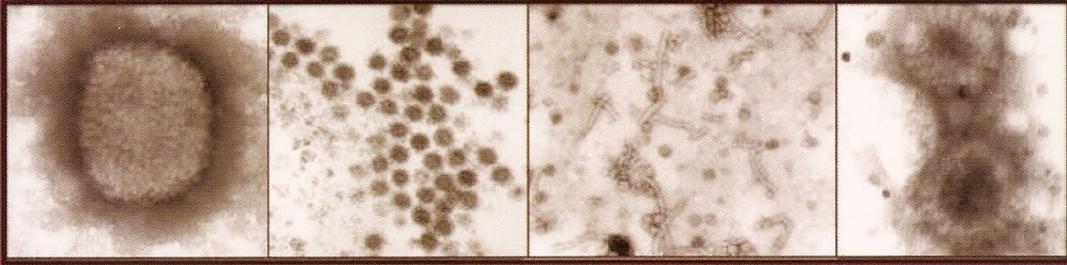


Hermann G. Schatzmayr

Maulori C. Cabral



A VIROLOGIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
UMA VISÃO GLOBAL



2009



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Hermann G. Schatzmayr

Doutor pelas Universidades de Giessen e Freiburg/Alemanha (1966). Livre-Docente em Virologia pela Universidade Federal Fluminense (1975). Pesquisador – Titular do Instituto Oswaldo Cruz, ex-Presidente da Fundação Oswaldo Cruz e da Sociedade Brasileira de Virologia. Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Brasileira de Medicina Veterinária. Em Virologia atuou principalmente em influenza, enterovírus, poxvírus e hepatites virais e, posteriormente, em flavivirus, em especial dengue e febre amarela.



Maulori C. Cabral

Mestre (1976) e Doutor (1986) em Ciências (Microbiologia) pela UFRJ. Professor-Associado I do Departamento de Virologia, do Instituto de Microbiologia Prof Paulo de Góes da UFRJ. Atua nas áreas de: Virologia Básica, estudando flaviviruses (dengue e febre amarela), influenza e AIDS; desenvolvimento de metodologias aplicadas à Microbiologia e à Imunologia; e na popularização das ciências microbianas.

Presidente da República:

Luiz Inácio Lula da Silva

Ministro da Saúde:

José Gomes Temporão

Presidente da Fiocruz:

Paulo Ernani Vieira Gadelha

Direção do IOC:

Tânia Cremonini de Araújo-Jorge

Vice-Direção de Pesquisa, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação:

Mariza Gonçalves Morgado

Coordenação da Área de PDI em Doenças Virais e Rickettsioses:

Marcelo Alves Pinto

Eduardo fr Mello Volotão

Fernando do Couto Motta

Analista de PDI:

Claudia Kamel

Elaboração:

Hermann Gonçalves Schatzmayr e Maulori C. Cabral

A VIROLOGIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO:

UMA VISÃO GLOBAL

Hermann G. Schatzmayr, Pesquisador-Titular do Instituto
Oswaldo, Fiocruz.

Maulori Curie Cabral, Professor-Adjunto do Instituto de
Microbiologia Professor Paulo de Góes, UFRJ.

Rio de Janeiro

2009

Versão digital da primeira edição revisada

Projeto Gráfico e Editoração Eletrônica

Ruben Fernandes

Mariangela de Paula

Capa

Mariangela de Paula

Ortrud Monika Barth

Revisão

Hermann G. Schatzmayr

Ortrud Monika Barth

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas /ICICT / FIOCRUZ – RJ

S312

Schatzmayr, Hermann G.

A Virologia no Estado do Rio de Janeiro : uma visão global / Hermann G. Schatzmayr, Maulori Curié Cabral. – Rio de Janeiro : FIOCRUZ, 2009.

111 p. : il. ; 25 cm

Bibliografia: p. 125-127

1. Virologia – Rio de Janeiro. 2. Epidemias. I. Instituto Oswaldo Cruz.

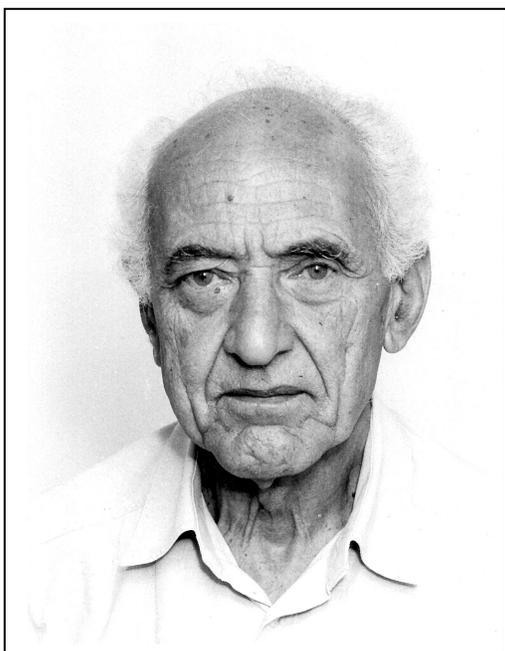
II. Título

CDD 616.0194

Registrado na Fundação Biblioteca Nacional nº 478.477, Livro 902, Folha 326.

Dedicatória

Este livro é dedicado a Helio Gelli Pereira e a Marguerite (Peggy) Scott Pereira por suas contribuições à Virologia do nosso país e em especial, do estado do Rio de Janeiro.



1918 - 1994



1921 - 1987

Viruses are clever, subversive, subtle, ingenious

- Dorothy H. Crawford

The single biggest threat to man's continued dominance on the planet is a virus

- Joshua Lederberg, Nobel Prize Winner

Virus: a piece of bad news wrapped up in protein

- Sir Peter Medawar, Nobel Prize Winner

Microbes not macrobes, rule the world

- Bernard Dixon

Apresentação

O conhecimento do passado contribui para melhor entender o presente e avaliar com maior precisão a evolução para o futuro, no nosso caso, como melhor conhecer e controlar os agravos causados por infecções virais.

Este livro surgiu com o objetivo de apresentar uma visão global da Virologia no estado do Rio de Janeiro, desde seus primórdios até sua atualidade, descrevendo os primeiros fatos historicamente registrados, as epidemias que nos atingiram, antigas e atuais e apresentando uma visão das instituições e do que realizam na pesquisa, no desenvolvimento tecnológico e na produção de produtos biológicos e fármacos para o tratamento e o controle de viroses no estado.

Um esforço foi feito no sentido de harmonizar as informações recebidas ou obtidas diretamente pelos autores, mantendo-se o mais fiel possível aos textos que nos enviaram e às correções neles realizadas, após a nossa primeira versão. Os textos foram editorados apenas quando necessário, por razões de uniformidade e maior clareza do conteúdo.

Em relação às raras instituições que não nos responderam, preferimos manter o nosso texto original, pesquisado em diversas fontes, não retirando a instituição da relação apresentada no livro. Pela natureza do trabalho, omissões e incorreções podem ter ocorrido, as quais poderão ser eventualmente, corrigidas no futuro.

A Virologia tem uma historia muito rica, ligada que está ao homem e sua evolução, como espécie dominante no planeta, porem herdando das espécies que lhe antecederam, uma serie de patogenos virais, alguns muito antigos como o grupo herpes ou modernos do ponto de vista da manifestação clínica no homem, como os retrovirus.

Por outro lado as doenças causadas por vírus como a varíola e as infecções respiratórias virais, foram responsáveis por grandes mortandades entre os nativos do país, influenciando diretamente nossa história. José de Anchieta assim relatou uma epidemia de varíola, talvez a primeira delas, no ano de 1562 (Anchieta segundo Caldeira 2009): “ No mesmo ano de 1562, por justos juízos de Deus, sobreveio uma grande doença aos índios e escravos dos portugueses e além disto , grande fome na qual morreu muita gente. Dos que ficaram vivos, muitos se vendiam e se iam meter em casa dos portugueses e se fazer escravos , pedindo que lhes pusessem ferretes, pois queriam ser escravos. Foi tão grande a morte que deu neste gentio que se dizia que entre escravos e índios forros morreram 30 mil no espaço de dois ou três meses”.

Esta situação repetiu o que se passou em muitas outras regiões das Américas, pela introdução, por vezes deliberada de agentes virais como a varíola, visando eliminar a resistência dos nativos aos novos dominadores, os quais eram imunes as doenças com as quais tiveram contacto desde a infância em terras europeias.

A apresentação das entidades e grupos de pesquisa em Virologia no estado pretende ressaltar a riqueza científica e tecnológica disponível no estado do Rio de Janeiro e que deve receber do poder público o apoio essencial ao seu crescimento e maior desenvolvimento, bem como o reconhecimento da sociedade, a qual em ultima instância deve ser a grande beneficiária do trabalho realizado.

Espera-se ainda que esta obra sirva de motivação para que outros grupos venham a relatar a história da Virologia em outras regiões do país, de forma que ao longo do tempo, se consiga uma rica documentação sobre o assunto.

Agradecimentos

Os autores agradecem penhoradamente, a todos os colegas que nos enviaram textos descrevendo os seus trabalhos em desenvolvimento ou revisaram os textos por nós previamente preparados, sobre as suas instituições, sem o que não teria sido possível preparar este livro.

Alem das referencias bibliográficas citadas, foram consultados e parcialmente incorporados a este trabalho, materiais de divulgação das instituições, impressas e eletrônicas, neste caso obtidas em seus respectivos endereços na rede.

Agradecemos também as críticas e sugestões recebidas e as fotografias que nos enviaram, as quais foram completadas pelas obtidas diretamente pelos autores.

Preferimos não apresentar lista nominal de todos os que colaboraram, para evitar omissões que seriam imperdoáveis, mas deixamos a todos o nosso mais profundo reconhecimento.

Agradecemos ainda a cessão de fotos antigas do acervo da Casa de Oswaldo Cruz e a autorização para reproduzir algumas páginas das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, bem como a edição final e a impressão do livro realizada pelo Serviço de Comunicação Visual do ICICT / Fiocruz.

Os Autores

Índice

Capítulos:

1	Introdução	página 12
2	Primeiros eventos em Virologia no Rio de Janeiro	página 15
3	Epidemias do passado	página 18
4	Epidemias modernas: dengue e AIDS	página 37
5	Instituições envolvidas com Virologia no estado	página 45
6	Sociedade Brasileira de Virologia	página 107
7	Conclusões	página 109
	Referências Bibliográficas	página 113

1

Introdução

Inicialmente como capital da Colônia, posteriormente capital do Império e finalmente capital da República, o Rio de Janeiro centralizou durante décadas uma grande parte das atividades sócio-culturais do país, incluindo os eventos na área da saúde, além dos aspectos político-administrativos, próprios de sua condição de capital. A sua estrutura urbana desde sempre deficiente, permitiu o surgimento de graves epidemias de origem viral aos longos dos anos, como as de febre amarela, varíola e influenza e nas últimas décadas as epidemias de dengue.

Neste trabalho se busca apresentar o que ocorreu de mais importante na área da Virologia, não somente em perspectiva histórica como também uma parte da evolução científica dos conhecimentos da especialidade na cidade, no município e no estado do Rio de Janeiro até nossos dias.

Assinale-se que, por ocasião da chegada da corte portuguesa, apenas uma pequena fração da população era alfabetizada, não existindo estruturas adequadas de ensino e saúde que servissem de anteparo para a prevenção e o controle das doenças que grassavam no estado.

Com a escravatura em pleno vigor e o sistema de colonização imposto por Portugal, com ênfase na importação de produtos e sem indústrias locais, as diferenças sociais eram não só imensas, como praticamente insuperáveis, facilitando a disseminação de doenças e outros agravos, com base na falta de conhecimentos e no domínio total das classes sociais mais elevadas, não existindo em realidade uma Sociedade Brasileira organizada.

Por outro lado, a Microbiologia somente veio a surgir no final do século XIX, incluindo as doenças virais, para as quais o fator agravante era a não visibilidade dos agentes nas observações ao microscópio.

Assim, durante as décadas iniciais do século XX, os vírus, invisíveis ao microscópio comum, eram relacionados a determinadas infecções quando se submetia o material obtido do paciente ou de um animal a uma filtração em sistemas que retinham bactérias, surgindo a denominação de “vírus filtráveis”, expressão proposta por Pierre Roux que sucedeu a Pasteur na direção do Instituto.

Estas suspensões, aparentemente sem micro-organismos, eram capazes de infectar animais de experimentação, reproduzindo o quadro clínico humano ou animal. Somente com a descoberta do microscópio eletrônico no final da década de 1930, foi possível observar os vírus diretamente, começando-se a definir sua estrutura, tamanho e demais propriedades morfológicas.

Como se identificou posteriormente, os vírus são compostos de um ácido nucléico, ARN ou ADN, envoltos por proteínas ou como definiu Sir Peter Medawar, “um pedaço de más notícias envolto em proteínas”.

Assinale-se que Sir Medawar, cujo nome completo era Peter Brian Medawar e que recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1960 por seus estudos pioneiros sobre imunologia de transplantes, nasceu em Petrópolis / RJ em 1915 e lá viveu até os seus 14 anos, quando a família, percebendo seu talento, o enviou para estudar na Inglaterra onde desenvolveu brilhante carreira. Ele é assim o único vencedor de um Prêmio Nobel que nasceu no nosso país.

Possuindo dezenas de sistemas diferentes de replicação no interior das células e também diferentes formas de transmissão de um hospedeiro a outro, além de sofisticadas estratégias de sobrevivência, os vírus foram qualificados como seres “inteligentes, subversivos, sutis e engenhosos”, expressões que, ironias à parte, bem definem alguns dos caracteres de comportamento destes micro-organismos (Crawford 2000).

No difícil quadro inicial de desconhecimento da verdadeira natureza dos vírus, surgem as grandes figuras capazes de se sobrepôr às dificuldades e combater o que era até então desconhecido e parte desta história referente ao Rio de Janeiro se apresenta neste trabalho.

Inicialmente se discutem os primeiros eventos registrados sobre episódios relacionados à Virologia, como uma disputa sobre quem teria de fato introduzido a vacina antivariólica no Brasil e a viagem a Paris de um médico brasileiro, com a missão a ele dada diretamente pelo Imperador D. Pedro II, de trazer para o país a tecnologia de preparo da vacina antirrábica, ambos eventos ocorridos ainda durante o Império.

As campanhas de erradicação da febre amarela e da varíola no início do século XX, ambas realizadas sob o comando de Oswaldo Cruz, geraram uma vasta documentação histórica e aqui serão abordadas de forma resumida, enfatizando-se o extraordinário valor destas campanhas do ponto de vista da saúde pública do Rio de Janeiro.

Analisa-se também a epidemia de influenza em 1918 e as erradicações da poliomielite e da varíola na década de 1970. As epidemias de dengue e AIDS são também apresentadas, considerando-se sua importância para o estado.

As instituições que contribuíram e ainda contribuem para o avanço da Virologia no país, situadas no Rio de Janeiro, são igualmente revistas, pontuando os aspectos mais marcantes de sua atuação e os que tiveram maior importância histórica e científica, bem como suas linhas de trabalho atuais.

A história da Sociedade Brasileira de Virologia, que tem como sede oficial o Rio de Janeiro, mereceu um destaque especial considerando sua importância na representação da especialidade.

Acredita-se que esta publicação contribuirá para uma melhor visão do que ocorreu e ocorre em Virologia no nosso estado. Espera-se ainda que as ilustrações fotográficas incluídas, documentando vários dos aspectos descritos, servirão de referência para melhor conhecimento da Virologia no país.



Oswaldo Gonçalves Cruz
(Foto do acervo da Casa de Oswaldo Cruz (COC)/Fiocruz)



O Pavilhão Mourisco, sede da Fundação Oswaldo Cruz, RJ.
(Foto Monika Barth/IOC)

2

Primeiros eventos em Virologia no estado do Rio de Janeiro

A descrição de Edward Jenner em 1798 de sua metodologia para prevenir a varíola, através a inoculação de material obtido de lesões cutâneas de animais, a par das críticas levantadas, quase sempre com fundamentos religiosos, em poucos anos demonstrou ser essencial para a prevenção da doença. A prática da vacinação, palavra derivada de vaca, que era a doadora do material para a imunização, começou a ser introduzida sucessivamente em países europeus.

