

VARIÓLA, SUA PREVENÇÃO VACINAL E AMEAÇA COMO AGENTE DE BIOTERRORISMO

GUIDO CARLOS LEVI*, ESPER GEORGES KALLÁS

Serviço de Moléstias Infecciosas Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
e Laboratório de Imunologia - Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo

RESUMO – Com a ameaça internacional do bioterrorismo, a varíola voltou a ganhar destaque mundial. Os autores revisam aspectos da varíola e trazem considerações atuais da utilização do agente como arma biológica. Também apresentam

dados dos esforços atuais na produção e desenvolvimento de vacinas contra a doença.

UNITERMOS: Varíola. Vacina. Bioterrorismo.

INTRODUÇÃO

Quando a varíola e sua prevenção vacinal pareciam destinadas a serem incluídas somente nos textos de história da medicina, a ameaça do emprego do vírus causador da doença como arma de bioterrorismo trouxe novamente à tona o interesse pelo assunto, em particular para as novas gerações, que iniciaram sua prática clínica após a erradicação dessa patologia. É importante rever esses tópicos, com a finalidade de informar aqueles que nunca vivenciaram a varíola e refrescar a memória daqueles que, felizmente, já há três décadas deixaram de ver pacientes com a doença. O objetivo desta revisão é, portanto, auxiliar no reconhecimento desta doença, familiarizar os leitores com os avanços na obtenção e desenvolvimento de vacinas preventivas, e trazer para discussão a recente ameaça da varíola ser utilizada como arma biológica.

HISTÓRICO

A varíola é uma doença conhecida desde a antiguidade. Como não existem reservatórios animais nem portadores humanos, sua persistência depende da transmissão contínua entre seres humanos. Por isso, especula-se que deve ter emergido após os primeiros assentamentos agrícolas, por volta de 10.000 anos a.C.¹. Paschen descreve evidência de varíola na China cerca de 1700

anos a.C., e Haeser acredita que descrições de doença exantemática na Índia antiga possam corresponder a esta patologia. No entanto, as evidências mais seguras vêm de múmias da 18ª dinastia egípcia (1580-1350 a.C.), e a cabeça mumificada do faraó Ramses V (ao redor de 1160 a.C.) mostra lesões compatíveis com essa doença. Parece ter permanecido ausente da Europa nos períodos grego e romano clássico, embora haja descrição de Tucídides de ocorrência em Atenas cerca de 430 a.C. e Diodorus Siculus descreve doença similar atacando o exército cartaginês no cerco de Siracusa em 396 a.C. No quarto século d.C. surgem descrições escritas na China. No sexto século d.C. era comum no norte da África, de onde teria passado à França, causando epidemia descrita pelo bispo Gregório, de Tours, em 581 d.C.

Por volta do século 10 d.C. já existiam hospitais no Japão para o isolamento de pacientes com varíola. Nessa época, a doença era comum em todo o Oriente Próximo. Reintroduções na Europa ocorreram com o retorno das cruzadas, e a invasão mongol levou a nova disseminação em massa. Para ressaltar a importância da doença no continente europeu, bastaria citar que no final do século 18 morriam de varíola cerca de 400.000 pessoas por ano, e um terço dos casos de cegueira era secundário a seqüelas da doença².

Sua introdução no Novo Mundo foi catastrófica. Com a chegada dos espanhóis ao México, cerca de três milhões de nativos morreram de varíola. Graves epidemias dizimaram tribos ameríndias e contribuíram decisivamente

para o colapso dos impérios asteca e inca¹.

É possível afirmar que na metade do século 16 o mundo todo já estava infectado, e, se não fosse o aparecimento da vacinação, a varíola seria um pesadelo recorrente a cada nova geração até os dias de hoje³.

