, demitido do serviço civil da Índia... e enviado de volta à Inglaterra.

Surgiu, então, grande polêmica sobre o assunto, que ficou conhecido como “O Pequeno Caso Dreyfus”, pois o antissemitismo parece ter desempenhado um papel não desprezível nos acontecimentos. No entanto, surgiram também numerosas e influentes vozes em sua defesa. Carta ao jornal *The Times* exigiu que ele tivesse o benefício da dúvida e outra carta publicada no *British Medical Journal* defendeu a hipótese de uma contaminação acidental do frasco 53N, não no laboratório de Haffkine, mas sim no centro de inoculação em Punjab (um dos vacinadores teria deixado cair material de injeção no chão e depois utilizado esse material sem desinfetá-lo). O prêmio Nobel Ronald Ross acusou o governo britânico de desconsideração pela ciência, e advertiu que isso poderia levar a população a perder sua confiança em vacinas “numa época em que ao menos 50 mil pessoas morriam de peste a cada semana”. Concluiu que, “se o governo da Índia não revertesse sua decisão contra Haffkine, cometeria séria ingratidão contra um de seus maiores benfeitores”.

Reabilitado pelo governo britânico e absolvido em 1907 pelo governo indiano, Haffkine voltou à Índia em 1907, como diretor do Laboratório Biológico de Calcutá. No entanto, só lhe foi dado direito a fazer pesquisas teóricas, ficando proibido de executá-las em humanos. E foram recusadas suas repetidas solicitações ao governo indiano no sentido de reverter essa decisão.

Em 1914, Haffkine aposentou-se na Índia e voltou para a França. Dedicou o restante da sua vida à sua crença religiosa, tornando-se progressivamente mais ortodoxo. Criou a Fundação Haffkine para a educação judaica na Europa Oriental, e fez tratativas malsucedidas de intermediar a aquisição da Palestina, então otomana, pelos judeus.

Seus últimos e solitários anos de vida foram passados em Lausanne, na Suíça, local onde morreu em 1930 com 70 anos de idade. Lister, em seu obituário, o chamou de “salvador da humanidade”. Seu laboratório no Punjab foi renomeado, em 1925, como Instituto Haffkine.

LEITURAS RECOMENDADAS

Lerer B. O homem que salvou o mundo de duas pandemias. Revista Hebraica – São Paulo. 2020 maio; 694:40-1.

Gunter J, Pandey V. Waldemar Haffkine: The vaccine pioneer the world forgot: BBC News. 2020 dez 11. [acesso em 2021 Nov 10]. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/world-asia-india-55050012>.

Haffkine History. Haffkine Bio-Pharmaceutical Corporation Limited. [acesso em 2021 Nov 10]. Disponível em: <https://www.vaccinehaffkine.com/about-us/history.html>

Wikipedia. Waldemar Haffkine. [acesso em 2021 Nov 10]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Waldemar_Haffkine

RUTH NUSSENZWEIG, UMA PIONEIRA NA VACINA DA MALÁRIA

A malária é uma doença parasitária descrita desde a antiguidade e conhecida do homem em quase todas as regiões do mundo. Apesar da prevenção medicamentosa disponível, ainda é, na atualidade, um gigantesco problema mundial de saúde pública, com sua transmissão ocorrendo em mais de cem países, em muitos dos quais representa sério obstáculo para o crescimento econômico e demográfico dos mesmos. Calcula-se que ocorram anualmente no mundo mais de 500 milhões de casos clínicos da doença, com um a três milhões de mortes, sobretudo em crianças e gestantes. A grande maioria dos óbitos, cerca de 95%, ocorre na África, onde predomina o *Plasmodium falciparum*, de longe o maior causador das formas graves da doença.

Sendo a profilaxia medicamentosa de difícil aplicação justamente nas áreas mais acometidas pela doença – em particular a África subsaariana –, a disponibilidade de uma vacina preventiva seria a melhor arma para o combate efetivo à malária. E há várias décadas cientistas têm procurado sua obtenção, porém com resultados muito pouco expressivos.

Recentemente, no entanto, surgiu uma luz no fim do túnel. Em 6 de outubro de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a vacina (só para prevenção de infecções pelo *Plasmodium falciparum*) RTS,S (Mosquirix) para o uso amplo em crianças da África subsaariana, onde esse parasita causa a quase totalidade dos casos.

