

A história da vacina e seus benefícios

The history of the vaccine and its benefits

La historia de la vacuna y sus beneficios

Recebido: 16/12/2023 | Revisado: 23/12/2023 | Aceitado: 24/01/2024 | Publicado: 28/01/2024

Vitor Augusto Rezende Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7115-4221>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: vitorarsantos@outlook.com

Martha Elisa Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-2244>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: martha.almeida@ufv.br

Resumo

A vacinação é um dos maiores avanços da medicina como método de prevenção de doenças. Seus primeiros registros ocorreram por uma prática conhecida como variação. Em 1798, Edward Jenner infectou algumas pessoas saudáveis com o vírus da varíola, e observou a relação causal entre a doença da varíola e seu contágio. Esse trabalho tem como objetivo descrever sobre a história da vacinação, sua origem, tipos de imunização e pandemias mundiais, com destaque para a COVID-19, como forma de reunir informações para a montagem de um livro ilustrado. Realizou-se uma revisão narrativa mediante a análise de artigos, livros e demais trabalhos publicados na internet. Apesar de todos os benefícios cientificamente comprovados, a hesitação vacinal ocorreu desde seu início e cresce em todo mundo. Em 2019, grande parte da população mundial foi infectada pelo vírus SARS-CoV-2, e tal fato propiciou o surgimento da pandemia da COVID-19, que pôs à prova a capacidade humana de produzir vacinas, ao mesmo tempo que evidenciou o baixo entendimento sobre tais métodos por alguns indivíduos ou grupos das diversas sociedades civis. Desde então, a retórica antivacina vem ganhando espaço, pautando o debate midiático e impactando negativamente a adesão vacinal em diversos estágios de vida, com destaque para o público infantil, que está subordinado aos familiares para o recebimento dos imunizantes. Conclui-se que a história da vacinação é uma temática complexa devido seu contexto histórico de surgimento e os processos histórico-científicos, tornando, muitas vezes, difícil a compreensão do tema, munindo grupos que se opõe às práticas vacinais.

Palavras-chave: Imunologia; Educação; Saúde; COVID-19; Hesitação vacinal.

Abstract

Vaccination is one of the greatest advances in medicine as a method of preventing diseases. Its first records occurred through a practice known as variolation. In 1798, Edward Jenner infected some healthy people with the smallpox virus, and observed the causal relationship between smallpox disease and its contagion. This work aims to describe the history of vaccination, its origin, types of immunization and global pandemics, with emphasis on COVID-19, as a way of gathering information to create an illustrated book. A narrative review was carried out through the analysis of articles, books and other works published on the internet. Despite all the scientifically proven benefits, vaccine hesitancy has occurred since its inception and is growing worldwide. In 2019, a large part of the world's population was infected by the SARS-CoV-2 virus, and this fact led to the emergence of the COVID-19 pandemic, which tested the human capacity to produce vaccines, while at the same time highlighting the low understanding about such methods by some individuals or groups from different civil societies. Since then, anti-vaccine rhetoric has been gaining ground, guiding the media debate and negatively impacting vaccination adherence at different stages of life, with emphasis on children, who are subordinate to family members in receiving vaccines. It is concluded that the history of vaccination is a complex topic due to its historical context of emergence and historical-scientific processes, often making it difficult to understand the topic, equipping groups that oppose vaccination practices.

Keywords: Immunology; Education; Health; COVID-19; Vaccine hesitancy.

Resumen

La vacunación es uno de los mayores avances de la medicina como método de prevención de enfermedades. Sus primeros registros se produjeron mediante una práctica conocida como variolización. En 1798, Edward Jenner infectó a algunas personas sanas con el virus de la viruela y observó la relación causal entre la enfermedad de la viruela y su contagio. Este trabajo tiene como objetivo describir la historia de la vacunación, su origen, tipos de inmunización y pandemias globales, con énfasis en el COVID-19, como una forma de recopilar información para crear un libro ilustrado. Se realizó una revisión narrativa a través del análisis de artículos, libros y otros trabajos publicados en internet.

A pesar de todos los beneficios científicamente probados, las dudas sobre las vacunas han surgido desde sus inicios y están creciendo en todo el mundo. En 2019, gran parte de la población mundial fue infectada por el virus SARS-CoV-2, y este hecho provocó el surgimiento de la pandemia de COVID-19, que puso a prueba la capacidad humana de producir vacunas, al tiempo que puso en evidencia la escasa comprensión de tales métodos por parte de algunos individuos los grupos de diferentes sociedades civiles. Desde entonces, la retórica antivacunas ha ido ganando terreno, guiando el debate mediático e impactando negativamente en la adherencia a la vacunación en diferentes etapas de la vida, con énfasis en los niños, quienes están subordinados a los familiares en la recepción de las vacunas. Se concluye que la historia de la vacunación es un tema complejo debido a su contexto histórico de surgimiento y procesos histórico-científicos, dificultando muchas veces la comprensión del tema, equipando a grupos que se oponen a las prácticas de vacunación.

Palabras clave: Inmunología; Educación; Salud; COVID-19; Reticencia a la vacunación.

1. Introdução

Desde a última década a imunização tem ganhado cada vez mais espaço na medicina moderna como uma forma de erradicação das doenças em todo mundo, sendo cada vez mais evidente seu papel na promoção da saúde. Registros dessa prática datam do início do século XVII, quando as altas taxas de transmissão e mortalidade da varíola eram combatidas por uma suposta prática milenar chinesa chamada “variolação”, que consistia na introdução do líquido da crosta de feridas de pacientes infectados na pele de indivíduos sadios (Feijó & Safadi, 2006).

Em 1798, Edward Jenner demonstrou em sua publicação “*Variolae Vaccinae*”, que camponeses portadores de uma condição benigna conhecida como *vaccinia*, transmitida por vacas infectadas por varíola bovina (*cowpox*), apresentavam resistência imunológica contra a varíola que assolava a região. A partir dessa constatação, ocorreu seu ensaio clínico de introdução da varíola bovina (*cowpox*) em um garoto de oito anos, a fim de imunizá-lo contra a varíola comum. Embora tal experimento tenha comprovado sua hipótese e contribuído significativamente para a sociedade científica, sua publicação não contemplava o papel do patógeno no processo de contaminação, devido ao pouco entendimento dos microrganismos naquela época (Lago, 2018).

As relações entre os patógenos e as doenças só foram respondidas por meio do estabelecimento da microbiologia no século XIX, por Louis Pasteur e Robert Koch, sendo esse o momento de ascensão da produção em massa de vacinas (Feijó & Safadi, 2006). Louis Pasteur desmistificou, através do teste de hipóteses, o mito da geração espontânea, o que permitiu uma melhor compreensão dos processos de contaminação. Assim, Pasteur e seus colaboradores formularam a ideia de atenuação e suas aplicações, produzindo pela primeira vez as vacinas contra a cólera aviária e a doença da raiva (Morel, 2021).

Desde então, diversas pesquisas em torno das formas de imunização foram concebidas e aprimoradas, como a adoção do cultivo celular *in vitro*, descoberto por Enders, Weller e Robbins, que permitiu o isolamento viral e possibilitou a redução da contaminação e o melhor controle na seleção de mutações desejáveis (Fox *et al.*, 1957). Outra descoberta expressiva da época foi feita por Ernest William Goodpasture e seus colaboradores, sobre a técnica de preparação e inoculação em ovos férteis, possibilitando a produção vacinal em ovos fecundados de galinhas, sendo que tal fato impulsionou a produção em larga escala de imunizantes na época (Goodpasture *et al.*, 1931).