Portugal não ficou à parte do problema pois, desde da introdução da varíola no nosso país, surgiram epidemias, por vezes graves e que representavam uma grande perda econômica e social na Colônia do Brasil. Amostras de vírus vacinais foram em mais de uma oportunidade enviadas ao Brasil, como será adiante descrito.

Recente trabalho (Lopes & Polito 2007) descreve um documento encontrado nos arquivos do Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro (IHGB), escrito por Joaquim Manoel de Macedo e Joaquim Norberto em 1859, por solicitação do Imperador Pedro II ao Instituto. Este documento pode ser considerado o primeiro conhecido, no qual um assunto de Virologia recebe tratamento formal e se transforma em documento histórico no Rio de Janeiro.

O texto analisa as petições apresentadas por Antônio Mendes Ribeiro, o qual alegava que a vacina havia sido introduzida no país por seu pai, o cirurgião Francisco Mendes Ribeiro de Vasconcellos, ao par de requerimento da Viscondessa de Santo Amaro, filha do Marquês de Barbacena, Felisberto Caldeira Brant, afirmando que em realidade tinha sido seu pai quem introduzira a vacina Jenneriana em 1804 e pedindo licença para introduzir o busto do pai no Instituto Vaccínico.

Após uma série de considerações e ponderações sobre os documentos apresentados, definiu a comissão que o real introdutor da vacina havia sido o Marques de Barbacena, que enviou a Portugal sete crianças não imunes para a varíola, para servir de transporte do vírus vacinal utilizado em Portugal, através a passagem sucessiva de vírus de uma criança a outra, durante os cerca de 40 dias da viagem. Estes dados foram obtidos de uma carta de agosto de 1804 por ele enviado às autoridades portuguesas, que já praticavam a vacinação na Corte.

Em relação à documentação de Antônio Mendes Ribeiro, concluiu a comissão que o seu pai havia utilizado em realidade a técnica de introduzir nas pessoas a serem protegidas contra a varíola, material coletado em pacientes, a milenar prática da variolização, com evidentes riscos de serem gerados casos graves da doença em muitos dos “vacinados”.

Este episódio serviu afinal para definir que a vacina antivariólica foi introduzida no país em 1808, data reconhecida oficialmente pelo Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro (IHGB), embora as imunizações da população continuassem a incluir pequeno número de pessoas, como adiante discutido.

Outro episódio importante veio a ocorrer nos últimos anos do Império revelando mais uma vez a grande visão de D. Pedro II e que foi o envio a Paris entre 1886 e 1887, do médico Augusto Ferreira dos Santos, a fim de aprender as técnicas de fabricação da vacina antirrábica.

Como se sabe, Pasteur e D. Pedro II mantinham relação de amizade, constando que o nosso Imperador fez doações financeiras importantes para a construção dos laboratórios do futuro Instituto Pasteur na França.

O referido profissional demonstrou grande zelo e dedicação à sua missão, trabalhando no Instituto Pasteur diretamente com o grande Mestre, testemunhando ainda os primeiros tratamentos de pessoas atacadas por cães raivosos.

O extenso relatório que apresentou às autoridades em sua volta ao Brasil, detalha o trabalho e a vida no Instituto Pasteur na época e se constitui em um acervo histórico inestimável (Santos 1888).

Nele descreve-se a forma afetuosa com que Pasteur recebeu a correspondência de D. Pedro II apresentando o médico brasileiro, bem como todas as oportunidades que a ele foram dadas para pessoalmente, executar as técnicas de preparo e uso da vacina antirrábica, manejando as medulas de coelho infectadas com o vírus rábico.

Disposto a cumprir integralmente a missão recebida, Ferreira dos Santos trouxe em sua volta ao Brasil coelhos inoculados ainda em Paris com o vírus usado no preparo das vacinas e em viagem realizou uma passagem dos vírus dos animais que adoeceram para coelhos normais, que também havia trazido para bordo, uma incrível aventura que ele próprio classificou como difícil e arriscada, sendo a próxima passagem dos vírus em animais, realizada após a chegada ao Rio de Janeiro.

Além dos vírus trazidos da França, foi adquirido todo o material necessário para montar o laboratório, uma lista completa com mais de 100 itens diversos.

O laboratório foi inaugurado como Instituto Pasteur do Rio de Janeiro em 25 de fevereiro de 1888, portanto nove meses antes da inauguração oficial do Instituto Pasteur de Paris, em prédio adquirido pelo Provedor da Santa Casa, Barão de Cotegipe, na rua das Laranjeiras número 62, hoje número 308. O prédio foi posteriormente tombado pela municipalidade do Rio de Janeiro.

O local foi visitado pelo Imperador Pedro II em 29 de setembro do mesmo ano. O Instituto Pasteur permaneceu naquele local até 1910, quando se transferiu para a rua das Marrecas número 25, onde se produzia ainda a vacina e se procediam as imunizações,

sendo posteriormente deslocado para a Rua do Rezende número 118. Hoje em dia o Serviço de Vacinação antirrábica é realizado em Posto de Atendimento do SUS, no centro da cidade.

Ao final do relatório se descrevem os primeiros casos de raiva tratados no Rio de Janeiro no mesmo ano de 1888.

Sem dúvida, a montagem do Instituto Pasteur no Rio de Janeiro foi uma verdadeira façanha, realizada enfrentando-se obstáculos da mais variada natureza. O nome e o trabalho de Augusto Ferreira dos Santos caíram em parte e injustamente no esquecimento, pois deveria estar perfilado junto a outros grandes nomes da saúde pública brasileira.

Uma curta avaliação do relatório, considerando algumas de suas perspectivas científicas foi publicado (Romijn & Cabral 2008).

A primeira página do relatório, datado de 1888 é reproduzida a seguir.



Primeira página do Relatório de Augusto Ferreira dos Santos.

3

Epidemias no passado: febre amarela, varíola, influenza, poliomielite.

3.1 Varíola e febre amarela

A chegada da corte portuguesa ao Brasil em 1808, com cerca de 15.000 pessoas, trouxe profundas alterações no corpo social da capital, sendo afinal a base da formação do futuro estado brasileiro (Fernandes 1999). Os serviços de saúde praticamente inexistentes, em termos de atendimento da população em geral, foram um dos primeiros problemas a serem enfrentados, sendo a presença de casos de varíola na população um indicador marcante na falha destes sistemas.

Com isto, já em 1811, foi criada a Junta Vacínica da Corte, o que representou aparentemente, a primeira ação de saúde pública introduzida pelos novos governantes. Apesar da decisão de dar à Junta um papel de expandir a vacinação antivariólica na cidade e em tese para todo o país, os resultados foram muito limitados.

Assim, a Constituição de 1824 previu a descentralização das ações da Junta, passando aos municípios suas funções de vacinação antivariólica. No Rio de Janeiro, o Código de Posturas de 1832 criou a obrigatoriedade da vacinação para toda criança dentro de três meses após o nascimento, estabelecendo uma multa para os que não cumprissem essa determinação (Fernandes 1999).

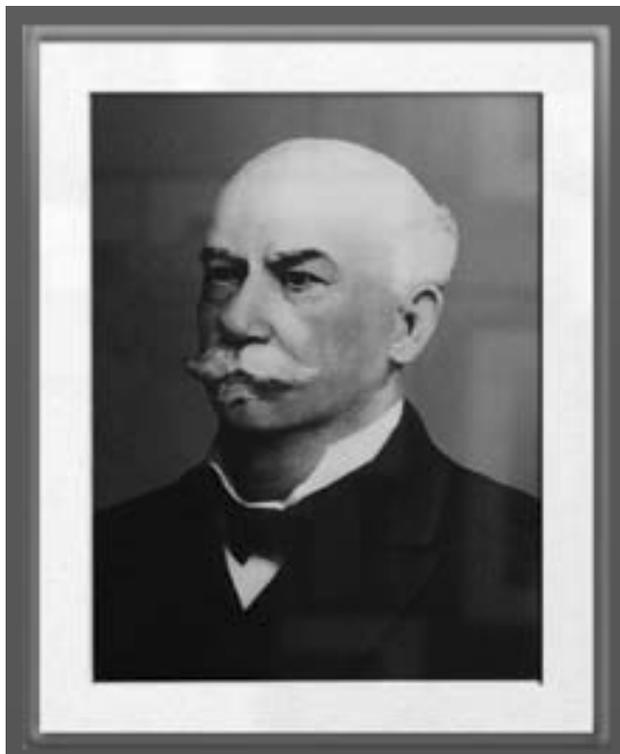
Mesmo assim, a vacinação continuava a atingir um reduzido número de pessoas e nesta mesma década de 1830 uma epidemia veio a assolar a cidade.

Uma discussão intensa se instalou sobre a necessidade de revacinar ou não durante surtos da doença. Certamente, a deficiente qualidade das vacinas tinha um papel importante no pouco crédito que tinha o produto junto à população e as falhas de imunização que deveriam ocorrer.

A necessidade de uma melhor coordenação das ações, levou a se recriar um órgão central e que foi o Instituto Vacínico do Império, em agosto de 1846.

Surtos intensos de varíola voltaram a ocorrer na década de 1850, demonstrando ainda uma fragilidade do sistema, lembrando-se que até aquela época a vacina preparada em animais ainda não havia chegado ao país, continuando-se a usar material coletado de vacinados humanos.

A situação da saúde em relação à varíola pouco ou nada mudou, com algumas tentativas frustradas de preparo do produto em animais. Em 1887, a varíola foi responsável por 47% dos óbitos na cidade do Rio de Janeiro, superando a tuberculose e situação semelhante ocorria em outras regiões do país.



Barão de Pedro Affonso (Acervo da COC)

Neste momento se projeta a figura de Pedro Affonso Franco, Barão de Pedro Affonso e que veio a ser o primeiro Diretor do futuro Instituto Oswaldo Cruz (IOC). O Barão que tinha uma sólida formação médica obtida em parte na França conseguiu, após algumas tentativas frustradas, receber da Europa o vírus vaccínico originário de animais e começou de imediato a preparar o produto em bovinos jovens, em dependências da Santa Casa da Misericórdia.

Em 4 de agosto de 1887 já imunizava as primeiras crianças com a vacina por ele preparada, com a assistência de Augusto Ferreira dos Santos, o mesmo médico que implantou no Brasil a vacina antirrábica, após treinamento no Instituto Pasteur em Paris, como anteriormente descrito.

Em uma tentativa de expandir a produção da vacina em vitelos para outras regiões do país, o Barão de Pedro Affonso, por iniciativa própria, enviou vários colaboradores seus para São Paulo, Ceará e outros estados onde documentalmente, foram iniciadas produções de vacina antivariólica em animais.

A vacina do Instituto Vacínico Municipal, dirigido pelo Barão, apesar de várias tentativas de Oswaldo Cruz e posteriormente Carlos Chagas de transferir a produção para Manguinhos, foi preparada até 1920 naquela instituição, quando foi rompido o contrato com a Prefeitura do Rio de Janeiro e que deveria durar até o ano seguinte.

A vacina era repassada às autoridades de saúde através o recebimento de subvenções e outras formas de apoio financeiro, como isenções de impostos. Cita-se o aluguel de um prédio na rua do Catete, onde o produto era preparado pela inoculação intradérmica de animais. Assim a iniciativa privada veio a suprir o poder público de um produto essencial à saúde da população durante mais de três décadas, graças ao espírito empreendedor de Pedro Affonso, até a incorporação definitiva da produção pelo Instituto Oswaldo Cruz.



Pavilhão Mourisco e as primeiras construções e laboratórios do Instituto Oswaldo Cruz.
(Acervo da COC)

Além da produção em vitelos, surgiu nos anos 30 a tecnologia do uso de ovos embrionados para o crescimento do vírus vacinal. Ambas técnicas foram utilizadas por vários laboratórios de produção no país, inclusive o IOC, até o final da produção da vacina no Brasil, em meados da década de 1970.

O uso de ovos embrionados, embora menos sujeito a contaminações e ser eticamente mais aceitável do que o uso de animais, apresentava a desvantagem de produzir menor quantidade de vírus, cerca da metade do que era obtido em vitelos, o que obviamente influenciava a quantidade final de vacinas produzidas pelos laboratórios.

Avaliando-se a cidade do Rio de Janeiro, capital da República no início do século XX, apesar de possuir áreas de grande beleza natural e também arquitetônica, se reconheciam graves problemas urbanos, como deficiente rede de água e esgoto, coleta de lixo muito precária e habitações coletivas, com grande número de pessoas vivendo em espaços reduzidos e insalubres.

Estas precárias condições permitiam a disseminação de doenças como a tuberculose, o tifo, o sarampo, a febre amarela, a peste bubônica e a varíola, por vezes sob a forma de graves epidemias ou de forma endêmica não controlada. No período de 1850 a 1902 haviam sido registrados na antiga capital federal 58.063 óbitos por febre amarela (Franco 1986). Esta triste situação foi considerada inaceitável pelo recém-eleito Presidente da República Rodrigues Alves (1902-1906) o qual convocou Oswaldo Cruz e o prefeito Pereira Passos para implantarem uma grande reforma na cidade, através da demolição de prédios antigos e moradias coletivas, transformando ruas estreitas em amplas avenidas e praças. Em poucos meses a reforma urbana derrubou centenas de edifícios e casas para abrir a Avenida Central, atual Rio Branco.

Esta reforma urbana, a qual gerou grande polêmica, ficou conhecida como *bota abaixo* e resultou em deslocamento de núcleos populacionais de baixa renda do centro da cidade, sem uma oferta real de novas áreas de moradia. Com isto se acentuaram as áreas de favelização nos morros próximos, estendendo-se posteriormente a locais mais distantes.

Em relação a Oswaldo Cruz, métodos igualmente drásticos foram por ele utilizados para eliminação da febre amarela, varíola e peste bubônica, com a entrada de profissionais de saúde nas residências, mesmo sem autorização formal dos moradores e tratamento das mesmas com enxofre e piretro para o controle de vetores, em especial do *Aedes aegypti*, transmissor da febre amarela e da dengue para os seres humanos nas áreas urbanas.

A febre amarela havia matado cerca de 58 mil pessoas entre 1850 e 1902 e a entrada de profissionais de saúde nas casas, mesmo sem a anuência dos proprietários, gerou igualmente grandes dificuldades para a execução do programa. A tenacidade de Oswaldo Cruz que tinha bases científicas para justificar suas ações, veio a se impor à medida que os casos de febre amarela declinavam.

A metodologia utilizada de expurgo nas residências, seguida da busca de focos e o isolamento do doente para que não transmitisse a infecção, atingiram plenamente os objetivos propostos.

No primeiro semestre de 1904 foram feitos cerca de 110 mil visitas domiciliares e interditados 626 edifícios e casas. Os pacientes de febre amarela eram internados em hospitais e isolados para impedir que fossem picados pelos artrópodos vetores. As estatísticas de casos de febre amarela que registraram cerca de mil mortes em 1902, baixaram para apenas 48 já em 1904. Em 1909 não foi registrada no RJ mais nenhuma vítima de febre amarela.

O combate à febre amarela começou em 1903 e mesmo com uma decisão do Supremo Tribunal garantindo a inviolabilidade do lar, a redução do número de óbitos foi

por demais convincente para superar as resistências ainda existentes. Assinale-se que em 1889, ano da proclamação da República, haviam ocorrido cerca de 2.000 óbitos por febre amarela no Rio de Janeiro.

Em relação à varíola, em 1904 cerca de 3.500 pessoas haviam morrido vítimas da doença; dois anos depois o número caiu para nove pela ação da campanha de vacinação. Em 1908, uma nova epidemia elevou os óbitos para cerca de 6.550, mas em 1910 foi registrada uma única vítima.

Implantou Oswaldo Cruz a vacinação obrigatória contra a varíola em uma lei aprovada em 31 de outubro de 1904, a qual permitia a vacinação mesmo contra a vontade das pessoas, medida esta que causou uma revolta popular.

O movimento tinha certamente cunho político contra o governo de Rodrigues Alves, com vistas a restaurar a força dos militares no poder central, que havia sido reduzido fortemente nos governos civís, mas custou cerca de 30 mortos e mais de 100 feridos, além de um grande número de pessoas presas e deportadas para a região amazônica e uma paralisação da cidade.