O nome varíola foi usado pela primeira vez no século seis d.C. pelo bispo suíço Marius de Avenches, derivando o termo do latim *varius* (manchado) ou *varus* (espinha). Já no mundo anglo-saxão, ao redor do século 10, o termo *poc* ou *poccca* descrevia doença exantemática, talvez a varíola. Daí em diante, relatos ingleses usam o termo *pockes*. O prefixo *small* foi adicionado no final do século 15 para diferenciar essa doença da sífilis, que era a *greatpox*⁴. Na França, a varíola foi chamada de *petite vérole*, e na Alemanha de *pocken*⁵.

O agente e meios de transmissão

A varíola é causada por um vírus que possui material genético constituído por DNA, do gênero *ortopoxvirus*, família *poxviridae*. Ao microscópio óptico, após coloração pela fucsina, apresenta-se sob forma de grânulos finos, os corpúsculos de Paschen. Ao microscópio eletrônico tem forma cilíndrica, assemelhando-se a um pequeno tijolo de 230 por 300 nm⁶.

Pode permanecer viável muitos meses no meio ambiente. Seu efeito patogênico é atenuado pelo envelhecimento, pela exposição à luz natural e, rapidamente, pelo calor, perdendo seu poder infectante em 30 a 60 minutos à temperatura de 56°C.

O contágio se dá, na grande maioria das vezes, pela inalação de gotículas contendo o

* Correspondência:

Alameda Jaú 759 - Cep: 01420-001 - São Paulo - SP
Tel: (11) 288 4266 - fax: (11) 288-5836
gclevi@uol.com.br

vírus em suspensão, eliminadas pela mucosa oral, nasal ou faríngea dos pacientes com a doença. Embora o vírus esteja presente em grandes quantidades em crostas infectadas, este mecanismo de transmissão é menos frequente. Pode haver também infecção aérea à distância ou pelo manuseio de roupas, lençóis e cobertores contaminados, embora essas duas modalidades sejam pouco comuns. No entanto, como curiosidade, no período colonial norte-americano, foram provocadas epidemias em indígenas apresentando-os com cobertores usados previamente em pacientes com varíola.

Quadro clínico e diagnóstico

O período de incubação médio é de 12 dias, variando de 7 a 14 dias. O início dos sintomas é abrupto, com febre muito alta, cefaléia, calafrios, dores nas costas, com duração de dois a quatro dias, surgindo a seguir a erupção, como vemos na Figura 1. Esta se inicia com máculas na face, que evoluem rapidamente para pápulas e, em alguns dias, para vesículas contendo líquido límpido e cercadas por halo eritematoso regular. Ao redor do sexto dia, as vesículas evoluem para pústulas, sendo ambos tipos de lesões geralmente umbelícas e de centro mais escuro⁶.

As lesões são uniformes e de mesmo estágio evolutivo. São profundas, endurecidas e de distribuição centrífuga. Estas características permitem o diagnóstico diferencial com a varicela, que apresenta lesões centrípetas, mais superficiais e com polimorfismo regional, ou seja, numa mesma área são observados diferentes estágios evolutivos.

Ao redor do nono ao décimo dia as lesões evoluem para crostas, a febre regride e o estado geral melhora bastante. No entanto, são necessários mais sete a 10 dias para a queda das crostas. Áreas hipopigmentadas podem persistir por um longo tempo, havendo freqüentemente cicatrizes profundas na face e, mais raramente, em outras partes do corpo. Existem também formas hipertóxicas, em que a morte pode sobrevir ainda no período prodrômico ou logo após.

Formas mais leves, com erupção abortiva, podem ser observadas em indivíduos com imunidade parcial obtida por vacinação⁶. Já as formas hemorrágicas são de extrema gravidade e altíssima letalidade.

