

Recortes Históricos

Instituto Pasteur



Instituto Pasteur

Os desafios do controle da raiva e outras encefalites *The challenges of controlling rabies and other encephalitis*

Adriana Vieira; Ivanete Kotait; Luciana Hardt; Juliana Galera Castilho Kawai; Neide Takaoka

A trajetória desta instituição de pesquisa e de prestação de serviços à comunidade, assim como seu papel para todo o país nas questões relacionadas à raiva e outras encefalites virais, pode ser avaliada por sua história e por meio do seu desenvolvimento nesses 111 anos (1903-2014).

O Instituto Pasteur de São Paulo foi criado em 5 de agosto de 1903, como uma instituição privada, de fins científicos e humanitários, por um grupo de médicos e beneméritos, como os “Barões do Café” e industriais, com o objetivo principal de proceder ao tratamento anti-rábico humano.

A descoberta da vacina contra a raiva, por Louis Pasteur e colaboradores, em 1885, norteou a criação da Instituição segundo os ideais do cientista francês, colocando a ciência na resolução das questões práticas, a exemplo do que ocorreu em diferentes estados do Brasil e regiões do mundo. Foi organizado como sociedade de cunho científico e contava com um Conselho Diretor, presidido por Ignácio Wallace da Gama Cochrane, com sócios honorários e correspondentes.

O prédio na Avenida Paulista, onde o Instituto funciona até hoje, foi adquirido e reformado com donativos, tendo sido inaugurado em 18 de fevereiro de 1904. Após inúmeras tentativas de contratar um cientista estrangeiro e de renome para dirigir a Instituição, no final de 1905 o

médico italiano Antonio Carini, que se encontrava em Berna, na Suíça, aceitou o convite e veio para o Instituto Pasteur.

O período de 1905 a 1911 foi bastante profícuo, não apenas em relação ao tratamento profilático da raiva, mas também em questões de pesquisa e desenvolvimento de produtos de uso humano e veterinário, que eram vendidos com o intuito de angariar recursos, pois o tratamento profilático era gratuito.

Em 1908, Antonio Carini aventou a hipótese de a raiva em herbívoros ser transmitida pelo morcego hematófago. Convidado a investigar o surto da doença ocorrido em Santa Catarina, que dizimou 3.000 bovinos e 1.000 equinos, verificou indícios de ataque de morcegos aos herbívoros durante o dia. Confirmou esta hipótese ao analisar o sistema nervoso central de animais mortos e encontrar corpúsculos de Negri no citoplasma das células nervosas.

As vacinas antirrábicas de uso humano, na época, eram preparadas na própria Instituição; os pacientes submetidos à vacinação tinham seu acompanhamento feito por “Bilhete Postal”, que deveria ser enviado ao Diretor. Havia a preocupação com divulgação dos serviços e disseminação de informações sobre a doença e uma pequena publicação, denominada “Noções Populares sobre a Hydrophobia”, era divulgada pela Instituição.

Em 1916, com o desenvolvimento industrial e o êxodo do homem do campo para a capital do estado, descontentes com as condições em que viviam, e em função dos óbitos humanos provocados por epizootia de raiva canina em centros urbanos, o número de pessoas que necessitava do tratamento profilático era muito grande. No final da Primeira Guerra Mundial, os donativos para a Instituição foram escasseando, tornando inviável o tratamento profilático gratuito.

O Instituto foi então incorporado ao Serviço Sanitário do Estado, pelo Decreto-Lei N° 1.525, de 13 de agosto de 1916, por ser obrigação do Governo a vacinação de pacientes agredidos por cães raivosos.

De 1916 a 1918, parte das atividades foi transferida e, em 1918, o Instituto foi reaberto com as presenças do Governador Altino Arantes e do Prefeito Washington Luiz, com as ações para o controle da raiva passando a ocupar quase que integralmente as atividades dos seus profissionais.

No ambulatório eram atendidas pessoas para receberem as vacinas; estas eram também encaminhadas para municípios do interior e para outros Estados, para que os pacientes pudessem receber o tratamento. Chegavam ao Instituto indivíduos suspeitos de estarem acometidos de raiva humana que, quando apresentavam sintomatologia, eram encaminhados ao Hospital de Isolamento “Emílio Ribas”. Muitos animais eram observados em canis da Instituição, pois não existiam, ainda, canis municipais ou serviços como os Centros de Controle de Zoonoses.