Jornais da época relatam os grandes distúrbios que ocorreram como tiros, gritarias, correrias, distúrbios no trânsito, comércio fechado, veículos de transporte público depredados e queimados, lampiões de iluminação pública quebrados a pedradas, destruição de fachadas dos edifícios públicos e privados e árvores derrubadas, mostrando a revolta do Rio de Janeiro contra o projeto de obrigatoriedade de vacinação antivariólica proposto por Oswaldo Cruz.

A chamada *revolta da vacina* surgiu em 10 de novembro de 1904 e teve seu clímax no dia 13, com grandes movimentos de rua que destruíram bens públicos e privados e meios de transportes. Os estudantes da Escola Militar da Praia Vermelha, sob o comando de altos escalões do Exército insatisfeitos com o Presidente, aderiram ao movimento popular.

A lei de vacinação obrigatória acabou sendo suspensa no dia 16 de novembro e foi decretado o estado de sítio que encerrou o movimento através de ações militares contra os revoltosos.

Com a volta da normalidade e o retorno das vacinações se verificou uma rápida queda do número de casos de varíola e por fim a eliminação da doença na cidade, comprovando o acerto das medidas tomadas, embora inicialmente por métodos hoje certamente, inaceitáveis.

Apesar de revogação da vacinação obrigatória, permaneceu a necessidade de apresentar o atestado de vacina para matrículas escolares e muitas outras atividades, o que no fundo, significou a manutenção da obrigatoriedade da vacinação de uma forma menos ostensiva.

Em 1908, como reconhecimento pelo seu trabalho, o Presidente Afonso Pena renomeou o Instituto de Manguinhos como Instituto Oswaldo Cruz.

Após estes tumultuados anos, exercendo funções equivalentes às de Ministro da Saúde de hoje, Oswaldo Cruz decidiu dedicar-se somente ao Instituto, embora viesse posteriormente a aceitar missões no norte do país, na ferrovia Madeira-Mamoré e em Belém do Pará.

Uma análise crítica das campanhas contra a febre amarela e a varíola, nos mostra uma associação perfeita entre conhecimentos científicos e de trabalho campo neles baseadas. Lembre-se que a demonstração da transmissão da febre amarela pelo vetor *Aedes aegypti* havia ocorrido apenas em 1900 em Cuba, quando foram finalmente aceitos e comprovados cientificamente os conceitos de Carlos Finlay, de que a transmissão ocorria através da picada do *Aedes aegypti*.

A idéia da transmissão pelo mosquito ocorrera a Josiah Nott, nos Estados Unidos, já em 1848 e a Daniel Beauperthuy, médico francês que vivia na Venezuela, em 1853. Os argumentos de Beauperthuy foram reconhecidos posteriormente por Oswaldo Cruz como muito objetivos e concludentes e usados como uma das bases científicas das campanhas de erradicação do vetor no Rio de Janeiro.

Nott era uma personalidade controversa que apresentava de um lado uma grande religiosidade, a qual lhe dificultava aceitar que um simples mosquito seria capaz de matar a obra prima da criação, o ser humano. Por outro lado, com seu espírito observador incomum e o acompanhamento de muitos casos da doença ao longo dos anos, deduzira que a única maneira do agente da febre amarela vencer as distâncias entre as cidades afetadas, sucessivamente e em curto prazo, inclusive atravessando rios, seria por via aérea, portanto através o mosquito, sempre presente onde havia casos humanos.

Ambos pioneiros receberam a indiferença e mesmo o desprezo da grande maioria de seus contemporâneos, incapazes de admitir a transmissão da febre amarela por vetores.

No Brasil, Filogônio Lopes Utinguassu foi quem primeiro defendeu a idéia da transmissão do agente da febre amarela pelo mosquito, em sessão da Academia Imperial de Medicina de 27 de outubro de 1885, igualmente sem despertar maior interesse (Franco 1968).

Um fato histórico relevante iniciado em dezembro de 1896 e que se prolongou até maio de 1897, foi o incidente com a tripulação do Cruzador *Lombardia*, da marinha italiana. Ao aportar no Rio de Janeiro, o comandante foi ao encontro de parentes que o levaram a visitar Petrópolis. Ao voltar, já apresentava os sinais de febre amarela. Não resistiu à infecção e morreu. A embaixada, a tripulação e os recentes guardas-marinha, em viagem de volta ao mundo, trataram do sepultamento. Ao aguardar a chegada de um novo comandante, o pessoal do navio pôde passear pelo Rio. Neste vai e vem, muitos deles adoeceram e também morreram com febre amarela.

A epidemia a bordo fez as autoridades portuárias contratarem uma tripulação para levar o navio até a Ilha Grande, onde a tripulação italiana ficaria de quarentena, pois lá havia um Lazareto. A perda de grande parte da turma dos guardas-marinha tendo morrido 234 dos

337 tripulantes italianos, desencadeou um incidente diplomático por parte da Itália, que alegava descaso das autoridades brasileiras para com os visitantes oficiais. Os corpos foram sepultados no cemitério dos Ingleses, na Gamboa.



Um outro dado relacionado a este episódio é que até o final do Império em 1889, funcionava em Jurujuba o Hospital Marítimo de Santa Isabel (HMSI), instituição que contava com os melhores médicos da corte, com atendimento poliglota e era considerado um dos melhores hospitais do mundo para tratamento de pessoal marítimo.

Com a instalação da República, ficou esquecido e até hoje continua abandonado. A estrutura continua erguida, mas com o avanço da população do seu entorno, vai perdendo sua cobertura e conseqüentemente corre o risco de destruição de sua estrutura. O HMSI está situado em frente da Estação de Catamarãs de Charitas, bairro de Niterói. A parte que antes era o setor administrativo, hoje é a Casa da Princesa, onde crianças especiais são atendidas. O restante da construção está a esperar o desmoronamento natural. Um detalhe interessante é que os documentos sobre o Hospital estão disponíveis no acervo do Museu da Marinha, na Holanda.

Na época do incidente com o navio italiano, Carlos Finlay e posteriormente Emílio Ribas já alertavam para o papel dos vetores na transmissão da febre amarela. Em realidade a experiência realizada em Cuba em 1900 para comprovar esta transmissão foi repetida em São Paulo por Emilio Ribas, com a colaboração de Adolpho Lutz, Oscar Moreira,

Domingos Pereira Vaz, André Ramos e Januário Ferraz. Entre dezembro de 1902 e abril de 1903, os médicos envolvidos na pesquisa e emigrantes italianos deixaram-se picar por mosquitos infectados com febre amarela e mantiveram contacto direto com roupas de pacientes que haviam morrido da doença, sem que houvesse neste último caso, qualquer transmissão da infecção (Antunes 1992; Marcolin 2009).

Felizmente os casos clínicos surgidos em Vaz, Ramos e Fiori, dentre os que se deixaram picar por mosquitos contaminados, foram de pouca gravidade, mas o suficiente para que se comprovasse de forma definitiva o papel do vetor na transmissão da infecção.



Adolpho Lutz (Acervo da COC)

Ao final de 1909, a epidemia de febre amarela foi considerada extinta no Rio de Janeiro, algo extraordinário e não imaginável poucos anos antes. Com a eliminação do *Aedes aegypti*, se eliminaram igualmente os casos de dengue, agente de epidemias importantes em meados do século XIX no Rio de Janeiro e que viria posteriormente a causar graves problemas, com o retorno do mosquito transmissor, como se discute mais adiante.

Em realidade são relatadas três campanhas de erradicação do vetor no estado, a primeira por Oswaldo Cruz, posteriormente uma segunda campanha coordenada por Clementino Fraga na década de 1920 e a campanha continental de erradicação da década de 1950 a 1960, todas no século passado.

A campanha coordenada por Clementino Fraga, que assumiu o Departamento Nacional de Saúde Pública em 1926, foi conduzida nos anos de 1928 e 1929, quando a febre amarela causou na cidade do Rio de Janeiro cerca de 738 casos, com 436 óbitos. Na campanha, Clementino Fraga repetiu as técnicas de Oswaldo Cruz de destruição das larvas do vetor, contando com apoio da Fundação Rockefeller a qual, a partir do ano de 1931, passou a trabalhar em todo o país no combate ao *Aedes aegypti* mediante um convênio assinado com o Governo brasileiro. A campanha incluiu algumas áreas limítrofes da cidade, com a retificação de rios e medidas de saneamento básico.

A terceira campanha de erradicação do *Aedes* foi desenvolvida em nível continental por iniciativa da Organização Panamericana da Saúde, na década de 1950, tendo sido o *Aedes aegypti* declarado extinto no Brasil em 1957, voltando lamentavelmente nas décadas seguintes.

As primeiras 200 doses de vacina contra a febre amarela chegaram ao Brasil em janeiro de 1937 e 75 delas foram aplicadas de forma pioneira em voluntários no Rio de Janeiro e as demais em uma fazenda em Minas Gerais (Halstead 1988), sendo iniciada ainda em 1937 a fabricação do produto no Brasil, como adiante descrito.

Apesar de eliminada do estado, a febre amarela silvestre continua a existir em várias regiões do país e é um desafio constante à vigilância para impedir sua reimplantação, considerando a existência do vetor urbano, *Aedes aegypti* em todo estado do Rio de Janeiro.

Exemplo do risco da reintrodução ocorreu no ano de 2000, quando uma residente da cidade do Rio de Janeiro viajou em turismo ecológico para o estado de Goiás, sem se vacinar previamente. Ao voltar ao Rio de Janeiro, foi diagnosticada clinicamente e laboratorialmente na jovem uma infecção de febre amarela, obrigando a vacinação em torno da residência da paciente e uma busca de possíveis casos secundários, que felizmente não ocorreram (Filippis e cols. 2001).

Em relação à varíola, após o sucesso das campanhas de Oswaldo Cruz, com o correr do tempo, as vacinações começaram a cair em número e surgiu no país uma nova amostra de vírus da varíola, denominado alastrim, com uma taxa de letalidade em torno de apenas 1%, dois fatores que contribuíram para que a varíola voltasse a se tornar endêmica no estado.

As vacinações alcançavam apenas parte das crianças, frequentemente ocorriam revacinações dos mesmos grupos, falseando as estatísticas de cobertura vacinal e os produtos utilizados eram com frequência de baixa potência e contaminados com bactérias, causando reações locais por vezes importantes, descreditando a vacina por parte da população. Era prática comum aplicar antissépticos, como o álcool, na lesão vacinal, para prevenir a pega da vacina e as infecções no local.

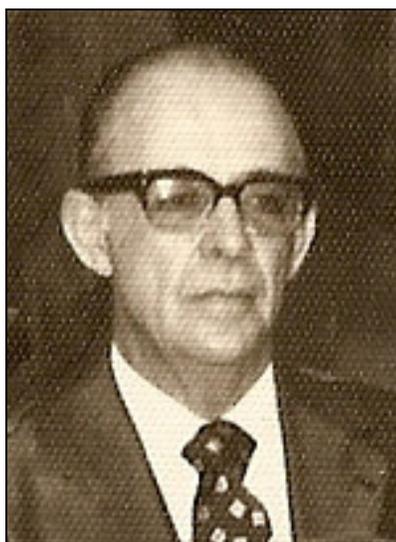
A situação mudou com a decisão da Organização Mundial da Saúde de erradicar a varíola, a qual foi oficialmente implementada em janeiro de 1967, o que obrigou os países membros, incluindo o Brasil, a rever suas estratégias de vacinação, a melhorar a produção e o controle das vacinas empregadas, as quais passaram a ser certificadas por padrões

internacionais e introduzindo a liofilização das vacinas, antes conservadas com glicerina. Além disso, tiveram de ser implementados mecanismos de vacinação em larga escala da população, a fim atender a decisão tomada em Genebra de erradicação da doença, que exigia o estabelecimento das campanhas de vacinação em massa no país, na primeira fase do programa.

As bases da campanha de erradicação em nível mundial foram a não existência de outros hospedeiros naturais da varíola além do homem, a existência de uma vacina comprovadamente eficaz, mas que precisava ser melhorada na maioria dos países produtores e a relativa baixa contagiosidade da doença, a qual diferentemente do que com frequência se publica na imprensa leiga, exigia um contacto íntimo para que viesse a ocorrer a transmissão.

A Fiocruz no Rio de Janeiro se colocou como uma das grandes produtores de vacina no mundo, destacando-se o nome de José Fonseca da Cunha como coordenador da produção, que alcançou cerca de 231 milhões de doses entre 1948 e 1971. A Fiocruz cedeu ainda vários epidemiologistas para as equipes da OMS, como Ciro de Quadros que se lançaram na campanha de erradicação em vários países, sendo o último caso natural da doença detectado na Somália em 1977.

O vírus da varíola é considerado um possível agente de bioterrorismo e neste sentido, com aceite e controle da OMS, vem sendo desenvolvidos projetos de estudo sobre métodos rápidos de diagnóstico, novas vacinas e drogas antivirais efetivas contra o vírus, em dois laboratórios que ainda mantem amostras vivas do vírus de varíola, um nos Estados Unidos e outro na Rússia.



José Fonseca da Cunha

As Américas foram certificadas como livres da varíola em outubro de 1973. Em dezembro de 1979 foi oficialmente certificada a erradicação da varíola do mundo, como primeira e até o momento, única doença eliminada pelo homem do planeta. Esta

erradicação foi reconhecida em sessão solene da Assembléia Geral da Organização Mundial da Saúde em maio de 1980.

No Brasil foram vacinados cerca de 80 milhões de pessoas, representando 84% população na época. A Fiocruz atuou também como o Laboratório Nacional de Referência para o diagnóstico de casos suspeitos de varíola entre 1968 e 1975, em laboratório estabelecido no Departamento de Ciências Biológicas da ENSP, com a coordenação de Hermann Schatzmayr, tendo o último caso de varíola no Brasil e nas Américas ocorrido no bairro da Penha do Rio de Janeiro em abril de 1971, sendo investigado por João Batista Risi Junior e confirmado naquele laboratório.

3.2 Influenza

Ao final da guerra mundial de 1914-1918, começaram a surgir entre militares e civis casos de gripe com taxas de letalidade de um caso em cada vinte infectados, contra a taxa normal de um caso fatal por mil infectados, normalmente observados com influenza (Crawford 2000), portanto bem acima das taxas até então registradas.

Observou-se ainda um aumento da letalidade em populações jovens, situação inversa do que ocorre normalmente, quando os idosos são mais representados dentre os casos fatais (Stuart-Harris e cols. 1985).

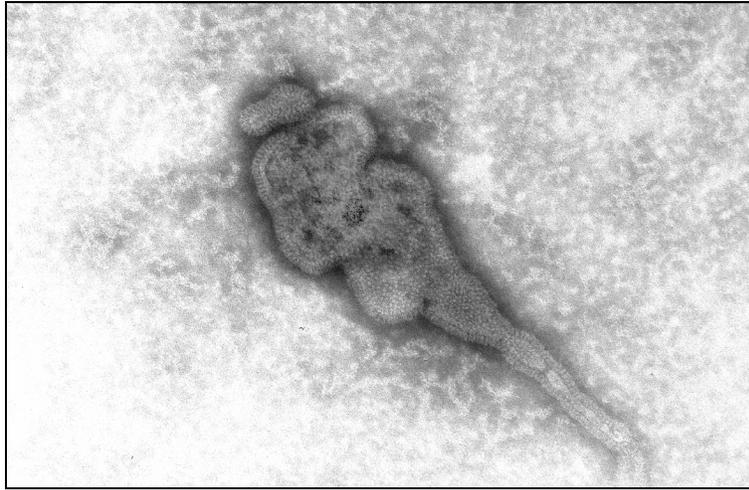
Estimou-se que em oito meses de circulação desta cepa virulenta, 50% da população mundial teve contacto com o agente, com 25% apresentando sinais e sintomas de gripe, com uma mortalidade entre 50 a 100 milhões de pessoas (Goulart 2005), valores maiores do que as mortes ocorridas nas duas guerras mundiais que assolaram o mundo no século passado.

Pelo grande número de casos inicialmente relatados oficialmente na Espanha, a epidemia acabou sendo denominada gripe espanhola, embora dezenas de outros países também fossem atingidos pela epidemia.

