



Apontamentos acerca da luta contra a varíola

Murilo A. Soares¹
Aline Solosando²

Comemoramos em 2004 dois fatos importantes, ou seja, os 25 anos sem varíola no mundo (1979-2004) e os 100 anos da Revolta da Vacina no Rio de Janeiro, quando a população se rebelou contra a obrigatoriedade da vacinação contra a varíola, decretada pelo governo sob orientação de Osvaldo Cruz. Por cerca de 10 dias a população enfrentou a polícia, promoveu um quebra-quebra pela cidade e conseguiu finalmente que o decreto fosse suspenso. Em 1979 o mundo se livrou de uma doença insidiosa que castigou a humanidade por mais de 2000 anos matando milhões de pessoas.

A Organização Mundial de Saúde planejou e coordenou uma campanha mundial de erradicação da varíola que foi bem sucedida – declarando há 25 anos a extinção da doença da face da Terra. Concorreram para isso, o desenvolvimento de vacinas potentes, uma bem estruturada campanha de vacinação em massa e uma vigilância epidemiológica permanente. A técnica de vacinação com agulha bifurcada e aparelho de injeção sem agulha (jet injector) foram fatores preponderantes. No Brasil, conseguiu-se vacinar em quatro anos cerca de 86% da população no início da década de 1970.

1 Ex-chefe da Seção de Vírus Epidermo-Dermotrópicos e ex-diretor do Serviço de Virologia do Instituto Butantan.

2 Estagiária do Laboratório de História da Ciência do Instituto Butantan.

Como bem disse o Dr. João Batista Rizzi Jr. — “a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, em 1973 foi conseqüência da Campanha de Erradicação da Varíola e do Plano Nacional de Controle da Poliomelite.”

A vacina antivariólica e o Instituto Butantan

A varíola foi uma doença infectocontagiosa muito grave. Já conhecida de longa data pela humanidade, ocorria em epidemias freqüentes e muitos acreditavam ser um flagelo de Deus. As primeiras informações sobre a sua incidência mostram que ela ocorria na China (1122 a.C.), na África e na Índia. Caminhando junto com a civilização do Oriente para o Ocidente, seguiu rotas comerciais ou de conquistas: na Espanha, por exemplo, chegou com os invasores sarracenos. Admite-se que atingiu a Irlanda no ano 675 d.C. quando grandes epidemias eram freqüentes em toda a Europa.

Jerry Klein cita na Revista “A Saúde no Mundo” o que poderia tornar-se o início de uma epidemia: “fazendo-se velas para o México no começo do século XVI, as embarcações de Hernán Cortez transportavam mais de 500 soldados, 23 canhões, 16 cavalos e 4 falcões: havia também a bordo uma carga mortífera, na forma de um paciente de varíola.” Iniciou-se então uma transmissão da doença que dizimou os astecas, facilitando a conquista do México pelos espanhóis. Admite-se que morreram mais de 5 milhões de nativos. A varíola se espalhou por toda a América do Norte, dizimando tribos de índios.

A primeira epidemia de varíola no Brasil

Anchieta e o jesuíta Leonardo do Vale relatam por duas vezes, em 1561 e em 1563, a existência da peste das bexigas. O jesuíta Leonardo do Vale, em carta ao Provincial da Companhia, referindo-se à “peste” das bexigas que irrompera em Ilhéus, naquele ano dizia: “(...) alguns querem dizer que se pegou da nau

em que veio o Padre Francisco Viegas (...) mas parece mais certo ser o açoite do Senhor"; e mais adiante: "(...) começou-se o mal a estender-se ao longo da costa para a banda de Pernambuco." Dois anos depois o Padre Archieta confirma: "Em janeiro de 1563 foi a grande morte das bexigas tão geral em todo o Brasil, de que morreu muito gentis, de que também levou muita parte de que havia nas igrejas em que os padres residiam, e depois da doença ser passada, e os índios se irem gastando pouco a pouco, com parecer do governador Mem de Sá, por a igreja de São Paulo já ter pouca gente, se repartiu essa que havia pelas outras, e assim não ficariam mais de quatro, que se conservaram por alguns anos."

