ACADEMIA BRASILEIRA DE MEDICINA VETERINÁRIA

ABRAMVET

AS DUAS PRIMEIRAS VACINAS DO MUNDO

(CLÁSSICOS DA BIOLOGIA E MEDICINA)

**** Dr. Edino Camoleze***

1. INTRODUÇÃO

Até o ano de 1798, portanto, quase no final do Séc. XVIII, predominava no mundo científico e acadêmico, entre médicos e filósofos, quanto à origem das doenças, a *Teoria Miasmática*, formulada pelos médicos inglês Thomas Sydenham (1624-1689) e o italiano Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), de que as doenças teriam origem nos miasmas. Essa teoria defendia que a doença era causada por um miasma composto por odores venenosos e cheiros fétidos, provenientes de pântanos, de poças d'água estagnada e de matéria orgânica em decomposição. Esse modelo abiogênico da origem e transmissão de doenças também foi defendido por Hipócrates na Antiguidade, 480 a.C., que usou o termo " miasma " no seu Livro: *Ares, Águas e Lugares.* O pai da medicina pensava que se muitas pessoas estivessem afetadas pelo mesmo mal, a causa deveria ser algo comum a todos os acometidos: o ar. Contágio e miasma não eram noções conflitantes no âmbito das teorias hipocráticas e mesmo galênicas. "O ar transportaria os miasmas, e estes causariam o desequilíbrio dos humores orgânicos, ou seja, a doença". (1) O mundo científico permaneceu miasmático até o ano de 1546 quando o médico italiano Girolando Fracastoro, Veronês / Itália, (1478 -1553), publicou seu trabalho - *De contagione et contagiosis morbis et curatione* - (sobre o contágio e as doenças contagiosas e sua cura) no qual definiu o contágio como sendo um tipo de infecção, que passava de um indivíduo para o outro, por intermédio de seres vivos que se reproduziam. Denominou esses seres vivos de *"seminaria contagionum"* (sementes de contágio) e definiu os modos de transmissão das doenças infecciosas que passavam de um indivíduo para outro por contato direto, por intermédio de fômites ou à distância. Surgia assim, a Teoria do Contágio, colocando por terra a Teoria Miasmática, que perdurava desde Hipócrates, há 2500 anos.

**** Edino Camoleze - Médico Veterinário Militar (Cel. R/1) - Téc de Alimentos - Acadêmico Titular da ABRAMVET. edino0644@gmail.com. Resende-RJ.***

Essas “sementes” da moléstia ou “*seminária prima*” seriam específicas para cada doença. A doença instalar-se-ia quando as *“sementes”,* transmitidas de um indivíduo a outro, por contato direto ou por meio de roupas e objetos, alterassem os humores, os princípios vitais do corpo. A partir dessa ideia constituiu-se a Teoria do Contágio, que concorreu com a doutrina atmosférico-miasmática até finais do século XIX e propiciou a busca por causas específicas das doenças. (2)

A confirmação definitiva da Teoria do Contágio viria em 1876, graças aos estudos de Louis Pasteur (1822- 1895) e Robert Koch (1843-1910), que estabeleceram **a Teoria Germinal ou Teoria Bacteriana**, que modificou profundamente as representações sobre o corpo e sobre as relações homem-ambiente. Segundo esta teoria, biogênica, todo germe, em princípio, é considerado ofensivo ou perigoso para a saúde e causadores de diversas doenças. (1)

Descoberto o enigma das doenças, germes, que assolavam a humanidade como a varíola, peste negra, cólera, antraz, etc, faltava, agora, descobrir o mecanismo biológico de como combater e preveni-las. Coube ao médico inglês Edwad Jenner (1749-1823) e ao químico bacteriologista francês Louis Pasteur (1822-1895), o pioneirismo dessa fantástica epopeia de salvar a humanidade de pandemias e episódios catastróficos envolvendo as doenças: A descoberta das vacinas!