Uma explicação científica da mortalidade elevada desta epidemia ainda não está disponível. Estudos recentes nos quais se recuperaram fragmentos de amostras de vírus por técnicas moleculares, de corpos de pacientes que faleceram de influenza no Alaska durante a epidemia, identificaram a estrutura genética das amostras circulantes em 1918 como sendo um vírus influenza do tipo A, linhagem H1N1. Esta linhagem ainda circula no mundo nos dias de hoje, porém não apresenta a mesma virulência da amostra de 1918, por razões ainda não entendidas.

Em abril de 2009, no entanto, uma amostra com esta estrutura básica H1N1 surgiu provavelmente por recombinações genéticas de amostras suínas, aviárias e humanas no México e nos Estados Unidos, atingindo rapidamente outros países.

Em julho de 1909, a OMS classificou a situação como uma pandemia com mais de 100 países afetados. O Brasil ao final do mês de julho havia confirmado mais de 1200 casos de infecção pela amostra H1N1 com 35 casos fatais.



Partícula do vírus da influenza recentemente isolada, com aspecto pleomórfico.
(Foto Monika Barth/IOC)

As notícias da epidemia de influenza de 1918-1920 na Europa foram inicialmente recebidas com despreocupação pelas autoridades de saúde do Brasil, imaginando-se que a distância da Europa ao Brasil, com um oceano as separando, não permitiria a chegada da epidemia ao nosso país.

Clinicamente a doença começava como uma gripe comum, mas os doentes desenvolviam rapidamente um quadro de pneumonia grave. Algumas horas após darem entrada no hospital, surgia o quadro de cianose e a morte ocorria em curto prazo, por insuficiência respiratória aguda.

A gripe espanhola em realidade ocorreu em duas ondas no ano de 1918. Na primeira onda, a partir de fevereiro, era uma doença branda não causando mais que três dias de febre e mal-estar. Na segunda epidemia, a partir de agosto, tornou-se doença grave com letalidade elevada, quando comparada com a primeira onda epidêmica.

Outra diferença importante entre os dois episódios é que o primeiro atingiu especialmente os Estados Unidos e a Europa, enquanto o segundo alcançou o mundo inteiro, incluindo a Ásia e as Américas do Sul e Central. A epidemia chegou ao Brasil pelo porto de Recife, em setembro de 1918, ao que tudo indica vinda de Dakar, trazida por marinheiros brasileiros que prestaram serviço militar na região. Em curto prazo a infecção avançou pelas cidades costeiras até o Rio de Janeiro e São Paulo.

No Rio de Janeiro, a epidemia iniciou-se de forma insidiosa e foi denominada de *La dansarina* (Brito 1997). O então diretor de Saúde Pública, Carlos Seidl manifestou sua preocupação pela possibilidade da doença alcançar a cidade porém procurou-se atribuir aos

casos que surgiam um caráter de benignidade, conceito que aos poucos foi se desfazendo. Nos dias 7 e 8 de outubro se diagnosticam casos em Niterói e em 88 militares procedentes igualmente de Dakar e que haviam chegado ao Brasil em 23 de setembro (Brito 1997). Em 14 de outubro o número de pacientes já alcançava vinte mil, começando a surgir os casos de morte.

À medida que os casos aumentavam em número e gravidade, o pânico começou a tomar conta da cidade, a qual se transformou em uma cidade fantasma, com os serviços públicos parando paulatinamente, como escolas e repartições públicas. Restaram os serviços públicos da área da saúde, totalmente caóticos e sem condições de prestar auxílio aos que os procuravam, pois sequer a etiologia real da epidemia era conhecida.

A população de mais recursos fugia da cidade ou se isolava em suas chácaras e propriedades onde não permitiam a entrada de qualquer pessoa, semelhante ao que os mosteiros da Idade Média fizeram para escapar da peste negra, que então grassava na Europa.

Fortes críticas eram dirigidas ao Diretor de Saúde, o qual acabou renunciando ao cargo em 17 de outubro. Seu substituto Teófilo Torres chamou Carlos Chagas, então Diretor do Instituto Oswaldo Cruz, para colaborar no controle da epidemia, que a esta altura começava lentamente a declinar.

Famílias inteiras vivendo em habitações coletivas eram atingidas e os corpos acabavam sendo jogados na rua, onde eram recolhidos após alguns dias, levados em condições precárias para os cemitérios e sepultados em covas comuns, dando uma visão dantesca de corpos em decomposição em ruas desertas (Kolata 2002).

Pela falta de transporte e especulações, houve um aumento no preço dos escassos alimentos, com muitos estabelecimentos fechando suas portas, como assinalado pelo Correio da Manhã em 21 de outubro (Brito 1997).

A cidade ficou silenciosa e vazia, sem qualquer movimento em seus antigos bares, a grande maioria fechada. Em 19 de outubro foi decretado um feriado de três dias (Brito 1997) e nesta ocasião se calculou que a doença já havia atingido metade da população da cidade, estimada em 700.000 pessoas. Em 15 de novembro divulgou-se o saldo da epidemia sendo até então registrados 14.349 mortos, desde o dia 13 de outubro.

O número de casos declinou drasticamente no final de outubro, retornando a cidade pouco a pouco as suas rotinas diárias, ficando no ar por muitos meses a pergunta se haveria uma volta da epidemia, o que afinal não ocorreu.

Assinale-se que o carnaval de 1919 teria sido um dos mais animados de todos os tempos (Brito 1997), como se a população sobrevivente buscasse uma nova vida após a grande tragédia do mês de outubro de 1918.

Após esta grande epidemia, surgiram no mundo, ao longo do tempo, outras epidemias e surtos de muito menor gravidade como, por exemplo, a epidemia de

1957/1958, causada pela amostra H2N2 e denominada gripe asiática, atingindo intensamente todo o estado, embora com taxas de letalidade baixas.

Ocorreram ainda as epidemias de 1968, amostra H3N2 (influenza Hong Kong) e a de 1976/1977, novamente com a amostra H1N1 e que igualmente repercutiram no estado em maior ou menor proporção.

Devido às constantes modificações que os vírus da influenza, notavelmente influenza A, sofrem ao longo dos anos, desde 1947 a OMS coordena uma rede mundial de laboratórios que monitora as amostras circulantes. A rede está implantada em 85 países com 110 laboratórios em operação, incluindo um Centro de Referência Internacional no Instituto Oswaldo Cruz.

Possuindo uma grande metrópole, com um amplo movimento de pessoas vindas de muitos países, a entrada de novos tipos de influenza, em especial influenza A, é previsível e mesmo inevitável. A vacinação anual e regular dos grupos de maior risco, que são os membros da 3ª idade, é considerada essencial para prevenir os casos clínicos de maior gravidade.

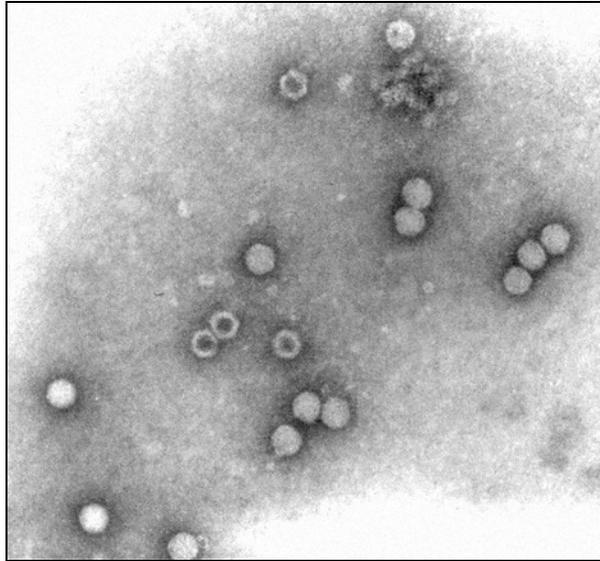
3.3 Poliomielite

A poliomielite se constituiu em um grave problema de saúde pública, surgindo em ondas epidêmicas, ao que tudo indica originadas pela urbanização desordenada e as condições de higiene das grandes cidades do mundo ocidental, após a revolução industrial. Atingindo todas as classes sociais, era um grande mistério da medicina a sua forma de transmissão e o seu agente etiológico.

Somente com a introdução das técnicas de cultura de tecidos nas décadas de 40 e 50 do século passado, tornou-se possível cultivar o vírus sem necessidade de utilizar primatas. Através da microscopia eletrônica foi confirmado que um vírus era o agente etiológico do quadro, avançando-se então no sentido de se chegar a vacinas capazes de controlar a doença.

O primeiro surto no Rio de Janeiro foi descrito por Fernandes Figueira em 1911, classificando os casos como uma epidemia (Campos e cols. 2005). Na ocasião discutia-se a forma da entrada do vírus no organismo, o que em primatas era conseguido pela inoculação de secreções nasais e bucais de pacientes.

Em 1953 veio a ocorrer a maior epidemia até então registrada no Rio de Janeiro, alcançando-se o coeficiente de 21,5 casos por cem mil habitantes e deixando aparente a preocupação da população com a doença, ainda sem uma vacina capaz de preveni-la.



Vírus da poliomielite sorotipo 3.
(Foto Monika Barth/IOC)

O Hospital Jesus era então referência para tratamento da poliomielite e a presença de dezenas de “pulmões de aço” em funcionamento, assim denominados os aparelhos que supriam a dificuldade respiratória das crianças afetadas pela poliomielite, era um triste quadro, que se tornava rotina durante os surtos.

Os dados sobre a poliomielite no Rio de Janeiro entre 1907 e 1974 foram revisados por von Hubinger (1975), assinalando-se que, a partir do sistema de notificação estabelecido em 1968, até 1980 foram registrados entre 1.100 a 3.600 casos anuais de poliomielite em todo o Brasil, contribuindo o Rio de Janeiro com uma parcela considerável deste total. Surtos ocorreram igualmente em outras regiões do país, como São Paulo.

Em 1948, Enders e colaboradores em um curto artigo que rendeu ao grupo o Prêmio Nobel de Medicina, haviam descrito a replicação do vírus da poliomielite obtido de pacientes, em fragmentos de tecido não nervoso humano, desfazendo o conceito de que o vírus tinha um caráter exclusivamente neurotrópico.

Com esta nova informação disponível duas linhas de trabalho foram iniciadas, uma comandada por Jonas Salk, que buscou o preparo de uma vacina inativada, enquanto que outros grupos independentes, coordenados respectivamente por Cox, Koprowski e Albert Sabin, partiram para a obtenção de vacinas vivas atenuadas.

Como substrato para a obtenção dos vírus para as vacinas foram usadas células renais de primatas capturados na natureza, o que levantou alguns problemas não só éticos, como da segurança do produto, pela possível presença de outros vírus estranhos nos tecidos animais. Embora nada tenha sido comprovado em relação a infecções nos vacinados por agentes derivados dos primatas, ao longo dos anos medidas foram tomadas no sentido de

testar rigorosamente os animais doadores, antes de serem coletados seus tecidos renais para o preparo do produto.

A vacina inativada foi liberada para uso em 1955, com resultados muito convincentes, eliminando-se a poliomielite de países como a Suécia e a Dinamarca.

Ao longo do tempo porém, a vacina com vírus vivo atenuado começou a ganhar mais adeptos, especialmente em países como o Brasil, pela facilidade de aplicação por via oral e sendo necessárias apenas duas doses para a imunização da criança.

Em 1957, Sabin desenvolveu um grande programa de imunização de crianças na União Soviética, quando cerca de 15 milhões de crianças foram vacinadas sem efeitos adversos demonstráveis. Esta experiência foi definitiva para demonstrar a eficácia do novo produto e a possibilidade de se implantar vacinações em grande escala, com rápida eliminação de casos clínicos da doença.

Tão logo foi lançada, a vacina começou a ser utilizada por pediatras no Brasil, causando uma forte distorção social, pela não-imunização dos grupos populacionais que não dispunham de recursos para comprar o produto. Com isto se gerou uma pressão para que as autoridades sanitárias adquirissem o produto para uso da população em geral. Definiu-se finalmente em julho de 1961 aplicar a vacina oral em 25 mil crianças em São Paulo.

No Rio de Janeiro a primeira campanha foi realizada em Petrópolis entre 28 de agosto e 2 de setembro de 1961, atingindo cerca de 15 mil crianças (Campos e cols. 2003). Nesta primeira campanha usou-se uma dose de tipo 1 e uma segunda dose contendo os três tipos, mas a experiência demonstrou que esta forma de imunização era pouco prática e para o futuro se optou pela vacinação com o três tipos envolvidos na infecção natural, mesclados em cada uma das doses aplicadas.

Esta campanha encerrou em definitivo no nosso país as dúvidas sobre qual o tipo de vacina a ser empregado, tendo em vista o custo muito menor da vacina oral, sua facilidade de aplicação, o seu efeito prolongado, pois ocorre uma replicação dos vírus vacinais na criança, promovendo uma alta resposta de anticorpos e a eliminação dos vírus vacinais pelas fezes no meio ambiente, podendo assim alcançar crianças que não tivessem sido vacinadas nas campanhas, promovendo sua imunização. A vacina oral possui ainda a capacidade de rapidamente interromper um surto, pois interfere ao nível intestinal com os vírus selvagens, bloqueando sua replicação.

Com os resultados até então obtidos, realizou-se uma grande campanha de vacinação no Rio de Janeiro entre 16 a 21 de outubro de 1961, quando se aplicaram cerca de 500.000 doses em centenas de postos espalhados pela cidade, atingindo crianças entre quatro meses e seis anos de idade.

Outro aspecto importante das campanhas de erradicação da poliomielite foi a montagem de uma rede de diagnóstico laboratorial, coordenada pelo Instituto Oswaldo Cruz (Schatzmayr e cols. 2002) e que incluiu inicialmente laboratórios de saúde pública de

vários estados, que foram treinados em sucessivos cursos nacionais e regionais, reduzindo-se depois paulatinamente o tamanho da rede. Hoje em dia o diagnóstico é feito apenas em um Centro de Referência Nacional do MS / OMS no IOC.

Historicamente, a origem desta rede foi um convênio celebrado entre o IOC e a OPAS no início da década de 1960, quando foi montado um laboratório de enterovirus no andar térreo do pavilhão Rockefeller no campus de Manguinhos.

Este laboratório teve a responsabilidade de fazer o diagnóstico de casos suspeitos de poliomielite em amostras de fezes e realizou ainda o envasamento e a titulação das primeiras vacinas orais distribuídas no país, uma vez que as mesmas tinham na ocasião, a validade de apenas sete dias e deviam ser enviadas com rapidez para todos os estados, logo após seu preparo a partir de concentrados importados da vacina.

Por problemas políticos, o laboratório foi desativado em 1964 e o mesmo trabalho de diagnóstico laboratorial de casos suspeitos de poliomielite, mas não de distribuição da vacina, passou a ser executado no atual Instituto Noel Nutels, órgão estadual. Este Instituto desde então exerce a função de laboratório central do estado do Rio de Janeiro em Virologia humana, como adiante descrito.

Em 1968, um novo laboratório de enterovirus foi montado por Hermann Schatzmayr, com a participação de Akira Homma no Departamento de Ciências Biológicas da Escola Nacional de Saúde Pública, tornando-se o laboratório central do país no apoio aos programas do Ministério da Saúde na erradicação da poliomielite. Neste laboratório da ENSP realizaram-se os primeiros estudos no Brasil sobre vírus entéricos em coleções de água e esgoto, tendo sido feito um levantamento da poluição da baía da Guanabara com a colaboração da Marinha. As tecnologias de concentração de vírus desenvolvidas no laboratório foram transferidas para a Cetesb em São Paulo onde estes estudos se mantiveram ao longo dos anos.

O laboratório foi transferido ao IOC em 1977, onde permanece até hoje como um Centro de Referência Nacional do MS e Internacional da OMS, com a coordenação de Edson Elias da Silva e onde se aplicam tecnologias avançadas para análise de amostras de vírus isoladas no país, hoje todas de origem vacinal, desde a erradicação da circulação das amostras selvagens no país. Este laboratório estuda ainda casos de paralisia flácida possivelmente associados à vacinação oral, através a análise do genoma das amostras isoladas no país, em um programa em colaboração com o MS, o qual permitiu comprovar que alguns casos eram associados à vacinação, fato reconhecido e descrito também em outros países.