Quadro 1 – Número de mortes na cidade do Rio de Janeiro provocadas pela varíola, entre 1850 e 1899

Período	Número de mortes
1850-1859	642
1860-1869	730
1870-1879	6625
1880-1889	6852
1890-1899	8599

Figura 1 – Curso evolutivo da erupção cutânea típica em criança com varíola. Segundo dia: erupção máculo-papular. Terceiro ao quarto dias: pápulas evoluem para vesículas profundas e duras. Quinto ao sétimo dias: evolução para pústulas, auge da erupção. Nono e décimo dias: evolução para crostas, duras e escuras, algumas já se destacando. Convalescença: hipopigmentação cutânea de longa duração. Extraído e adaptado de R. T. D. Edmond, A Colour Atlas of Infectious Disease¹⁹



Quanto à varíola menor, ou alastrim, discute-se até hoje trata-se de entidade mórbida diversa, causada por um vírus diferente do da varíola maior. Tem evolução mais benigna, as lesões são mais superficiais, a duração do quadro é mais curta e a letalidade não ultrapassa 1% a 2%. Ressalte-se que a vacina antivariólica protege tanto contra a forma maior da doença quanto contra o alastrim⁶.

O diagnóstico da varíola é basicamente clínico. No entanto, se necessário diagnóstico laboratorial, ele poderá ser feito através do cultivo do vírus (do sangue ou das lesões cutâneas) em culturas de tecidos, nos quais após 30 a 48 horas torna-se evidente a degeneração celular⁶, ou em ovo embrionado, com leituras positivas após 48 a 72 horas. A microscopia eletrônica revela os característicos corpúsculos de inclusão, permitindo facilmente a diferenciação com a varicela e o herpes simples.

Existem também várias reações sorológicas, porém de pouca utilização prática.

A varíola e o Brasil

Durante vários séculos a varíola foi a principal causa de mortalidade nas vilas e cidades brasileiras, a partir de onde se disseminava pelos sertões, provocando a morte de grande número de escravos e de índios que trabalhavam nos engenhos de açúcar do Nordeste e na extração de ouro em Minas Gerais⁷. Para se ter idéia da gravidade do problema, basta observar no Quadro 1 as mortes por varíola só na cidade do Rio de Janeiro, na segunda metade do século 19⁸.

Devido ao mínimo nível de conhecimento sobre a patologia, a única opção possível era o afastamento dos enfermos dos ambientes frequentados pelos sadios, levando-os muitas vezes a morrerem sozinhos e desassistidos nas matas próximas a vilas e povoados⁷.

Há 125 anos, São Paulo sofria com uma terrível epidemia de varíola, e foi decidido procurar um local afastado da cidade para colocar os doentes. Com parte da verba para a construção vindo de subscrição pública, foi

construído um “lazareto” na antiga estrada do Araçá. Assim surgiu o Hospital de Isolamento de São Paulo, inaugurado em 8 de janeiro de 1880. Com o tempo transformou-se em hospital para todas as doenças infecciosas, porém até hoje o Instituto de Infectologia Emílio Ribas ainda guarda o primeiro pavilhão do antigo hospital.

O Brasil foi o último país das Américas a erradicar a varíola. Em 1971 foram notificados 19 casos, sendo que em 1972 ocorreu o último caso da doença em nosso meio, considerada, a partir de então, erradicada do continente americano.

A vacina

Ao redor do ano 1000 d.C. começou a ser usado na Índia um método de proteção contra a doença que se constituía na inoculação de material obtido pela remoção das cascas das pústulas, a seguir moídas e aplicadas por esfregação na pele ou por inoculação nas narinas. Da Índia, o método se espalhou para a China, Cáucaso, Turquia e África². Através da embaixatriz britânica em Constantinopla, Mary Wortley Montagu, o método chegou à Inglaterra. O processo, chamado de variolização, não era desprovido de riscos, porém as fatalidades ligadas à sua utilização eram dez vezes menos frequentes que com a infecção natural. Após o início do uso do *cowpox* como vacina, esta prática reduziu-se progressivamente, embora na segunda metade do século 20 ainda fosse sinalizado seu uso em populações remotas da Etiópia, África ocidental, Afeganistão e Paquistão⁹.