2. A PRIMEIRA VACINA NATURAL DO MÉDICO EDWARD JENNER (1798)



Dr. Edward Jenner realizando inoculação da variola bovina em James Phipps, 14 de maio de 1796. Óleo sobre tela de Ernest Board.
Fonte: https://www.nytimes.com/2020/05/25/well/family/covid-vaccine-smallpox-coronavirus.html

Dr. Edward Jenner, nascido em Berkeley - Inglaterra, em 17 maio de 1749. Sua família era grande, sendo o oitavo entre nove irmãos e recebeu uma rígida educação. Formou-se em medicina em Londres. Retornou à sua cidade natal em 1773 para praticar a medicina, onde realizou experimentos relativos à varíola, que, na época, era uma das doenças mais temidas pela humanidade. A varíola matava cerca de 400 mil pessoas por ano no mundo. Como médico naturalista, Jenner tinha uma infinidade de interesses, realizou pesquisas em vários campos, mas ficou conhecido pelo evento

histórico e científico relacionado ao desenvolvimento, à sistematização e eficácia da primeira vacina registrada cientificamente na história da medicina ocidental, a vacina antivariólica. Sua pesquisa baseou-se numa sabedoria popular que dizia que as pessoas que contraíam varíola bovina quase nunca tinham a varíola humana (1796). (4)

Aproveitando-se de sua especialidade profissional de médico e métodos científicos, do que chamamos hoje, método dedutivo/indutivo experimental e por viver o cotidiano em ambiente rural, em contato direto com produtores rurais, exercendo a medicina prática, observando os casos clínicos de seus pacientes e ouvindo histórias, contos campesinos sobre as doenças rurais, Jenner inoculou pus de lesões de varíola bovina *(cowpox)* das mãos de uma jovem ordenhadora, Sarah Nelms, na pele de um garoto James Phipps, de oito anos. Depois de alguns dias de doença branda, James se recuperou o suficiente para Jenner inocular, pela segunda vez, no menino, uma amostra purulenta de uma bolha da varíola humana *(smallpox).* James não desenvolveu a varíola, e nem ninguém que teve contato próximo com ele, o que significava que estava imune à varíola. Jenner, certamente foi influenciado por essas práticas ruralistas existentes na época, ou seja: a "*variolização ou variolação*" (transplantação, inoculação ou enxerto) da varíola bovina em pessoas para evitar a morte e agravantes da varíola humana. (3) (4)



Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762).
Fonte: Heritage Images / Colaborador/Getty Images
https://super.abril.com.br/saude/a-historia-de-mary-wortley-montagu-a-precursora-da-imunizacao-contra-a-variola/

Na verdade, essa prática já era realizada pelos chineses no começo do século 16, que se difundiu para os hindus, egípcios, persas, georgianos, árabes e turcos. A história registra que a escritora inglesa Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), cujo sobrenome de solteira era Pierrepont; casada com Edward Montagu que foi embaixador inglês na Turquia. Nesse período, ela experimentou na própria carne a ação danosa da varíola, contraindo a terrível doença em 1715. Lady Mary teve contato com a prática da "inoculação" no Império Otomano. Dado o entusiasmo com o procedimento, a escritora inglesa mencionou o assunto em uma das cartas escritas em 1717, com destino a uma amiga - Sarah Chiswell - Montagu afirmava: "A varíola, tão fatal e tão comum entre nós, é inteiramente

inofensiva aqui [Turquia], pela invenção do enxerto, que é o termo que eles usam". Ela não queria que seus filhos passassem pela mesma coisa, por isso ficou muito interessada quando soube que os turcos tinham uma maneira de impedir essa doença. O retorno da família Montagu para casa se iniciou em julho de 1718, e a chegada a Londres ocorreu em outubro desse ano. Após muita luta contra os médicos e os religiosos (era um método de "Maomé") conseguiu "vacinar" algumas pessoas de seu círculo de amizades e chegou a inocular a varíola em membros da corte inglesa. Salvou algumas centenas de vidas. Também enxertou prisioneiros e órfãos. As demonstrações surtiram efeito. A inoculação chamou a atenção de vários médicos e cientistas, que, lentamente e de forma hesitante, começaram a adotar o procedimento turco. Ela teve seus dois filhos inoculados (o menino em 1918 e a menina em 1921) com varíola e eles sobreviveram sem nenhum efeito colateral, a inoculação da menina foi considerada a primeira inoculação profissional na Inglaterra. (4) (5)

Entretanto, registros apontam para questão de que a primeira inoculação de varíola bovina intencional para a prevenção de varíola humana no Ocidente ocorreu na Inglaterra, em 1774, realizada pelo fazendeiro Benjamin Jesty (1736-1816), o qual aplicou em membros de sua família, o que preveniu o desenvolvimento da doença em épocas de epidemia. (4)

