

## ❁ A AMEAÇA BIOTERRORISTA

### DESDE O PERÍODO NEOLÍTICO O HOMEM UTILIZOU,

principalmente na caça, diversos venenos naturais extraídos de plantas e animais. Em tempos de guerra, desde a remota Antiguidade, fontes de água, poços e reservatórios foram alvo de envenenamento premeditado. Carcaças humanas ou de animais, excrementos e qualquer tipo de material contaminado foram usados contra cidades sitiadas, com o objetivo de causar incapacitação e morte generalizada.

Após a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), o horror público provocado pelas armas químicas levou a esforços diplomáticos internacionais para o estabelecimento de um acordo sobre a produção e o uso de armas de destruição em massa.

O Protocolo de Genebra (1925) proibia o uso de agentes asfixiantes, venenosos e bacteriológicos como armas de guerra. No entanto, o tratado não impôs restrições à pesquisa, produção e posse dessas mesmas armas.

Na Segunda Guerra, ambos os lados possuíam programas de guerra biológica. Nazistas usaram gases nos campos de concentração e, assim como os japoneses, infectaram prisioneiros de guerra com patógenos. Ingleses desenvolveram experimentos com o *B. anthracis* na Ilha

Guinard, que permaneceu interdita até sua total descontaminação, em 1986. O programa americano de armas biológicas teve início em 1942, sob a direção de uma agência civil e supervisionado por um magnata da indústria farmacêutica.

### DURANTE A GUERRA FRIA, OS PROGRAMAS OCIDENTAIS E SOVIÉTICOS

foram ampliados e construíram-se novas instalações, com a incorporação de medidas de biossegurança mais adequadas. Os avanços tecnológicos desse período permitiram a fermentação em larga escala, a concentração, o acondicionamento e a vetorização dos microorganismos como armas militares. Ao mesmo tempo, eram estabelecidas as primeiras ações de defesa biológica, incluindo a



Cruzados usaram catapultas para arremessar cabeças de muçulmanos durante o sítio de Nicéia. Biblioteca Nacional, Paris

produção de vacinas e de outros agentes terapêuticos para proteção das tropas.

Durante décadas, o vírus da varíola foi um dos agentes patogênicos utilizados no desenvolvimento de armas de destruição em massa. Entre 1947 e 1990, os soviéticos produziram e estocaram grandes

quantidades de varíola major em condições de ser utilizada em petardos, bombas, aerossóis e outras formas de transporte e disseminação.

Em 1980, o governo de Moscou destacou a varíola como uma das armas virais que teriam seus programas incrementados durante os planos quinquenais de 1981-1985 e 1986-1990. Pesquisas para o desenvolvimento de uma superarma de varíola geneticamente modificada foram realizadas com êxito.

Após a erradicação da varíola, a Organização Mundial da Saúde recomendou a interrupção dos programas de vacinação, ao mesmo tempo em que adotou resolução restringindo a existência de estoques de vírus a apenas dois locais, o Centro de Controle de Doenças (CDC), nos Estados Unidos, e o Instituto Ivanovsky de Virologia, na Rússia, onde quantidades limitadas de varíola permaneceram disponíveis para pesquisas biomédicas. Especialistas da Comissão de *Orthopoxvirus* da OMS propuseram que as amostras ainda existentes do vírus fossem destruídas em junho de 1999. A destruição ocorreria simultaneamente em autoclaves certificadas e sob supervisão internacional. Para o caso de uma emergência, laboratórios selecionados conservariam seqüências do genoma do vírus, possibilitando a realização de testes para diagnósticos eficazes. Além disso, a OMS manteria sementes do vírus vacinal, bem como um estoque estratégico de vacinas. A Assembléia Geral da OMS ainda não definiu data para a destruição das últimas amostras do vírus.

A ameaça do bioterrorismo, ampliada após os atentados de 11 de setembro de 2001, direcionou as pesquisas sobre varíola para a defesa biológica, incluindo o desenvolvimento e aperfeiçoamento de vacinas, novas drogas terapêuticas e métodos para diagnósticos mais rápidos e seguros.