Incentivado pelo seu mestre, John Hunter, devemos a Edward Jenner o desenvolvimento do primeiro método seguro de vacinação. Após 20 anos de estudos, realizando experiências com a varíola bovina, Jenner demonstrou em 1796 que a proteção poderia ser obtida com a inoculação de material extraído de lesão pustular humana de varíola bovina (*cowpox*, que hoje sabemos ser causada por um ortopoxvírus bastante próximo do vírus da varíola). Deu ao material o nome de *vaccine*, derivado do termo latino *vacca*, e ao processo de *vaccination*. Após vacinação bem sucedida de menino de oito anos, com demonstração de proteção ao material da pústula de varíola inoculado a seguir, Jenner tentou apresentar seus re-

Figura 2 – “Pega” da vacina antivariólica. (A) “Pega” normal, no pico (nono a décimo segundo dias) com pústula perlácea sobre fundo avermelhado endurecido. (B) “Pega” em indivíduo hipersensível, com lesão bolhosa de grandes dimensões. Extraído e adaptado de R. T. D. Edmond, *A Colour Atlas of Infectious Diseases*¹⁹



sultados em conferência para a *Royal Society*, o que lhe foi negado. Publicou, então, seu trabalho a suas próprias expensas, com sucesso notável e imediato, sendo que em 1801 já cerca de 100.000 pessoas haviam sido vacinadas pelo seu método⁷.

Em 1805, Napoleão ordenou a vacinação de todos seus soldados. Vacinação obrigatória por lei foi instituída em 1835 na Inglaterra e no País de Gales; dez anos depois na Escócia e na Irlanda; em 1874 na Alemanha e em 1902 na França. Nem sempre, porém, essa obrigação legal foi recebida pacificamente. São bem conhecidos episódios de verdadeira revolta contra a vacinação obrigatória, como a de Leicester, na Inglaterra, e, entre nós, a do Rio de Janeiro, em 1904.

Inúmeras cepas vacinais foram empregadas nos quase dois séculos de vacinação contra a varíola, obtidas por passagens sucessivas em diferentes animais. Acredita-se que o vírus vacinal tenha se originado da hibridização entre o vírus da varíola e o *cowpox*, ocorrida nos primórdios da vacinação. Outras possibilidades seriam mutações após passagens em diferentes hospedeiros ou hibridização com outros ortopoxvírus¹⁰.

Desde 1864, a provisão de vacina mais

segura e em quantidade adequada foi obtida pelo crescimento do vírus em flanco de bezerro. No entanto, a vacina assim produzida era viável por curto período de tempo, somente de 1 a 2 dias. No final da década de 40 do século passado, Collier desenvolveu processo que permitiu a produção em larga escala de vacina estável¹¹. Com isso, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) decidiu, a partir de 1950, dar início ao programa de erradicação da doença do hemisfério.

Em 1959, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decidiu empreender campanha de erradicação global. Em 1967, a doença havia sido eliminada das Américas, com exceção do Brasil, porém os resultados em escala mundial eram ainda insatisfatórios.

Foi então dado início ao programa intensificado de erradicação global. Segundo recomendação da OMS, passou-se a empregar lote semente para a produção da vacina. As mais comumente utilizadas com essa finalidade foram as cepas *Lister* e *New York City Board of Health*. A China e a Índia preferiram utilizar outras cepas, denominadas *Temple of Heaven* e *Patwadanger*, respectivamente².

Os resultados desse esforço concentrado logo se fizeram sentir. Em 1972, ocorreu o último caso no Brasil, também o derradeiro das

Figura 3 – Complicações decorrentes da vacinação antivariólica. (A) Eczema vaccinatum em criança. (B) Eczema vaccinatum em adulto. (C) Disseminação em área de queimadura solar. (D) Inoculação por roupa, no caso, camisa de amiga recentemente vacinada. (E) Auto-inoculação de face. (F) Blerarite vacinal. (G) Vulvovaginite vacinal. (H) Vaccinia fetal, com óbito por lesões generalizadas. (I) Vaccinia congênita em consequência de vacinação da mãe em final de gestação, com lesões grandes, evoluindo para cicatrização. Extraído e adaptado de R. T. D. Edmond, A Colour Atlas of Infectious Diseases¹⁹



Américas. O último caso de infecção natural foi registrado em outubro de 1977, em Merka, Somália. Os únicos dois casos notificados após esta data resultaram de acidente em laboratório em Birmingham, Inglaterra, em 1978.