Atualmente diversos métodos de imunização foram criados para estimular a produção de antígenos capazes de responderem a diferentes mecanismos de infecção, dando origem às vacinas de vírus e bactérias inativadas ou atenuadas; vacinas de subunidades contra toxoides, conjugadas, vetoriais recombinantes; e vacinas de DNA e RNA. Além disso, devido à elevada demanda e exigência na confecção de vacinas para grupos alérgicos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o desenvolvimento de métodos alternativos de produção vacinal, sendo o uso de células animais, como substituto do ovo de galinha, uma das frentes de pesquisas mais atuais (Manini *et al.*, 2017).

No Brasil, a introdução do método de imunização ocorreu em 1804 pelo Marquês de Barbacena, e desde o seu início houve resistência da população frente às campanhas de vacinação (Succi, 2018). Essa resistência junto às inadequadas condições

de saneamento básico do Brasil culminou, em 1904, em uma devastadora epidemia de varíola, que resultou em um dos episódios mais emblemáticos de nossa história, a “Revolta da Vacina” (Pôrto & Ponte, 2003). Assim, ocorreu a relação entre a vacinação e a sociedade brasileira ao longo de todo século XX, de forma desconfiada e hostil devido à forte repressão governamental e as campanhas evasivas de vacinação compulsória, que gradualmente se tornaram menos forçadas devido à compreensão da sociedade em relação aos benefícios de uma ampla imunização, causadora da erradicação da poliomielite e da varíola no território brasileiro (Galhardi *et al.*, 2020).

Em 1973, no intuito de erradicação e controle de doenças imunopreveníveis, implementou-se o Programa Nacional de Imunização (PNI), órgão responsável por coordenar as atividades de vacinação no território nacional. Embora tenha sido um sucesso a implementação em todo país (Brasil, 2013, Brasil, 2014; Brasil, 2016), seus Índices de Cobertura Vacinal (ICV) diminuíram progressivamente desde o ano de 2016, uma situação também observada em outros países no mesmo período (Ferreira *et al.*, 2018).

Recentemente o mundo passou pela pandemia da COVID-19, a maior pandemia dos últimos 100 anos, e tal fato revisitou uma forte narrativa revisionista em relação a todos os séculos de avanços científicos na área da vacinação (Galhardi *et al.*, 2022). A COVID-19 é uma síndrome respiratória aguda grave, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, descoberta no final de 2019 durante uma epidemia de pneumonia em Wuhan, China (Zhu *et al.*, 2020). O grupo do coronavírus é composto por vírus de RNA descritos pela primeira vez em 1966, tendo recebido esse nome devido ao seu formato que se assemelhava a coroa solar (Tyrrell & Bynoe, 1966). Sua infecção promove sintomas como tosse, falta de ar e febre, além de apresentar alta capacidade deletéria ao sistema respiratório de pacientes sintomáticos, provocando a descamação de pneumócitos, inflamação intersticial, dentre outras complicações pulmonares (Xu *et al.*, 2020). Sua principal forma de transmissão é por gotículas respiratórias e o contato direto, e diferentemente das demais síndromes respiratórias, os pacientes assintomáticos, que compõem a maioria dos infectados, apresentam capacidade de contágio semelhante aos pacientes sintomáticos, fato que explica o elevado grau de contágio do SARS-CoV-2 (Zou *et al.*, 2020).

Segundo a OMS, foram mais de 6 milhões de óbitos causados pela COVID-19, com cerca de 766 milhões de casos confirmados desde 2019 (Agência Lusa, 2023). Embora estudos indicassem sua provável origem a partir de uma zoonose, especulou-se a possibilidade de o vírus ser uma manipulação laboratorial (Andersen *et al.*, 2020), o que rendeu bastante material aos movimentos antivacina em plena crise sanitária global. Sendo assim, tais grupos têm se articulado e disseminado em larga escala de discordâncias frente às práticas vacinais, estimulando a hesitação vacinal em todo mundo (Lago, 2018). Embora esses grupos não representem a maioria da sociedade, a importância da vacinação vai além da proteção individual, buscando controlar as doenças infectocontagiosas, proteger grupos de risco e reduzir os custos e usos de medicamentos e tratamentos (Araújo; Souza; Pinho, 2019). Segundo Galhardi *et al.* (2022), a onda de informações negativas sobre as vacinas dos últimos anos tem um papel fundamental na dissuasão das massas, que devido ao seu caráter conspiratório e fantasioso, geraram um maior engajamento e se projetaram nas mídias sociais.

Mediante tais dados apresentados, objetivou-se com esse estudo descrever sobre a história da vacinação, sua origem, tipos de imunização e pandemias mundiais, com destaque para a COVID-19, como forma de reunir informações para a montagem de um livro ilustrado.

2. Metodologia

Foi elaborada uma revisão narrativa com materiais obtidos do *Google Acadêmico*, *Science Direct*, *PubMed* e *Scielo*. Os descritores foram utilizados mediante os operadores “and” e “or” no idioma inglês: “*vaccine, vaccination, history of vaccination, variolation, Types of vaccine, Edward Jenner, Louis Pasteur, COVID-19, Vaccine hesitancy, Pandemics*”. Também foram utilizados os mesmos descritores em português, espanhol e francês.

Este estudo é uma revisão narrativa (Rother, 2007), na qual utilizou-se as seguintes etapas:

- 1ª etapa: determinação do tema da pesquisa (Histórico da vacinação).
- 2ª etapa: definição dos descritores.
- 3ª etapa: obtenção dos artigos e materiais descritos em livros e sites sobre o tema.
- 4ª etapa: criação dos critérios de elegibilidade. Houve a comparação dos títulos dos artigos selecionados para excluir aqueles que apresentavam publicação duplicada nas bases consultadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, seus títulos e resumos foram lidos para a identificação de sua elegibilidade, sendo que em seus títulos deveriam possuir pelo menos uma das palavras-chave utilizadas nas buscas ou abordar assuntos de interesse nesta pesquisa.
- 5ª etapa: análise e inclusão dos estudos. Ocorreu a seleção dos materiais com a leitura na íntegra de todos os artigos e demais materiais selecionados e exclusão daqueles que não apresentaram informações relevantes ao estudo.
- 6ª etapa: inclusão e leitura detalhada das referências que abordaram diretamente o tema.
- 7ª etapa: redação do artigo científico.

3. Resultados e Discussão

3.1 Origem da vacina

Embora a história da vacinação, do ponto de vista científico, tenha como marco inicial os experimentos clínicos empreendidos por Edward Jenner sobre a varíola bovina em 1796, as primeiras tentativas de imunização induzida envolvendo os vírus precedem essa data. Registros antigos apontam práticas semelhantes adotadas por diversos povos no combate às epidemias de varíola que assolavam o mundo (Fenner *et al.*, 1988).

A varíola, provocada pelo vírus *Orthopoxvirus variolae*, foi a principal doença infectocontagiosa responsável pelas crises epidemiológicas que aconteceram na história da humanidade (Gullot & Serpa, 2020). Sua evidência mais antiga é o faraó egípcio Ramsés IV, falecido no ano de 1.157 a.C., o primeiro paciente “conhecido” que morreu pela enfermidade que já assolava a China, o Egito e a Índia muito antes de chegar ao ocidente em meados do século VI (Ruhrah, 1925; Huth, 2006).

Acredita-se que a varíola chegou pela Ásia Central através da rota da seda, utilizada entre os séculos II a XVI, e ao longo de sua trajetória percorreu reinos e impérios apresentando altas taxas de letalidade a depender das cepas disseminadas em cada região. No entanto, devido à falta de conhecimento sobre microbiologia e fisiopatologia daquele período, pouco pode ser feito em relação à prevenção e ao combate à doença (Bailey, 1997).