Embora se trate ainda de imunizante de efetividade reduzida, com apenas 30% de proteção contra a malária grave após esquema complexo de administração de quatro doses, seu uso em crianças de 6 a 17 meses

de idade poderia evitar a morte de mais de 20 mil desse grupo etário por ano. E seu uso em associação com cuidados gerais (rede de proteção, repelentes) e quimioprofilaxia mensal poderia levar a resultados ainda mais animadores.

Esta vacina começou a ser estudada em 1980, e contém uma proteína do *Plasmodium falciparum* associada a uma proteína do vírus da hepatite B para aumentar a resposta imune. Mas as pesquisas que levaram à obtenção desta vacina começaram, em realidade, bem antes. E quem dá início a essas investigações é uma pesquisadora com a vida intimamente ligada ao Brasil desde os 11 anos de idade: Ruth Sonntag Nussenzweig.

Ruth nasceu em Viena, em 20 de junho de 1928, numa família judaica, sendo os pais médicos. Com a perseguição aos judeus, particularmente após a anexação da Áustria pela Alemanha, Ruth e sua família emigraram para cá em 1939.

A vocação para a pesquisa a levou à Faculdade de Medicina da USP, onde ingressou em 1948. Lá conheceu Victor Nussenzweig, também estudante de medicina, com quem começou a namorar no terceiro ano da faculdade. Victor era filiado ao Partido Comunista, e profundamente mergulhado em atividades políticas. Foi Ruth que o convenceu a dedicar-se mais à ciência, argumentando que através desta poderia trazer mais benefícios à população que pelo ativismo político.

O namoro inicial evoluiu para um casamento que durou a vida toda. Como viviam falando de ciência, acharam que o lugar mais adequado para seu casamento civil, em 1952, era a biblioteca da Faculdade de Medicina.

Tiveram três filhos, e sua parceria afetiva evoluiu também para uma parceria científica extremamente produtiva.

Ainda estudantes, Ruth e Victor começaram a pesquisar a transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea, no Departamento de Parasitologia da USP, chefiado pelo lendário professor Samuel Pessoa, verdadeiro ícone em nosso país – e sua descoberta do poder da violeta de genciana em matar o parasita no sangue sem torná-lo tóxico representou um verdadeiro marco na segurança das transfusões de sangue.

Ruth e Victor se tornaram Professores Associados na USP, e ali desenvolviam suas pesquisas de doutorado. Em 1958, o casal viveu por dois anos na França, onde Ruth fez seu pós-doutorado no College de France. Voltando ao Brasil em 1960, ela foi trabalhar no Departamento de

Microbiologia da Escola Paulista de Medicina, chefiado pelo Professor Otto Bier. Mas o casal percebeu que as condições para realização de suas pesquisas eram precárias no Brasil. Conseguiram, então, uma bolsa para a New York University, e foram para lá trabalhar por dois anos.

Em 1964, o casal fez nova tentativa de voltar ao Brasil. Mas a ditadura militar, além de não oferecer incentivos a pesquisas mais avançadas, iniciou perseguições contra os considerados inimigos políticos. Além disso, alguns professores da Medicina da USP se aproveitaram do clima criado para colaborar na perseguição a colegas visando impedir a concorrência na ascensão na carreira universitária. Victor, com seu passado de esquerda, chegou a ser chamado pelos órgãos de repressão para prestar depoimento, felizmente sem maiores consequências. Porém, ficou evidente para Ruth e Victor que o Brasil daquela época não era local adequado para o desenvolvimento de suas pesquisas científicas.

Assim, no final do ano de 1964, retornaram aos Estados Unidos e se fixaram no New York Medical Center. Ruth lá desenvolveu uma carreira brilhante, tendo progredido de Professora Assistente para Professora Associada e, a seguir, Professora Plena, em 1972. Em 1976 tornou-se Professora Titular e Chefe da Divisão de Parasitologia do Departamento de Microbiologia. Em 1984 era Professora Titular do Departamento de Parasitologia Médica e Molecular. Foi a primeira mulher brasileira a tornar-se membro da Academia de Ciências!