Em 8 de maio de 1980 a erradicação da varíola foi reconhecida pela assembléia da OMS. Assim, a primeira doença para a qual a vacina tornou-se disponível foi também a primeira a ser erradicada do planeta através de programa vacinal. Hoje, seu interesse seria meramente histórico, não fosse pela ameaça de bioterrorismo. Teoricamente, apenas dois países, EUA e Rússia, possuem hoje amostras desse vírus, sob condições de segurança máxima.

Como os estoques de 15 milhões de doses da vacina disponíveis em setembro de 2001⁸ são absolutamente insuficientes em caso de ataque biológico, reiniciou-se sua produção acelerada, daí o interesse em revermos suas características, em particular para as gerações mais jovens, que não tiveram conhecimento mais aprofundado desse agente imunizante.

Constituição da vacina

Em geral, sua produção era feita por cultivo em pele de bezerro. A seguir, o vírus era coletado, purificado e tratado com fenol, o que não evitava uma contaminação bacteriana residual. Contudo, esta contaminação era muito pequena nas vacinas adequadamente preparadas, com baixa patogenicidade para humanos². Para aplicação por multipuntura, sua reconstituição era feita com solução de glicerina a 50%. Se administrada por injetor a ar comprimido, era empregada solução salina.

Alguns laboratórios produziram a vacina em membrana corio-alantóide de ovos embrionados. No entanto, esta forma de obtenção tornou problemática sua estabilidade térmica, e somente na Suécia se conseguiu afastar o risco de contaminação com o vírus da leucose aviária.

Como o método de produção da vacina em cultura de tecidos somente foi aperfeiçoado na fase final de erradicação da varíola, não foi utilizado em larga escala². No entanto, será provavelmente o método de escolha em uma nova retomada da produção em resposta às ameaças de reaparecimento da doença.

Aplicação da vacina

Utilizando-se agulha bifurcada estéril e descartável, são feitas 15 escarificações rapidamente numa área de cerca de 5 mm de diâmetro. O local deve ser coberto com curativo não oclusivo para evitar a auto-inoculação e, ao mesmo tempo, evitar a proliferação bacteriana que poderia ocorrer com a oclusão do local.

Evolução da “pega” vacinal

Após dois a cinco dias, uma pápula se desenvolve no local, evoluindo para vesícula em oito a 10 dias, quando a reação atinge seu auge. Nesse período pode surgir febre. Cerca de 70% das crianças apresentam até 38°C por um ou mais dias, porém 15% a 20% podem ter febre mais elevada, até 39°C. Em adultos e nas revacinações, a febre é menos comum e de menor intensidade¹⁰. A seguir, a pústula seca, formando uma crosta que se destaca, deixando cicatriz característica.

Complicações vacinais

Encefalite pós-vacinal: Evento grave, mais freqüente entre crianças menores de um ano de idade, ocorre em aproximadamente três vacinados para cada milhão de primo-vacinações.

Eczema vacinal: É a disseminação da “pega” em áreas de eczema ou dermatite atópica, independentemente do grau de atividade do processo no momento da imunização. Pode ocorrer também em contactos de vacinados. É acompanhado de sintomas gerais intensos, com febre alta e linfadenopatia generalizada.

Vaccinia progressiva: Ocorre em indivíduos imunodeficientes. A lesão não cicatriza, surgem lesões secundárias e a mortalidade é elevada (cerca de um terço dos casos)

Vaccinia generalizada: Caracteriza-se pelo aparecimento, uma semana após a vacinação, de novas lesões, em indivíduos imunocompetentes. Estas lesões seguem o mesmo curso da “pega” primária e, embora sintomas gerais possam estar presentes, o prognóstico é geralmente bom.

Inoculação acidental: É a complicação mais freqüente. Em geral é inócua e se deve à transferência do vírus vacinal para outras áreas do corpo, com cicatrização simultânea à da lesão primária.