A Instituição acompanhava o desenvolvimento científico na área de raiva, sendo então incorporadas novas tecnologias, à medida que eram feitas novas descobertas científicas em instituições estrangeiras, realizando também pesquisas próprias, principalmente na solução de questões relativas à profilaxia da raiva e ao diagnóstico.

Com a criação do fundo destinado à pesquisa (Decreto N° 26.978 de 11/12/1956), o Instituto intensificou o estudo e a pesquisa da raiva.



Fotógrafo desconhecido, 1918
Altino Arantes, Presidente do Estado e Oscar Rodrigues Alves, Secretário do Interior

Em meados da década de 60, a vacina passou a ser produzida, em escala industrial, pelo Instituto Butantan, e o Instituto Pasteur passou a dedicar-se mais ao diagnóstico laboratorial da doença, ao tratamento profilático e à pesquisa.

Em 1970, com o Decreto N° 52.505, de 29 de julho, foram estabelecidos o campo funcional e as atribuições do Instituto Pasteur, que conserva, até hoje, a mesma estrutura organizacional.

Em 1971 foi constituído, por decreto do Governador, um Grupo de Trabalho que, sob a coordenação do Instituto Pasteur, ficou incumbido de elaborar o Programa de Controle da Raiva do Estado.

A atuação da Instituição foi decisiva para o controle da raiva na época. Em 1972, organizou Seminário sobre Técnicas de Controle da Raiva, determinante para que, em 1973, fosse firmado Convênio entre Ministério da Saúde e da Agricultura, Central de Medicamentos (CEME) e OPAS/OMS, criando o Programa Nacional de Controle da Raiva e a Comissão Nacional de Profilaxia da Raiva.

O Estado de São Paulo, nesse ano, criou a Comissão Permanente de Controle da Raiva (CPCR), instituída por Decreto do Governador, na Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados (CST). Em 1975, essa comissão foi reestruturada e passou a ser composta por instituições que atuavam na área:

Instituto Pasteur (profilaxia e diagnóstico laboratorial), Instituto Butantan (produção das vacinas humana e canina), Instituto de Saúde (Educação Sanitária), Instituto Biológico da Secretaria de Agricultura, Faculdade de Medicina Veterinária da USP e outros.

A partir de 1975, quando era Secretário da Saúde o Professor Walter Leser, tendo à frente da Comissão o Dr. Otavio Azevedo Mercadante e sendo Diretor do Instituto Pasteur o Dr. Murilo Pacca de Azevedo, foi implantada de forma pioneira a estratégia para o Controle da Raiva Urbana, transmitida por cães. As atividades laboratoriais eram, nesta época, coordenadas pela Pesquisadora Esther Luiza Bocato Chamelet.

Nos anos de 1976 e 1979, foram realizados pelo Instituto Pasteur e CPCR dois Seminários sobre Técnicas de Controle da Raiva, de caráter internacional, para debater os avanços científicos e tecnológicos no controle da doença, visando incorporá-los às estratégias no Estado de São Paulo e influenciando as diretrizes em todo país.



Foto: acervo do Instituto Pasteur, 1976 – II Seminário sobre Técnica de Controle da Raiva - Debatedores

Uma vez que o Instituto reunia o ambulatório, o laboratório de raiva e as pesquisas, também respaldava alterações no tratamento profilático, tanto do Estado de São Paulo quanto do Brasil.

Ao final de 1986, a CST passou por reestruturação, transformando-se na Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa (CIP), que não previa a existência de áreas voltadas diretamente às doenças, em razão da instituição do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), motivo pelo qual, no início de 1987, a CPCR foi transferida para o CVE.

Nessa época, a direção do Instituto Pasteur formou uma Comissão, contando com a participação de outras instituições, mais voltada aos aspectos científicos relacionados à doença e sua profilaxia, assim como ao diagnóstico laboratorial.

