

EDITORIAL

VARIOLA, ERRADICAÇÃO E DOENÇAS INFECCIOSAS

Em editorial anterior ponderou-se sobre o princípio da erradicação o qual, quando destinado aos problemas relativos às doenças de natureza infecciosa, implicaria necessariamente o levar em conta, não apenas o comportamento humano mas, também, o das outras populações envolvidas no processo (Forattini⁸, 1985). Decorridos pouco menos de quatro anos, esse conceito torna-se ainda mais atual. Focalizava-se, naquela oportunidade, o sucesso alcançado pela Campanha da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a erradicação da varíola. Agora, o mesmo tema faz por merecer que se volte ao assunto, em boa parte graças ao estímulo provocado pela leitura da excelente atualização de Baxby² (1988). E também em parte não menor, pela publicação do relatório final (Fenner e col.⁷, 1988) e o encerramento das atividades da Unidade de Erradicação da Varíola da OMS em 31 de dezembro de 1987.

Nesse curto espaço de tempo, várias questões surgiram ou adquiriram suficiente dimensão para despertarem a atenção dos pesquisadores. Sem pretender dar-lhes alguma ordem de prioridade, poder-se-á mencioná-las como sendo: o destino das cepas do vírus atualmente mantidas em laboratórios conhecidos, o vírus da vacínia e o futuro da vacinação antivariólica, as hipóteses a respeito da possível sobrevivência do vírus na natureza, e a ocorrência de infecções humanas por vírus de macacos e de outros animais.

Talvez por uma questão de equivalência, de resto facilmente compreensível, somente dois laboratórios de referência da OMS abrigavam, ou continuam abrigando, o vírus variólico. Um deles em Atlanta, EUA, e o outro em Moscou, URSS. Houve recomendações no sentido desses estoques virais serem destruídos (WHO¹⁵, 1986), e essa opinião encontra argumentos no fato de o genoma viral ter sido parcialmente clonado em plasmídeos bacterianos. Com isso seriam evitados acidentes laboratoriais, como o ocorrido em Birmingham, Inglaterra, em 1978. Outros manifestam-se contrariamente a essa medida, procurando assim que não seja eliminada a possibilidade de estudar o vírus por inteiro. Estes, baseiam-se no fato de que, mediante a vacinação, o perigo desses acidentes tornar-se-ia praticamente nulo. De qualquer maneira, não há de ser pelo receio desse tipo de risco que o pessoal militar das duas superpotências atuais, ou seja, EUA e URSS, continui a ser vacinado. E isso embora não existam evidências que sugiram a possibilidade do vírus da varíola ser empregado como arma biológica eficaz.

Um dos resultados decorrentes da ausência de casos de varíola foi o que levou a suspender a vacinação de rotina. No entanto, o uso do agente da vacínia tem aumentado progressivamente. E não apenas visando a proteção de supostos grupos expostos, tanto ao vírus variólico como ao da varíola simiana e a outros ortopoxvírus. Mais recentemente, a engenharia genética revelou a possibilidade de utilização do genoma da vacínia, para nele serem inseridos outros genes e elementos, propiciando assim a produção de vacinas de vacínias recombinantes e produtos farmacológicos de interesse. Dentre as experiências largamente em curso pode-se mencionar a da vacínia recombinante destinada a induzir proteção contra vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A continuidade da vacinação revelou, recentemente, fatos de interpretação polêmica. Merece menção o caso de vacínia disseminada ocorrido em recruta militar que desenvolveu rapidamente a síndrome clínica da AIDS (Redfield e col.¹⁴, 1987). A hipótese de que a vacinação teria desencadeado o quadro clínico da doença pareceu inconsistente à luz de considerações feitas na oportunidade (Halsey e Henderson⁹, 1987). Contudo, isso não impediu que se conjecturasse sobre possíveis efeitos colaterais decorrentes de programas de imunização em larga escala, especialmente os que implicam o emprego da vacínia recombinante, sobre a evolução dos casos subclínicos daquela síndrome. Suspeitou-se, inclusive, que a expansão do HIV na África poderia ser atribuída, em parte, à vacinação antivariólica em massa. Todavia, essa suposição parece pouco consistente, uma vez que não é fácil isolar esse fator dos demais prevalentes naquela região, principalmente o estado carencial das populações sujeitas a outras doenças e à desnutrição.