Admite-se que a varíola chegou ao Brasil com as primeiras levas de escravos importados da África. Provocou grande mortalidade entre índios e negros e menor incidência nos portugueses. Segundo Simão de Vasconcelos, três quartos dos índios e negros morreram nessa ocasião. A partir de Ilhéus, a varíola tornou-se epidêmica, ocorrendo em Pernambuco, Paraíba e Rio Grande do Norte (1624), Maranhão e Ceará (1662, 1774 e 1787) e novamente violento surto em Pernambuco (1875-76).

Já se fazia a vacinação em Pernambuco, mas esta era menos praticada nas classes de baixa renda. A partir de 1843, Pernambuco teve o seu 1º comissário vacinador. De 1861 a 1900 ocorreram 18 surtos epidêmicos de varíola em Pernambuco.

Da prevenção

A prevenção contra a varíola sempre preocupou o homem, que buscou meios para evitá-la. Já na antiguidade, na China e na Índia, usavam material das pústulas de casos benignos para inocular pessoas sadias. Essa prática foi seguida durante muitos séculos.

Da Turquia essa técnica foi levada em 1718 para Inglaterra por influência de Lady Marie Montagu, esposa do embaixador inglês. Com muitas críticas, ela foi sendo aceita na Europa. Esperava-se que, com a variolização (inoculação do material colhido de um doente com

varíola benigna, em uma pessoa normal), esta desenvolvesse também uma varíola branda. Nem sempre era assim, houve reações severas, chegando algumas graves até a morte.

Do surgimento da vacina

Edward Jenner (1749-1823), médico rural inglês, ao observar pústulas de varíola das vacas (*cow pox*) nas mãos de ordenhadores, já sabendo que estes não contraíam a varíola humana, teve a idéia de testar no ano de 1796, a inoculação desse material em um menino de oito anos. Após observar que não ocorriam complicações e alastramento das pústulas, aguardou sete semanas, quando realizou a contra-prova: inoculou o vírus de varíola humana (*small pox*) no menino, que não contraiu a doença. Após outros testes (inclusive em seu filho) no ano de 1798, apresentou o resultado de sua descoberta à Real Sociedade de Londres. Desta maneira, seu trabalho foi amplamente divulgado e adotado em toda região européia, assim como nos Estados Unidos. Porém, tanto no meio científico como no popular, ocorreram diversas contestações devido a acidentes pós-vacinais e óbitos.

Ocorreu uma nova etapa na evolução da vacina quando a vacinação chamada “braço a braço” levou à perda de atividade do vírus; a partir desse problema, verificou-se a possibilidade de utilização do material extraído diretamente das pústulas dos bovinos.

No entanto, somente a partir de 1840 a vacina animal (vírus *cow pox*) passou a ser utilizada de fato.

No Brasil foi o Marquês de Barbacena que providenciou a chegada do vírus vacinal, através de “passagens” braço a braço, de escravos vindos de Portugal. No ano de 1887, Pedro Afonso Franco produziu pela primeira vez a vacina em vitelos. A evolução da medicina brasileira aliada a interesses políticos, assim como os de cunho empresariais, permitiram a criação de Instituições voltadas para os problemas de saúde pública. Franco, ainda no ano de 1887, criou o Instituto Vacínico Municipal no Rio de Janeiro; em

1888 foi criado o Instituto Pasteur, também no Rio, assim como o Instituto Soroterápico em 1892; e ainda no final do século XIX o Instituto Manguinhos – depois Instituto Oswaldo Cruz, hoje Fundação Oswaldo Cruz.

No Estado de São Paulo foram criados, no ano de 1892, os Institutos Bacteriológico e Vacinogênico, respectivamente sob a direção de Dr. Adolpho Lutz e do saudoso Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho; também o Instituto Serumtherápico do Estado de São Paulo – hoje Instituto Butantan; e em 1903, o Instituto Pasteur.