Simbolo de risco biológico



Bruxa 'inoculando' camponês com um galho de planta. Ernst e Johanna Lehner, *Devils, demons, death and damnation*.



Soldado alemão com uniforme e equipamento dispersor de gases tóxicos. *Le panorama de la guerre*.

Laboratório de Preparações Virais de Moscou, Instituto Ivanovsky, na Rússia. Foto de S.S.Marenikova.



Exercício de contenção de ataques químicos ou biológicos. *Jane's chem-bio handbook*.

## ❁ OBSTÁCULOS À VISTA



Vacinas custam caro. Da pesquisa à produção industrial, são necessários recursos na ordem de 200 milhões de dólares. Produção de vacinas em Bio-Manguinhos. Fotos de Peter Hicciev. Acervo CCS/Fiocruz.

### ECONOMIA SEM SENTIDO

Nenhuma intervenção médica teve impacto tão profundo na saúde e no bem-estar das crianças como a introdução e a popularização das vacinas. Apesar disso, a maioria dos seguros-saúde, que cobrem procedimentos complexos e cuidados hospitalares sofisticados, recusa-se a desembolsar alguns poucos reais em medidas preventivas, como a vacinação.

Economicamente é um contra-senso. Para cada dólar gasto em imunização, poupa-se de 10 a 14 que seriam empregados no tratamento de doenças. Ao cobrir despesas com vacinas que não são fornecidas pelo governo, os planos de saúde estariam economizando os altos custos decorrentes de internações ou do tratamento de seqüelas.



Vacinação na Índia. Foto de P. Virot. Acervo Organização Mundial da Saúde.

### EM BUSCA DO LUCRO

Vacinas custam caro. Desenvolver um novo imunizante exige altos investimentos em pesquisa, muitas vezes sem resultados. Um produto promissor precisa ser submetido a inúmeros e onerosos testes em animais e voluntários antes de ser licenciado. E só para passar desta fase para a produção em escala industrial, são necessários recursos na ordem de 200 milhões de dólares. O Unicef calcula que o mercado global de vacinas movimenta anualmente 3 bilhões de dólares. Um único medicamento, como o Prozac, consegue muito mais do que isso.

As grandes companhias afirmam só ter lucros com imunizantes utilizados em países desenvolvidos, já que, para as nações mais pobres, vendem com desconto, através de organizações como o Unicef. Este é o motivo que alegam para a falta de interesse no desenvolvimento de vacinas contra doenças do Terceiro Mundo.

Todos estes fatores ressaltam a importância do investimento governamental na pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de imunobiológicos nos países do Terceiro Mundo.



A complexidade do ciclo de vida dos parasitos vem impedindo o desenvolvimento de vacinas. O verme causador da filariose, *Wuchereria bancrofti*. Foto de Gerusa Dreyer/Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

### CAIXA DE SEGREDOS

O maior obstáculo para o desenvolvimento de várias vacinas necessárias é o estágio atual do conhecimento científico. Alguns vírus, como o da influenza (gripe) e o HIV (AIDS), são tão mutáveis que conseguem driblar o sistema imune e, portanto, qualquer tentativa de imunização duradoura. Até agora, não há vacinas contra doenças humanas causadas por parasitos. Isto se deve à complexidade do ciclo de vida destes microorganismos, como os protozoários que causam a malária e a doença de Chagas e os helmintos, responsáveis pela esquistossomose e pela filariose.

### O RISCO DO SUCESSO

A exemplo de outras tecnologias médicas, a vacinação não pode ser encarada como a solução mágica para todos os males. O investimento exclusivo em uma única direção pode trazer sérios prejuízos, por não levar em consideração a complexidade dos fatores envolvidos na incidência de algumas moléstias. Com frequência, a melhoria de condições de vida, campanhas de saneamento e de controle de vetores e a mudança de costumes foram responsáveis pela redução e mesmo pelo controle de várias doenças, como foi o caso da luta de Oswaldo Cruz contra a febre amarela urbana ou a erradicação do cólera na Europa.