Ao longo do século XVIII, o Reino Unido apresentou um expressivo número de vítimas nas ilhas Britânicas e Irlandesas, onde a virose representou cerca de 20% dos casos de mortes (Huth, 2006). Naquela época havia um equivocado entendimento que a doença era fruto de mudanças atmosféricas sazonais, segundo a teoria do miasma, onde protocolos terapêuticos ineficazes no combate à doença foram elaborados. As recomendações que buscavam minimizar os sintomas da doença submetiam os pacientes ao uso de camisolas em longas exposições a correntes de ar em quarto ensolarados, além da ingestão de chás, inalação de ervas refrescantes e sessões de sangria mediante cortes ou aplicação de sanguessugas (Neufeld, 2021).

Embora o Ocidente buscasse formas de profilaxia em meio à crise sanitária, as respostas já haviam sido encontradas no Oriente. Conhecida como precursora da vacina, a variolação tem como evidência mais antiga os textos sânscritos do livro ayurvédico *Sact'eya Grantham* do ano de 1.000 a.C., revelados pelo cirurgião Irlandês Zephaniah Holwell em 1776, que demonstrou o caráter religioso da prática adotada pelos povos Indianos (Holwell, 1767).

Os primeiros registros oficiais do uso da variolação como uma prática imunizante datam do século VI, em documentos Chineses e Indianos (Fenner *et al.*, 1988), e provavelmente foram elaborados a partir da observação de pesquisadores ao notarem resistência à reinfeção por indivíduos sobreviventes da varíola.

Apesar de apresentar variação, o método basicamente consistia na maceração de pústulas e cascas secas misturadas com dois grãos da planta desespero (*Uvularia grandiflora* Sm.) que eram soprados por meio de um cano de bambu nas narinas dos pacientes, sendo na narina esquerda das meninas e a direta nos meninos. A prática, supostamente ensinada por monges Tibetanos, logo se espalhou por toda Índia, e teve como objetivo prevenir a contaminação e estimular a resistência da população, o que possivelmente explica a ausência de casos severos da doença na Índia (Fenner *et al.*, 1988).

Outro registro sobre a história da variação foi feito em 1831 pelo explorador Inglês Nathaniel Pearce, apontando a existência de práticas tradicionais no combate a varíola pelos povos Africanos Amhara e Tigraym, denotando um conhecimento de tal método (Neufeld, 2021). No entanto, acredita-se que a variação só tenha chegado no ocidente através da cultura Muçulmana, com forte influência Otomana (Fenner *et al.*, 1988).

Evidências sugerem que o hábito de variolar disseminou-se na sociedade Turca por meio de mulheres Circassianas, oriundas no Norte do Cáucaso, que compunham o harém de sultões em Istambul no século XVII. A inserção de partes de pústulas da varíola em pequenas escarificações na pele até alcançar uma veia superficial era adotada pelas Concubinas para imunização de seus filhos, método que aos poucos foi assimilado pela sociedade local (Bazin, 2011).

Embora a introdução da variação no Ocidente tenha ocorrido pela primeira vez ainda em 1714, através do livro intitulado *An Account, or History, of the Procuring the Small Pox by Incision, or Inoculation; As It Has for Some Time Been Practised at Constantinople* (Um relato ou história da aquisição da varíola por incisão; como se pratica em Constantinopla faz algum tempo), de Emmanuel Timoni (1669-1720), demorou alguns anos para que a prática ganhasse notoriedade na corte Inglesa (Timonius, 1714). A principal responsável pela difusão do método imunizante foi Lady Mary Wortley Montagu (1689-1742), esposa do embaixador Inglês do Império Otomano, que através da sua proximidade com a comunidade Turca, e por ter sofrido da varíola comum em sua juventude decidiu imunizar seus filhos e regressar à Inglaterra (Grundy, 2000). Em 1721, a aristocrata convenceu a nobreza do seu país sobre a variação após comprovar sua eficácia em prisioneiros (Bazin, 2011).

Os anos que se seguiram foram de relativa lentidão e resistência a variação, devido ao dogmatismo religioso e a falta de compreensão científica, embora registros indicam a presença da prática em colônias Portuguesas, principalmente associadas ao comércio de escravizados e missões Jesuítas empregadas em 1728 (Silva, 2015).

Diferentemente do método de insuflação adotado no Oriente, na Europa popularizou-se o método de inoculação com preferência pelo material fresco (Fenner *et al.*, 1988). Os métodos mais comuns realizados eram o esfregaço do material contaminante, retidos de pústulas maduras de infectados, em arranhões entre o polegar e o indicador e a inoculação epidérmica deste material via lancetas (Neufeld, 2021).

Nesse contexto surgiu, em meio a comunidade médica da época, a necessidade de padronização do método imunizante para reduzir a disseminação artificial da doença causada por práticas antissépticas de inoculação. Em 1730, Robert Sutton (1708-1778) foi o principal responsável pelo aperfeiçoamento do método, recomendando a inoculação em pequenos cortes superficiais na pele (Zwanenberg, 1978). No entanto, logo percebeu-se que o sucesso do combate à doença não se limitava apenas a inoculação, sendo destacado pela publicação *Inquiry on How to Prevent the Smallpox* (Investigação acerca de como prevenir a varíola), de John Haygarth (1740-1827), o papel crucial da higiene e da quarentena no combate a disseminação da doença (Haygarth, 1784).

Embora os avanços na área de inoculação fossem significantes, apontando redução de mortalidade em pacientes variolosos em comparação aos infectados de forma natural, anti-inoculistas ainda condenavam os métodos questionando a ineficiência na proteção, devido à reincidência em pacientes já variolados e as altas taxas de contágio em cidades que adotaram a variação como medida preventiva (Huth, 2006). No entanto, as ideias negacionistas perderam forças, conforme o método profilático reduzia os surtos da praga.

Além disso, a crescente sensação de controle da doença ao longo dos anos que se sucederam provocou o estabelecimento da prática em todo território britânico, que aos poucos se tornou o principal fornecedor para toda a Europa (Klebs & Switzerland, 1913). E foi neste cenário que, no final do século XVIII, surgiram as ideias de Edward Jenner sobre a imunização.

3.2 O pai da vacina

Edward Jenner, nascido em 17 de maio de 1749 na cidade de Berkeley, condado Inglês de Gloucester, foi um entusiasta das ciências naturais durante sua juventude. Filho de Stephen Jenner (1702-1754) e Sarah Jenner (1709-1754), Edward se tornou órfão aos 5 anos, e foi criado por familiares. Em sua trajetória, se interessou pela pesquisa de fósseis, e estudou idiomas durante o colégio. No entanto, motivado por questões financeiras, não foi capaz de ingressar no Curso de Medicina na Universidade de Oxford, e tal fato o fez seguir rumo ao estágio prático na área de medicina familiar, sob a orientação de John Ludlow, em 1763. No ano de 1770, sob a indicação de seu mentor, Jenner ingressou no Hospital Sant George em Londres, onde foi orientado por John Hunter, um aclamado cirurgião Escocês (Neufeld, 2021).

Embora tenha tido êxito na sua carreira em Londres, Edward Jenner retornou a Berkeley nos anos seguintes, onde exerceu o atendimento clínico junto ao seu irmão. Foi nesse período que mais se dedicou aos estudos, e teve contribuições científicas nas diversas áreas do conhecimento, como o desenvolvimento de medicamentos eméticos e antipirético, a descoberta da relação entre a anatomia do coração e as doenças cardíacas e os benefícios do esterco animal na agricultura (Neufeld, 2021). Em 1789 publicou seus estudos em ornitologia, descrevendo o comportamento peculiar de nidificação do pássaro cuco, que lhe garantiu lugar como membro titular da *Royal Society* (Baxby, 1999).