Duração da imunidade

Nos países praticamente livres da doença, a vacinação primária era realizada em crianças maiores que um ano de idade, para evitar casos de encefalite pós-vacinal. Já nos países em que a doença era endêmica, a vacinação inicial era feita entre três e nove meses de idade.

Revacinações eram feitas a cada três a 10 anos seguintes. Surpreendentemente, há poucos trabalhos na bibliografia médica sobre a duração da proteção contra a doença. Há indícios de que ela seja bastante longa, chegando a 80% mesmo após 20 anos da vacinação. No entanto, parte desta proteção poderia ser devido a re-infecções inaparentes¹². Apesar disso, dados de reintrodução de varíola em países onde ela era longamente ausente também falam a favor de proteção vacinal prolongada. De 680 casos de varíola major ocorridos após importação na Europa, morreram 52% dos não-vacinados, 1,4% dos vacinados nos últimos 10 anos e 11,1% dos vacinados há mais de 20 anos¹³.

Contra-indicações da vacina

São contra-indicações para a vacinação eczema no indivíduo ou contactantes domiciliares, doenças ou tratamentos que levem a imunossupressão, gravidez e anafilaxia por algum dos antibióticos utilizados na antiga preparação da vacina (polimixina B, estreptomina, neomicina e tetraciclina). Todas as contra-indicações devem ser cotejadas com o risco em caso de contato suspeito com paciente infectante, já que os indivíduos com maior perigo de complicações vacinais são também os com maiores riscos de morte pela doença.

A varíola e o bioterrorismo

Em recente publicação, no final de 2001,¹⁴ pesquisadores do *Food and Drug Administration*, EUA, analisam o desenvolvimento de novas vacinas antivariólicas em resposta à ameaça de uso do vírus da varíola como arma terrorista. Embora se falasse no passado que havia um risco teórico disto ocorrer, surgiram evidências de que algumas nações ou grupos pudessem ter estoques clandestinos do agente, apesar do vírus estar armazenado em somente dois locais no mundo todo, sob condições de segurança máxima. A ameaça de seu uso como arma biológica é extremamente preocupante, já que se trata de um vírus que

pode ser fatal, é facilmente transmitido, pode ser produzido em grandes quantidades e pode ser armazenado por um longo período^{15,16}.

Caso venha a se concretizar o uso do vírus da varíola com finalidade terrorista, poderia causar um impacto de proporções difíceis de calcular. Após a erradicação da doença e subsequente interrupção do emprego da vacina, boa parte da população mundial está desprovida de imunidade. Isto poderia levar a epidemias com letalidade superior a 25%¹⁷. Para enfrentar uma ameaça dessa magnitude, os estoques vacinais disponíveis em setembro de 2001 eram absolutamente insuficientes. Eram disponíveis nos EUA cerca de 15 milhões de doses, produzidas décadas antes. Em cálculos efetuados quanto ao número de doses necessárias para controlar a disseminação a partir de um foco, foi lembrada a experiência na Iugoslávia, que em 1972 teve que aplicar 18 milhões de doses por causa de um único caso¹⁴. Assim sendo, o governo dos EUA solicitou aos quatro laboratórios do país com capacidade industrial de produção desta vacina, e posteriormente a um laboratório francês, que trabalhassem em regime de urgência para dotar o país de, no mínimo, 40 milhões de doses, mas se possível 60 milhões, até o fim de 2001. Essas vacinas poderão ser desenvolvidas a partir de mais de um lote semente. No entanto, a não ser em circunstâncias excepcionais, só virão a ser empregadas após testes de eficácia ("pega" em pelo menos 90% dos vacinados sem imunidade prévia) e segurança. Essa avaliação terá que seguir regras diversas das atualmente empregadas para o licenciamento de uma nova vacina, uma vez que a varíola não está mais presente em nosso meio e, portanto, não é possível estudo de campo para avaliar a proteção vacinal, além de problemas éticos que impossibilitam estudos com inoculação experimental do vírus da varíola em indivíduos que tenham recebido a vacina.

