

# A sombra da peste branca

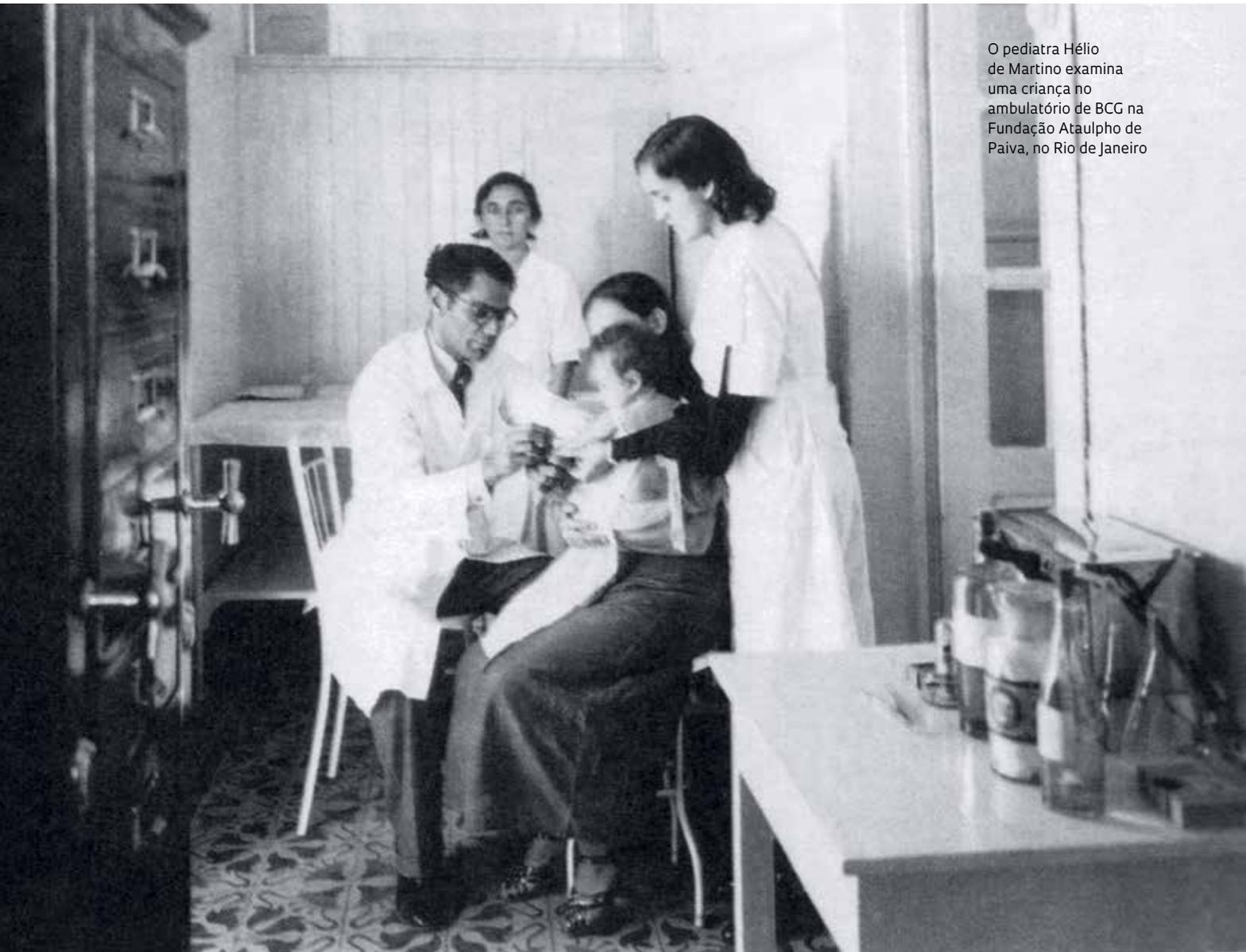
Tuberculose persiste, mesmo com vacina que completa 100 anos

Carlos Fioravanti

Depois de quatro anos, em abril de 2020 a equipe técnica da Fundação Atauilho de Paiva (FAP), no Rio de Janeiro, retomou a produção da vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin). A interrupção decorreu de exigências de qualidade requeridas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), motivando as importações. A FAP é a única fabricante nacional do imunizante que começou a ser usado em 1921 na França e seis anos depois no Brasil para proteger recém-nascidos, crianças e adolescentes contra as principais formas de tuberculose, como as pulmonares.

Aplicada no país em bebês ainda na maternidade ou até o fim do primeiro mês de vida, a BCG é preparada com uma versão viva atenuada da bactéria *Mycobacterium bovis*, espécie próxima da *M. tuberculosis*, responsável pela doença nos seres humanos. “Como a Covid-19 hoje, a tuberculose

1



O pediatra Hélio de Martino examina uma criança no ambulatório de BCG na Fundação Atauilho de Paiva, no Rio de Janeiro

atingia todos os estratos sociais, embora os mais pobres fossem e ainda sejam os mais atingidos, por causa das condições precárias de moradia, que favorecem a transmissão da doença”, diz a médica e historiadora das doenças Dilene Raimundo do Nascimento, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro, autora de *Fundação Atauilpho de Paiva – Liga Brasileira contra a Tuberculose: Um século de luta* (Quadratim/Faperj, 2001).