Ao voltar para Nova York, a cientista passou a dedicar-se a pesquisas no campo da malária. Em 1967, Ruth publica na prestigiosa revista *Nature* seu achado que demonstrava a possibilidade de imunizar roedores contra a malária por meio da irradiação dos esporozoítos do *Plasmodium*. Mais tarde, ela e Victor descobriram que a neutralização da infectividade dos esporozoítos expostos aos raios-X se devia a uma alteração em uma proteína de sua superfície, denominada CSP, e que esta poderia ser injetada por via intramuscular. A seguir, a vacina assim obtida foi investigada em macacos, depois em humanos adultos e mais tarde em crianças pequenas.

Os resultados dessas pesquisas iniciais demonstraram que a imunidade era tipo-específica, e então as investigações focaram nas tentativas de proteção contra o *Plasmodium falciparum*, causador das formas mais graves da malária, amplamente predominante na África e causador de elevada mortalidade, em especial em crianças nos primeiros anos de

vida. Embora a eficácia fosse baixa, a proteção transitória e a necessidade de injeções repetidas causassem óbvio problema logístico, os resultados foram animadores para o prosseguimento das pesquisas. Estas se dirigiram à busca de vacinas subunitárias, com proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos.

A proteína descoberta por Ruth e Victor tornou-se a base da maioria das pesquisas com novas vacinas candidatas, desenvolvidas ou em desenvolvimento – inclusive da RTS,S agora licenciada.

Ruth recebeu inúmeras honrarias nos EUA, Inglaterra, Alemanha, Bélgica e aqui no Brasil. Recebeu prêmios da Organização Pan-Americana de Saúde e da Unesco. Foi agraciada com a Grã-cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico no Brasil e tornou-se membro da Academia Brasileira de Ciências, juntamente com Victor.

Com a saúde debilitada após uma queda com fratura, Ruth faleceu em Nova York em 1º de abril de 2018, aos 89 anos, em decorrência de uma embolia pulmonar.

Victor também recebeu numerosos prêmios e honrarias, e aos 93 anos de idade continua vivendo nos Estados Unidos, onde é professor emérito da NYU.

LEITURAS RECOMENDADAS

Braithwaite S, Mendonça D, John T. Malaria vaccine breakthrough as promising trial rises hope of controlling disease. CNN World. [acesso em 2021 Abr 23]. Disponível em: <https://edition.cnn.com/2021/04/23/uk/malaria-vaccine-oxford-intl-gbr/index.html>

Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga R-S, Diarra M et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. N Engl J Med. 2021; 385:1005-17.

Correia T. Ruth e Victor Nussenzweig, uma história contra a malária. Jornal GGN. 2021 out 7.

Ferreira M. Malária: Conceitos, etiologia e ciclo evolutivo. In: Veronesi R, Foccacia R. Tratado de infectologia. Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2005.

Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Estimated impact of RTS,S/AS01 malaria vaccine allocation strategies in sub-Saharan Africa: A modelling study. PLOS Medicine. 2020 Nov 30. [acesso em 2022 Mai 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003377>

Instituto de Física de São Carlos. Morre Ruth Nussenzweig – referência mundial no combate à malária. Portal IFSC. Notícias. 2018 abr 4.

Jokura T. Vacina contra a malária recomendada pela OMS para crianças da África é a primeira que protege humanos de um parasita. Pesquisa Fapesp. 2021; 309:63-5.

Maxmen A. Cautions welcome for malaria vaccine: Scientists hail historic malaria vaccine approval – but point to challenges ahead. Nature (News). 2021 out 8. [acesso em 2022 Mai 25]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02755-5>

Piveta M. Ruth e Victor Nussenzweig: Uma química que deu certo. Pesquisa Fapesp 106, ed; 2004 dez. [acesso em 2022 Mai 25]. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/uma-quimica-que-deu-certo>

Tawil PL. Epidemiologia. In: Veronesi R, Foccacia R. Tratado de infectologia. Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2005; 1589-98.

Veronezi GMB. Celebrando Ruth Nussenzweig – a mulher que abriu caminhos para a vacina contra a malária. Ciência pelos olhos delas. 2019 Ago 5.