Na tentativa de garantir números expressivos de imunizações em situações de emergência estão em andamento estudos visando verificar a possível eficácia da vacina diluída 10 ou 100 vezes, considerando os estoques limitados disponíveis atualmente. Enquanto a vacina diluída 100 vezes trouxe respostas imunogênicas muito baixas, quando diluída 10 vezes proporcionou "pega" em 70% dos voluntários que não eram previamente imunizados. Embora esse resultado seja ainda inferior aos 95%

quando é empregada a vacina não diluída, abre a discussão para possível emprego de segunda dose com a vacina não diluída nos 30% de não respondedores à vacina diluída após sete dias da primeira dose¹⁸.

Finalmente, é importante ressaltar que outros mecanismos de defesa, além da vacina, estão e deverão ser cada vez mais estudados, como medicamentos antivirais, terapias com anticorpos ou seus fragmentos, ou ainda substâncias estimulantes da resposta imunológica. Além disso, deverão ser produzidos estoques consideráveis de imunoglobulina antivariólica, já que o considerável número de imunodeficientes na população atual (pacientes com imunodeficiência secundária ao HIV, com neoplasias, sob tratamento com substâncias imunossupressoras) faz prever o aparecimento não raro de complicações se for empregada a vacina antivariólica em extensas campanhas de imunização em massa.

SUMMARY

SMALLPOX, VACCINE PREVENTION AND THE BIOTERRORISM THREAT

With the international threat of bioterrorism, smallpox is again a matter of intense debate. The authors review this disease and raise considerations on the exploitation of the etiologic agent as a biological weapon. Also bring to discussion the available efforts to produce and develop vaccines against the disease. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(4): 357-62]

KEY WORDS: Smallpox. Vaccine. Bioterrorism.