O feito mais notável de Jenner foi a descoberta da vacina, embora seus estudos não tenham recebido a devida atenção pela *Royal Society* que ignorou seus manuscritos sob a justificativa de ser uma hipótese com poucas evidências. Apesar disso, o mérito atribuído a ele se deve ao fato de ter sido o primeiro pesquisador a testar de forma metódica e publicar seus estudos. Na época, suas ideias também sofreram muita resistência por algumas parcelas da sociedade, sendo possível encontrar registros de panfletos caricaturizando pessoas vacinadas com rostos animais de bovinos. Dentro da própria comunidade médica havia relutância, e autores como Dr. Rowley denunciavam o método profilático de Jenner como possível causador da propagação de “doenças bestiais” (Burroughs Wellcome & Company). No entanto, as primeiras ideias sobre o uso da inoculação da varíola bovina como forma de imunizante não são atribuídas a ele.

Em 1774, antes de Jenner iniciar seus experimentos, o Inglês Benjamin Jesty (1736-1816) realizou a inoculação da variante bovina em sua família para protegê-los de um surto local da doença. Sua ideia partiu de um senso comum daquele período que os ordenhadores de vaca de leite não contraíam a varíola humana. No entanto, embora tenha tido êxito, sua prática foi amplamente criticada em sua comunidade, sob a acusação de profanação por aplicar um material “bestial” em sua própria família (Pead, 2006).

Diferentemente da varíola comum, causadora de febre, mal-estar, náuseas, cefaleia, dores musculares, delírio e lesões cutâneas nos membros e na face, a varíola bovina era conhecida por seus sintomas mais brandos e lesões leves nos membros superiores das pessoas que ordenhavam os animais doentes. Durante seus estudos, Jenner atribuiu ao “veneno mórbido” a causa do contágio, teoria postulada pelo seu orientador John Hunter (1728-1793), onde correlacionou o contato do líquido inflamatório da pústula de varíola com a transmissão de doenças sem associar a causa a algum microrganismo específico (Hunter, 1786).

Em 1796, após ser procurado para tratar da paciente Sarah Nelmes, que havia se contaminado de varíola bovina através de sua vaca chamada “Blossom”, Jenner iniciou um experimento onde coletou pústulas dos braços da camponesa e inoculou o material contaminante em um menino de oito anos chamado James Phillip, o que resultou em duas semanas de desconforto, febre, náusea e demais sintomas brandos da varíola. No dia 01 de julho do mesmo ano, Jenner pôs sua hipótese à prova, inoculando a varíola humana no garoto que apresentou uma sintomatologia esperada de resistência ao vírus (Baxby, 1999).

Em seu livro intitulado *An Inquiry into Causes and Effects of Variolae Vaccinae* (Investigação das causas e dos efeitos da vacina da varíola), de 1798, descreveu outros 23 experimentos de inoculação da varíola bovina que realizou, onde comprovou a segurança do procedimento, além de cunhar o termo vacina, do latim “*vacca*”, para denominar o processo imunizante. Ao longo de sua obra, além de levantar pontos pertinentes sobre a origem da varíola e a capacidade interespecífica de propagação da virose, Jenner descobriu a capacidade de inoculação da varíola bovina de braço em braço após o primeiro contágio oriundo do material animal, facilitando a difusão do método (Riedel, 2005).

Seu trabalho fomentou uma série de debates que gradualmente provocaram a substituição da antiga forma profilática de proteção antivariólica por métodos Jennerianos de imunização, substituição amplamente apoiada pela comunidade médica e cirurgiã do século XVIII (Waterhouse, 1802). Assim, seus esforços lhe concederam premiações em dinheiro pelo parlamento Britânico nos anos de 1802 e 1807 (Pead, 2003).

3.3 Avanços e tecnologias das vacinas

Durante os anos seguintes, diversos estudiosos se propuseram a debater a causa imunizante da vacina. Autores como Antoine Béchamp (1816-1908), Henri Toussaint (1847-1890), Victor Feltz (1835-1893), Pierre-Henri Duboué (1834-1889) e Victor Galtier (1846-1908) contribuíram significativamente na formulação teórica da vacina que, quase um século após a descoberta de Edward Jenner, se estruturou como uma área do conhecimento encabeçada por Louis Pasteur (Cavaillon & Legout, 2022).

Pasteur foi um notório cientista crítico da teoria da geração espontânea, e juntamente com outros pesquisadores da época, como Theodor Schwann e Friedrich Kützing, se dedicou a hipótese de organismos microscópicos responsáveis pelo processo da fermentação. Em 1857 publicou trabalhos que fundamentaram a “Teoria dos Germes”, atribuindo aos microrganismos a causa das doenças, o que desencadeou uma caça aos patógenos responsáveis pela maioria das doenças infecciosas (Pasteur, 1860).

A aproximação de Pasteur com a imunologia ocorreu em meados de 1878, durante um surto de cólera aviária que matou milhares de frangos de granja na Alsácia, no leste da França. Nessa ocasião, sob orientação da *Académie des Sciences*, conduziu uma investigação que culminou na publicação intitulada *Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules* (Sobre as doenças virulentas, em particular, a doença comumente chamada de cólera aviária), onde propôs que a proliferação da bactéria *Pasteurella multocida* era a principal responsável pela crise de morte aviária no país (Pasteur, 1880a).

Durante suas investigações cunhou o conceito de virulência para se referir a capacidade de multiplicação e proliferação de vírus e bactérias, e em 1880 notou a diminuição da virulência em culturas bacterianas envelhecidas de *Pasteurella multocida*. Buscando entender o fenômeno, inoculou uma porção em frangos saudáveis, que não adoeceram e tornaram-se imunes à cólera aviária selvagem (Pasteur, 1880b).

Ao formular a hipótese de enfraquecimento da capacidade infecciosa, ele foi o responsável pela descoberta de uma das técnicas mais utilizadas na criação de vacina, a atenuação. Pasteur descreveu a técnica como “um método de torná-los progressivamente menos virulentos, transformando em uma forma benigna capaz de proteger contra as doenças letais”, e em seu segundo artigo sobre cólera aviária, intitulado *De l'atténuation du virus du choléra des poules* (Sobre atenuação do vírus da cólera aviária), apresentou o método desenvolvido para a atenuação de patógenos, onde bastava obter o vírus de frangos mortos pela forma crônica da doença e posteriormente cultivá-lo de forma seriada em caldo de carne (Pasteur, 1880b).

Na técnica de atenuação observou que quanto mais velho era o vírus, menor era sua virulência, além de notar que as formas de atenuação variavam conforme a virulência do agente, sendo possível alterar sua capacidade de contágio através do cultivo em diferentes condições ambientais, como a presença de oxigênio e mudanças de temperatura (Pasteur, 1880b).

Em 1881, sob a influência dos estudos sobre bacilos de Robert Koch (1843-1910), Louis Pasteur elaborou a vacina contra a antraz, uma doença que acomete animais de pastoreio, utilizando a técnica de atenuação através da exposição da cultura de bacilos ao cromato de potássio (K₂CrO). No mesmo ano, Louis Pasteur realizou, em *Pouilly-le-Fort*, na França, a vacinação de animais em demonstração pública, expondo grupos de bovinos e caprinos vacinados e não vacinados à doença contagiosa. Esse episódio contou com a presença da imprensa Francesa, e gerou enorme comoção popular devido ao seu sucesso na imunização de cabras, ovelhas e vacas (Löwy & Bynum, 2022).