A vacina contra a varíola no Estado de São Paulo

A efetiva instalação do Instituto Vacinogênico ocorreu em 1894, ano em que foi iniciada a produção da vacina contra a varíola no Estado de São Paulo. No vigésimo quinto aniversário do Instituto, tem-se a seguinte notícia do jornal O Estado de São Paulo: “foi ele fundado no período áureo da nossa administração republicana, nesse belo período em que os nomes de Bernardino de Campos, Cerqueira César, Cesário Mota Jr., Vicente de Carvalho e alguns outros que se ligaram a tantas iniciativas novas e a tantas reformas excelentes.” Segundo o Decreto nº 94, de 20 de agosto de 1892, o Instituto Vacinogênico deveria “fornecer, a todo tempo e em quantidade indeterminada, vírus vacínico às administrações, aos médicos e mesmo a particulares” e ainda “proceder às experiências necessárias ao melhoramento dos processos de cultura, preparação à conservação do vírus vacínico.”

Dr. Arnaldo conduziu com grande competência, não somente a produção de uma metodologia já estabelecida, mas buscava a obtenção de um produto mais puro, de elevado poder imunizante, assim como estudava experimentalmente aspectos relevantes relacionados ao preparo da linfa vacínica, sua conservação, aplicação e resultados obtidos. Embora a população não tivesse grandes conhecimentos acerca dos problemas de saúde pública, aceitou de maneira razoável a vacinação, dificilmente se deixando influenciar por aqueles que propagavam idéias contrárias à obrigatoriedade da vacina. O crescen-

te consumo da vacina (2 milhões de doses nos primeiros 10 anos; 4 milhões nos dez anos seguintes e 9 milhões no terceiro decênio) foi uma prova de que a população estava, de certa forma, confiando nos cientistas e no papel das autoridades sanitárias.

Em 1909, Prowazek e Aragão publicaram “Estudos sobre a Varíola”, demonstrando a filtrabilidade do vírus, sua inativação em contato com substâncias químicas, assim como a presença de corpúsculos de Guarnieri em cortes histológicos de células infectadas com o vírus.

Apesar dos esforços, nos dois primeiros decênios, a vacinação não conseguiu reduzir a doença como se desejava. Cerca de mil pessoas morreram em 1912. Porém, no ano seguinte, a mortalidade caiu pela metade.

Nos anos trinta havia uma corrente de cientistas que partilhavam da opinião de que a cicatriz proveniente da vacina seria prova de proteção permanente contra a varíola, não havendo a necessidade de revacinação. Essa opinião foi aceita e se tornou objeto do Projeto do Novo Regulamento do Departamento Nacional de Saúde Pública em 1933, justificando que a presença da cicatriz vacinal autorizava a emissão de atestado de vacina. É claro que surgiram as opiniões contrárias a essa decisão: foi o caso da maioria dos sanitaristas paulistas. Havia também a comunicação de Sergent, de 1932, à Academia de Medicina de Paris, comprovando 60% de sucesso em revacinações. Anteriormente, em 1930, Sales Gomes et al. na “Inspeção de Moléstias Infecciosas” verificaram, da mesma forma, 32% de resultados positivos em São Paulo. Nos Estados Unidos, Rosenan et al., em estudantes da Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard, demonstraram ser obrigatória a revacinação, passado alguns anos, para reforçar a primo-vacinação.

Ainda na década de trinta, o Instituto Butantan firmou-se como um dos importantes colaboradores oficiais nas soluções dos problemas de saúde pública. O laboratório de vacina jenneriana cumpriu com grande eficiência as suas atribuições em termos de produção e pesquisa tecnológica, fato comprovado na obra “Varíola e Vacina”;

de autoria de Raul Godinho. Já era preocupação do Butantan produzir uma vacina contendo o menor número de germes contaminantes possível, contendo maior pureza e potência. A metodologia utilizada nos trabalhos era a seguida pelas instituições internacionais: "Hygienic Laboratory", de Washington e "Committée of Vaccination - Ministry of Health of Inland" - 1928.

Em 1934, ao se completarem 40 anos de efetiva produção e aplicação da vacina no Estado de São Paulo, foi constatado que o Instituto Butantan produziu 20 milhões de doses distribuídas em 10 anos: 1925-1934. Ao fim desse período, a varíola deixou de ser notícia alarmante nos obituários dos jornais de São Paulo.