Wikipedia. Ruth Sonntag Nussenzweig. [acesso em 2022 Mai 25]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ruth_Sonntag_Nussenzweig

HILARY KOPROWSKI, PIONEIRO EM MUITAS ÁREAS

“A vacina contra a paralisia infantil foi criada por mim. Na verdade, ela devia se chamar vacina Koprowski, mas o nome é muito comprido, não é? Preferiram dar o crédito para Sabin, mas a descoberta não é dele. Essas coisas acontecem por brigas e vaidade no meio científico. A política interna nos Estados Unidos influenciou a Fundação Nacional da época a adotar a vacina feita pelo Sabin, porque ele era membro da Academia Científica Americana e eu era um estranho da indústria privada. Eles se tornaram figuras públicas, viajaram o mundo, encontraram reis e presidentes e eu simplesmente continuei meu trabalho.”

Essas palavras, para muitos surpreendentes, foram pronunciadas por Hilary Koprowski em entrevista concedida à revista *Superinteressante*. Vejamos, então, a seguir, se ele tinha razão em sua queixa.

Hilary Koprowski nasceu em Varsóvia, Polônia, em 5 de dezembro de 1916. Seus pais se encontraram em 1906 – Pawel, soldado, e Sonia, dentista. Hilary estudou na escola secundária Mikolaj Rej, recebendo o diploma em Medicina pela Universidade de Varsóvia em 1939. Mas desde os 12 anos de idade iniciou seus estudos musicais, dedicando-se ao piano. Recebeu diplomas em música do Conservatório Chopin de Varsóvia e do Conservatório de Santa Cecilia, em Roma, Itália. Por muito tempo ficou em dúvida sobre qual profissão seguir, mas a Segunda Guerra Mundial, com início em 1939, foi

determinante em sua escolha pela medicina, que lhe parecia mais promissora na época.

Casou-se com Irena, uma colega de faculdade. Com a invasão alemã da Polônia em 1939 e sendo ambos de família judaica, eles fugiram do país: ele para Roma, ela para a França. Quando os nazistas invadiram também a França, eles fugiram novamente, e se reuniram no Rio de Janeiro, onde Hilary trabalhou para a Fundação Rockefeller, desenvolvendo seus estudos na Fundação Atauilpho de Paiva. Ali, dedicou-se por vários anos à pesquisa de uma vacina viva atenuada contra a febre amarela. Mas, ao final da guerra, o casal mudou-se para Pearl River, no estado de Nova York, EUA, onde Hilary foi contratado como pesquisador pelo laboratório Lederle.

Na época, a poliomielite, que desde 1910 causava grandes epidemias pelo mundo afora, estava em seu auge, causando enorme número de vítimas. Hilary, então, dedicou-se a procurar uma vacina preventiva contra esta doença. Considerou que o ideal seria um imunizante a ser administrado por via oral, pois essa via levaria a uma imunidade mais duradoura, além de ser mais fácil de administrar e ter um custo menor.

Atenuando o vírus da pólio por sucessivas passagens no cérebro de ratos *Sigmondon hispidus*, suscetíveis ao vírus, em 1948 considerou ter obtido um protótipo já pronto para uso em humanos. E o primeiro indivíduo em quem testou a vacina foi ele mesmo, em janeiro daquele ano. Em fevereiro de 1950, sentiu-se seguro para aplicar seu imunizante em 20 crianças de Letchworth Village (Nova York): 17 delas desenvolveram anticorpos (as outras três já os apresentavam antes da vacinação), e nenhuma teve qualquer tipo de complicação. A seguir, foram efetuados grandes ensaios clínicos no então Congo Belga e na Polônia, onde o imunizante foi administrado a sete milhões de crianças entre 1958 e 1960.

Nessa mesma época, trabalhando com vírus a ele fornecido por Koprowski, Albert Sabin conseguiu obter outra vacina oral contra a pólio, pela passagem repetida do vírus em células não humanas a temperaturas subfisiológicas. Em 1957, Sabin iniciou estudos clínicos em humanos, e após comprovação de alta imunogenicidade e excelente perfil de segurança, o NIH (Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos) selecionou essa vacina como a preferencial, passando então a ser a única vacina oral contra a pólio no mundo todo a partir de 1962.

E aí reside o motivo da lamentação de Koprowski no início deste artigo, já que sua vacina também havia se demonstrado segura e eficaz em grandes estudos que se estenderam até 1960.