Avanços do Instituto Pasteur no SUS

No final da década de 80 foi elaborada a Norma Técnica de Profilaxia da Raiva Humana, que reduzia o número de doses da vacina contra a raiva, em virtude dos resultados de estudos científicos desenvolvidos na Instituição.

Neste período, a comunidade internacional envolvida com os estudos sobre a raiva se dedicava à melhoria das técnicas diagnósticas, ao aprimoramento das vacinas de uso animal e humano e aos estudos dos vírus isolados nas diferentes regiões do mundo, visando a compreensão dos aspectos epidemiológicos e ecológicos desta importante zoonose. As duas escolas reconhecidas eram a americana e a francesa.

O Instituto Pasteur era, informalmente, reconhecido como Laboratório de Referência Nacional e estavam implantadas técnicas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde, tais como a Histopatologia, a Imunofluorescência Direta e o Isolamento Viral em Camundongos. Face ao grande número de casos clínicos de raiva em cães e gatos existente na época, uma extensa área física do Instituto era reservada ao canil de observação animal. A soroneutralização para pesquisa de anticorpos em humanos era realizada em camundongos, o que demandava a existência de um biotério que ocupava outra extensa área da Instituição.

No início dos anos 90, o Laboratório do Instituto Pasteur passou a trabalhar com cultivos celulares e rapidamente implantou a soroneutralização neste substrato, técnica utilizada até a presente data para a pesquisa de anticorpos de cerca de 23.000 soros humanos/ano e, a partir de 2006, 2.500 soros de cães e gatos destinados aos países da União Europeia, por habilitação concedida pela Oficina Internacional de Epizootias (Organização Mundial da Saúde Animal).

Em 1992 foi promovido pela primeira vez um seminário integrando saúde e agricultura, abordando questões sobre a raiva humana, em cães e gatos e em herbívoros, transmitida pelo morcego hematófago. Ainda nesse ano, foi organizado outro evento para se abordar aspectos práticos envolvidos no controle da raiva dos morcegos.

Ao longo dos anos 94-95 tivemos ainda epizootias de raiva canina e felina e alguns episódios de raiva humana que, pela sua dramaticidade, obscurecia o panorama da raiva

silvestre, especialmente da raiva em morcegos, cuja epidemiologia vem sendo intensamente estudada desde então.

No final de 1995, o Secretário da Saúde, Professor José Silva Guedes, transferiu a Coordenação Estadual do Programa de Controle da Raiva ao Instituto Pasteur, e foi realizado um Seminário Estadual de Raiva com as Regionais de Saúde e principais municípios, para atualização e comunicação desse fato. Com a Coordenação do Programa de Controle da Raiva no Estado de São Paulo sediada no Instituto Pasteur, a partir de 1996, a atuação conjunta com os laboratórios de diagnóstico e serviços de atendimento ambulatorial permitiu um salto de qualidade no controle da raiva canina e felina e, conseqüentemente, da raiva humana.

Em 1996 foram realizados eventos para todas as regionais de saúde, de forma descentralizada e, desde então, todos os anos têm sido promovidos eventos científicos, destacando-se 3 Seminários Internacionais (2000 – Raiva, 2001 – Morcegos e a Raiva e 2003 – Centenário do Instituto Pasteur).

Em 1997, no Estado de São Paulo, aconteceu o último caso humano de raiva com transmissão pela espécie canina e em 1998 o último caso de raiva em cão pela variante viral própria da espécie.

Desde 1997 seus profissionais têm apresentado trabalhos científicos nas RITAs – Reunião Internacional de Raiva para as Américas – que ocorrem anualmente, sendo decisiva a participação da Instituição na organização da XVII RITA – em 2006, ocorrida em Brasília, sob a coordenação do Ministério da Saúde. A partir de 1998, a Instituição tem sido convidada a participar da REDIPRA –

Reunião dos Diretores dos Programas de Raiva dos países, que é realizada a cada dois anos pela Organização Panamericana de Saúde.

A partir do ano 2000, o estado de São Paulo (primeiro estado do país) passou a utilizar a vacina produzida em cultivo de células VERO, aprimorando o tratamento profilático humano, que era realizado com vacina produzida em cérebro de camundongos neonatos (Fuenzalida-Palácios), e apresentava graves reações adversas, chegando a levar ao óbito algumas pessoas.