Ainda não há vacina contra a doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi* aderido à célula muscular cardíaca. Foto de Helene Santos Barbosa, Ultraestrutura e Biologia Celular/IOC.



Vacinas não são uma solução mágica. Muitas doenças podem ser evitadas com a melhoria das condições de vida da população. Foto de Flávio de Souza. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.



## ❁ UMA ÚNICA DOSE

### APESAR DE TODO O PROGRESSO NO CAMPO DA IMUNIZAÇÃO

na última década, uma em cada cinco crianças no mundo continua sem a proteção de uma tecnologia que já existe. Calcula-se que, a cada ano, 8 milhões de crianças morram de doenças que poderiam ser evitadas pelas vacinas já disponíveis.

O fato é que as vacinas atuais exigem múltiplas visitas aos postos de imunização, são caras, precisam de doses de reforço e não são eficazes para bebês muito pequenos, devido à persistência de anticorpos maternos. Além disso, deterioram-se rapidamente em climas muito quentes, requerendo a existência de uma estrutura cara de rede de frio, e são aplicadas em injeções, passíveis de contaminação em países muito pobres.

É por isso que especialistas em todo o mundo estabeleceram um ideal: o desenvolvimento de uma supervacina, capaz de imunizar, com uma única dose, contra as principais doenças infecciosas. Esta vacina seria oral, barata, aplicada uma única vez ao nascimento ou pouco depois, proporcionaria imunização por toda a vida e poderia ser conservada sem refrigeração.

Alguns passos já foram dados neste sentido.

Muitos países como o Brasil passaram a adotar a multivacinação, isto é, a aplicação simultânea de várias vacinas. Quanto à combinação de imunizantes, o melhor exemplo é a DPT ou tríplice bacteriana (contra difteria, coqueluche e tétano), em uso desde 1949. Outros exemplos são a DPT+ *H. influenzae* (quádrupla bacteriana) e a MMR ou tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola).

### MINORIA DO BARULHO

As vacinas nunca deixaram de ter opositores. Na França, há uma Liga Nacional pela Liberdade das Vacinações, legítima herdeira dos adversários de Jenner, que considera os defensores da imunização uma gangue internacional que tomou conta da opinião pública, monopolizou os meios de comunicação e, com um arsenal de medidas coercitivas, vem silenciosamente envenenando a humanidade.

Tradicionalmente, os inimigos das vacinas são seitas religiosas ortodoxas, alguns adeptos da homeopatia e certas linhas da medicina alternativa. Esses grupos vêm sendo responsáveis por surtos que, muitas vezes, atravessam continentes.

Em 1979, uma epidemia de pólio na Holanda chegou ao Canadá e a três Estados norte-americanos, atingindo grupos Amish, que não vacinam seus filhos por motivos religiosos, embora imunizem o gado. Na década de 1990, outro surto começou entre integrantes de uma comunidade religiosa calvinista holandesa, espalhando-se por todo o país. Seis meses depois, isolou-se a mesma cepa do vírus da pólio em 21 crianças canadenses, embora nenhum caso da doença tenha sido registrado.

Em 1998, a denúncia de um médico britânico de que a vacina tríplice viral poderia ter uma ligação com maior risco de autismo e doenças intestinais afastou um número expressivo de crianças dos centros de imunização. Apesar de diversos estudos comprovando a segurança do imunizante, muitos países ainda continuam temerosos. Recentemente, surgiram rumores estabelecendo uma relação entre a vacina recombinante contra a hepatite B e a esclerose múltipla.

No ano passado, um boato de que a vacina contra poliomielite estava contaminada com estrogênio e causaria esterilidade em mulheres causou a interrupção da campanha de erradicação no norte da Nigéria e provocou a reintrodução do vírus nos países vizinhos.



A vacina ideal imunizaria, com uma única dose por via oral, contra as principais doenças infecciosas. Foto de Peter Illiciev. Acervo CCS/Fiocruz.



Certos grupos religiosos e adeptos de terapias alternativas opõem-se à vacinação.