A varíola é atualmente considerada erradicada da face da Terra. Isso equivale a dizer que o vírus variólico foi extinto e deixou, assim, de participar da biosfera natural deste planeta. É bem verdade que, a esse respeito, surgiram algumas dúvidas, mas que foram totalmente dirimidas graças a minuciosas investigações que demonstraram serem os possíveis casos observados, originados de contaminações laboratoriais (Fenner e col.⁷, 1988). Muito provavelmente, como decorrência do elevado grau atingido pelas atividades da vigilância pós-erradicação, as atenções se aguçaram e, a partir do início da década dos anos setenta, detectaram-se casos de infecção por ortopoxvírus, constituindo a que passou a ser conhecida como varíola humana a vírus de macacos ("human monkeypox"). Até o momento, foi encontrada

em zonas florestais úmidas da África Ocidental e Central, onde se descreveu a ocorrência de alguns surtos. Clinicamente semelhante à varíola propriamente dita, é predominante em menores com 15 ou menos anos de idade, e em pessoas não vacinadas. Apresenta cerca de 9,0% de letalidade geral e 3,0% de infecções sub-clínicas, fato este extremamente raro na varíola. Comporta-se como típica zoonose de origem silvestre parecendo, até agora, incipiente o contágio direto de homem a homem, pois não foi observado além da quarta geração (Jezek e col.¹⁰, 1986). Tudo indica que os reservatórios seriam macacos, dos quais porém só existe uma evidência epidemiológica e em relação ao chimpanzé. O isolamento do agente bem como a presença de anticorpos em esquilos naturalmente infectados levantou a possibilidade desses animais desempenharem aquele papel (Khodakevich e col.¹², 1987). Pelo que se sabe até agora, a varíola simiana no homem apresenta quadro geral de baixa transmissibilidade inter-humana e desenvolve imunidade não duradoura. Somente o tempo poderá dizer qual o real significado epidemiológico dessa infecção que requer, no momento, vigilância contínua e pesquisas aprofundadas (Baxby², 1988; Jezek e col.¹¹, 1988). Quiçá se tenha por oportuno, em tais estudos, levar em conta o estreito relacionamento filogenético, baseado no DNA, entre o homem e o chimpanzé. E a tal ponto que as diferenças observadas nesse particular não são maiores do que aquelas que separam espécies do mesmo gênero em outros grupos animais (Diamond^{5,6}, 1988).

A breve descrição feita nos parágrafos anteriores pretendeu fornecer idéia panorâmica do estado atual dos conhecimentos epidemiológicos sobre a varíola e sua erradicação. Diante deles, forçoso é ressaltar três aspectos que, na opinião do subscritor destas linhas, são fundamentais. Em primeiro lugar, o significado ecológico da varíola simiana e de outras eventuais infecções por ortopoxvírus no homem. Em segundo lugar, a utilização do vírus da vacinia e suas conseqüências. Finalmente, a crença na erradicação de outras doenças infecciosas, encarada sob o ponto de vista da teoria evolucionista em ecologia.

É ponto pacífico que o fenômeno, a que se dá o nome de vida na face da Terra, apresenta como característica básica, para sua sobrevivência, o desenvolvimento da capacidade de adaptação ao ambiente. O conceito de nidalidade é inequívoco. A atual biosfera não dispõe de claros, ou seja, de nichos vagos a serem preenchidos. As populações naturais, mediante mecanismo de competição, vivem em contínuo processo seletivo que designará a mais apta a ocupar o nicho existente. Aquelas de menor capacidade de adaptação, ou ocupam outros nichos, freqüentemente raros, ou

simplesmente se extinguem. Mas, de qualquer maneira, o processo tende ao estabelecimento de interação e de mútua dependência entre as espécies, cujo objetivo final deverá ser a convivência das formas vivas, umas com as outras. Faz exceção a essa regra, a espécie humana, uma vez que, tendo sobrevivido graças ao artificialismo de sua evolução cultural, criou e continua a criar seus próprios nichos. É compreensível pois que outras populações tenham se adaptado ao convívio do homem, assumindo determinado papel que, no caso aqui focalizado, se traduz pela infecção específica. E se uma delas for extinta, abre-se essa vaga, à qual se candidatarão outras espécies, que tanto podem provir do próprio meio artificial como do natural da biosfera. Ora bem, é lícito pensar que a população do vírus variólico ocupava um nicho na comunidade, e na qual participava juntamente com a população humana, e que se traduzia pela infecção denominada varíola. É de se supor que, na atualidade, esse nicho tenha vagado e que outros candidatos se apresentem. Seria altamente desejável investigar se o aparecimento da varíola humana por vírus de macacos representa ou não uma tentativa inicial nesse sentido. Claro está que não se descarta a capacidade de outros ortopoxvírus e mesmo de outros agentes infecciosos como tais candidatos. É de se recomendar que a vigilância seja feita nesse sentido, focalizando, em especial modo, os meios de transmissão e os fatores humanos em seu relacionamento com o ambiente.