Em 2001 ocorreu o último caso de raiva humana no Estado de São Paulo. Pela primeira vez na literatura científica mundial, um ciclo de transmissão secundário foi sugerido. Uma mulher foi infectada pelo gato de sua propriedade, que havia sido infectado por um morcego, em área urbana do município de Dracena.

Em 2003 o Instituto Pasteur comemorou seu Centenário de existência, com um evento científico que reuniu cerca de 350 profissionais, incluindo renomados pesquisadores de 12 países, tais como, Hilary Koprowski, Charles E. Rupprecht, Noel Tordo, Alan C. Jackson, Susan Nadin Davis, Louis Nel, Lilian Orciari, Renato A. Silva entre outros.

Na oportunidade, foi realizada uma exposição que contou com a presença do Governador do Estado, do Secretário de Estado da Saúde, da Secretaria de Agricultura e Abastecimento e inúmeras autoridades nacionais, estaduais e de instituições internacionais.

Iniciaram-se nesta data as obras para construção do Laboratório de Biossegurança Nível 3, um dos únicos do país dedicado a estudos virológicos.



Fotos: acervo do Instituto Pasteur, 2003
Participantes do Seminário Internacional de Raiva - Centenário do Instituto Pasteur

As técnicas de biologia molecular, como a tipificação antigênica, a RT-PCR, o sequenciamento genético e as análises filogenéticas revelaram-se instrumentos indispensáveis para a adequação dos serviços prestados aos clientes e à comunidade científica e são desenvolvidas rotineiramente no Laboratório de Biologia Molecular, que possui equipamentos modernos para o estudo do vírus da raiva e de outros vírus causadores de zoonoses.

A partir de então, foi possível, com sua implantação, determinar a fonte de infecção de todos os casos de raiva humana no Brasil, a fonte de infecção de todos os casos de raiva canina e felina do Estado de São Paulo e de vários outros estados, novos ciclos epidemiológicos, novas variantes e reservatórios silvestres do vírus da raiva.

Com o intuito de aprimorar este conhecimento epidemiológico e ecológico foram realizados estudos genéticos para identificação de espécies, por meio da análise de DNA mitocondrial, oferecendo subsídios seguros às ações de controle da raiva animal.

A substituição dos camundongos pelos cultivos de células de neuroblastoma murino (N2A) para o isolamento viral, a partir de amostras suspeitas, visou atender critérios éticos de utilização racional de animais de laboratório, assim como agilizar a emissão do laudo final, que pode ser dado em 96 horas, reduzindo em muito os 30 dias necessários para o resultado em camundongos, e adaptar um sistema sensível mais econômico para o diagnóstico rotineiro.

Com o objetivo de reproduzir o tratamento antirrábico com antivirais, preconizado por um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos, os pesquisadores do Instituto Pasteur aprimoraram o diagnóstico precoce da raiva humana (*antemortem*) por meio da RT-PCR do folículo piloso e saliva, e da pesquisa de anticorpos antirrábicos em soro e líquido de indivíduos suspeitos de estarem infectados pelo vírus da raiva, sem histórico de vacinação. Da precocidade do diagnóstico depende o tratamento e, conseqüentemente, seu êxito.



Fotos: acervo do Instituto Pasteur, 2005
Laboratório de Biossegurança Nível 3 (NB3)

Esquemas de vacinação reduzidos de pré-exposição em humanos, que apresentam risco de se infectarem com o vírus da raiva, em função das suas atividades profissionais ou local de moradia, também foram testados e aprovados, reduzindo assim o número de doses e o custo do tratamento preventivo, abrindo perspectivas para seu uso em áreas extensas de difícil acesso, nas quais o tratamento pré-exposição convencional era inviável.

O Laboratório do Instituto Pasteur vem se dedicando, também, ao diagnóstico diferencial das encefalites em animais. Com a recente difusão do vírus da Febre do Nilo Ocidental da América do Norte para a América Central e do Sul, algumas providências tiveram que ser adotadas para a vigilância epidemiológica da Febre do Nilo Ocidental (*Flavivirus*) que deve passar, obrigatoriamente, pela vigilância das encefalites equinas (*Alphavirus*).