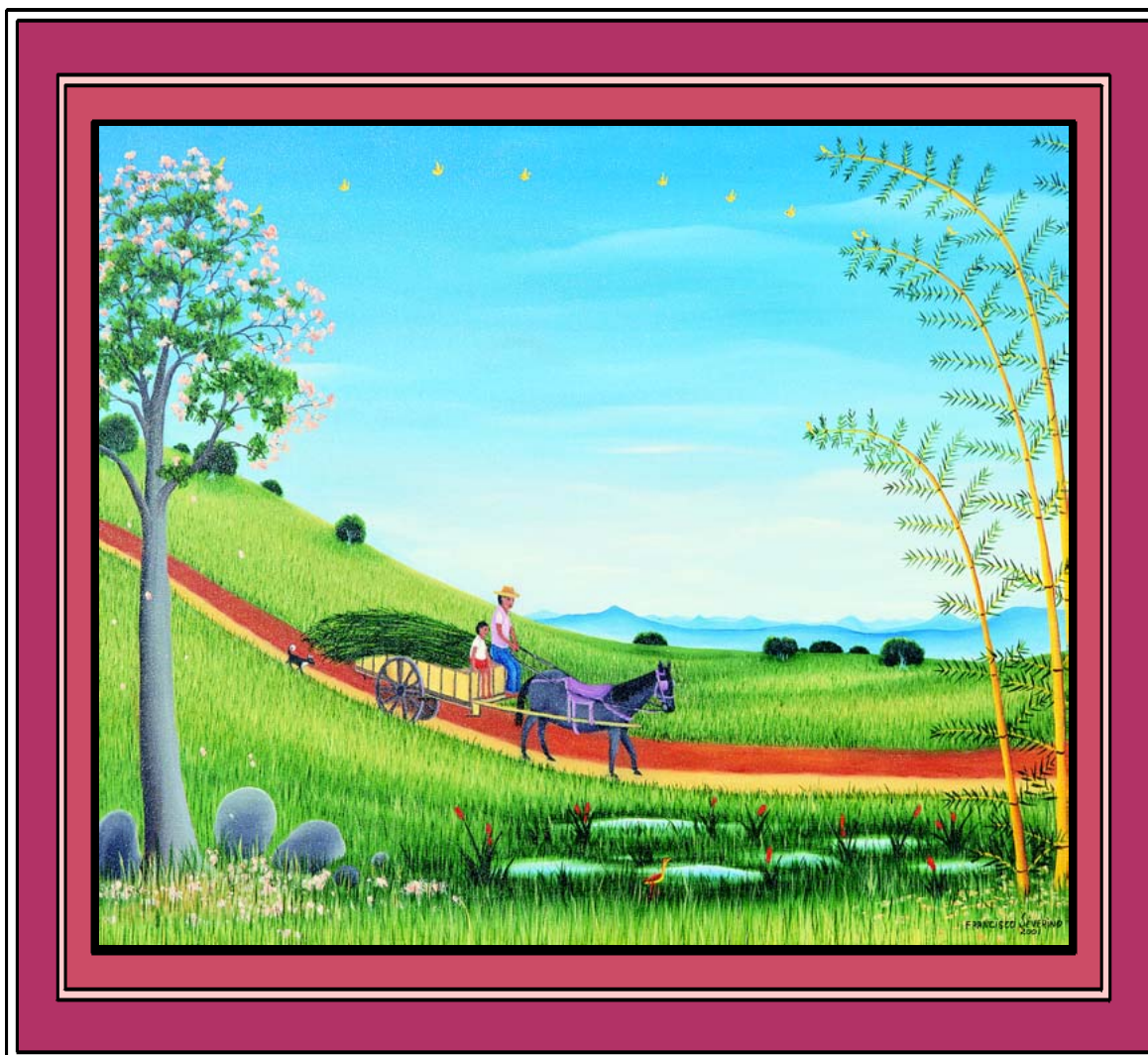
REFERÊNCIAS

- McNeill WH. Plagues and people. Garden City: Anchor Press; 1976.
- Henderson DA, Moss B. Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, editors. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: W B Saunders, 1999. p.74-97.
- Zinsser H. Rats, lice and history. New York: Black Dog & Leventhal Publishers; 1935.
- Creighton C. History of epidemics in Britain. Cambridge: Cambridge University Press; 1894.
- Schreiber W, Mathys FK. Infectio. Basileia: Editores Roche; 1991.
- Machado CG. Varíola. In: Amato Neto V, Baldy JLS, editores. Doenças transmissíveis. São Paulo: Sarvier; 1989. p.875-81.
- Amato Neto V, Baldy JLS, Silva LJ. Imunizações. 3a ed. São Paulo: Sarvier; 1991.
- Torres T. La campagne sanitaire au Brésil. Paris: Societé Générale d'Impression; 1913.

9. Fenner F, Henderson DA, Arita I. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.
10. Silva LJ. Vacinas de uso restrito ou em desuso. III Varíola. *Imunizações* 2000; 4:13-19.
11. Collier LH. The development of a stable smallpox vaccine. *J Hygiene* 1955; 53:76-101.
12. Heiner GG, Fatima N, Daniel RW, Cole JL, Anthony RL, McCrumb FR Jr. A study of inapparent infection in smallpox. *Am J Epidemiol* 1971; 94:252-68.
13. Mack TM. Smallpox in Europe, 1950-1971. *J Infect Dis* 1972; 125:161-9.
14. Rosenthal SR, Merchlinsky M, Kleppinger C, Goldenthal KL. Developing new smallpox vaccines. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:920-6.
15. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999; 283:1279-82.
16. Henderson DA. Smallpox: clinical and epidemiologic features. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:537-9.
17. Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas—monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339:556-9.
18. Vaccinia revisited: dose response in previously vaccinated adults. Abstract UL-12. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001; Chicago: American Society for Microbiology; 2001.
19. Edmond RTD. A colour atlas of infectious diseases. Londres: Wolfe Publishing Ltd; 1974.

Artigo recebido: 16/04/2002
Aceito para publicação: 26/08/2002

Arte Brasileira



Francisco Severino – "A Carroça" – Galeria Jacques Ardies – Tel.: (11) 3884-2916