Nó que concerne à utilização do vírus da vacinia, convirá encará-la à luz das modernas técnicas de recombinação do DNA e sua liberação no meio ambiente. Em sistemas genéticos mais simples, como os dos vírus, o avanço dessa tecnologia permitiu que a produção dessas alterações se tornasse praticamente rotineira. Em conseqüência, a elaboração e subsequente utilização de vacinas vivas, como é o caso da vacinia replicante, representa em termos simplistas a introdução de novos seres vivos no ambiente. As conseqüências disso, ao que parece, ainda não foram bem avaliadas. O uso desse vírus como vetor de outros genes prende-se ao objetivo de obter resposta imunológica satisfatória. A lista já é significativa e inclui, ao lado do citado HIV, outros vírus como o da Hepatite B e mesmo outros agentes, como os parasitos da malária. Desde 1987 acham-se em curso testes para a liberação do vírus da vacinia contendo genes do agente da raiva, com o objetivo de, dessa maneira, infectar e conseqüentemente proteger a fauna silvestre da doença (Bishop³, 1988). Várias são as questões suscitadas por procedimentos desse tipo. Não será demasiado enfatizar a necessidade de avaliar, correta e minuciosamente, os fatores ecológicos envolvidos. Em

especial modo, face à possibilidade desses recombinantes virem a se estabelecer em populações animais e do próprio homem, ou então competirem com outros agentes ali já estabelecidos, na disputa pelos seus nichos. Nesse particular é interessante mencionar a circunstância de o vírus da vacinia ter sido considerado sempre como agente de sobrevivência limitada às condições de laboratório, sem apresentar qualquer reservatório natural. No entanto, observou-se recentemente seu possível estabelecimento na infecção denominada variola de búfalos ("buffalopox"), na Índia (Baxby e col.¹, 1986; Baxby², 1988). Tais fatos são bastante sugestivos e merecem ser considerados com o mesmo enfoque mencionado no parágrafo anterior.

Graças ao desenvolvimento da inteligência, o ser humano conseguiu meios que lhe permitiram superar a competição com numerosas outras populações, animais e vegetais. Essa evolução de caráter cultural implicou também a disciplina do próprio comportamento, mediante a construção de estrutura social. Contudo, existe grande dose de ilusão na crença de que, aplicando leis e normas operacionais baseadas em conhecimentos ainda necessariamente incompletos, se possa submeter os demais seres vivos que competem com o homem na conquista dos recursos disponíveis da Terra. E de maneira especial os microorganismos, que existem desde há três e meio bilhões de anos e que, pelo menos durante os primeiros dois bilhões, foram os únicos componentes da biosfera. Até agora, os vírus e as bactérias sobreviveram e evoluíram na completa ignorância de normas administrativas e de políticas e soberanias nacionais. Por sua vez, a presença do homem é muito recente pois, considerada desde a época das cavernas até a do moderno condomínio, não atinge a cifra de um por cento do supracitado período. Dessa maneira, e em que pese sua evolução cultural, nada garante que pelo mecanismo evolutivo a população humana seja a sobrevivente. O desenvolvimento dos arsenais terapêuticos, das baterias de imunização e da tecnologia de manejo do ambiente, induziu níveis excessivos de otimismo, que está a exigir melhor avaliação.

Como princípio geral, a infecção por determinado agente, ou vacinação específica, desencadeia resposta imunitária a qual, por sua vez, resulta em pressão seletiva sobre aquele, podendo assim propiciar o aparecimento de variedades antigênicas. Além disso, sabe-se que muitos vírus podem adquirir informação genética de seus hospedeiros, a qual é passível de transferência a outros. Nesse processo evolutivo, o atual ácido desoxirribonucleico, ou DNA, pode ser considerado como tendo evoluído para o estado de parasi-

tismo da célula que o alberga (Dyson⁴, 1985). Assim pois, o caminho da evolução dirige-se para equilíbrio que permita a possibilidade de os componentes da biosfera compartilharem o planeta. No caso que está sendo focalizado, ou seja, o homem e seus parasitas em sentido lato, o princípio é o mesmo, ambos porém pagando algum tributo em agressão, e daí derivando também alguma proteção. Claro está que as condições em que se estabelece esse equilíbrio podem não ser confortáveis mas, no estado atual dos conhecimentos, não há muita perspectiva de extinguir essa competição natural. Ao se planejar a eliminação das outras populações, dificilmente poder-se-á afirmar que o equilíbrio continuará a envolver a população humana. A propensão que esta tem de, em escala crescente, escudar-se cada vez mais em tecnologia sofisticada para fins competitivos, acrescenta maiores dimensões à eventual acidentalidade que possa ocorrer (Lederberg¹³, 1988).