Em 1971 se instituiu o Plano Nacional de Controle da Poliomielite, inicialmente com uma campanha no estado do Espírito Santo, para avaliar a resposta sorológica da vacina e criar o conceito da vacinação de todo o estado em um único dia (Bastos e cols. 1974; Campos e cols. 2003). Nos anos seguintes o plano foi ampliado para 14 estados.

Este trabalho no Espírito Santo foi de grande importância para a saúde pública, com apoio laboratorial do IOC, incluindo 600 crianças com idades entre 3 meses a 4 anos de idade, que viviam em três cidades do estado.

O estudo buscou conhecer a resposta sorológica para cada um dos tipos de poliomielite após a vacinação oral, comprovando a implantação da vacina no grupo, os tipos de vírus da poliomielite circulantes na área e serviu igualmente como plano piloto para o Programa Nacional de Controle da Poliomielite lançado em seguida (Bastos e cols. 1974). Um dos resultados mais importantes do projeto foi a demonstração da baixa formação de anticorpos, inferior a 60% dos vacinados, com as quantidades de vírus do sorotipo 3 que estavam contidas na vacina. Este fato se refletiu em um episódio no nordeste em 1986 de casos de poliomielite tendo o sorotipo 3 como agente etiológico, tendo ocorrido casos pelo mesmo sorotipo, também no Rio de Janeiro.

Com isto aumentou-se o número de partículas deste sorotipo para cerca de 600.000 partículas por dose, ocorrendo então o desaparecimento definitivo de casos de poliomielite causados por este tipo de vírus, até a erradicação da doença no país.

Houve grandes discussões sobre se deveria ser adotado o esquema de vacinação em um único dia ou se deveria reforçar o trabalho das vacinações de rotina. O grupo de profissionais do Rio de Janeiro sempre defendeu a vacinação em massa e em curto prazo, opinião que afinal prevaleceu, tendo em vista a queda drástica do número de casos de poliomielite, à medida que as campanhas anuais se sucediam.

Assim os dias nacionais de vacinação se estabeleceram de forma definitiva, em duas campanhas anuais, metodologia que permanece até hoje, a partir da primeira grande campanha de junho e agosto de 1980, buscando vacinar crianças entre 0 a 5 anos de idade, tendo o Rio de Janeiro sempre alcançado altos percentuais de cobertura.

Em 29 de setembro de 1994 foi finalmente obtida a certificação da ausência da circulação de vírus selvagem no continente, significando a erradicação da doença por vírus não-vacinal também em nosso país.

A erradicação da poliomielite teve como parceiros importantes no Rio de Janeiro a Fiocruz, através o pessoal do laboratório do IOC ao longo dos anos e de Bio-Manguinhos, que hoje é responsável pela produção da vacina, bem como de uma série de pediatras e epidemiologistas do Rio de Janeiro como Reinaldo Menezes, Itamara Meilman, Eduardo Maranhão e Fernando Laender, entre vários outros colegas.

O trabalho de Bio-Manguinhos em poliomielite começou com o estabelecimento de um acordo de cooperação técnica entre o Brasil e o Japão, tendo como objetivo a transferência de tecnologia do preparo e do controle das vacinas contra a poliomielite e o sarampo. Dentro do contexto do acordo, profissionais do IOC e de Bio-Manguinhos estiveram no Japão, recebendo a tecnologia de produção e controle da vacina, incluindo os testes de neurovirulência em primatas. Após esta estadia, foi estabelecido no campus de Manguinhos um infectório de primatas que atende a todos os projetos e rotinas de produção

de Bio-Manguinhos, como os testes de virulência das vacinas contra a poliomielite e a febre amarela.

Inicialmente o controle de qualidade das vacinas era feito no então Departamento de Virologia do IOC, entre 1981 e 1983, que repassou posteriormente a tecnologia para o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Ao longo dos anos, com a queda dos preços da vacina oral no mercado mundial e pelas crescentes dificuldades de importação de primatas, foi decidido não se estabelecer no país todas as etapas de produção da vacina, continuando-se a importar o concentrado viral e completando-se as demais etapas de produção e controle de qualidade. Vários avanços tecnológicos foram adicionados à produção, como a formulação final adaptada às nossas condições, bem como novos termo-estabilizadores.

O programa da OMS de erradicação da poliomielite a nível mundial vem encontrando dificuldades para eliminar os últimos focos da doença. Assim, torna-se estratégico para o país o trabalho de Bio-Manguinhos, de manter o fornecimento das vacinas necessárias aos programas nacionais de controle da doença, uma vez que as campanhas nacionais de vacinação têm que continuar, enquanto persistirem casos de poliomielite no mundo.

4

Epidemias de dengue e AIDS

4.1 Epidemias de dengue

Epidemias de dengue foram descritas em 1846, 1847 e 1848 no Rio de Janeiro (Rego 1872), em 1886 no município de Valença, RJ (Luz 1889) quando a doença recebeu vários nomes populares como *febre Valenciana* e *polka*, esta última relacionada com as dores articulares muito intensas e ainda a epidemia de 1922-1923 em Niterói (Antônio Pedro 1923).

As três campanhas de erradicação do vetor *Ae. aegypti* embora dirigidas para o controle da febre amarela, resultaram também na eliminação da dengue. Com isto o estado esteve livre da infecção por décadas, situação que infelizmente não se sustentou.

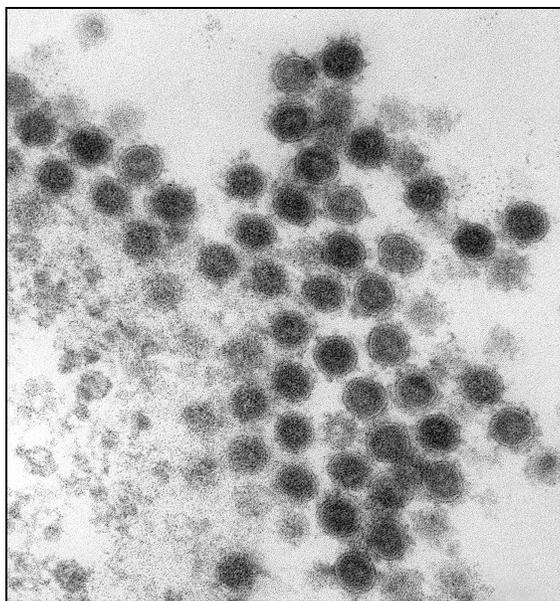
Alguns países como os Estados Unidos, Venezuela e algumas ilhas do Caribe não participaram do programada OPAS e uma amostra do sorotipo 2, de baixa virulência, foi introduzida na década de 1950 e continuou circulando na Região Caribenha, na presença de populações de *Ae. aegypti* remanescentes.

Com a desarticulação do programa de erradicação do vetor, coordenado pela OPAS, devido ao surgimento de outras prioridades e a redução dos recursos, ocorreu a volta do transmissor paulatinamente, na América Central, Caribe e em seguida sua expansão para a América do Sul, juntamente com as amostras de vírus dengue, que foram surgindo nos países, ao longo do tempo.

O dengue sorotipo 1 causou epidemias explosivas nas Américas na década de 70 e poucos anos após alcançou o Brasil, em uma epidemia limitada em Boa Vista, Roraima, em 1981/1982, juntamente com o sorotipo 4. Em 1986, no entanto, o sorotipo 1 veio a causar uma grande epidemia no Rio de Janeiro.

O sorotipo 4 ainda não se fixou no cone sul do continente, o que pode no entanto ocorrer a qualquer momento, pelo intenso tráfego de pessoas vindas do exterior, em especial no verão.

Devido à sua posição como pólo de atração de grande número de turistas, em especial nos meses de verão, pelo Rio de Janeiro entraram no país os vírus dengue sorotipo 1 em 1986, o sorotipo 2 em 1990 e o sorotipo 3 em 2000. Assinale-se igualmente a constante infestação pelo vetor, por problemas de urbanização, presente não só na cidade do Rio de Janeiro como em seu vasto entorno e em cidades do interior do estado.



Vírus dengue tipo 2.
(Foto Monika Barth/IOC)

Após o surto de Bela Vista, Roraima, em 1981, a entrada do vírus dengue sorotipo 1 no estado ocorreu somente no início de 1986, quando surgiram no município de Nova Iguaçu casos febris acompanhados de dores articulares e exantema. Inicialmente atribuídos a uma possível poluição química de uma fábrica existente na região, foi demonstrado no Laboratório de Flavivirus do Instituto Oswaldo Cruz, por isolamento e tipificação do vírus em todas as oito amostras de soro colhidas de pacientes agudos, que se tratava de infecções por dengue sorotipo 1 (Schatzmayr e cols. 1986).

O episódio teve como premissa a preocupação das autoridades de saúde, considerando as epidemias que vinham ocorrendo em outros países do continente, inclusive a primeira epidemia de dengue hemorrágico (DH) nas Américas, ocorrida em Cuba em 1980/1981 e a infestação do vetor que alcançava valores elevados em alguns bairros da cidade do Rio de Janeiro. Assim, quando a Organização Panamericana da Saúde anunciou para março de 1986 um curso de diagnóstico laboratorial de dengue na Venezuela, foi solicitado ao Presidente da Fiocruz, na época Sérgio Arouca e ao Diretor do IOC, Carlos Morel, que financiassem a ida da pesquisadora Rita M. R. Nogueira, para participar do curso e trazer para o país a tecnologia e os insumos de que se precisava para realizar o diagnóstico laboratorial de dengue. Este material veio a ser usado poucas semanas depois, quando surgiu o surto em Nova Iguaçu.

Estimou-se que cerca de 1 milhão de pessoas tenham se infectado com o vírus, cerca de 40% delas de forma inaparente (Dietz e cols. 1990). Apenas um caso fatal foi então confirmado, apesar da extensão da epidemia que alcançou não só a cidade do Rio de Janeiro como a região da Baixada Fluminense, no chamado Grande Rio. Após o Rio de Janeiro, o dengue sorotipo 1 alcançou vários estados do nordeste, todos com infestação elevada do vetor, em especial Alagoas, Pernambuco e Ceará.

Quatro anos após, igualmente no Rio de Janeiro, mais precisamente em Niterói, durante um trabalho de vigilância mantido naquele município, foi isolado o tipo 2 de um caso clássico de dengue.

Como a epidemia de Cuba havia ocorrido exatamente pelo sorotipo 2, surgido após quatro anos de uma epidemia pelo sorotipo 1, criou-se uma grande expectativa tendo em vista a possibilidade de se reproduzir no Rio de Janeiro uma epidemia de dengue hemorrágico. Como o fato afinal não se concretizou, ocorreu entretanto nas infecções secundárias pelo sorotipo 2 um claro aumento de gravidade dos sinais e sintomas, com plaquetopenias mais acentuadas, hemorragias e um maior número de pacientes necessitando hospitalização (Nogueira e cols. 1993).

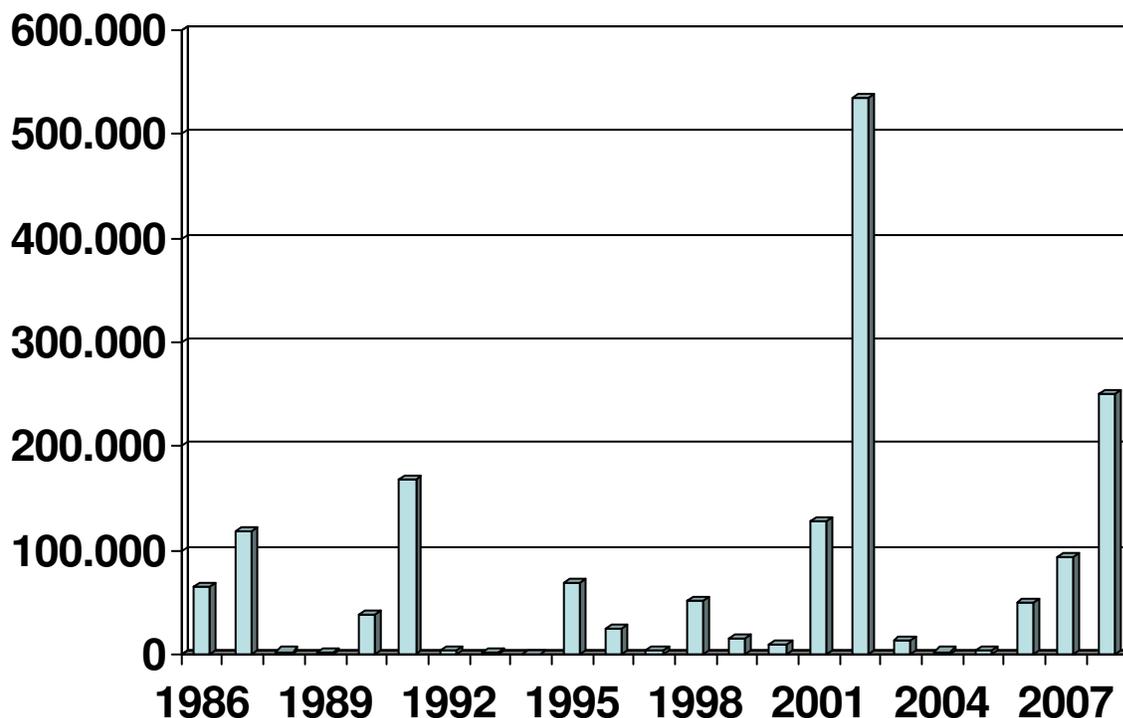
Em dezembro de 2000 surgiu o dengue sorotipo 3 igualmente no município de Nova Iguaçu (Nogueira e cols. 2002). Este novo sorotipo, cujas amostras eram relacionadas aos vírus circulantes no Sri Lanka, como demonstrado pela análise molecular no laboratório, causou duas epidemias graves em 1990-1991 e 2008. Esta última ocorreu juntamente com a ressurgência do sorotipo 2, ocorrendo casos em faixas etárias mais baixas do que as anteriormente atingidas, aproximando o país dos padrões epidemiológicos do sudeste asiático.

Verificou-se ainda nesta última epidemia um grande aumento no número de hospitalizações em crianças, quando comparado com os anos anteriores. A notificação na faixa etária de menores de 15 anos, que até o ano de 2006 situava-se em torno de 20% do total das notificações nos anos de 2007 e 2008, este percentual elevou-se para 30% e com parâmetros de maior gravidade do quadro clínico. Do número total de internações que alcançou 8620 casos, 48% ocorreram na faixa etária de menores de 15 anos.

No ano de 2002 o Brasil havia notificado 813.104 casos de dengue e desse total 288.245 corresponderam aos casos no estado de Rio de Janeiro. Naquele ano, 1831 casos de DH e 91 óbitos foram confirmados. Este total excedeu o número de casos notificados de DH e óbitos em um período de 20 anos desde a introdução do dengue no país (Nogueira e cols. 2005). O dengue sorotipo 3 modificou sobremaneira a epidemiologia do dengue no país, adquirindo características de hiperendemicidade.

Considerando o número de óbitos, a epidemia de 2008 pode ser considerada a mais grave para o estado do Rio de Janeiro até o presente, sendo confirmados 1.776 casos de DH e 240 óbitos até o mês de janeiro de 2009. Trinta e três por cento dos óbitos ocorreram na faixa etária de 0 a 15 anos (SVS 2009).

Um aspecto marcante observado durante a epidemia de 2008 foi a ocorrência de 1.140 casos suspeitos de dengue em gestantes. Dos casos investigados, quatro evoluíram para óbito materno e fetal e outros quatro casos maternos foram confirmados (SVS 2009).



Casos de dengue notificados no estado do Rio de Janeiro. 1986 a 1989: dengue sorotipo 1; 1990 a 2000: dengue sorotipos 1 e 2; 2001 a 2008 dengue sorotipos 1, 2 e 3.

Pela figura acima se confirma que extensas epidemias ocorreram em 1986-1987 com a entrada do dengue sorotipo 1, em 1990-1991 causada pelo dengue sorotipo 2 quando surgiram casos de maior gravidade pelas infecções secundárias, em 2001-2002 com o surgimento do sorotipo 3 amostra Sri Lanka, reconhecidamente virulenta e finalmente em 2008, quando após um predominância absoluta do sorotipo 3 por vários anos, o sorotipo 2 ressurgiu em abril de 2007 e passou a predominar a partir de março de 2008, com casos fatais em adultos e crianças (SVS 2009).