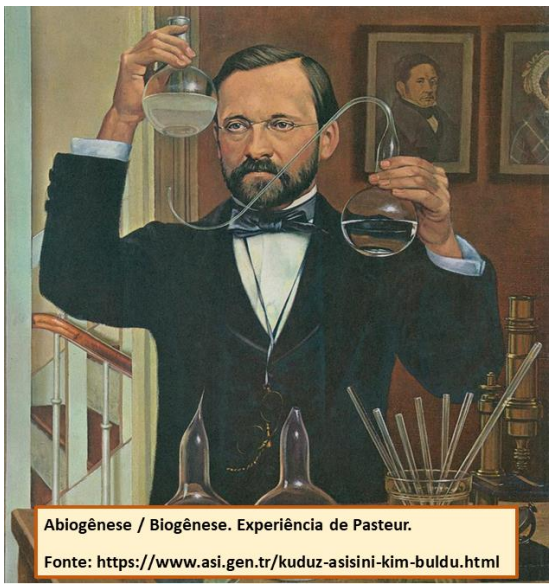
Independente desses fatos precursores, Jenner desenvolveu sua pesquisas e quando apresentou os resultados à Royal Society - a Academia de Ciências do Reino Unido: ***"Um Inquérito sobre as Causas e os Efeitos da Vacina da Varíola",*** *em* 1797, seus ensaios foram considerados insuficientes. O médico realizou novas inoculações em outras crianças, inclusive no próprio filho. Em 1798, o seu trabalho foi reconhecido e publicado. Em um primeiro momento, sua pesquisa foi ridicularizada, sendo denunciado como repulsivo o processo de infectar pessoas com material colhido de animais doentes. No entanto, os benefícios da imunização logo se tornaram evidentes. (5)

O reconhecimento em seu país só foi alcançado após médicos de outros países adotarem a vacinação e obterem resultados positivos. A partir de então, Edward Jenner ficou famoso mundialmente por ter inventado a vacina. Em 1799, foi criado o primeiro instituto vacínico em Londres e, em 1800, a Marinha britânica começou a adotar a vacinação. Não há questionamentos em relação à criação da vacina, nem às dificuldades encontradas no processo e na validação da pesquisa. Assim, a figura de

Edward Jenner foi apresentada ao público como um gênio que desenvolveu a primeira vacina; que não teve nenhuma influência social, territorial e cultural existente no contexto em que ele vivia; e que não encontrou nenhum obstáculo no desenvolvimento e na produção dela. (4;5 e 6)

Em 25 de janeiro de 1823, Edward Jenner sofreu um Acidente Vascular Celebral - AVC. Como sequela, ficou com a parte direita de seu corpo paralisada. Após um segundo AVC, ele veio a falecer, no dia seguinte, aos 73 anos. Foi sepultado no jazigo da família Jenner, na Church of St. Mary, em Berkeley. Sua residência foi transformada no Edward Jenner Museum. O Instituto Edward Jenner para Pesquisa de Vacinas é um centro de pesquisas de doenças infecciosas, parte da Universidade de Oxford. (6)

3. A PRIMEIRA VACINA SINTÉTICA DE LOUIS PASTEUR (1885)



Abiogênese / Biogênese. Experiência de Pasteur.

Fonte: https://www.asi.gen.tr/kuduz-asisini-kim-buldu.html

Dr. Louis Pasteur, professor, físico-químico, cientista e bacteriologista, nasceu em Dole, França, em 1822. Formou-se professor de Letras pelo Colégio Royal de Besançon, próximo a Arbois e graduou-se em Química e Física pela Escola Normal Superior de Paris em 1842 e concluiu o doutorado em Ciências em 1847. Nesse período, como Diretor Científico da Escola, especializou-se em Cristalografia. Exerceu o cargo de professor de Química em Dijon e depois na Universidade de Estrassburgo. Em 1854, tornou-se professor de química e decano da Faculdade de Ciências da Universidade de Lille e em 1873, acadêmico da Academia de Medicina da França. De sua extraordinária e prodigiosa vida de mestre, cientista e pesquisador, que perdurou por mais de 14 lustros, 73 anos (1822-1895), deixou um fantástico legado de ensinamentos e descobertas pioneiras para o desenvolvimento científico e progresso das ciências, nas seguintes áreas:

- Físico-química. Utilizando-se de seus conhecimentos de cristalografia, associou-a à química e à óptica sob feixe de luz polarizada. Ao estudar os cristais simétricos e dissimétricos, constatou que os produtos da natureza viva são dissimétricos e ativos sobre a luz polarizada, enquanto o contrário ocorre com os produtos de natureza mineral. Esse trabalho forneceu a base

da estereoquímica e revelou a linha de demarcação entre o mundo orgânico e o mineral.