## ❁ PASSAGEIROS DO FUTURO

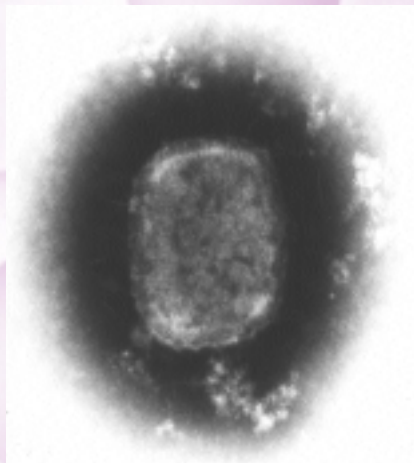
### OS PROGRESSOS RECENTES NA PESQUISA BIOMÉDICA

abriram caminho para o desenvolvimento de uma nova geração de vacinas mais bem definidas quimicamente, mais puras, mais eficazes e com menos efeitos adversos. Vários fatores vêm tornando isso possível, entre eles os avanços na genômica e proteômica de agentes infecciosos e parasitários, o uso do poder analítico da bioinformática na seleção de melhores alvos da resposta imune, a melhor compreensão dos mecanismos de virulência e o desenvolvimento de novas estratégias vacinais para a liberação de antígenos protetores *in vivo*. As abordagens vacinais de novíssima geração e mais promissoras no momento são as seguintes:

### USO DE VETORES VIVOS ATENUADOS

É a técnica usada na vacina contra a hepatite B. Um vetor de expressão funciona como um cavalo de Tróia, carregando pedaços de DNA de outros microorganismos, responsáveis pela produção de antígenos que estimulam o sistema imune. Os vetores de expressão ideais são microorganismos não patogênicos e vacinas tradicionais, como o BCG, a vacínia e o vírus vacinal da febre amarela.

Outra possibilidade é a construção de quimeras, isto é, microorganismos recombinantes que juntariam em seu genoma pedaços de DNA de organismos diferentes. Por exemplo, pesquisadores vêm estudando a substituição de genes do envelope e da pré-membrana da cepa 17D do vírus da febre amarela (cepa vacinal) por genes do vírus da dengue, visando obter uma vacina que imunize contra as duas doenças.



O vírus vacinal da varíola, vacínia, é um dos candidatos para o desenvolvimento de imunizantes da novíssima geração. Foto de Monika Barth, Virologia/IOC.

### VACINAS DE DNA OU GÊNICAS

Uma das grandes inovações do século XX, a pesquisa em vacinas de DNA é uma das áreas que mais concentram investimentos hoje na moderna vacinologia.

A técnica consiste em injetar plasmídeo contendo material genético de um microorganismo diretamente no tecido muscular. As células musculares absorveriam uma pequena parte deste DNA, passando a produzir diminutas quantidades de antígenos (proteínas do micróbio que o corpo reconhece como invasoras), por até dois anos.

### MICROESFERAS

A técnica consiste em colocar a vacina em microesferas feitas de polímero orgânico que se degradariam dentro do corpo, liberando a substância vacinal. Estas microesferas podem ter composição química diferente e possuem efeito adjuvante. Assim, mesmo administradas de uma única vez, elas se dissolvem em diferentes tempos – algumas logo após a ingestão, outras semanas ou meses mais tarde –, possibilitando a imunização contra várias doenças ao mesmo tempo ou evitando a necessidade de doses de reforço.

As microesferas apresentam ainda a vantagem de poderem ser administradas por via oral, o que evita a necessidade de injeções, e se mostrarem mais termoestáveis, reduzindo a dependência de refrigeração.

### CITOCINAS

As citocinas (interferons e interleucinas) são substâncias produzidas pelos linfócitos que participam na resposta imune. Pesquisadores vêm estudando a interação das diferentes citocinas com as células de defesa e seu impacto na resposta aos diversos micróbios. Uma possibilidade é a utilização destas substâncias como adjuvantes de vacinas.



Bulk contendo a cepa 17D da vacina contra a febre amarela. Foto de Peter Illiciev. Acervo CCS/Fiocruz.

130KV  
X250 100nm  
5KV