Sobre os trabalhos realizados e publicados no Instituto Butantan:
1928 a 1938

Já em 1927, João Lemos Monteiro publica uma nota sobre o emprego do verde brilhante (bactericida) no preparo da vacina jenneriana.

1º) *Da purificação da vacina variólica*

Considerando a importância que se dava aos problemas relativos ao preparo da vacina e seu aperfeiçoamento, a direção do Instituto Butantan não mediu esforços para que os mais avançados métodos laboratoriais fossem utilizados a fim de obter vírus mais puros, estáveis e potentes. Em 1929, o Instituto Butantan já obtinha um vírus mais puro (através da inoculação do vírus vacínico em pele bovina) e com possibilidade de produção em larga escala.

2º) *Do preparo da linfa vacínica*

Prática era seguida no Instituto desde 1927, quando da reestruturação do Serviço Sanitário Paulista. No que diz respeito às instalações, havia um pavilhão contendo um laboratório grande destinado ao tratamento das poças; anexo, um laboratório bacteriológico

destinado ao controle da linfa. Localizado na parte de trás, havia as dependências onde ficavam os animais necessários, subdivididos: salas, com baias para vitelos e animais vacinados, sala de pesagem, sala destinada à higienização e preparo dos animais; e sala de inoculação do vírus e colheita de polpas. Havia ainda uma sala contendo aparelhos para esterilização de materiais e água; anexo, uma sala biotério para coelhos e ainda um depósito para material e forragem. Um projeto de novas instalações desse serviço junto à Seção de Vírus estava sendo organizado.

Quanto ao processo propriamente dito, são diferentes etapas com o fim de se obter polpas e preparo da linfa:

- a) Seleção dos animais -- vitelos;
- b) primeiros cuidados higiênicos;
- c) raspagem e preparo da área a ser vacinada;
- d) vacinação através da escarificação da pele;
- e) escolha da semente caprino-bovina;
- f) período de incubação (replicação do vírus);
- g) colheita da polpa;
- h) necrópsia do vitelo;
- i) pesagem, glicerinização e primeira trituração;
- j) segunda trituração, tamisação e extração do excesso de ar;
- k) pesquisas bacteriológicas;
- l) verificação da atividade do vírus;
- m) enchimento dos tubos, fechamento e embalagem.

Os diversos processos de purificação

Breve retrospectiva histórica

Em 1895 foi nomeada uma Comissão Oficial na Prússia para estudar os meios de purificação da vacina. Pesquisadores identificaram os microrganismos associados ao vírus vacínico da polpa vacínica; partindo dessa identificação, decidiram utilizar agentes químicos e físicos para eliminar os germes, sem causar prejuízo para com a viabilidade do vírus.

Um dos primeiros agentes químicos a serem utilizados foi a glicerina, a partir de 1886 pelo Real Instituto Vacínico de Berlim, verificada a sua ação microbicida. O seu uso tornou-se universal. Muitos outros agentes químicos testados também destruíam o vírus. O verde brilhante foi considerado também bactericida, assim como o fenol.

A temperatura (processo físico) também age sobre as bactérias, e em menor grau nos vírus. Nos Estados Unidos, o processo de purificação da polpa vacínica glicerinada foi utilizado através do aquecimento descontínuo a 37°C, durante uma ou duas horas, por alguns dias, até a redução do número de germes a um mínimo tolerável. Através deste método, ficou demonstrado que o vírus também perdia sua potência.

Como os processos químicos ou físicos não representam o ideal para a purificação da vacina, Noguchi (1915) e Levadit (1923) tentaram a obtenção do vírus *in vivo*, respectivamente em testículo e cérebro de animais. Na prática, havia muitos inconvenientes.

Fornet (1913) e Carrel (1923) apresentaram as primeiras tentativas de manipulação do vírus vacínico em culturas de células *in vivo*. Carrel et al. utilizaram células de embrião de galinha e obtiveram multiplicação do vírus vacínico. Acreditavam na possibilidade de que esse substrato poderia produzir enormes quantidades do vírus vacínico isento de contaminantes. Porém, para a época, a sua industrialização não era viável devido às dificuldades técnicas e às necessidades de instalações especiais.