- Indústria. Baseado nos estudos sobre os micróbios que causavam a fermentação de vinhos, pão e leite, Pasteur (1862) descobriu o tratamento térmico para preservar esses produtos alimentícios e impedir sua deterioração. Processo este denominado pasteurização.

- Microbiologia. A teoria da biogênese foi a sua maior contribuição para a microbiologia. Louis Pasteur se destacava em diversas descobertas e criava diversas teorias, como por exemplo, a **teoria microbiana da fermentação**: Pasteur explicou o porquê acontecia a contaminação por álcool durante o processo de fermentação; ele descobriu a presença de diversos micróbios, denominados leveduras, que utilizavam o açúcar presente nas frutas e os convertiam em álcool na ausência de oxigênio. Já na presença do oxigênio, o azedamento das bebidas se dá pela presença de micróbios diferentes, que transformam o álcool em ácido acético, vulgarmente conhecido como vinagre. A **teoria microbiana**: Afirmava que os micróbios eram os responsáveis pelo aparecimento de doenças em animais e humanos. Por seu legado científico Pasteur é considerado o "Pai da Microbiologia". (7 e 8)

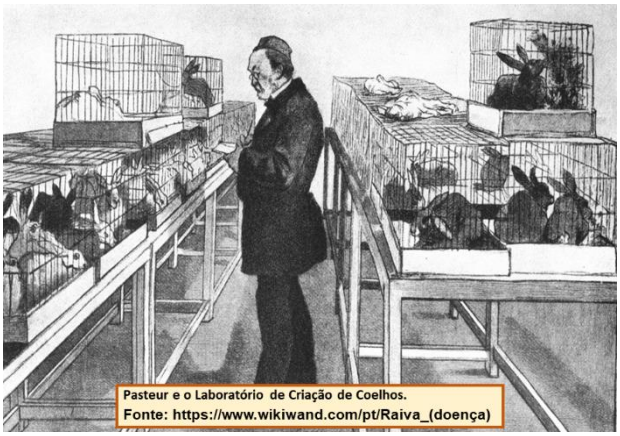
- Pesquisando Doença Animal e Humana.

Doença Animal.

Pasteur não tinha formação nem especialização em ciências biológicas, por isso socorreu-se da colaboração de biólogos e veterinários para realizar seus modelos de pesquisa sobre as doenças envolvendo animais domésticos.

Suas pesquisas iniciais tinham o objetivo de encontrar uma vacina, termo *"virus -vaccin"*, micróbio atenuado que ele mesmo abreviou para *"vaccin",* no início de suas pesquisas, num discurso apresentado na Academia Francesa de Ciências. Usando modelos biológicos, animais domésticos, em 1879, na França, começou a pesquisar a cólera aviária , uma doença causada pela bactéria, hoje conhecida como *Pausteurella multocida*. Pasteur acidentalmente deixou que uma cultura desse microrganismo envelhecesse na bancada do laboratório enquanto seu assistente tinha saído de férias. Quando o assistente retornou e tentou infectar intencionalmente as galinhas com essas culturas envelhecidas, as aves não adoeceram e permaneceram sadias. Pasteur manteve essas galinhas para um segundo experimento, no qual foram desafiadas novamente, desta feita

com uma cultura fresca de *P. multocida* sabiamente capaz de matar as galinhas. Para surpresa do pesquisador as aves ficaram resistentes à infecção e não morreram. Em um salto notável intelectual, Pasteur imediatamente associou que este fenômeno era semelhante, em princípio, ao uso da varíola bovina para a vacinação de Jenner**.**


Pasteur e o Laboratório de Criação de Coelhos.
Fonte: https://www.wikiwand.com/pt/Raiva_(doença)