Acredita-se que a elaboração da vacina antirrábica tenha sido o trabalho mais influente e, ao mesmo tempo, o mais controverso de sua carreira. Após conseguirem reduzir a virulência do vírus da raiva através do subcultivo em coelhos e macacos (Geison, 1990), foi realizado um ato experimental comprobatório que demonstrou a eficácia da vacinação contra a hidrofobia em cães. Apesar disso, seu método ainda necessitava de evidências sobre sua efetividade. No entanto, convicto de sua eficiência, Louis Pasteur iniciou testes vacinais em humanos, tendo como seu caso mais famoso o teste vacinal em uma criança de nove anos chamada Joseph Meister (1876-1940), que havia sido mordida por um cão em 1885 (Pearce, 2002).

Nos séculos seguintes, diversos trabalhos influenciados por sua obra contribuíram para o entendimento dos mecanismos de resposta imunológica dos microrganismos que foram fundamentais para o desenvolvimento dos diferentes tipos de vacina. Posteriormente aos avanços de Pasteur, de forma simultânea, pesquisas relacionadas à aplicação de antígenos mortos ocorreram nos Estados Unidos da América, Alemanha e França, o que resultou em uma grande competição no meio acadêmico no desenvolvimento das vacinas inativadas (Salmon & Smith, 1886; Roux & Chamberland, 1887). Esse tipo de vacina, diferentemente da vacina por atenuação, é produzido a partir de tratamentos que garantem a persistência da imunogenicidade de agentes patológicos mortos de forma controlada.

Desde o início da história da bacteriologia, estudos morfológicos e químicos mostraram que alguns agentes patogênicos apresentavam cápsulas polissacarídicas no seu entorno, o que possibilitou a utilização de polissacarídeos como sinalizadores para o sistema imunológico (Gotschlich; Liu; Artenstein, 1969). No entanto, devido à ineficácia da imunidade humoral no reconhecimento de polissacarídeos em alguns grupos de risco, como gestantes e imunodeprimidos, foi incorporado às cadeias de polissacarídeos algumas proteínas capazes de potencializar a resposta imunológica e garantir a memória imune, dando origem a vacina conjugada (Avery & Goebel, 1929).

No início do século XX, os virologistas desenvolveram a tecnologia da cultura celular *in vitro*, onde demonstraram a possibilidade de cultivo de vírus em meio celular controlado sem a necessidade de um hospedeiro humano ou animal (Zetterström & Lagercrantz, 2006). O avanço do cultivo em meio estéril garantiu o melhor controle de mutantes desejáveis, além de facilitar o processo atenuante devido à maleabilidade da temperatura, o que possibilitou a criação da vacina da rubéola (Plotkin *et al.*, 1969).

As vacinas toxoides surgiram a partir da descoberta de que algumas doenças eram causadas não pelos microrganismos, mas pelas toxinas liberadas por eles. Assim, trabalhos realizados nesta área foram capazes de comprovar a possibilidade de inativação das toxinas mantendo a imunogenicidade, possibilitando a criação de anticorpos capazes de combater a infecção. Em 1923, através do uso da formalina, cientistas conseguiram diminuir a toxicidade da difteria, uma doença bacteriana aguda conhecida como crupe (Glenny & Hopkins, 1923).

Nos anos seguintes, o aprimoramento da técnica de inativação química proporcionou a criação da vacina contra a influenza (Francis & Magil, 1936), além de influenciar no desenvolvimento das vacinas contra a hepatite A por Provost *et al.* (1986), e poliomielite desenvolvida por Salk *et al.* (1954). Simultaneamente, Albert Sabin e Hilary Koprowski desenvolveram a vacinação via oral, essencial para o combate à pólio em todo o mundo (Watts, 2013).

O século XX foi marcado pela descoberta da técnica de rearranjo que possibilitou a criação de vacinas capazes de imunizar contra doenças com alto grau de mutagenicidade. O cultivo de vírus de diferentes estirpes em um mesmo meio de

cultura garantiu a troca de material genético entre ambos. O rearranjo permitiu a criação de vacinas de influenza viva e inativada (Francis; Salk; Brace, 1946; Maassab & DeBorde, 1985) assim como segmentos de RNA possibilitaram a criação de vacinas mais eficientes contra o rotavírus (Kapikian *et al.*, 1989; Clark *et al.*, 2006).

Segundo Josefsberg e Buckland (2012), as vacinas divergem entre vacinas virais e bacterianas, podendo conter microrganismos inteiros, subunidades, vetores recombinantes, peptídeos sintéticos ou DNA, sendo o modo de produção das bacterianas o processo fermentativo, enquanto das virais exigem o uso de células hospedeiras para multiplicação do antígeno. Atualmente a forma mais empregada para a produção do segundo caso é o método de Engenharia de Bioprocessos utilizando ovos embrionados para a multiplicação de vírus, uma técnica que possibilita a produção em larga escala (Bousada & Pereira, 2017).

Ao longo dos últimos séculos muitas outras vacinas foram desenvolvidas, e no Brasil são distribuídos 19 diferentes tipos, através do Plano Nacional de Imunização (PNI), garantindo o combate contra mais de 20 doenças imunopreveníveis (Brasil, 2014; Silva & Santos, 2022). No entanto, é importante salientar que, assim como em todos os períodos históricos citados anteriormente, os movimentos contrários às práticas vacinais persistem até os dias atuais.

3.4 COVID-19 e a hesitação vacinal

O coronavírus é um grupo de vírus pertencente à família Coronaviridae, conhecido pela comunidade científica há mais de meio século. Esse grupo é composto por sete espécies de vírus causadores de infecções em humanos, dentre eles três de alto risco, conhecidos como SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV. A descrição taxonômica deste grupo, caracterizado como vírus de RNA, ocorreu pela primeira vez em 1965, tendo recebido esse nome devido ao seu formato que se assemelhava a coroa solar (Lima, 2020).

Ao longo do século XXI, os coronavírus foram causadores de surtos epidemiológicos em diferentes partes do mundo. Em 2002 ocorreram os primeiros casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave, onde as cidades Chinesas foram tomadas por uma epidemia de SARS-CoV, causando infecções em morcegos e humanos (Song *et al.*, 2005). Em 2012, as cepas de MERS-CoV, causadores da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, infectou humanos, morcegos e camelos (Corman *et al.*, 2014). A pandemia de SARS-CoV-2 ocorreu ainda na mesma década, tendo como origem a cidade Chinesa de Wuhan em 2019 (Cruz; Lima; Pereira, 2021).

No dia 11 de março de 2020 foi decretada a pandemia da COVID-19 pela OMS, e logo o mundo em crise sanitária adotou medidas para acelerar o processo de criação de vacinas e métodos diagnósticos (Oliveira *et al.*, 2021). A infecção da COVID-19 promove sintomas como tosse, falta de ar e febre, além de apresentar alta capacidade deletéria ao sistema respiratório de pacientes sintomáticos, provocando a descamação de pneumócitos e a inflamação intersticial (Xu *et al.*, 2020).

Sua principal forma de transmissão é por gotículas respiratórias, e diferentemente das demais síndromes respiratórias, os pacientes assintomáticos, que compõem a maioria dos infectados, apresentam altas taxas de transmissão (Zou *et al.*, 2020). Segundo a OMS, foram mais de 6 milhões de óbitos causados pela COVID-19, com cerca de 766 milhões de casos confirmados desde seu início (Agência Lusa, 2023).