Observa-se ainda que no estado do Rio de Janeiro, o número de casos notificados de dengue diminuiu nos anos 2003 (9.242), 2004 (2.694) e 2005 (2.580), os quais são considerados como anos interepidêmicos (Araújo e cols. 2009).

O dengue tipo 2 que ressurgiu em 2007 disseminou-se para outros estados do sudeste no início de 2009, sendo responsável por surtos em vários deles.

O Laboratório de Flavivirus do IOC, o qual durante vários anos, desde 1986 foi o único que desenvolvia pesquisas e serviços de referência em dengue no estado, contou ao longo dos anos com a participação de virologistas como Marize P. Miagostovich, Luiz

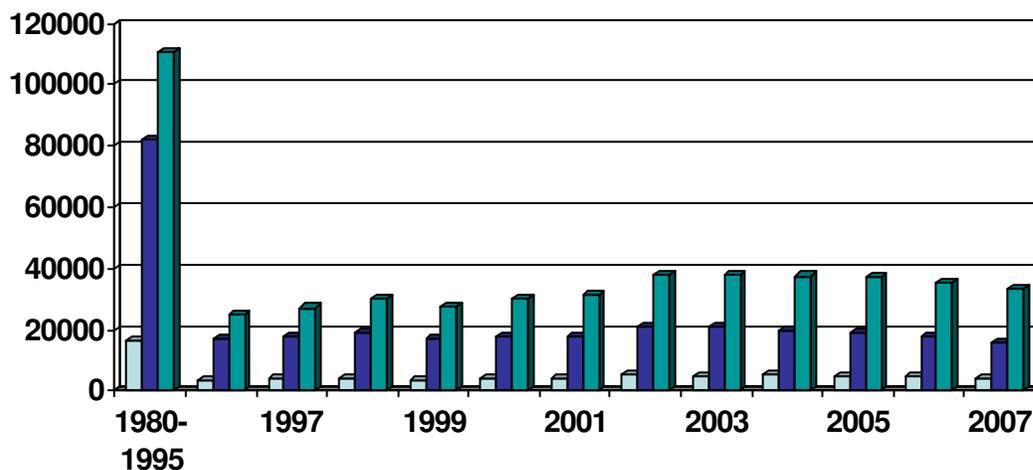
Tadeu Figueiredo, Ana Maria de Filippis e Flávia Barreto dos Santos, que deram contribuições inestimáveis para o estudo das epidemias de dengue no Rio de Janeiro.

4.2 Epidemia de AIDS

A epidemia de AIDS no Rio de Janeiro se iniciou na década de 80, principalmente em homossexuais, expandindo-se posteriormente ao grupo de usuários de drogas e em seguida a outros segmentos populacionais. No entanto, o sexo sem proteção entre homens, ainda é responsável pela metade das infecções transmitidas sexualmente.

As estatísticas sobre casos de AIDS são reconhecidamente de baixa precisão em países em desenvolvimento, pela longa evolução da doença e o não reconhecimento de grande número de infectados. De todas as formas conceitua-se que o sudeste, incluindo o Rio de Janeiro, responde por cerca de 50 a 70 % dos casos em todo país. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Brasil em 2005 teria tido entre 370.000 a um milhão de portadores do vírus, com uma média em torno de 620.000 pessoas infectadas.

O número de casos de AIDS no Rio de Janeiro, na região sudeste e no Brasil, segundo o Ministério da Saúde, são apresentados no gráfico abaixo.



1ª Coluna: Rio de Janeiro, 2ª Coluna: Região Sudeste, 3ª Coluna: Brasil.

Obs.: Os dados dos últimos quatro anos estão sujeitos a revisão.

Fonte: Boletim Epidemiológico AIDS/DST. Ministério da Saúde, ano V, nº 01, 2008.

Observa-se uma tendência de diminuição do número de casos notificados no país a partir de 2002/2003 a qual, embora ainda pouco acentuada, tem implicações positivas na epidemiologia da doença no país, representando uma resposta às ações desenvolvidas no sentido de esclarecimento da população sobre a doença.

No entanto, nos últimos anos está sendo observado um aumento de infecções confirmadas em pacientes acima de 50 anos. Assim, entre 1993 e 2003, este número subiu cerca de 130% entre os homens e 390 % entre as mulheres, faltando ainda uma maior conscientização do grupo etário para o problema. Atualmente calcula-se que ocorrem acima de 11 casos por 100.000 habitantes no grupo de mulheres com 50 e 60 anos, quando no mesmo grupo, este número estava em cerca de três casos, poucos anos atrás.

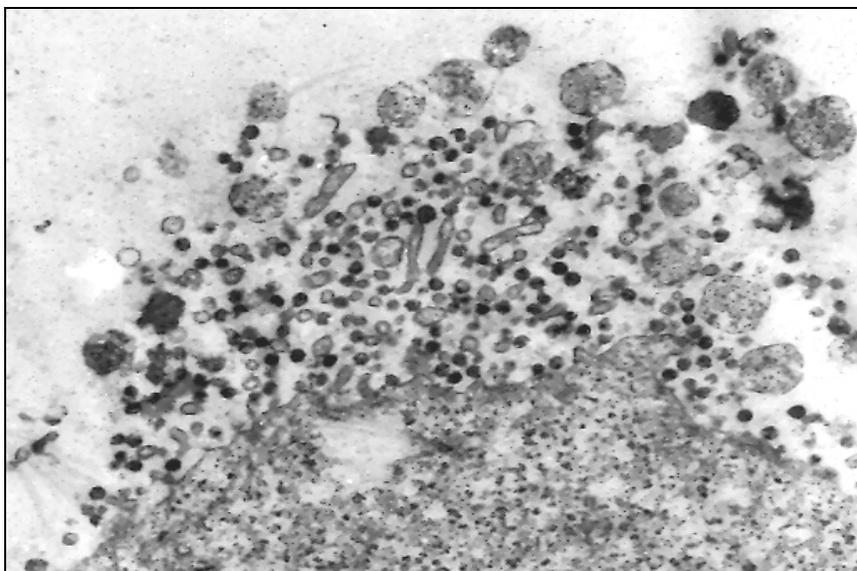
Este aumento de casos em pacientes mais idosos acompanha a tendência mundial, uma vez que nos Estados Unidos a incidência nesta faixa etária subiu de 20 para 25% entre 2003 e 2006 (Schmid e cols. 2009). Assinale-se ainda que o período entre a infecção e o surgimento dos sintomas clínicos da síndrome de AIDS alcança apenas cerca de quatro anos, em função da queda de imunidade naturalmente observada nestas faixas etárias (Schmid e cols. 2009).

As atividades de controle da doença no estado, como em todo Brasil, são coordenadas pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS do Ministério da Saúde (PN-DST/AIDS). O programa foi criado em 1986 e atua em diferentes áreas, como nos aspectos laboratoriais de apoio à rede nacional de diagnóstico e à luta para o fornecimento gratuito de medicamentos aos portadores do vírus através da importação de matéria prima e da fabricação no país dos antirretrovirais. Esta fabricação está sendo realizada principalmente no estado do Rio de Janeiro por Far-Manguinhos, uma das Unidades da Fundação Oswaldo Cruz.

No estado funcionam várias organizações não-governamentais engajadas no controle e na prevenção da AIDS como o Fórum de ONG/AIDS, que é um espaço de representação das ONG e movimentos sociais com atuação em HIV/AIDS, no âmbito de cada estado. Estas organizações foram criadas a partir de 1996, tendo sido a primeira unidade formada no estado de São Paulo.

No Rio de Janeiro, o vírus HIV foi visualizado em microscopia eletrônica pela primeira vez no país, caracterizando-se com clareza a endocitose como forma de penetração do vírus na célula hospedeira, assunto que na ocasião era muito controverso, utilizando-se para a microscopia eletrônica uma amostra padrão do vírus (Bauer e cols. 1987). Também no Rio de Janeiro foi isolada e caracterizada a primeira amostra de HIV obtida de um paciente no país (Galvão-Castro e cols. 1988).

Os Hospitais Universitários do estado desempenharam e cada vez mais desempenham, papel de grande importância nos estudos clínicos e na pesquisa aplicada em AIDS no estado, com destaque para os grupos do Hospital Clementino Fraga Filho, UFRJ, com a coordenação de Mauro Schechter, principalmente no estudo de novas terapias, o grupo do Hospital Graffrée e Guinle, UNIRIO, que atuou inicialmente como hospital de Referência Nacional para a doença, com a participação de Carlos Alberto Sá, Fernando Sion e Antônio Basílio, o Hospital Pedro Ernesto, UERJ, com a coordenação de Dirce Bonfim, que foi uma das pioneiras no tratamento de casos de AIDS no estado e o Hospital Antônio Pedro, UFF, em Niterói com a liderança da Ana Bazam, cujo modelo de trabalho tem servido como guia para outros hospitais de atendimento de casos de AIDS.



Primeira amostra de vírus HIV-1 de paciente, visualizada no Rio de Janeiro
(Foto Monika Barth/IOC)

Assinale-se ainda na UFRJ os trabalhos sobre retrovírus no Instituto de Biologia, sob a coordenação de Amílcar Tanuri, como adiante detalhado.

O Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, que se dedica ao estudo do binômio mãe-filho desde 1924, mantém igualmente um Serviço de Referência de atendimento e tratamento de portadores do vírus HIV e pacientes pediátricos de AIDS, ao par de outros projetos em retrovírus, como o estudo da resposta imune da cérvix uterina em mulheres co-infectadas pelo HIV e HPV.

O Laboratório de AIDS e Imunologia Molecular do Instituto Oswaldo Cruz, criado por Galvão-Castro e hoje sob a coordenação de Mariza Morgado, continua a desenvolver pesquisas sobre diversos aspectos da infecção e dos vírus HIV, como polimorfismo viral, epidemiologia molecular, subtipagem, transmissão vertical de vírus, doenças associadas, desenvolvimento de teste rápido para diagnóstico em associação com Bio-Manguinhos, diversidade genética e antigenicidade de HIV, imunologia e imunopatologia da infecção pelo HIV, resistência do agente aos retrovirais e teste de drogas anti-protease de HIV-1 e prevenção da transmissão vertical do vírus.

Um outro grupo no Instituto Oswaldo Cruz, coordenado por José Pascoal e Sandra Simonetti vem estudando a nível laboratorial, em colaboração com a UERJ, o tratamento de crianças e a formação de resistência a antirretrovirais neste grupo etário.



Hospital Universitário Prof. Clementino Fraga Filho da UFRJ na Ilha do Fundão.
(Foto Monika Barth/IOC)

5

Instituições envolvidas com Virologia no estado.

5.1 Instituto Oswaldo Cruz / Fundação Oswaldo Cruz

A necessidade de preparo do soro contra a peste que havia surgido em Santos no final do século 19 levou as autoridades de saúde a buscar o estabelecimento de um local para esta tarefa, tendo sido selecionada uma antiga fazenda no bairro de Manguinhos, praticamente abandonada, bem como um administrador do programa. A escolha inicial em 1900 foi a do Barão de Pedro Affonso, cirurgião de grande prestígio na época por ter operado o Presidente de República Prudente de Moraes com sucesso. O Barão, como já referido, era igualmente produtor de vacina antivariólica, a qual fornecia ao governo.

Com a chegada de Oswaldo Cruz que havia estado no Instituto Pasteur entre 1896 e 1899, este iniciou a produção do soro e o Barão de Pedro Afonso acabou se afastando em 1902, passando Oswaldo Cruz a dirigir o Instituto.

O espírito científico do novo Diretor estimulou os trabalhos do primeiro grupo de pesquisadores da instituição e já em 1909 se publicava o primeiro número das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, que acaba de completar seu centenário, incluindo um artigo de von Prowazek e Aragão sobre o vírus da varíola.



Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão
(Acervo da COC)

Assinalam-se em seguida, alguns artigos em Virologia mais importantes publicados nas Memórias nos seus primeiros números, visando mostrar o seu caráter pioneiro e a alta qualidade dos mesmos.

No primeiro volume de 1909, von Prowazek e Aragão apresentaram uma notável contribuição sobre o vírus do alastrim, definindo sua baixa letalidade, a ausência de crescimento viral em vitelos e a filtrabilidade do agente.

No volume de 1911, Moses descreveu uma amostra de vírus da mixomatose que surgiu espontaneamente na colônia de coelhos do Instituto, reproduzindo o quadro em outros animais e descrevendo as lesões subcutâneas características da infecção.

Em 1918 Cunha, Magalhães e Fonseca, em plena epidemia de influenza, estudaram a cepa de vírus presente no Rio de Janeiro e demonstraram por filtração ser um vírus o agente da epidemia, lembrando-se que na literatura mundial o vírus da influenza somente foi isolado e caracterizado em 1932, na Inglaterra.

Estudos sobre a Variola

pelos

Drs. S. von Prowazek e H. de Beaurepaire Aragão

(Com 2 figuras no texto e estampas N. 7 e 8)

Variola-Untersuchungen

von

Dr. S. von Prowazek und Dr. H. de Beaurepaire Aragão

(Mit 2 Textfiguren und Tafel 7 u. 8)

A epidemia da variola no Rio, em 1908, nos proporcionou a oportunidade de fazer estudos sobre o vírus produtor dessa moléstia. Os resultados das pesquisas então feitos foram resumidamente publicados no «Münchener Medizinische Wochenschrift», n.º 44, 1908. A forma aforística do comunicado deu lugar a equívocos, pelo que nos decidimos a voltar ao assunto de maneira mais minuciosa.

I. O produtor da variola

Para que podessemos abordar mais de perto a questão do agente produtor da variola fizemos em primeiro lugar estudos de orientação sobre a *filtrabilidade* do vírus, e assim pudemos nos convencer que o vírus de pustulas recentes, desde que não esteja de mistura com grande cópia de detritos celulares, que, além de obstruir os póros, absorvem o vírus atravessam os filtros de papel espesso, asbesto, BERKEFELD e UHLENHUTH. Com os filtrados assim obtidos conseguimos sempre inoculações positivas na cornea de coelhos. A cornea inoculada era cuidadosamente retirada, ao cabo de 48 horas, fixada com o sublimado-alcool, incluída em parafina, e os córtex corados, no mais das vezes com a he-

Während der Variola-Epidemie in Rio 1908 bot sich uns die Gelegenheit dar, uns mit dem Virus der Variola eingehend zu beschäftigen; die damals gemeinsam gewonnenen Resultate der Untersuchung wurden vor kurzem in der Münchener medizinischen Wochenschrift (Nr. 44, 1908) publiziert. Die aphoristische Form der Mitteilung hat jedoch zu Missverständnissen Anlass gegeben und so haben wir uns entschlossen, nochmals in ausführlicher Weise über das genannte Thema Bericht zu erstatten.

I. Der Erreger der Variola

Um der Frage nach dem Erreger der Variola näher zu kommen, wurden in erster Reihe zur Orientierung verschiedene *Filtrationsversuche* mit dem Virus angestellt und wir konnten uns zunächst davon überzeugen, dass frisches Pustelvirus, das nicht mit übermässig viel Zelldetritus vermischt ist, wodurch begreiflicherweise die Poren des Filters bald verstopft werden und auch das Virus absorbiert wird, in den meisten Fällen dicke Papierfilter, Asbest-, BERKEFELD- und UHLENHUTH-Filter passiert. Wir konnten mit diesen derart gewonnenen Filtraten jederzeit positive Im-

Facsimile do primeiro trabalho sobre Virologia, publicado no primeiro número das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1909. (Reprodução autorizada)

Estudos experimentaes sobre a influenza pandemica

pelos

Drs. Aristides Marques da Cunha, Octavio de Magalhães e O. da Fonseca.

Em nota prévia, publicada no "Brazil-Medico" de 30 de Novembro do corrente ano, apresentámos os primeiros resultados dos estudos que a grande pandemia de gripe nos permitiu fazer na séde do Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, e em sua filial de Bello Horizonte. No presente trabalho vêm referidas com maior detalhe as pesquisas que fizemos para esclarecer a questão da etiologia da molestia e bazear no conhecimento della processos racionais de profilaxia e tratamento.