A pesquisa contra a raiva teve como modelo o coelho. Pasteur usou medulas espinhais coletadas de coelhos infectados com raiva e depois utilizou as medulas secas como seu material vacinal. O processo de secagem tornava efetivamente os vírus avirulentos. Embora Pasteur utilizasse somente microrganismos vivos em suas vacinas, não demorou muito até que o trabalho de Daniel Salmon demonstrasse nos EUA que os microrganismos mortos também poderiam ser utilizados como vacinas. Ele demonstrou que uma cultura morta pelo calor de uma bactéria chamada *Salmonella choleraesuis*, tida como causadora da cólera suína, podia proteger pombos contra a doença causada por esse micróbio. (9)

A suinocultura francesa também foi alvo da pesquisa de Pasteur. Auxiliado pelo biólogo Louis Thuillier, assistente de seu laboratório e o veterinário Edmond Nocard, elaboraram em 1882, uma vacina contra a erisipela suína provocada pela bactéria, *Erysipelotrix rhusiopathiae,* que causava septicemia cutânea crônica nesses animais jovens e adultos, levando à morte milhares de animais e perdas significativas na economia francesa. (10)

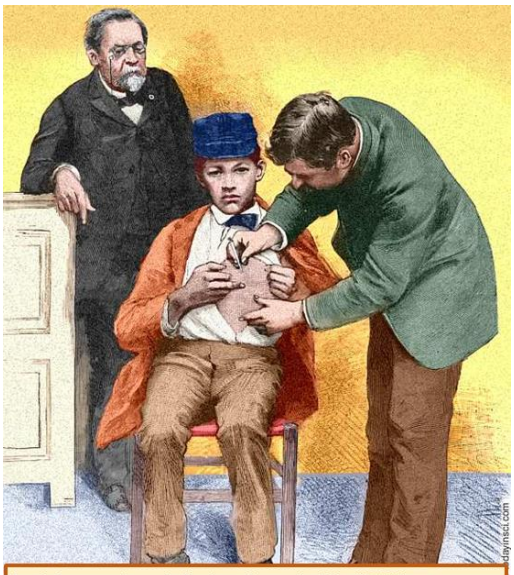
Em todas as pesquisas realizadas com animais, Pasteur teve a colaboração de insignes médicos veterinários contemporâneos, como: Bouley, Chauveau, Guérin, Galtier, Salmon, Nocard e Ramon, entre outros pesquisadores ou professores das renomadas escolas veterinárias francesas. E foi justamente com a criação dessas escolas de veterinária no século 18 que surgiu uma série de cientistas, dos quais alguns foram os precursores de Pasteur, outros rivais, assim como discípulos, colaboradores ou amigos do Mestre. Entre os precursores estão: Chabbert, Huzard, Girard, Delafond, Renault, Henry Toussaint, Pierre Victor Galtier. Entre os rivais:

Jean-Baptiste Auguste Chauveau, Arloing, Cornevin e Thomas. Entre os discípulos, colaboradores ou amigos de Pasteur: Henri Bouley, o mais fervoroso defensor de Pasteur (presidente da Academia de Medicina e da Academia de Ciências); Nocard, Diretor da Escola de Alfort, importante colaborador de Pasteur. Mais tarde: Emmanuel Leclainche, fundador e primeiro Diretor Geral da Organização Internacional das Epizootias – OIE (hoje, Organização Mundial da Saúde Animal); Jean-Marie Camille Guérin, que com Albert Calmette desenvolveram a vacina BCG (**B**acilo **C**almette-**G**uérin); Gaston Ramon, pai das anatoxinas (vacinas contra difteria e tétano, vacinas adjuvantes de imunidade). Cientistas estes que contribuíram não só para o desenvolvimento do "conceito de contágio", mas também para o aprimoramento da saúde animal, da economia da produção agrícola e sobretudo para importantes avanços na saúde humana e na proteção da saúde pública. (11)

Doença Humana.