Devido a isso, diferentes medidas preventivas foram recomendadas pela OMS no intuito de conter a disseminação e combater a pandemia. Nesse contexto, estudos apontaram que as máscaras faciais promoviam a interrupção da dispersão das partículas expelidas pela tosse e o espirro das pessoas infectadas, sendo logo adotadas como medidas profiláticas por todo mundo (Sande; Teunis; Sabel, 2008). A higienização das mãos com água e sabão, o uso de álcool em gel, além da precaução do toque aos olhos, nariz e boca e etiquetas respiratórias ao tossir e espirrar, como o uso o cotovelo flexionado e lenço de papel para garantir a redução de gotículas dispersas no ar, foram outras medidas indicadas durante a pandemia (Organization, 2020). Outra medida adotada por alguns países foi a política de distanciamento social, o que contribuiu na diminuição da dispersão do

patógeno, embora tenha colaborado para a diminuição das taxas de vacinação infantil em alguns países, devido à hesitação dos pais em exporem seus filhos ao contágio da COVID-19 (Bramer *et al.*, 2020).

O sequenciamento do genoma do SARS-CoV-2 ocorreu em tempo recorde graças à colaboração coletiva, o que possibilitou um rápido desenvolvimento das vacinas (Oliveira *et al.*, 2021). No entanto, o desenvolvimento, produção em larga escala e a logística de distribuição em um contexto de crise sanitária global foi um imenso desafio enfrentado (Karpiński *et al.*, 2021). Para a concepção da vacina foram adotadas diferentes estratégias que tiveram como resultado vacinas inativadas, vacinas atenuadas, vacinas de subunidades e vacinas de partículas semelhantes ao vírus (Silva & Almeida, 2021).

A maioria das vacinas desenvolvidas foram por meio da inativação e atenuação, tendo a segunda um maior grau de imunogenicidade, devido à utilização do vírus vivo, expondo assim o paciente a uma relação imunológica mais fidedigna capaz de treinar o sistema imune contra a versão selvagem do vírus (Dai & Gao, 2020).

Embora estudos indiquem a fonte do vírus a partir de uma zoonose, sendo os morcegos e os pangolins os principais vetores suspeitos, ainda não se sabe sua origem, o que acabou gerando especulações populares sobre a possibilidade de o vírus ser uma manipulação laboratorial (Andersen *et al.*, 2020). Assim, a desinformação acerca da vacina, principalmente sobre seus efeitos adversos contribuíram para uma expressiva hesitação vacinal observada nos últimos anos (Succi, 2018).

Como mencionado anteriormente, o fenômeno de recusa vacinal foi observado ao longo de toda a história da vacinação, e apesar de não ter se modificado discursivamente nos últimos dois séculos, sua capacidade de disseminação aumentou (Dubé; Vivion; MacDonald, 2015). Estudos da década passada já demonstravam que as principais causas da hesitação englobam dúvidas relacionadas a sua eficácia, questionamentos sobre os interesses comerciais da indústria farmacêutica e medo dos efeitos colaterais contra o sistema autoimune (Larson *et al.*, 2014). Sugere-se que tal fenômeno possa estar relacionado com o declínio da frequência das doenças na sociedade, suprimidas pelas próprias campanhas vacinais, causando uma sensação paradoxal onde a sociedade passa a notar mais os efeitos adversos da vacina que a própria doença combatida (Dubé *et al.*, 2015).

Em 05 de maio de 2023 a OMS decretou o fim da pandemia de COVID-19, com o resultado de aproximadamente 13,5 bilhões de doses de vacinas aplicadas, até novembro de 2023, (World Health Organization - WHO, 2023), o que demonstra uma vitória contra as propagandas negacionistas, embora durante os momentos mais críticos da pandemia ocorreu a disseminação destes conteúdos, principalmente pela internet que impactaram diretamente na adesão vacinal (Anjos *et al.*, 2021).

4. Considerações Finais

A história da vacinação é uma temática complexa por apresentar uma construção longa e gradual de muitos séculos, tendo a vacina como resultado final de uma série de contribuições culturais e científicas ao longo da história da humanidade. Antes mesmo da vacinologia surgir, diferentes ideias se contrapuseram na tentativa de desvendar um fenômeno que culturalmente se iniciou nas tradições de povos do extremo Oriente, conhecido como a prática da variolação.

Embora naquela época não houvesse um entendimento concreto sobre os mecanismos imunológicos dos microrganismos e a resposta imune conferida pela variolação, a prática se disseminou nos povos Árabes devido a sua eficiência, embora reduzida, de combater a varíola que assolou diversas civilizações antigas. Assim, a forte influência Otomana sobre o Ocidente culminou na chegada do método imunizante que, aos poucos, foi incorporado e analisado sob a concepção científica que já se expressava na Europa do século XVIII. A partir disso, diferentes autores influenciados pela prática da variolação contribuíram para a consolidação da vacinologia, sendo Edward Jenner o mais notório nome devido ao pioneirismo, e Louis Pasteur, pela popularização do método vacinal.

A partir da consagração da descoberta da vacina, esta passou por diversos processos históricos, como o avanço das tecnologias e descobertas científicas, e atualmente se tornaram o método imunizante mais eficaz na erradicação de doenças imunopreveníveis do mundo. No entanto, embora o êxito do método no combate às doenças, a hesitação vacinal perdura até os

dias atuais de forma crescente nas sociedades em todo mundo, e tal agravamento pode ser explicado pela desinformação e disseminação de notícias falsas propagadas pelas mídias sociais.

Esta revisão narrativa da história da vacinação serviu de embasamento para a confecção de um material paradidático infantil intitulado “Vacinarte: A história da vacina em tons de aquarela” (ISBN: 978-65-5668-155-9), que terá como função difundir para o público infantil (cinco a nove anos) os conhecimentos relacionados a história da vacina e seus benefícios levantados nesta pesquisa. Espera-se elaborar outros artigos sobre a temática da vacina, bem como novos livros para diversos públicos que possam compor a coleção Vacinarte.