Foi em grande parte das noções clinicas e epidemiologicas, adquiridas durante os primeiros dias e semanas do grande surto, que se originou a opinião de alguns patolojistas, dentre os de maior autoridade entre nós, de ser a entidade morbida produzida, do mesmo modo que as pneumo-enterites animais, por um germen filtravel. Manifestaram dessa fórma seu modo de pensar principalmente os Drs. ALCIDES GODOY, MARQUES LISBOA, EURICO VILLELA e ASTROGILDO MACHADO, cujos conhecimentos de patolojia comparada muito cedo os conduziram á verificação das analogias de ordem clinica e epidemiolojica entre a pandemia de gripe e as molestias humanas ou animais produzidas reconhecidamente por germens filtraveis (sarampo, defluxo comum, *hog-cholera*, etc.).

Estas idéas preconcebidas nos serviram de ponto de partida e nos levaram a orien-

culou filtrados de produtos suspeitos, nem cita quaesquer inoculações de sangue; seus resultados negativos, por conseguinte, como elle é o primeiro a afirmar, não podem ser considerados definitivos.

Concluzões.

1. A gripe é uma infecção produzida por *virus* filtravel.
2. O *virus* da gripe existe no sangue, pelo menos em certas fazes da molestia.
3. O *virus* da gripe existe no escarro dos doentes.
4. O sangue e o escarro dos gripados continuam geralmente virulentos após filtração em véla; os cazos de perda de virulencia correm por conta da capacidade de retenção das vélas já conhecida para outros germens filtraveis;
5. O *virus*, quer esteja no sangue, quer

tar no sentido da pesquisa de um *virus* filtravel os estudos que vinhamos fazendo sob um ponto de vista puramente bacteriolojico.

Tivemos a satisfação de chegar a resultados bastante concludentes e, principalmente, de verificar mais tarde que a orientação por nós adotada, sem que tivéssemos qualquer noticia dos esforços de outros pesquisadores no mesmo sentido, fóra a seguida na mesma ocazião pelos experimentadores europeus e os conduzira a concluzões perfeitamente identicas ás nossas. Com efeito, estavam já no prélo nossas comunicações iniciais, quando chegaram ao nosso conhecimento os trabalhos de NICOLLE e LEBAILLY e de VIOLLE, que referiam os primeiros resultados positivos da reprodução experimental da molestia no homem e em animaes de laboratorio pela inoculação de sangue e de escarro filtrados.

Os nossos trabalhos e os dos autores francezes que acabamos de citar, salvo pequenas questões de detalhe, foram orientados de modo analogo e, lonje de diverjirem, os resultados de uns e outros são identicos ou se completam mutuamente.

Ao apparecer entre nós a pandemia de gripe, os estudos etiolojicos foram desde logo orientados para a pesquisa do bacilo de PFEIFFER ou de outra bacteria que pudes-

se ser o agente causal da molestia. no escarro, antes ou após filtração, é passivel de provocar em varias especies animais reacção traduzida por hipertermia intensa e duradoura após prazo de incubação.

6. Os filtrados virulentos, aquecidos ou fenicados, parecem dotados de poder curativo para os cazos da molestia.
7. A autohemoterapia é um tratamento muitas vezes eficaz parecendo seu exito depender da existencia do *virus* no sangue.
8. Uma primeira inoculação de filtrado de escarro imunizou um macaco que não mais reagiu a segunda inoculação feita dentro de certo prazo.
9. A reacção de precipitação entre filtrado escarro de gripados e sôro de homens convalescentes é muitas vezes positiva.
10. A reacção de fixação entre sôro humano e filtrado foi negativa.

Facsimile do trabalho sobre influenza em 1918 afirmando a natureza viral do agente.
(Reprodução autorizada)

No artigo descreve-se a reprodução da doença em primatas do gênero *Cebus*, demonstrando-se a viremia e a presença do vírus nas secreções respiratórias dos pacientes, constituindo-se assim em uma contribuição pioneira e de grande importância mas que, afinal não foi, injustamente, valorizada na literatura mundial, talvez pela dificuldade de acesso à publicação e pela barreira linguística.



Henrique da Rocha Lima
(Acervo da COC)

Em 1920, Lisboa e Rocha estudaram cepas do vírus da febre aftosa, propondo o preparo de um soro imune para a profilaxia da doença.

No volume de 1926, Magarinos Torres descreveu a importância do diagnóstico *post-mortem* da febre amarela, com base nas lesões microscópicas relatadas por Rocha Lima e Hoffmann, fixando as bases do diagnóstico histopatológico da doença.

Em 1927, Aragão apresentou os resultados de seus estudos com o vírus da mixomatose do coelho, confirmando a natureza viral do agente etiológico e a não-transmissão do vírus a coelhos selvagens.

A alta letalidade para os coelhos domésticos gerou a proposta de Aragão de introdução do vírus na Austrália, a qual vinha sendo assolada por coelhos, originalmente domésticos e que se disseminaram de forma desordenada no país, destruindo a agricultura em muitas regiões. Na década de 1920, a população de coelhos na Austrália (*Orytolagus cuniculus*, descendentes de animais trazidos da Inglaterra) era estimada em centenas de milhões.

A mixomatose ocorre naturalmente em coelhos selvagens (*Sylvilagus brasiliensis*) na América do Sul onde foi descoberta no Uruguai no final do século XIX, provocando uma infecção relativamente benigna, formando-se pequenos tumores e com mortalidade muito baixa. No entanto em coelhos europeus e australianos, originários de coelhos domésticos, ocorre uma doença letal, com lesões subcutâneas graves.

Como medida de controle populacional, o vírus da mixomatose foi finalmente introduzido em 1950 em larga escala naquele país, com base na antiga sugestão de Aragão, sendo transmitido por artrópodos facilmente de um animal a outro. Após alguns anos da dispersão do vírus, a população de coelhos reduziu-se a cerca de 1% do seu tamanho anterior. Esta experiência, além de seus aspectos econômicos altamente positivos, serviu como modelo para estudos epidemiológicos, mostrando com clareza como ocorre a seleção de mutantes naturalmente resistentes à doença, dentro de uma grande população animal (Fenner 1983).

Em 1930, Aragão e Costa Lima descreveram nas Memórias a infecção experimental da febre amarela em macaco rhesus, através a diluição de até um para um milhão de uma suspensão de mosquitos infectados com o vírus, concluindo a existência de uma alta viremia no primata, dado importante na transmissão da virose.

Em 1931, Aragão descreveu tentativas de imunizar animais contra a febre amarela, utilizando soros imunes acrescidos de vírus obtidos de primatas em fase de viremia.

Em 1943, Lennete e Fox, ambos da Fundação Rockefeller e atuando no Brasil, descreveram pela primeira vez a presença de anticorpos neutralizantes para a amostra leste do vírus da encefalite equina no país, em um surto em Minas Gerais.

Até o final de 2008, cerca de 200 artigos em Virologia e assuntos afins foram publicados nas Memórias do IOC, predominando quantitativamente os temas sobre HIV, dengue e febre amarela.

As Memórias do Instituto Oswaldo Cruz desde seu primeiro volume, podem ser consultadas na íntegra no endereço www.ioc.fiocruz.br

A partir da década de 1970 verifica-se um aumento de publicações sobre vírus nas Memórias do IOC e outras revistas especializadas, geradas por um grupo que se iniciou em 1967 na Escola Nacional de Saúde Pública, em seu Departamento de Ciências Biológicas e que em 1977 se transferiu para o IOC.

Nos primeiros anos o grupo desenvolveu pesquisas em enterovirus, resultando posteriormente na criação de um Centro de Referência em Enterovirus da OMS, como assinalado e também atuou como Laboratório de Referência Nacional para o diagnóstico laboratorial da varíola, atividade que se estendeu até meados de 1975. O grupo foi ainda pioneiro no diagnóstico laboratorial da rubéola e da hepatite B no estado.

Posteriormente ao longo dos anos, se iniciaram e se expandiram novas áreas de trabalho como hepatites virais, influenza e outros vírus respiratórios, sarampo, rubéola, diarreias virais, imunologia das infecções por vírus, hantavirus e rickettsioses, estrutura e morfogênese viral, flavivirus e Virologia ambiental, com a colaboração de virologistas que se juntaram ao grupo.

Este grupo de Virologia, sob a coordenação desde 1967 a 2005 de Hermann Schatzmayr e posteriormente de Ana Maria Coimbra Gaspar, veio a formar um grande núcleo de Virologia Médica do país, dentro do então Departamento de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz.

Desde o final de 2007, todos os seus 10 Laboratórios e oito Centros de Referência nacionais e internacionais e um total de cerca de 100 colaboradores entre pesquisadores, alunos de pós-graduação e técnicos, estão ocupando o recentemente inaugurado Pavilhão Hélio e Peggy Pereira, no campus de Manguinhos, com cerca de 3.000 m², incluindo dois Laboratórios de Segurança nível NB-3 e um moderno Centro de Experimentação Animal, atendendo aos requisitos de biossegurança, qualidade e ética no uso de animais em pesquisa.

Todos os Laboratórios tem como objetivos básicos realizar pesquisa, desenvolvimento tecnológico, inovação e formação de recursos humanos, participando ativamente dos programas de pós-graduação do IOC, dentro de suas respectivas linhas de pesquisa a seguir apresentadas, juntamente com alguns dados históricos dos Laboratórios:

Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia (LADTV)

Chefe: *Marcelo Alves Pinto*

Estuda aspectos epidemiológicos, moleculares e imunopatológicos dos vírus que causam hepatites de transmissão entérica A e E e desenvolve metodologias para diagnóstico das hepatites virais, principalmente das hepatites transmitidas pelos vírus A, E e B.

Historicamente, o Laboratório teve suas atuais linhas de pesquisa estabelecidas a partir de modelos animais e da investigação clínica e epidemiológica do vírus da hepatite A (HAV), bem como o sequenciamento do genoma completo da cepa HAF 203, único isolado do vírus da hepatite A no Brasil, confirmando a circulação de um único genótipo do HAV no país. Em parceria com Bio-Manguinhos busca-se uma vacina, bem como métodos de diagnóstico deste agente. Em relação ao vírus da hepatite E (HEV), o Laboratório determinou a presença de anticorpos específicos em vários grupos populacionais, animais peridomiciliares e domésticos como suínos, nos quais também se detectou o genoma do HEV.

O LADTV em colaboração com o Laboratório de Virologia Comparada (LVC), está desenvolvendo a quantificação do HAV e do vírus da hepatite E (HEV) em amostras ambientais, no Rio de Janeiro e no estado do Paraná.

O Laboratório desenvolve ainda estudos sobre a patogênese das hepatites virais em modelos experimentais, em colaboração com Bio-Manguinhos, o Laboratório de Neurovirulência de Bio-Manguinhos e o Laboratório de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz, além do grupo de transplante de fígado do Hospital Geral de Bonsucesso.

O LADTV desenvolve igualmente estudos com drogas potencialmente antivirais, incluindo produtos orgânicos fosforados sintetizados pelo Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense (UFF) e produtos naturais (diterpenos extraídos de algas pardas) obtidos pelo Departamento de Biologia Marinha da UFF. Testes de toxicidade destas drogas são também realizados *in vitro* e *in vivo* em colaboração com o Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFF e o Laboratório de Produtos Naturais de Far-Manguinhos/Fiocruz.

Laboratório de Enterovírus (LE)

Chefe: *Edson Elias da Silva*

Realiza o diagnóstico, caracterização a nível genômico e desenvolvimento de técnicas moleculares, visando o estudo dos agentes virais envolvidos em síndromes do sistema nervoso central, com ênfase em paralisias flácidas agudas e meningites virais e atua como Centro de Referência para enterovírus.

Por solicitação do Ministério de Saúde foi criado posteriormente neste mesmo Laboratório o Centro Nacional de Meningites Virais, considerando a dificuldade da determinação do agente etiológico de meningites por laboratórios não especializados, bem como o fato de que enterovírus estão associados à maioria destes quadros de meningites virais.

Historicamente, o Laboratório começou com um convênio com a OPAS na década de 1960, como já referido, no antigo prédio da Fundação Rockefeller, no campus de Manguinhos, sendo posteriormente recriado na Escola Nacional de Saúde Pública em 1968, transferido de volta ao IOC em 1977 e finalmente se estabelecido no novo Pavilhão Hélio e Peggy Pereira em 2008.

Laboratório de Flavivírus (LF)

Chefe: *Rita Maria Ribeiro Nogueira*

Estuda aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares de flavivírus, em particular dengue e febre amarela.

O Laboratório foi criado em 1986 para atender a primeira epidemia de dengue no estado e desde então se dedica a estudar a biologia molecular dos vírus da dengue, isolados

no Brasil a partir de casos e vetores, a estudar a evolução molecular dessas amostras e a atuar como Centro de Referência no esclarecimento de casos suspeitos de dengue e febre amarela, em apoio à Vigilância Epidemiológica desses agravos nos estados do Rio de Janeiro, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais.

O grupo tem participado de forma ativa de todas as epidemias de dengue no estado, desde o primeiro episódio da entrada do dengue sorotipo 1 no estado do Rio de Janeiro em 1986.

Dentre suas linhas de pesquisa mais recentes destacam-se aspectos da patogenia da doença em relação ao vírus e a resposta imune do hospedeiro e o estudo de manifestações clínicas atípicas da infecção. Um outro aspecto estudado é a vigilância virológica dos casos, com a caracterização molecular dos vírus identificados nos pacientes.

Outras linhas de trabalho do Laboratório são o desenvolvimento de métodos rápidos para detecção de vírus e da resposta imune de anticorpos, a relação entre o nível de viremia e a gravidade da infecção e a pesquisa de infecções causadas por outros flavivírus além do dengue e da febre amarela.

Laboratório de Hantavirozes e Rickettsioses (LHR)

Chefe: *Elba Regina Sampaio Lemos*

Estuda hantavirozes e rickettsioses, colaborando para o conhecimento destas zoonoses no Brasil e atua com Centro de Referência Nacional na vigilância epidemiológica destes agravos em nosso território.

O Laboratório de Hantavirozes e Rickettsioses iniciou suas atividades como um Núcleo no Laboratório de Hepatites Virais, coordenado por Elba Regina Lemos, em 1997. Em 2002 foi credenciado como Laboratório de Referência Regional e Nacional para Hantavirus e Rickettsioses respectivamente.

O Laboratório em suas atividades de pesquisa, mantém várias parcerias intra-institucionais e inter-institucionais, com destaque com o Laboratório de Biologia e Parasitologia de Mamíferos Silvestres Reservatórios do Instituto Oswaldo Cruz (LPMSR) e o Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Júlio I. Maiztegui (ANLIS), Pergamino, Argentina.

Em 2005 identificou a presença de surto de febre maculosa em região serrana do estado, gerando publicação nos Anais da Academia de Ciências de Nova York em 2006.

O Laboratório desenvolve programa de pós-graduação nas duas linhas principais de pesquisas, na busca da distribuição das infecções em roedores silvestres e mantidos em colônias e em humanos por hantavirus e rickettsias, em especial na região Sul, destacando-se os trabalhos das pesquisadoras Renata Carvalho de Oliveira e Tatiana Rozental.

O Laboratório mantém igualmente colaboração com o CDC/Atlanta, Instituto Malban/Argentina e Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. O LHR tem recebido apoio de diversas agências financiadoras como CNPq, o qual financiou, entre outros, projeto sobre presença de infecções por hantavirus em roedores silvestres.

Outra linha de pesquisa do LHR é sobre bartoneloses, igualmente com a colaboração do CDC.

Quanto aos projetos sobre hantavírus, merece ainda destaque a identificação de um novo agente do grupo em roedores silvestres da espécie *Akodon montensis* no estado de Santa Catarina, tendo sido o mesmo vírus identificado no estado do Paraná. Desde 2006, o LHR colabora com o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), na avaliação de antígenos para hantavírus desenvolvidos por aquele Instituto.

Recentemente, o LHR descreveu pela primeira vez a presença de febre Q em pacientes de Jacarepaguá, Rio de Janeiro.

Laboratório de Hepatites Virais (LHV)

Chefe: *Elizabeth Lampe*

Desenvolve pesquisas nas áreas de biologia molecular, epidemiologia, imunodiagnóstico e controle de hepatites virais; atua ainda como Centro de Referência de estudos epidemiológicos importantes para a Saúde Pública e mantém Ambulatório para atendimento de pacientes de hepatites virais.