Durante as diversas fases da história, as questões relativas à causa das doenças foram tratadas sob vários pontos de vista. Produto da ira divina, consequência de conjunções astrais, situações climáticas ou geográficas foram, por muito tempo, explicações para o surgimento de doenças, principalmente das epidêmicas. Somente com o desenvolvimento dos estudos sobre os microrganismos e as suas formas de atuação nos organismos superiores, a medicina obteve um lastro científico capaz de explicar os fatores etiológicos de diversas doenças e sua forma de propagação. (12) Sobre a raiva - de todas as descobertas, pesquisas e experimentos realizados por Louis Pasteur, a descoberta da vacina contra a raiva canina (hidrofobia), transmitida entre os cães, lobos e raposas a humanos, foi a descoberta mais notável e esplêndida de toda sua vida científica e acadêmica. Esse feito glorioso e inédito para a medicina e saúde humana e animal só foi possível pelos acúmulos de conhecimentos técnicos adquiridos nas suas experiências laboratoriais com animais e participação dos médicos veterinários. Nesse particular, no caso da raiva, os experimentos laboratoriais feitos com coelhos e cães teve a colaboração do médico veterinário Pierre Victor Galtier, professor da Escola Nacional de Veterinária de Lyon, especialista em fisiologia, patologia e infectologia. (13) (14)

Mas, como foi a descoberta da vacina sintética antirrábica de Pasteur ?



Louis Pasteur – inoculação da vacina antirrábica (1885) .

Fonte: https://todayinsci.com/P/Pasteur_Louis/Pasteur-Rabies.htm

A vacina antirrábica de Pasteur levou cerca de cinco anos para ser produzida (1880 - 1885). Nesse período de experimentos, ensaios e pesquisas de campo e laboratoriais, teve a colaboração dos professores: médico bacteriologista Pierre Paul Emile Roux, veterinário Pierre Victor Galtier e do biólogo Louis Thuillier, os dois primeiros membros da Academia de Ciências da França. Antes de ser aplicada pela primeira vez em humanos (no menino Joseph Meister, Hospital Stª Ephigênia em Paris – 1885), a vacina atenuada em modelo biológico de coelho e galinha (60 a 90 passagens), fundamentou-se nos estudos de Galtier que já estudava a raiva entre os animais desde 1879 e provou que a doença tinha tropismo pelo sistema nervoso e, quando o vírus aplicado via hemática em carneiros e coelhos, não provocava a doença. A vacina produzida com a cepa *(Pasteur vírus)* selecionada em laboratório com medula dissecada de coelhos, foi aplicada por 10 dias em doses sucessivas, via subcutânea e garantiu a cura de Joseph Meister, mordido por um cão raivoso. O sucesso desse novo tratamento vacinal se repetiu outras vezes levando um número cada vez maior de pessoas mordidas a seu laboratório, vindas não só de Paris e do interior da França, como também de outros países, até da longínqua Rússia - tratamento de 11 camponeses mordidos por cães e lobos. Em 1886, de 726 pessoas tratadas, apenas quatro não puderam ser salvas e, mesmo assim, porque, mordidas no rosto ou na cabeça, só foram levadas a seu Laboratório muito tempo depois de atacadas. O pequeno laboratório de Pasteur já não comportava tantas pessoas em busca de tratamento contra a raiva. Por isso, ele solicitou à Academia de Ciências da França a construção de um estabelecimento especial para vacinação contra raiva, que acabou sendo construído com donativos vindos de todas as partes do mundo. Entre os doadores estava o imperador brasileiro Pedro II (100 mil francos) cujo busto ornamenta a biblioteca do estabelecimento, chamado, naturalmente, Instituto Pasteur.

Inaugurado em novembro de 1888, espalhou-se pelo mundo e hoje é um dos mais importantes centros de pesquisa do mundo. (14 e 15)

4. AS DIFERENÇAS CIENTÍFICAS ENTRE AS VACINAS DE JENNER E PASTEUR.

Do ponto de vista científico e conhecimentos microbiológico e imunológico atuais podemos afirmar que decorrido um período de 87 anos entre as vacinas de Jenner, Inglaterra (1798) e Pasteur, França (1885), houve um grande avanço científico e biotecnológico na sua produção e aplicação.



Inoculação do pus da varíola bovina em uma criança na Espanha.
Fonte: Manuel Ansede. Jornal El Pais (31/08/2017).
https://brasil.elpais.com/brasil/2017/08/24/ciencia/1503587279_312148.html

Edward Jenner após trabalhar 25 anos com a varíola bovina *(Vaccinia virus)*, testes e experimentos, com agricultores e pecuaristas em Berkeley, provou a eficácia da "*inoculação*" ou "*variolização*" contra a varíola humana, que já era tratamento médico preventivo de rotina naquela Região, praticada pelos médicos ingleses: Daniel Sutton (1735 -1819), John Fewster (1738 - 1824) e John Grover (1774 - 1865). Jenner, incentivado pelo médico prof. John Hunter (1728 -1793) famoso cirurgião do Hospital St. George, Londres, apenas aperfeiçoou, oficializou e deu publicidade à inoculação. (4)