Referências

- Agência Lusa. (2023). Covid-19 provocou cerca de 337 milhões de anos de vida perdidos, segundo a OMS. <https://cnnportugal.iol.pt/pandemia/oms/covid-19-provocou-cerca-de-337-milhoes-de-anos-de-vida-perdidos-segundo-a-oms/20230519/646736bad34ea91b0aacaaa9>.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26, 450-452. 10.1038/s41591-020-0820-9.
- Anjos, A. S. M., Casam, P. C., & Maia, J. S. (2021). As *fake news* e seus impactos na saúde da sociedade. *Revista Pubsáude*, 5, 1-7. <https://dx.doi.org/10.31533/pubsau5.a141>.
- Araújo, T. M., Souza, F. O., & Pinho, P. S. (2019). Vacinação e fatores associados entre trabalhadores da saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 35, e00169618. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00169618>.
- Avery, O. T., & Goebel, W. F. (1929). Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins. *Journal of Experimental Medicine*, 50, 533-550.
- Bailey, I. (1997). Edward Jenner, benefactor to mankind. *Proceedings of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 27, 5-15.
- Baxby, D. (1999). Edward Jenner's inquiry; a bicentenary analysis. *Vaccine*, 17, 301-307. 10.1016/s0264-410x(98)00207-2.
- Bazin, H. (2011). *Vaccination: A History from Lady Montagu to Genetic Engineering*. London: John Libbey Eurotext. https://books.google.com.br/books?id=IC8QBAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
- Bousada, G. M., & Pereira, E. L. (2017). Produção de vacinas virais parte I: engenharia de bioprocessos. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 15, 309-332. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v15i1.4038>.
- Bramer, C. A., Kimmins, L. M., Swanson, R., Kuo, J., Vranesich, P., Jacques-Carroll, L. A., et al. (2020). Decline in child vaccination coverage during the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69, 630-631. 10.15585/mmwr.mm6920e1.
- Brasil. (2013). Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz. *A importância da vacinação*. [https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/603-a-importancia-da-vacinacao#:~:text=As%20vacinas%20s%C3%A3o%20mais%20%C3%BAteis,da%20poliomielite%20\(paralisia%20infantil\)](https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/603-a-importancia-da-vacinacao#:~:text=As%20vacinas%20s%C3%A3o%20mais%20%C3%BAteis,da%20poliomielite%20(paralisia%20infantil)).
- Brasil. (2016). Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz. *Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso*. <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?showall=1&limitstart#:~:text=Foi%20em%201798%20que%20o,menor%20impacto%20no%20corpo%20humano>.
- Brasil. (2014). Ministério da Saúde. *Calendário Nacional de Vacinação*. Brasília (DF). <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>.
- Brasil. (2014). Ministério da Saúde. *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Brasília 2014. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf.
- Burroughs Wellcome & Company. (1913). *The history of inoculation and vaccination for the prevention and treatment of disease*. <https://archive.org/details/historyofinocula00burr/page/84/mode/2up>.
- Cavaillon, J.-M., & Legout, S. (2022). Louis Pasteur: Between myth and reality. *Biomolecules*, 12, 596. 10.3390/biom12040596.
- Clark, H. F., Offit, P. A., Plotkin, S. A., & Heaton, P. M. (2006). The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) - human rotavirus reassortants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25, 577-583. 10.1097/01.inf.0000220283.58039.b6.
- Corman, V. M., Ithete, N. L., Richards, L. R., Schoeman, M. C., Preiser, W., Drosten, C., et al. (2014). Rooting the phylogenetic tree of middle east respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African Bat. *Journal of Virology*, 88, 11297-11303. 10.1128/JVI.01498-14.
- Cruz, K. A. T., Lima, P. S., & Pereira, A. L. A. (2021). Principais aspectos do novo coronavírus SAR-CoV-2: Uma ampla revisão. *Arquivos do Mudi*, 25, 73-90. 10.4025/ARQMUDI.V25I1.55455.
- Dai, L., & Gao, G. F. (2021). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21, 73-82. 10.1038/s41577-020-00480-0.
- Dubé, E., Vivion, M., & MacDonald, N. E. (2015). Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Review of Vaccines*, 14, 99-117. 10.1586/14760584.2015.964212.

- Feijó, R. B., & Sáfiadi, M. A. P. (2006). Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios. *Jornal de Pediatria*, 82, s1-s3. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000400001>.
- Fenner, F., Henderson, D. A., Arita, I., Jezek, Z., & Ladnyi, I. D. (1988). *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491071/pdf/bullwho00076-0026.pdf>.
- Ferreira, V. L. R., Waldman, E. A., Rodrigues, L. C., Costa, A. A., Inenami, M., & Sato, A. P. S. (2018). Avaliação de coberturas vacinais de crianças em uma cidade de médio porte (Brasil) utilizando registro informatizado de imunização. *Caderno de Saúde Pública*, 34, e00184317. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00184317>.
- Fox, J. P., Koprowski, H., Conwell, D. P., Black, J., & Gelfand, H. M. (1957). Studies of antirabies immunization of man. Observations with HEP Flury and other vaccines, with and without hyperimmune serum, in primary and recall immunizations. *Bulletin of the World Health Organization*, 17, 869-904.
- Francis Jr, T., Salk, J. E., & Brace, W. M. (1946). The protective effect of vaccination against epidemic influenza B. *Journal of the American Medical Association*, 131, 275-278. [10.1001/jama.1946.02870210011003](https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870210011003).
- Francis Jr, T., & Magil, T. P. (1936). Vaccination of human subjects with virus of human influenza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 33, 604-606. <https://doi.org/10.3181/00379727-33-8467P>.
- Galhardi, C. P., Freire, N. P., Fagundes, M. C. M., Minayo, M. C. S., & Cunha, I. C. K. O. (2022). Fake news e hesitação vacinal no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27, 1849-1858, 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-8123202275.24092021>.
- Galhardi, C. P., Freire, N. P., Minayo, M. C. S., & Fagundes, M. C. M. (2020). Fato ou fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 4201-4210. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.28922020>.
- Geison, G. L. (1990). Pasteur, Roux, and rabies: scientific versus clinical mentalities. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 45, 341-365. [10.1093/jhmas/45.3.341](https://doi.org/10.1093/jhmas/45.3.341).
- Glenny, A. T., & Hopkins, B. E. (1923). Diphtheria toxoid as an immunising agent. *The British Journal of Experimental Pathology*, 4, 283-288.
- Goodpasture, E. W., Woodruff, A. M., & Buddingh, G. J. (1931). The cultivation of vaccine and other viruses in the chorio-allantoic membrane of chick embryos. *Science*, 74, 371-372. [10.1126/science.74.1919.371](https://doi.org/10.1126/science.74.1919.371).
- Gotschlich, E. C., Liu, T. Y., & Arstenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *The Journal of Experimental Medicine*, 129, 1349-1365. [10.1084/jem.129.6.1307](https://doi.org/10.1084/jem.129.6.1307). [10.1084/jem.129.6.1349](https://doi.org/10.1084/jem.129.6.1349).
- Grundy, I. (2000). Montagu's variolation. *Endeavour*, 24, 4-7. [10.1016/s0160-9327\(99\)01244-2](https://doi.org/10.1016/s0160-9327(99)01244-2).
- Gullot, C. C., & Serpa, G. R. (2020). Principales pandemias em la historia de la humanidad. *Revista Cubana de Pediatría*, 92, e1183.
- Haygarth, J. (1784). *An inquiry how to prevent the smallpox and proceedings of a society for promoting general inoculation at stated periods, and preventing the natural small-pox in chester. School of Hygiene and Tropical Medicine*. Chester: Printed by J. Monk for J. Johnson, London, and P. Broster, Chester. <https://iiif.wellcomecollection.org/pdf/b21354248..>
- Holwell, J. Z. (1767). *An account of the manner of inoculating for the small pox in the East Indies: With some observations on the practice and mode of treating that disease in those parts*. <https://search.worldcat.org/pt/title/1305946392>.
- Hunter, J. A. (1788). *Treatise on the venereal disease*. <https://archive.org/details/treatiseonvenere00hunt/page/22/mode/2up>.
- Huth, E. (2006). Quantitative evidence for judgments on the efficacy of inoculation for the prevention of smallpox: England and New England in the 1700s. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99, 262-266. [10.1258/jrsm.99.5.262](https://doi.org/10.1258/jrsm.99.5.262).
- Josefsberg, J. O., & Buckland, B. (2012). Vaccine process technology. *Biotechnology and Bioengineering*, 109, 1443-1460. <https://doi.org/10.1002/bit.24493>.
- Kapikian, A. Z., Flores, J., Midthun, K., Hoshino, Y., Green, K. Y., Gorziglia, M., et al. (1989). Strategies for the development of a rotavirus vaccine against infantile diarrhea with an update on clinical trials of rotavirus vaccines. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 257, 67-89. [10.1007/978-1-4684-5712-4_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5712-4_9).
- Karpiński, T. M., Ożarowski, M., Seremak-Mrozikiewicz, A., Wolski, H., & Wlodkovic, D. (2021). The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines. *Theranostics*, 11, 1690-1702. [10.7150/thno.53691](https://doi.org/10.7150/thno.53691).
- Klebs, C. A., & Switzerland, L. (1913). The historic evolution of variolation. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 24, 1-67. file:///C:/Users/MARTHA/Downloads/TheHistoricEvolutionofVariolation_10975617.pdf.
- Lago, E. G. (2018). Hesitação/recusa vacinal: um assunto em pauta - Editorial. *Scientia Medica*, 28, 32808. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2018.4.32808>.
- Larson, H. J., Jarrett, C., Eckersberger, E., Smith, D. M. D., & Paterson, P. (2014). Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine*, 32, 2150-2159. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.081>.
- Lima, C. M. A. O. (2020). Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53, V-VI. [10.1590/0100-3984.2020.53.2e1](https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1).
- Löwy, I., & Bynum, W. (2022). Louis Pasteur's public engagement. *The Lancet*, 400, 2176-2178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02539-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02539-9).
- Maassab, H. F., & DeBorde, D. C. (1985). Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine*, 3, 355-369. [10.1016/0264-410x\(85\)90124-0](https://doi.org/10.1016/0264-410x(85)90124-0).