Apesar da efetividade da BCG – de até 80% em crianças e adolescentes – e da possibilidade de tratamento com medicamentos, a tuberculose está longe de ser erradicada. Em 2019, infectou 14 milhões de pessoas e causou a morte de 1,4 milhão, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, em 2020, o Ministério da Saúde registrou 66.819 casos e 4,5 mil mortes.

#### PARIS, BERLIM, LILLE, RIO

A tuberculose ganhou o nome atual em 1839. Em um livro publicado nesse ano, o patologista alemão Johann Schönlein (1793-1864) criou a palavra a partir de *tubérculos*, termo utilizado desde o século XVII para nomear lesões nodulares encontradas em pulmões de cadáveres autopsiados. Até então, era chamada de *consunção*, porque parecia consumir os doentes, causando um emagrecimento contínuo.

Também conhecida como *peste branca* ou *doença do peito*, a tuberculose começou a ser entendida cientificamente em meados do século XIX. Em 1867, o cirurgião militar francês Jean-Antoine Villemin (1827-1892) comunicou aos colegas médicos na Academia Francesa de Medicina, em Paris, que a tuberculose era uma doença infecciosa, com base em seus experimentos em coelhos, cobaias (porquinhos-da-índia), cães e gatos. Ele notou que a doença era comum em cidades densamente povoadas e entre militares que compartilhavam a mesma barraca, indicando que a proximidade poderia facilitar sua transmissão.

Apoiado nas descobertas de Villemin, o bacteriologista alemão Robert Koch (1843-1910) começou a trabalhar em agosto de 1881 no departamento de saúde de Berlim para encontrar a causa da tuberculose. Ele infectava cobaias com material extraído de doentes, esperava que os animais adoecessem e examinava ao microscópio amostras de tecidos



Albert Calmette e Jean-Marie Camille Guérin, os criadores da vacina contra tuberculose, resultado de 13 anos de trabalho



Arlindo Assis, que adaptou as técnicas de cultura da bactéria (ao lado, em 1952) que compõe a BCG, no Rio de Janeiro



preparadas com técnicas diferentes de coloração para facilitar a visualização. Na 271ª tentativa, encontrou bacilos finos e espiralados que, cultivados e aplicados em modelos animais, se mostraram responsáveis pela doença.

Em 24 de março de 1882, em uma apresentação na Sociedade de Fisiologia de Berlim, Koch comunicou ter encontrado em pessoas e animais doentes o que chamara de *bacilo da tuberculose* e se diferenciava de todas as outras bactérias conhecidas. No mês seguinte um boletim médico da capital alemã publicou sua palestra; Koch enviou uma cópia para o cirurgião irlandês John Tyndall (1820-1893), que vivia em Londres e publicou um resumo no jornal *The Times* em 22 de abril. O *New York Times* noticiou a descoberta em 3 de maio, consagrando o desde então chamado *bacilo de Koch*.

Cinco anos depois, Carl Pflügge (1847-1923), colega e conterrâneo de Koch, mostrou que o bacilo poderia ser transmitido por meio de gotículas liberadas

ao tossir ou mesmo falar. Sua conclusão motivou o uso de máscaras faciais para evitar a transmissão da doença, um recurso hoje adotado contra a Covid-19.

Koch formulou também uma candidata a vacina elaborada com bactérias causadoras da doença em 1890, a *tuberculina*. A formulação fracassou, embora tenha se tornado um método para diagnosticar a infecção. Em reconhecimento ao seu trabalho sobre a tuberculose, ganhou o Prêmio Nobel de Medicina em 1905.

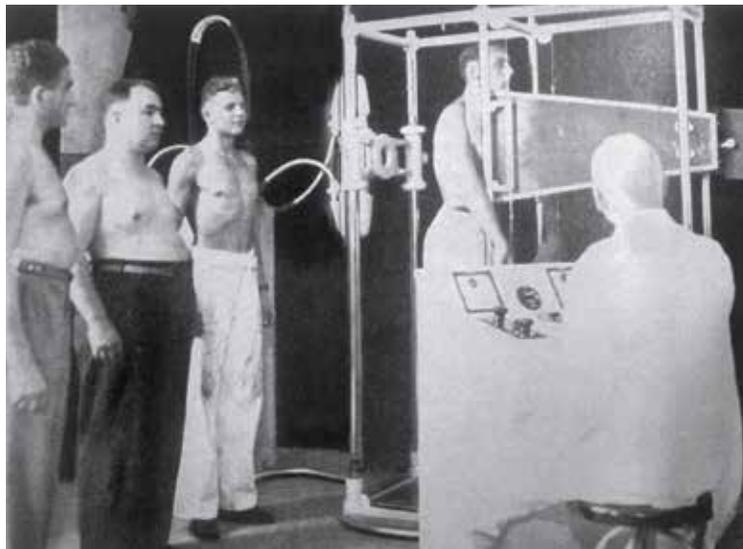
Em 1908, na unidade do Instituto Pasteur em Lille, norte da França, o bacteriologista Albert Calmette (1863-1933) e o veterinário Jean-Marie Camille Guérin (1872-1961) começaram a buscar uma vacina, a partir de uma linhagem de *M. bovis* isolada do úbere (mama) de uma vaca com tuberculose. Eles cultivavam a bactéria em bile (líquido produzido pelo fígado) de boi, glicerina e batata. Em 1921, após 231 subculturas com virulência decrescente, obtiveram uma linhagem que, injetada em cobaias, coelhos, bois e