Em resumo, e para concluir, o inegável sucesso alcançado pela campanha de erradicação da varíola trouxe, em decorrência, estímulo a projetos objetivando aplicar o mesmo procedimento para outros agentes infecciosos. Contudo, não é comum que estejam disponíveis conhecimentos suficientemente detalhados da história natural dessas infecções. Face a isso, torna-se problemático medir adequadamente a exequibilidade e mesmo prever as probabilidades de sucesso dos procedimentos destinados ao objetivo colimado. Seja como for, a extinção artificial de população natural deve sempre ser encarada com a devida cautela. Além de serem convenientemente pensados e ponderados os possíveis efeitos colaterais decorrentes. Sempre se correrá o risco de, ao se resolver problemas por esse meio, propiciar condições para o surgimento de outros. Talvez seja mera coincidência o fato de ter sido feito na África o registro do último caso de variola e de, nesse mesmo Continente, ter-se descrito a ocorrência de variola por vírus de macacos. Afinal, trata-se de região do planeta que serviu de berço à espécie humana e com a qual, quem sabe, em épocas passadas se associou o vírus variólico, cujo atestado de óbito a humanidade acaba de passar-lhe, em termos tão formais e solenes, que só resta ao signatário destas linhas fazer sinceros votos para que o tempo se encarregue de lhes dar caráter definitivo.

São Paulo, 6 de outubro de 1988.

Oswaldo Paulo Forattini
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAXBY, D.; GASKELL, R.M.; GASKELL, C.J.; BENNETT, M. Ecology of orthopoxviruses and use of recombinant vaccinia vaccines. *Lancet*, 2:850-1, 1986.
2. BAXBY, D. Human poxvirus infection after the eradication of Smallpox. *Epidem. Inf.*, 100:321-34, 1988.
3. BISHOP, D.H.L. Release of genetically altered viruses into the environment. *Brit. med. J.*, 296:1685-6, 1988.
4. DYSON, F. *Origins of life*. Cambridge. Cambridge Univ. Press, 1985.
5. DIAMOND, J.M. DNA-based phylogenies of the three chimpanzees. *Nature*, 332:685-6, 1988.
6. DIAMOND, J.M. Relationships of humans to chimps and gorillas. *Nature*, 334:656, 1988.
7. FENNER, F.; HENDERSON, D.A.; ARITA, I.; JEZEK, Z.; LADNYI, I.D. *Smallpox and its eradication*. Geneva, World Health Organization, 1988.
8. FORATTINI, O.P. Variola e erradicação? *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 19:385-6, 1985.
9. HALSEY, N.A. & HENDERSON, D.A. HIV infection and immunization against other agents. *N. Engl. J. Med.*, 316:683-5, 1987.
10. JEZEK, Z.; ARITA, I.; MUTOMBO, M.; DUNN, C.; NAKANO, J.H.; SZCZENIEWSKI, M. Four generations of probable person-to-person transmission of human monkeypox. *Am. J. Epidemiol.*, 123:1004-12, 1986.
11. JEZEK, Z.; GRAB, B.; PALUKU, K.M.; SZCZENIEWSKI, M.V. Human monkeypox: disease pattern, incidence and attack rates in a rural area of northern Zaire. *Trop. geogr. Med.*, 40:73-83, 1988.
12. KHODAKEVICH, L.; SZCZENIEWSKI, M.; MANBU-MA-DISU; JEZEK, Z.; MARENNIKOVA, S.; NAKANO, J.; MESSINGER, D. The role of Squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. *Trop. geogr. Med.*, 39:115-22, 1987.
13. LEDERBERG, J. Medical science, infectious disease, and the unity of humankind. *JAMA*, 260:684-5, 1988.
14. REDFIELD, R.R.; WRIGHT, D.C.; JAMES, W.D.; JONES, T.S.; BROWN, C.; BURKE, D.S. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N. Engl. J. Med.*, 316:673-6, 1987.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Committee of Orthopox Infections, Geneva, 1986. *Report of the fourth meeting*. Geneva, 1986, (WHO SE/86, 123).