O Laboratório de Diagnóstico do Instituto Pasteur, após a padronização de diversas técnicas convencionais e moleculares, passou a fazer

parte da Rede de Laboratórios de Referência para as Encefalites Equinas e Febre do Nilo Ocidental, processando todas as amostras de sistema nervoso central de equídeos que vão a óbito com quadro de encefalite e que resultam negativas para a raiva.

Atua, também, como colaborador na vigilância epidemiológica da Encefalopatia Espongiforme dos Bovinos, encaminhando à instituição da agricultura amostras de sistema nervoso central de bovinos que foram a óbito com quadro neurológico, e que foram negativas para raiva.

A recente implantação de técnicas de Multiplex RT-PCR e da Real Time PCR contribuiu, ainda mais, para o desenvolvimento de pesquisas atuais, em especial para pesquisa da patogenia da raiva em animais silvestres (morcegos e canídeos silvestres) e para o diagnóstico diferencial das encefalites em animais.

A necessidade de adequação dos laboratórios, pela complexidade de suas atividades, exigiu a implantação de várias reformas e adequações, atendendo à tríade: normas de biossegurança,

sistema de gestão da qualidade e destinação de resíduos.

Hoje, o Instituto Pasteur está credenciado pelo Ministério da Saúde, atendendo às normas NBR ISSO-IEC 17.025/2005; integra a Rede de Laboratórios de Referência em Raiva, junto à Organização Panamericana de Saúde, e realiza prestação de serviços e pesquisa de acordo com as técnicas modernas utilizadas nos centros de referência internacionais, com publicações em revistas de alto impacto.

Além disso, como Laboratório de Referência Nacional, tem fornecido imunorreagentes e capacitação aos profissionais de diferentes estados e, por meio de Acordos de Cooperação Técnica Internacionais, a distintos profissionais e laboratórios dos países da América Latina.

A multidisciplinaridade com que vem sendo conduzida a pesquisa no Laboratório de Diagnóstico do Instituto Pasteur tem sido um instrumento essencial para que seus pesquisadores se destaquem no cenário nacional e internacional, e continuem participando em eventos internacionais e publicando em revistas de impacto, sempre com o objetivo de proporcionar melhores serviços à comunidade.

Em 2007, pela primeira vez, foram realizados em vários países eventos alusivos ao Dia Mundial da Raiva, sugerido em 2006 durante a RITA e o Instituto Pasteur promoveu evento com cerca de 250 pessoas.

A Instituição contribuiu para que a vacina contra a raiva humana, desenvolvida pelo Instituto Butantan, obtivesse registro pois realizou os ensaios clínicos (Fases I e II) dessa vacina em voluntários humanos.

Em 2008 o Instituto Pasteur colaborou de forma intensiva para o tratamento de Raiva Humana, com pacientes que já apresentavam sintomas da doença de acordo com Protocolo de Milwaukee – EUA - 2004/2005 e Protocolo de Recife – Brasil - 2008/2009.

Também em 2008, foi promovido um seminário, com ênfase em morcegos, comemorando os 105 anos do Instituto Pasteur, o Dia Mundial da Raiva, que passou a ser no dia 28 de setembro, como homenagem ao dia em que morreu Louis Pasteur, e os 100 anos da hipótese de Carini. Do evento participaram 300 profissionais, incluindo especialistas de 5 países da América do Sul, em especial da região Amazônica.

Nos anos seguintes (2009, 2010 e 2011), houve realização de Seminários comemorativos ao “Dia Mundial Contra a Raiva”, contando com a participação de profissionais renomados e representantes de instituições como Ministério da Saúde, Organização Panamericana da Saúde, entre outros.

Em 2010, o Ministério da Saúde substituiu a vacina Fuenzalida-Palacios (cérebro de camundongo recém-nascido) pela de cultivo celular para Campanha de Vacinação contra Raiva em Cães e Gatos. A nova vacina, de fabricação nacional, ocasionou reações adversas graves, rapidamente identificadas e notificadas pelos serviços de zoonoses dos municípios de Guarulhos e São Paulo. O estado de São Paulo imediatamente desencadeou a investigação dos casos e alertou o MS. A participação do Instituto Pasteur nesse processo foi imprescindível para elucidação das causas desses eventos. O movimento paulista culminou na suspensão nacional da Campanha em 2010

e 2011, somente retomada após a substituição por outro produto.