cavalos, não produzia a doença e ativava os mecanismos de defesa contra as bactérias que a causavam. Também em 1921, o primeiro teste, em um recém-nascido filho de uma mulher com tuberculose, no Hospital Charité, em Paris, correu bem.

**E**m 1925, o bacteriologista uruguaio Julio Elvio Moreau (datas de nascimento e morte desconhecidas), que trabalhara no Pasteur de Lille, entregou uma amostra do bacilo atenuado de Calmette e Guérin, com a receita de fabricação da vacina, a um amigo do Rio de Janeiro, o médico baiano Arlindo Raymundo de Assis (1896-1966), da Faculdade de Medicina da futura Universidade Federal Fluminense. Inicialmente no Instituto Vital Brazil, Assis fez experimentos com a chamada cepa Moreau em coelhos e bois.

Em 1927 ele se mudou com os bacilos e os equipamentos para a Liga Brasileira contra a Tuberculose, nome inicial da FAP, que só ganhou a denominação atual em 1936, em homenagem ao jurista Ataulpho de Paiva (1865-1955), sócio-fundador da Liga. Assis acompanhou o primeiro teste da BCG nacional, quando o pediatra Almir Rodrigues Madeira (1884-1972) aplicou uma dose na recém-nascida Therezinha de Jesus Lopes, em 30 de agosto de 1927.

“Em 1930, com a expansão dos serviços de saúde no estado do Rio, a Liga deixou o trabalho assistencialista, de atendimento às pessoas com tuberculose, e se dedicou apenas à produção da vacina, aplicada



Homens aguardam para fazer a abreugrafia

pelas equipes dos órgãos do governo”, relata Nascimento. Na ilha de Paquetá, na baía de Guanabara, em frente à cidade do Rio, a Liga mantinha o Preventório Rainha Dona Amélia, para crianças cujos pais tiveram ou tinham tuberculose.

O médico paulista Manoel Dias de Abreu (1891-1962) obteve em 1936 as primeiras imagens nítidas a partir de um aparelho que havia inventado, com base no raio X, que permitia ver sinais de tuberculose não detectáveis por outras técnicas de diagnóstico; a técnica, que ganhou o nome de abreugrafia, foi rapidamente adotada para diagnóstico em massa da população (ver Pesquisa FAPESP nº 228).

A Segunda Guerra Mundial dificultou a importação de ingredientes para o meio de cultura da bactéria que compõe a vacina. “Arlindo de Assis fez outro meio de cultura com temperos bem brasileiros e sigilosos, que funcionou muito bem e é usado até hoje”, conta o médico Luiz Roberto Castello-Branco, diretor científico da FAP. “O meio de cultura deve ter favorecido mutações na cepa Moreau, que causa menos efeitos colaterais que as de outros países.” Segundo ele, foi também por causa da guerra que o Pasteur de Paris perdeu a cepa francesa e pediu

à FAP uma amostra da usada no Brasil para continuar a produção.

Em 1972, a FAP começou a produzir a vacina liofilizada (desidratada), que facilita o transporte e a conservação – depois de reconstituída com soro fisiológico, cada dose de 0,1 mililitro (ml) contém pelo menos 200 mil bactérias vivas. A BCG é usada também para proteger pessoas que convivem com quem tem hanseníase e para tratar leishmaniose.

**O** método de produção da vacina mudou pouco. A bactéria se multiplica na superfície de um meio de cultura à base de amido e aminoácidos, é dividida em outros recipientes, continua a crescer e após três meses é purificada, liofilizada e embalada. A FAP pretende produzir 7 milhões de doses de BCG contra tuberculose e 100 milhões de uma versão usada no tratamento de câncer de bexiga. Segundo Castello-Branco, em consequência dos quatro anos de interrupção da produção, a fundação deixou de ser o único fornecedor para o Ministério da Saúde, abastecido também pelo Instituto Serum da Índia.

A pandemia do novo coronavírus dificultou o combate à tuberculose. “A pandemia acentuou as barreiras para o acesso aos diagnósticos e tratamento, já que os hospitais priorizam os casos de Covid-19 e menos pessoas estão buscando ajuda médica”, diz o psicólogo Carlos Basília, coordenador do Observatório Tuberculose Brasil, ligado à Escola Nacional de Saúde Pública (Ensp) da Fiocruz. “A pandemia eliminou 12 anos de progressos na luta global contra a tuberculose.” ■



Capa de livro da Liga Brasileira e selos usados para conscientização sobre a tuberculose