Um processo mais fácil seria associar os agentes físicos e químicos para a purificação de vírus produzidos na pele de animais. Como o vírus vacínico é filtrável, seria recomendada sua filtração em velas especiais. Vários fatores influem sobre a passagem do vírus vacínico através dos filtros: natureza e composição da vela, porosidade, carga elétrica da vela, do vírus e do meio, poder de absorção, intensidade de pressão, temperatura, entre outros fatores.

No Instituto Butantan foram realizados experimentos por Godinho e colaboradores em 1930, demonstrando a viabilidade de

purificação do vírus vacínico através da centrifugação e filtração em velas de Mandler. O trabalho sugere a aplicabilidade do método para obtenção de vacinas mais puras.

Nas conclusões finais deste trabalho, os autores declararam que os resultados, embora restritos “são de ordem a nos animar no prosseguimento desse ensaio, nobremente amparado pela direção atual do Butantan, dispensando sempre o mesmo carinho aos nossos grandes problemas científicos e, de igual maneira, interessado no que diz respeito ao aperfeiçoamento de condições de produção da vacina variólica, que também no Brasil, devem obedecer a um padrão único de pureza e qualidade.”

Segundo dados dos Relatórios Anuais do Instituto Butantan, de 1939 a 1947, foram registradas reformas internas e outras medidas no sentido de melhorar a Seção de Vírus — Pavilhão Jenner. Nesse período, o Laboratório produziu cerca de 25 milhões de doses.

Nos anos 50, a vacina jenneriana, como era chamada, era constituída de uma suspensão glicerinada de vírus vacínico, obtido a partir de inoculação prévia do vírus *cow pox* sobre a pele de vitelos. Toda a técnica está muito bem descrita no trabalho do Dr. Lino L. Vellini, que foi o responsável pela reestruturação do Laboratório em 1949-1950.

A partir de 1951, o Instituto Butantan sofre uma mudança de direção, e recebe antigos colaboradores que outrora haviam saído. A seção de Vírus e Virusterapia, que estava sob chefia do Dr. Aristides Vallejo Freire, foi reformada em todas dependências da produção de vacina antivariólica, sendo construído um novo prédio destinado a inoculação de animais, foi também adquirido um microscópio eletrônico e, com recursos federais, foi instalado o Laboratório de Vacina contra a Febre Amarela.

Ainda na década de 50, a varíola já havia sido extinta em grande parte do Hemisfério Norte com a vacina sob a forma líquida (Europa e América do Norte), e através das medidas de rigorosa vigilância. Em diversos países das Américas a doença fora também extinta. Porém, havia uma ameaça constante de reintrodução da

doença em todos países. A Assembléia Mundial da Saúde da Organização Mundial de Saúde, em 1958 aprovou uma proposição da União Soviética no sentido de que todas as nações do mundo se unissem em esforços para a erradicação da varíola, algo que alguns países conseguiram nos oito anos seguintes. Na América do Sul, em 1965, ocorria varíola em proporções endêmicas em cinco países: Argentina, Brasil, Colômbia, Paraguai e Peru.

Em 1966 a OMS adotou um programa mundial intensificado para a erradicação, entendendo-se como tal a eliminação da doença naturalmente adquirida, com as características clínicas provocadas pelo vírus da doença. No ano seguinte, foi iniciado o programa supervisionado a sua aplicação.

Na América do Sul, somente o Brasil apresentava casos de varíola: era preciso eliminar a doença para também proteger os países vizinhos de um possível retorno. Para tanto, o Ministério da Saúde Brasileiro instituiu a Campanha de Erradicação da Varíola.

Foi realizado no Rio de Janeiro, em 1968, um seminário patrocinado pela OMS, contando com a presença de técnicos responsáveis pelos laboratórios de produção da vacina, diagnósticos e execução da vigilância e vacinação de todos os países das Américas. O Brasil comparece com representantes do Ministério da Saúde, dos Institutos Butantan, Oswaldo Cruz, Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul; Lafep (Pernambuco), todos produtores da vacina, assim como também o Instituto Adolpho Lutz. Foram discutidas principalmente as normas técnicas; os representantes do Ministério da Saúde do Brasil, assim como os da OMS/OPAS ofereceram recursos para os laboratórios se atualizarem dentro das exigências das normas internacionais.