Mas apesar de sentir-se injustiçado, Koprowski não se abateu. Como disse na entrevista que abriu este artigo, simplesmente “seguiu em frente”. De 1957 a 1991, foi diretor do Wistar Institute, que pelas suas contribuições nas pesquisas de vacinas foi designado como Cancer Center pelo National Cancer Institute. Nesse instituto, em trabalho conjunto com Stanley Plotkin, desenvolveu a vacina antirrábica de embrião de pato, livre de tecido nervoso. Licenciada na Europa em 1976 e nos EUA em 1980, foi bastante utilizada, até que as vacinas em cultura de células vieram a se tornar as preferidas pela potência e segurança.

Hilary fez também estudos pioneiros com vegetais transgênicos, infectando plantas com vírus com a intenção de produzir vacinas naturais. Foi pioneiro no estudo de anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer e trabalhou com o vírus HIV, particularmente na área de diagnóstico.

Recebeu inúmeras honrarias, na França, Bélgica, Alemanha, Estados Unidos, Rússia, Finlândia, Iugoslávia, Suécia e Polônia, entre as quais a Legião de Honra do governo francês, a Grande Cruz da Ordem do Mérito da Polônia, o título de Comandante da Ordem do Leão da Finlândia e a Ordem do Leão da Bélgica. Foi membro de várias academias, de ciência e de arte (pois continuou tocando piano e compondo até o final da vida).

No entanto, assim como acontecera com Haffkine (ver terceiro artigo desta série), Koprowski passou por sério dissabor profissional. O jornalista inglês Edward Hooper, sem qualquer fundamentação científica, levantou a hipótese de que as pesquisas com a vacina pólio de Koprowski no então Congo Belga, na década de 1950, teriam dado origem ao vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). No entanto, ficou provado que o HIV já existia na África 30 anos antes dos estudos de Koprowski. Além disso, ficou provado que Koprowski não havia trabalhado com chimpanzés, os quais, na acusação de Hooper, teriam albergado o vírus e cujas células teriam contaminado a vacina pólio desenvolvida pelo cientista. Este, então, levou o caso à Justiça, conseguindo uma retratação e um dólar simbólico da revista *Rolling Stone*, que havia também publicado artigo repetindo as acusações de Hooper. Apesar de

finalmente inocentado pela Royal Society de Londres, Koprowski nunca escondeu sua amargura pelos danos a ele causados por um jornalista que ele classificou como antiético e argentário.

Koprowski foi chefe do Centro de Neurologia da Universidade Thomas Jefferson e presidente do Biotechnology Foundation Laboratories. Publicou, como autor ou coautor, 875 trabalhos científicos e foi coeditor de várias revistas. Foi, ainda, consultor da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas).

Morreu aos 96 anos, em 11 de abril de 2013, em Wynnewood, na Pensilvânia, devido a uma pneumonia, tendo sido enterrado no West Laurel Hill Cemetery, nesse mesmo estado estadunidense.

LEITURAS RECOMENDADAS

Felippe, Cristiana. Em busca da cura. Revista Superinteressante, 01/04/2004.

Martin B. Investigating the origin in of AIDS: some ethical dimensions. J Med Ethics. 29(4). [acesso em 2022 Abr 26]. Disponível em: <https://jme.bmj.com/content/29/4/253>

Pagano JS, Plotkin SA, Janowsky CC, Koprowski H. Immunization with the poliovirus tried on 850 children in Philadelphia. Scientific Publication 1960; 50:277-83.

Professor Hilary Koprowski. What is biotechnology? [acesso em 2022 Abr 29]. Disponível em: <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/people/summary/Koprowski>

Wikipedia. Hilary Koprowski. [acesso em 2022 Abr 26]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Hilary_Koprowski

Este livro foi editado com a tipografia Minion Pro. Títulos corpo 26/31, em versalete.
Textos corpo 11/13,9. Rio de Janeiro, agosto de 2022



Guido Carlos Levi é médico infectologista e um dos fundadores da SBIm, onde já ocupou o cargo de vice-presidente. De 1995 a 2001, atuou como diretor-técnico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Atualmente, é membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações (CPAI), da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, e presidente da Comissão de Cultura e Memória da SBIm, instituição na qual também integra as comissões de Ética e de Revisão dos Calendários Vacinais.

Outras publicações do autor

*Recusa de vacinas – Causas e consequências**

*Aconteceu num palco**

Melodia mortal (em parceria com Pedro Bandeira)

E-mail: gclevi@uol.com.br

*Disponíveis para download em sbim.org.br
(Publicações > Livros)