Louis Pasteur utilizando todos os conhecimentos científicos da época e com a colaboração de veterinários e biólogos, elaborou suas vacinas fundamentadas em pesquisas laboratoriais, testes *"in vitro"* e experimentos em animais, testes "*in vivo*". Na preparação da vacina antirrábica humana, que durou cerca de cinco anos, teve por base, as experiências com vacina animal: cólera aviária, raiva canina e antraz. O protocolo científico

formulado por Pasteur em 1885 - para a produção de uma vacina – devidamente aperfeiçoado, modificado e ajustado para os tempos modernos é ainda utilizado como plataforma básica para a obtenção dos IFAs (Ingredientes Ativos Farmacológicos) e fabricação desses imunobiológicos atuais.

5. LITERATURA

1. **CZERESNIA, D. Do contágio à transmissão: ciência e cultura na gênese do conhecimento epidemiológico.** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 123 p. ISBN: 85-85676-32-9. http://books.scielo.org - Acesso em 28/05/2021.

2. **MASTROMAURO, G. C.** Surtos epidêmicos, teoria miasmática e teoria bacteriológica: instrumentos de intervenção nos comportamentos dos habitantes da cidade do século XIX e início do XX.

http://www.snh2011.anpuh.org/resources/anais/14/1300472386_ARQUIVO_Mastromauro.pdf - Acesso em 29/05/2021.

3. **HOLLINGHAM, R. Como um experimento com vacas resultou no nascimento da primeira vacina. https://www.bbc.com/portuguese/vert-fut-54416626** - Acesso em 29/05/2021.

4. **DURÃES, F. A. A. et al.** Edward Jenner e a primeira vacina: estudo do discurso expositivo adotado em um museu de ciência. **Khronos, Revistade História da Ciência**, nº 7, pp. 1-15. 2019. http://revistas.usp.br/khronos - Acesso em 29/05/2021.

5. **SOARES, M. O.** Mary Montagu e a inoculação da varíola na Inglaterra nosséculo XVIII. **Khronos, Revista de História da Ciência**, nº5, p. 35-46. 2018. http://revistas.usp.br/khronos - Acesso em 29/05/2021.

6. **PONTE, G.** Conheça a história das vacinas. https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1738-conheca-a-historia-das-vacinas - Acesso em 31/05/2021.

7. **DIAS, I. S.** A História do surgimento da Microbiologia: Fatos Marcantes. http://www.microbiologia.ufrj.br/portal/index.php/pt/destaques/novidades-sobre-a-micro/384-a-historia-do-surgimento-da-microbiologia-fatos-marcantes - Acesso em 31/05/2021.

8. **SMITH, K. A.** Louis Pasteur, the father of immunology?. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00068/full - Acesso em 31/06/2021.

9. **TIZARD, I. R. Imunologia Veterinária.** 10ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

10. **OPRIESSNING, T. et al.** Erysipelothrix Spp.: Past, Present, and Future Directions in Vaccine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174600/pdf/fvets-07-00174.pdf - Acesso em 01/06/2021.

11. **PILET, C.** De la cre´ ation des E´ coles ve´ te´ rinaires a` l'e´ volution de la notion de contagion aux 19e et 20e sie` cles. **Comptes Rendus Biologies**. 335, (5), p.350–355. 2012.

12. **QUARESMA, P. S. A.** AS DOENÇAS E A HISTÓRIA DO HOMEM: UM ITINERÁRIO EM COMUM.http://www.snh2011.anpuh.org/resources/anais/14/1300647731_ARQUIVO_XXVIAnpuhPauloSergioAndradeQuaresma.pdf – Acesso em 01/06/2021.

13. **ROSENDO, T. G.** LOUIS PASTEUR – UM HUMANISTA DO SÉCULO XIX. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5518/1/PPG_25850.pdf - Acesso em 01/06/2021.

14. Louis Pasteur. https://de.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur - Acesso em 01/06/2021.

15.Louis Pasteur, Ciência nas ruas.https://super.abril.com.br/historia/louis-pasteur-ciencia-nas-ruas/ - Acesso em 02/06/2021.