- Manini, I., Trombetta, C. M., Lazzeri, G., Pozzi, T., Rossi, S., & Montomoli, E. (2017). Egg-independent influenza vaccines and vaccine candidates. *Vaccines*, 5, 18. 10.3390/vaccines5030018.
- Morel, A. P. M. (2021). Negacionismo da Covid-19 e educação popular em saúde: para além da necropolítica. *Trabalho, Educação e Saúde*, 19, 1-14. <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00315>.
- Neufeld, P. M. (2021). Personagem da História da Saúde XII: Edward Jenner e a origem das vacinas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 53, 201-210.
- Oliveira, L. M. S., Gomes, N. P., Oliveira, E. S., Santos, A. A., & Pedreira, L. C. (2021). Estratégia de enfrentamento para covid-19 na atenção primária à saúde: relato de experiência em Salvador-BA. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 42, e20200138. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200138>.
- Organization. (2020). *Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance*. https://reliefweb.int/report/world/rational-use-personal-protective-equipment-ppe-coronavirus-disease-covid-19-interim?gadsourc=1&gclid=Cj0KCQiAyKurBhD5ARIsALamXaEZQEsIjQKh9iE-X1T5Vg7BHB8YL4T576Wwjg2qhf5R1P6XfgxZ4waAqk_EALw_wcB.
- Pasteur, L. (1860). *Mémoire sur la fermentation alcoolique*. Paris: Mallet-Bachelier. <https://archive.org/details/mmoiresurlafer00past/page/n3/mode/2up?ref=ol&view=theater>.
- Pasteur, L. (1880b). De l'atténuation du choléra des poules. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 57, 1083-1090.
- Pasteur, L. (1880a). Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement "choléra des poules". *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 57, 125-135.
- Pead, P. J. (2003). Benjamin Jesty: new light in the dawn of vaccination. *The Lancet*, 362, 2104-2109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15111-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15111-2).
- Pead, P. J. (2006). Benjamin Jesty: the first vaccinator revealed. *The Lancet*, 368, 2202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69878-4).
- Pearce, J. M. S. (2002). Louis Pasteur and rabies: a brief note. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 82. 10.1136/jnnp.73.1.82.
- Plotkin, S. A., Farquhar, J. D., Katz, M., & Buser, F. (1969). Attenuation of RA 27/3 Rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 118, 178-185. 10.1001/archpedi.1969.02100040180004.
- Pôrto, Â., & Ponte, C. F. (2003). Vacinas e campanhas: imagens de uma história a ser contada. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 10, 725-742. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702003000500013>.
- Provost, P. J., Hughes, J. V., Miller, W. J., Giesa, P. A., Banker, F. S., & Emin, E. A. (1986). An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *Journal of Medical Virology*, 19, 23-31. 10.1002/jmv.1890190105.
- Riedel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 18, 21-25. 10.1080/08998280.2005.11928028.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20, v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Roux, E., & Chamberland, C. (1887). Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles. *Recueil de Medecine Veterinaire*, 1, 561-572.
- Ruhräh, J. (1925). *Pediatrics of the Past: an anthology*. Paul B Hoeber, 19-21. <https://archive.org/details/pediatricsofpast00ruhr/page/22/mode/2up>.
- Salk, J. E., Krech, U., Youngner, J. S., Bennett, B. L., Lewis, L. J., & Bazeley, P. L. (1954). Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 44, 563-570. 10.2105/ajph.44.5.563.
- Salmon, D., & Smith, T. (1880). On a new method of producing immunity from contagious diseases. *Proceedings of the Biological Society of Washington*, 3, 29-33.
- Sande, M. V. D., Teunis, P., & Sabel, R. (2008). Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS One*, 3, e2618. 10.1371/journal.pone.0002618.
- Silva, B. S. B. R., & Santos, W. L. (2022). Reações adversas em vacinas: revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, V, 22-32. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7109160>.
- Silva, C. S. P. (2015). Revisão dos conceitos da profilaxia antivariólica no Brasil colonial. *Cadernos de História da Ciência*, 11, 12-25. <https://doi.org/10.47692/cadhistcienc.2015.v11.33878>.
- Silva, T., & Almeida, E. (2021). Vacinas sars-cov-2: principais características e perspectivas futuras - revisão da bibliografia. *HIGEIA*, 57-65. Disponível em: https://revistahigeia.ipcb.pt/artigos_ed_covid/07_Vacinas_SARS_CoV_2_principais_carateristicas_e_perspetivas_futuras_revisao_da_bibliografia.pdf. Acesso em: 02 dez. 2023.
- Song, H-D., Tu, C-C., Zhang, G-W., Wang, S-Y., Zheng, K., Lei, L-C., et al. (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 2430-2435. 10.1073/pnas.0409608102.
- Succi, R. C. M. (2018). Vaccine refusal - what we need to know. *Jornal de Pediatria*, 94, 574-581. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.01.008>.
- Timonius, E. V. (1714). An account, or history, of the procuring the small pox by incisin, or inoculation; as it has for some time been practised at Constantinople. *Royal Society*, 29, 72-82. 10.1098/rstl.1714.0010.
- Tyrell, D. A., & Byone, M. L. (1966). Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 1, 76-77. 10.1016/s0140-6736(66)92364-6.

Waterhouse, B. (1802). *Information respecting the origin, progress, and efficacy of the kine pock inoculation: in effectually and forever securing a person from the small-pox, extracted from a treatise entitled "A prospect of exterminating the small-pox"*. Cambridge: Hilliard and Metcalf. <https://wellcomecollection.org/works/bxnp5tc/items?canvas=8>.

Watts, G. (2013). Hilary Koprowski. *The Lancet*, 382, 390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61661-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61661-X).

World Health Organization - WHO. (2023). *Coronavirus (COVID-19) dashboard*. <https://covid19.who.int/>.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., *et al.* (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 420-422. [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

Zetterström, R., & Lagercrantz, H. (2006). J.F. Enders (1897-1985), T.H. Weller (1915-) and F.C. Robbins (1916-2003): A simplified method for the multiplication of poliomyelitis virus. Dreams of eradicating a terrifying disease. *Acta Paediatrica*, 95, 1026-1028. [10.1080/08035250600900073](https://doi.org/10.1080/08035250600900073).

Zhu, N.; Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. *et al.* (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382, 727-733. [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017).

Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382, 1177-1179. [10.1056/NEJMc2001737](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737).

Zwanenberg, D. V. (1978). The Suttons and the business of inoculation. *Medical History*, 22, 71-82. [10.1017/s0025727300031756](https://doi.org/10.1017/s0025727300031756).