A participação da instituição na RITA se ampliou sendo, em 2011, com representação no julgamento dos trabalhos apresentados e organizando a XXIII RITA, em 2012, com sede no município de São Paulo.

No ano de 2013, o Instituto Pasteur promoveu o VI Seminário do Dia Mundial contra a Raiva, com ênfase em oficinas de trabalho para a discussão e elaboração de plano de atividades de vigilância e controle da raiva no estado de São Paulo, com a participação de 240 profissionais envolvidos com o programa de vigilância e controle da doença. Promoveu também a capacitação de profissionais do município para a coleta de material de sistema nervoso central para o diagnóstico da raiva, com a participação de 143 profissionais, de 75 municípios.

Os avanços na vigilância epidemiológica

Os 20 anos do SUS demonstraram avanços na vigilância epidemiológica, com melhor acompanhamento, coordenação e supervisão tanto no nível central quanto regional e, mesmo ocorrendo epizootias de raiva urbana em várias regiões, houve condições para que ocorressem raros ou nenhum caso de raiva humana.

Foi também no final da década de 1980 que se iniciou uma política de implantação de Centros ou Serviços de Controle de Zoonoses, aos moldes do existente na capital paulista.

Esses serviços, que contam com médicos veterinários atuando em atividades de saúde pública veterinária e na vigilância epidemiológica das diferentes espécies animais, contribuíram no controle da raiva urbana.

Comparando os vinte anos que precederam o SUS aos que o sucederam, de 1968 a 1987, observa-se o registro de cerca de 300 casos de raiva humana e, de 1988 a 2007, pouco mais de 10 óbitos por essa doença, indicando uma queda de 96%.

Quanto à raiva em cães e gatos, nos anos de 1988 a 1997 foram registrados cerca de 1.200 casos (94% em cães e 6% em gatos), causados provavelmente em quase sua totalidade, pela variante canina do vírus da raiva. E de 1998 a 2013, ocorreram pouco mais de 36 casos de raiva em cães e gatos por variantes de morcego, desses 64% em cães e 36% em gatos. Essa proporção de gatos demonstra a necessidade de vacinar os felinos domésticos.

A raiva em herbívoros transmitida pelo morcego hematófago aumentou, atingindo seu pico no ano de 2000, e o registro de casos em morcegos teve acréscimo de 96% no período de 1988 a 2007, principalmente em morcegos não hematófagos.

É importante salientar que o Estado de São Paulo, por intermédio do Instituto Pasteur, foi pioneiro em estabelecer normas no manejo de morcegos não hematófagos em áreas urbanas, atualmente seguidas em todo país.

Programa de controle da raiva no estado de São Paulo

A história do Instituto Pasteur atesta o reconhecimento nacional e internacional da instituição como referência para a raiva. Sua trajetória contribuiu para a similaridade do atual perfil epidemiológico da doença no território paulista ao de países desenvolvidos, nos quais a raiva silvestre é preponderante.

No entanto, sem esmorecimento, o Instituto mantém a missão de contribuir para a Vigilância em Saúde por meio de vigilância epidemiológica, controle de riscos e desenvolvimento de programas de capacitação relativos à raiva e outras encefalites virais, abrangendo atividades laboratoriais, de pesquisa e inovação, e apoio técnico aos municípios.

Às municipalidades cabe a execução das ações de controle de zoonoses, atribuição que exige aperfeiçoamento contínuo de diferentes

atividades como imunoprofilaxia de acidentes por mordedura, vacinação de cães e gatos, monitoramento de mamíferos domésticos e silvestres com sintomatologia neurológica ou que são encontrados mortos, envio de amostras para diagnóstico laboratorial de raiva. Acrescente-se apoio às atividades de controle de morcegos hematófagos, manejo de morcegos não hematófagos, controle populacional e posse responsável de cães e gatos, dentre outras que visam o benefício direto à sociedade.