Benefícios alcançados – outro depoimento

O Instituto Butantan já estava seguindo a metodologia da OMS de 1966; porém em condições ainda muito precárias. Usávamos um bom laboratório em prédio reformado para este fim através do governo estadual, mas faltava-nos equipamentos como: balan-

ça analítica, centrífuga de alta rotação utilizada para purificação do vírus, liofilizador, disruptores celulares, entre outras coisas. Relacionamos todo o material necessário e solicitamos por intermédio do Ministério da Saúde a OMS/OPAS. Recebemos a visita de dois representantes da OMS/OPAS, que vieram ao laboratório para verificarem a nossa capacidade operacional e sugerirem tipos de equipamentos mais vantajosos.

Nossa vacina era produzida em bovinos. Havíamos visto a apresentação de trabalho sobre a produção da vacina em ovinos pelo Instituto Malbran de Buenos Aires, no seminário de 1968. A OMS e a OPAS patrocinaram um estágio em 1970 no Instituto Malbran. Trouxemos a técnica e implantamos no Butantan. Resultou em facilidade no manuseio dos animais, maior rendimento em títulos de vírus por grama de polpa e economia.

A OMS também nos proporcionou um estágio no Connaught Medical Research Laboratories — Toronto, Canadá, em 1972, no Serviço de Produção e Controle de Vacina Antivariólica, com grande aproveitamento. A vacina produzida no Instituto Butantan segundo as normas da OMS, possuía qualidade internacional. Era testada em laboratório de referência da OMS em Copenhague (Dinamarca) e Toronto (Canadá).

Na década de 1970, o Butantan produziu cerca de 20 milhões de doses da vacina, que era toda distribuída pelo Ministério da Saúde a todos os Estados necessitados, e eventualmente para outros países.

No Rio de Janeiro, no ano de 1971, ocorreram os últimos catorze casos da doença. Uma comissão especial da OMS esteve no Brasil em agosto de 1973 analisando a situação, inclusive realizando pesquisa em campo, concluindo que a doença fora extinguida das Américas.

Um comentário desta comissão, que muito nos honra como participantes dessa jornada meritória, foi a seguinte: “O fato de a varíola generalizada e endêmica ter sido eliminada em tão pouco tempo de um país tão vasto, através de um Programa Nacional de Saúde, não

tem paralelo na História da Saúde Pública moderna. Todos aqueles que participaram dessa campanha têm razões especiais para estarem orgulhosos.”

O último caso registrado de varíola ocorreu na Somália, em 1977. Em 1979 foi declarada pela OMS a extinção da doença da face da Terra.

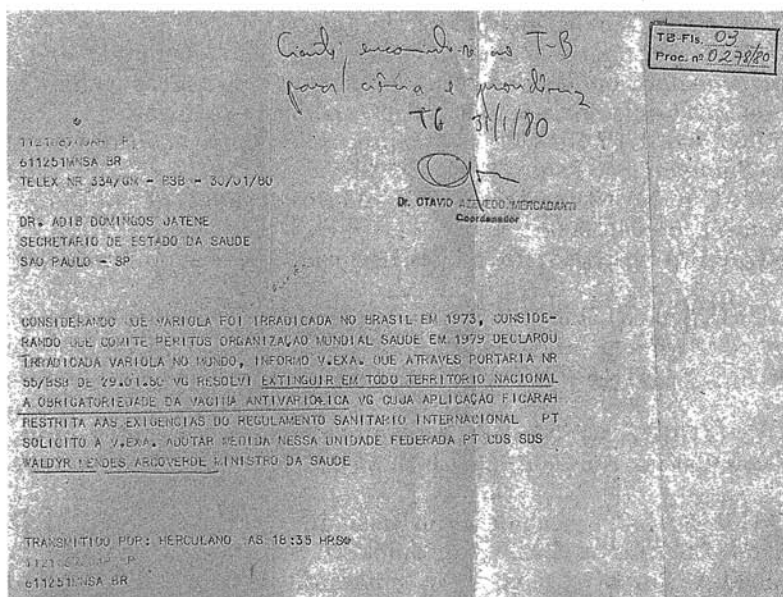


Figura 1 – Telegrama informando a extinção da obrigatoriedade da vacinação anti-variólica. Abaixo transcrição do texto:

“...Dr. Adib Domingos Jatene
 Secretário de Estado da Saúde
 São Paulo – SP

Considerando que variola foi irradicada no Brasil em 1973, considerando que comite peritos Organização Mundial Saúde em 1979 declarou irradicada variola no mundo, informa V.Exa. que através portaria NR 55/BSB de 29.01.80 VG resolveu extinguir em todo território nacional a obrigatoriedade da vacina antivariólica VG cuja aplicação ficará restrita as exigências do regulamento sanitário internacional PT solicitado a V.Exa. adotar medida nessa unidade federada pt CDS SDS Waldyr Mendes Arcoverde Ministro da Saúde.

Transmitido por:
 Herculano as 18:35 HRS +...”

Bibliografia

- DUARTE, E. — O trabalho único das bexigas e sarampo. In: MORÃO; ROSA; PIMENTA. *Noticiados três primeiros livros em vernáculo sobre a medicina no Brasil. Introdução histórica, interpretações e notas de Eustáquio Duarte. Estudo crítico de Gilberto de Andrade*. Pernambuco: Arquivo público estadual, 1956.
- FERNANDES, T.M. — Imunização antivariólica no século XIX no Brasil: inoculação, variolização, vacina e revacinação. *História, Ciências, Saúde*, 10(2): 461-474. Rio de Janeiro, 2003.
- FERNANDES, T.M. — Vacina antivariólica — Ciência, técnica e o poder dos homens (1808-1920). Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999.
- GODINHO, R. — *Variola e vacina — o vírus vacínico no laboratório e na prática sanitária (trabalhos publicados de 1928 a 1938)*. Contribuição técnica à conferência. Décima Conferência Sanitária Pan-Americana de Bogotá.
- MONTEIRO, L.S.T.; GODINHO, R. — *Do preparo da linfa vacínica. Memórias do Instituto Butantan*. São Paulo, Tomo V, 1930.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE — *Alerta constante*. Repartição Sanitária Panamericana, 07/04/1965.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE — *A saúde no mundo. Variola*, fev-mar, 1975.
- ORG. MUND. SALUD SER. INF. TECN. — *Comité de Expertos de la OMS en erradicación de la varuela*. n° 493, 1972.
- ORG. MOND. SANTÉ SERV. RAPP. TECHN. — *Normes pour les substances biologiques*. n° 323, 1966.
- RIZZO, E.; SOARES, M. — Vacina antivariólica obtida em cultura primária de células epiteliais de rim de coelho. *Inst. Med. Tropical S. Paulo*, 10(3)196-198. 1968.
- SANTOS FILHO, L.C. — A medicina no Brasil. In: FERRI, M.G.; MOTOYAMA, S. *História das Ciências no Brasil*. São Paulo: EDUSP, 1979.
- SOARES, M.A.; PRADO, J.A. et. al. — *Vacina Antivariólica Liofilizada de origem de ovinos* (apresentação do trabalho). Quarto Congresso Brasileiro de Microbiologia. Niterói, julho de 1972.
- SOARES, M.; KROWCAWK, S. et. al. — *Titulação de vacina antivariólica pelo método de placas em culturas celulares de rim de macacos rhesus (linfagem (LLC-MR))* (apresentação do trabalho). Reunião Anual da SPPC. Brasília, julho de 1976.
- TEIXEIRA, L.A.; ALMEIDA, M. — Os primórdios da vacina antivariólica em São Paulo: uma história pouco conhecida. *História, Ciências, Saúde*, 10(2): 475-498, 2003.
- VELLINI, L.L. — *A variola bovina (cow-pox) e o preparo da Linfa vacínica no Estado de São Paulo*. São Paulo, 1957. Dissertação.
- VERONESI R.; SALLES GOMES, L.F.; SOARES, M.A.; CORREA, A. — *Importância do "jet-injector" (injeção sem agulha) em planos de imunização em massa no Brasil. Resultados com as vacinas antitetânica e antivariólica*. São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, 1966.