As atividades do grupo se iniciaram em 1976, sob a coordenação de Hermann Schatzmayr, com a implantação das primeiras técnicas sorológicas para o diagnóstico da hepatite B no estado. Em 1977, a pesquisadora Clara Fumiko Tachibana Yoshida introduziu as técnicas de purificação de antígenos e obtenção de anticorpos específicos. A disponibilidade destes reagentes possibilitou o desenvolvimento de testes para detecção do antígeno de superfície (HBsAg) do HBV, tecnologia posteriormente repassada, com a colaboração da pesquisadora Ana Maria C. Gaspar, para Bio-Manguinhos.

Em 1986, o Ministério da Saúde credenciou o Laboratório como Centro de Referência Nacional para Hepatites Virais.

Nos anos seguintes foram estabelecidas colaborações internacionais com várias instituições:

- Universidades de Göttingen e Lübeck (Biologia molecular de HAV e sequenciamento completo da amostra HAF 203 e obtenção do antígeno HBc pela técnica de DNA recombinante), gerando os primeiros dados sobre a hepatite C no Brasil.

- Instituto Biken, Universidade de Osaka, Japão viabilizando os primeiros estudos epidemiológicos sobre a prevalência desta infecção em várias regiões do país.
- Universidade de Essen e Instituto Robert Koch (Berlim), com a implantação das técnicas utilizadas para o diagnóstico molecular da infecção pelo HCV e a determinação de seus genótipos e a técnica de reação em cadeia da polimerase para a detecção de HGV-RNA, viabilizando o primeiro isolamento do vírus no Brasil. Estabeleceu-se ainda o projeto de clonagem e expressão de proteínas do HCV.
- Harvard Medical School, Universidade John Hopkins, Estados Unidos, visando o desenvolvimento de estudos relacionados à resposta humoral e celular na hepatite C aguda, com a possível identificação de marcadores para o diagnóstico precoce desta hepatite.
- Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School e o Laboratório Bio-Mérieux da França, sobre a avaliação da resposta imunológica celular e humoral da fase aguda da hepatite C.
- National Institutes of Health, Estados Unidos, sobre a função da resposta imunológica no desenvolvimento da diversidade sequencial do vírus da hepatite C e da cinética da resposta humoral na fase aguda da infecção contra diferentes epítomos virais, o que permitiu a identificação precocemente de perfis de resposta humoral relacionados com a resolução espontânea da infecção.

Em setembro de 1997 foi estabelecido o Grupo de Atendimento para o Diagnóstico das Hepatites Virais, o qual recebe pacientes para o esclarecimento ou complementação do diagnóstico. Este Grupo atende anualmente cerca de 3.500 pacientes e realiza cerca de 12.000 testes sorológicos e moleculares para hepatites virais.

Na área de imunoprofilaxia, o Laboratório participou na avaliação da vacina de DNA recombinante brasileira para hepatite B.

A partir de 2007, o LHV participou do estudo das hepatites virais em locais remotos do Brasil e da África, onde a doença constitui um grave problema de saúde pública, prestando assessoria técnica na identificação precoce de doenças infecciosas no Alto Rio Negro, na investigação de marcadores virais nas comunidades indígenas na Bacia Amazônica e na avaliação da cobertura vacinal regional.

Na África, em convênio com Angola, estudou o perfil sorológico das hepatites B e C entre doadores de sangue e gestantes na região central daquele país e o perfil sorológico em crianças nascidas de mães portadoras de HBsAg, investigando a eficácia da vacinação contra a hepatite B na região.

Outra linha de investigação importante é o estudo sobre a trombocitopenia associada ao HCV, realizada em parceria com o Hospital Universitário Graffrée e Guinle/UNIRIO,

analisando os diversos fatores associados à infecção, como parâmetros clínicos, genótipo, carga viral e fatores genéticos.

Outro aspecto que vem sendo conduzido é avaliar a compartimentalização de *quasispecies* do vírus da hepatite C, em sítios extra-hepáticos (soro e plaquetas) e sua influência sobre a resposta ao tratamento antiviral, estudando-se amostras pareadas de soro e de plaquetas do sangue periférico através do sequenciamento nucleotídico da região NS5A do genoma viral. Pretende-se também avaliar a dinâmica de *quasispecies* do HCV em amostras pareadas de soro e de plaquetas do sangue periférico de pacientes respondedores e não-respondedores, mediante a comparação da variabilidade genética da região NS5A obtida aos três meses e ao final do tratamento antiviral.

Desde 2006, em parceria com o Laboratório de Toxinologia do Instituto Oswaldo Cruz, está sendo investigando o perfil de proteínas expressas no plasma de indivíduos infectados com o vírus da hepatite C após acidentes biológicos, com evolução para quadro de hepatite crônica. Em 2007 foi iniciada pesquisa sobre a variabilidade genética do domínio serino-protease da região NS3 do HCV em pacientes com infecção crônica, com a finalidade de identificar mutações nesta região, que possam estar relacionadas com a resistência aos novos agentes antivirais, principalmente os novos inibidores de protease.

Outra linha de investigação realizada em parceria com o Núcleo de Estudo e Pesquisas em Atenção ao Uso de Drogas (NEPAD/Uerj) e o Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT/Fiocruz), refere-se aos estudos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo vírus da hepatite C entre usuários de drogas injetáveis.

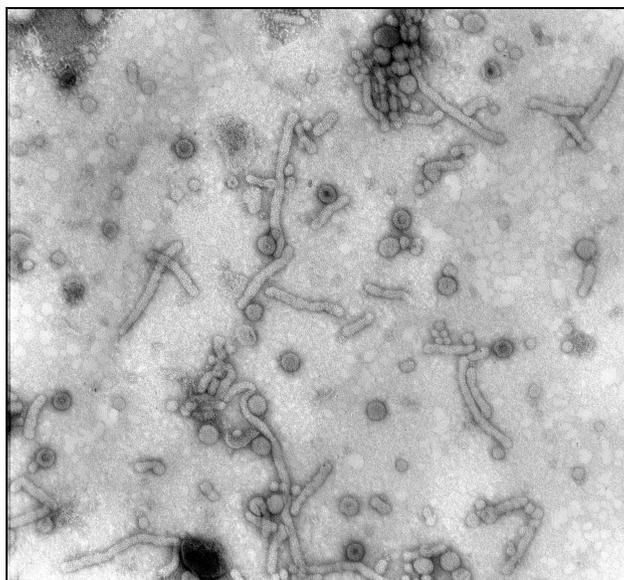
Outros projetos de pesquisa em desenvolvimento:

- Padronização de testes de diagnóstico de infecção pelos vírus da hepatite B e C em amostras de saliva: estudo comparativo entre soro e saliva.
- Avaliação de teste rápido para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e anticorpo contra HCV (anti-HCV).
- Avaliação de métodos de extração do vírus da HBV-DNA em amostras de soro e padronização de PCR em tempo real para o diagnóstico da hepatite B.

Como Laboratório de Referência participa ainda dos seguintes projetos de demanda do Ministério da Saúde:

- Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C em capitais do Brasil.
- Avaliação de imunogenicidade e segurança da vacina pentavalente brasileira contra coqueluche, tétano, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo B e hepatite B (Bio-Manguinhos/MS).

- Caracterização de marcadores sorológicos para as hepatites B e C para composição de painel de proficiência aplicado à avaliação externa da qualidade em Hemocentros (ANVISA/Bio-Manguinhos).



Suspensão purificada do vírus da hepatite B.
(Foto Monika Barth/IOC)

Laboratório de Imunologia Viral (LIV)

Chefe: *Claire Fernandes Kubelka*

Estuda os mecanismos imunopatológicos de doenças virais, com ênfase em dengue e associa este conhecimento com abordagens aplicadas, tais como a determinação de marcadores de gravidade e o desenvolvimento de imunoterápicos.

A primeira linha de pesquisa em Imunologia Viral no então Departamento de Virologia do IOC foi iniciada por Claire Kubelka. Esta nova linha de pesquisa em gastroenterites estudou aspectos imunopatológicos da infecção experimental de camundongos jovens por rotavirus. Foram analisadas alterações histopatológicas e identificados mecanismos de suscetibilidade à infecção ligados aos linfócitos CD8.

Colaborações com pesquisadores que trabalham com histopatologia em Bio-Manguinhos (Renato Marchevski) e no Hospital Evandro Chagas (Albanita Viana) foram fundamentais para a implantação destas técnicas no Laboratório e mais tarde desenvolver uma linha de pesquisa em imunopatologia das hepatites, formando recursos humanos para um novo núcleo de pesquisas, cujo líder hoje chefia o LADTV (Marcelo Pinto).

No início da década dos anos noventa, com o aparecimento dos primeiros casos de dengue hemorrágico no Rio de Janeiro, o Laboratório passou a estudar a imunopatologia do

dengue e a equipe contou com a colaboração da expertise do Laboratório de Flavivírus (Rita Nogueira), pioneiro no trabalho com dengue, sendo que adicionou novos aspectos na investigação, tanto clínica quanto experimental. Amostras clínicas foram estudadas e posteriormente a equipe de biomédicos passou a trabalhar em associação próxima com equipes médicas, realizando trabalhos de pesquisa de imunologia clínica, destacando-se as colaborações com Rogério Valls (IPEC), Sonia Zagne e Solange Artimos (HUAP, UFF).

Três novas doutoras (Luzia Pinto, Elzinandes Azeredo e Sonia Reis) formadas parcialmente no Laboratório, hoje integram as linhas de pesquisa do LIV e orientam estudantes de iniciação científica e pós-graduação.

Uma pesquisa em modelos *in vitro* também ganhou força, usando células primárias que reproduzem a produção de fatores inflamatórios que surgem durante a fase aguda da febre do dengue.

Os estudos biológicos da interação vírus-hospedeiro têm avançado bastante. Investigações recentes em colaboração com Far-Manguinhos (Maria das Graças Henriques) e a UFRJ (Ligia Valente) identificaram produtos naturais capazes de modular tanto a resposta de citocinas inflamatórias quanto a carga viral nas células alvo. Esta linha de pesquisa resultou na criação de uma plataforma tecnológica na Fiocruz, com o intuito de receber e avaliar amostras quanto ao seu potencial imunomodulador para dengue.

O Laboratório de Imunologia Viral tem atualmente como meta estudar os aspectos imunobiológicos de infecções virais, quer naturais, quer experimentais. As diversas abordagens usadas envolvem aspectos acadêmicos de pesquisa e pesquisa aplicada em desenvolvimento tecnológico. É de principal interesse da equipe elucidar mecanismos imunopatológicos durante uma infecção viral, determinando vias envolvidas, tanto na proteção quanto na gravidade da doença viral, principalmente nos estágios precoces da infecção, estudando mecanismos inflamatórios e de resposta imunológica inata. Uma vez caracterizada a indução dessas vias, são usadas abordagens desenvolvendo marcadores de gravidade e bons prognósticos para o curso da infecção em questão, assim como desenvolvimento de alvos para uso de imunoterápicos.

A triagem de compostos com atividades terapêuticas, principalmente originados de plantas medicinais é igualmente uma prioridade. A equipe já conseguiu vários avanços nesses estudos e também tem projetos em desenvolvimento sendo financiados.

Laboratório de Virologia Molecular (LVM)

Chefe: *Selma de Andrade Gomes*

O Laboratório realiza pesquisas em tópicos de Virologia molecular para o estudo do vírus da hepatite B e novos vírus humanos associados a doenças hepáticas.

O Laboratório foi iniciado pela pesquisadora Selma de Andrade Gomes em 1983 no então Departamento de Virologia, inicialmente trabalhando com adenovirus, com a colaboração de Valéria Tedeschi.

O grupo foi credenciado pelo IOC como Laboratório de Virologia Molecular (LVM) em 1994. Atualmente é composto por duas equipes, a primeira trabalha com o vírus da hepatite B e a segunda equipe consagra-se ao estudo dos anellovírus humanos.

Em hepatite B (HBV) o Laboratório elucidou aspectos importantes da diversidade genética do HBV no Brasil, criou ferramentas de análise molecular, disponibilizando informações relevantes sobre a infecção do HBV em revistas indexadas e depositou sequências nucleotídicas nos bancos genômicos.

Realizou ainda estudos de monitoramento de resistência às drogas contra o HBV e identificou a alta prevalência de infecção oculta e a baixa frequência de mutantes de resistência à lamivudina em pacientes co-infectados com os vírus HBV e HIV.

O LVM depositou patente de vetores HBsAg que podem ser usados para inserção de epítopos exógenos úteis para o desenvolvimento de vacinas múltiplas. Atualmente o LVM colabora em programas científicos e de pós-graduação em dois países da África, contribuindo assim para traçar a evolução do HBV entre a África e o Brasil.

O novo gênero *Anellovirus* inclui o torque teno virus (TTV) o qual possui uma diversidade genética extraordinária para um vírus DNA. O vírus TTV já foi associado a diferentes doenças, tais como hepatite, miopatias, lupus, doenças respiratórias agudas, câncer do pulmão e outras. Todavia, nenhuma relação direta entre infecção por TTV e desenvolvimento de doença específica foi definitivamente provada.

Durante o período 2004-2008, o Laboratório mostrou que os cinco grandes grupos de TTV humanos circulam no Brasil e que a co-infecção de uma mesma pessoa com vários genótipos/genogrupos ocorre com mais frequência em pacientes com AIDS.

Desenvolveu-se um ensaio de PCR multiplex capaz de detectar simultaneamente isolados de TTV humanos dos cinco grandes grupos filogenéticos.

Em colaboração com a Universidade Federal de Santa Catarina, detectou-se a presença de TTV em linfonodos de pacientes com linfoma de Hodgkin, infectados ou não pelo vírus de Epstein-Barr, tentando estabelecer uma relação (a confirmar) entre infecção pelo TTV e a patogênese do linfoma de Hodgkin em adultos jovens.

O LVM foi a primeira equipe no mundo a aplicar a tecnologia “Multiply primed rolling-circle amplification” para amplificar um genoma viral presente em um fluido biológico, no caso o TTV no soro.

Considerando a possível transmissão por via fecal oral do vírus TTV, o LVM iniciou uma linha de pesquisa de Virologia ambiental, tendo sido o DNA do vírus encontrado em igarapés em Manaus, na grande maioria das 52 amostras coletadas em 2008.

Em hepatite A o LVM colaborou com Vanessa de Paula e Ana Maria Gaspar do Instituto Oswaldo Cruz e com o CDC Atlanta, EUA, demonstrando a predominância do genótipo IA no Brasil e a presença minoritária do genótipo IB.

Laboratório de Vírus Respiratório e do Sarampo (LVRS)

Chefe: *Marilda Agudo M. Teixeira de Siqueira*

O Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo foi estruturado na década de 50, sob a coordenação de Guilherme Lacorte, exercendo desde então o papel de Centro de Referência para Influenza da Organização Mundial de Saúde (OMS). Nos anos 80, o LVRS já desenvolvia diferentes estudos pioneiros na América Latina acerca da epidemiologia das diferentes viroses respiratórias, com o desenvolvimento de técnicas para o seu diagnóstico laboratorial.

A última atividade propiciou a base metodológica para a implantação de diagnóstico rápido destes vírus nos Laboratórios de Saúde Pública e em instituições de pesquisa.

Em 1992, o LVRS assumiu o papel de Centro de Referência Nacional para Sarampo, integrando, em 1995, a Rede Regional de Laboratórios da Organização Panamericana de Saúde (OPAS).

Em 1998, foi credenciado como Laboratório Regional da OMS. Ainda no final dos anos 90, o Laboratório assumiu a referência nacional para rubéola e desde 2002, o LVRS constitui o Laboratório de Referência Nacional do Ministério da Saúde para Doenças Exantemáticas e Influenza.

As principais linhas de atuação contemplam a vigilância epidemiológica e a avaliação das estratégias de controle e prevenção das viroses em tela, epidemiologia molecular, caracterização genômica e antigênica destes agentes, a identificação e caracterização de novos vírus respiratórios e desenvolvimento de metodologias laboratoriais, voltados para a pesquisa e o diagnóstico. Desenvolve ainda estudos abordando diferentes aspectos das infecções pelo parvovírus B19, herpes vírus humano 6, vírus da caxumba e varicela. Finalmente, o LVRS encontra-se estreitamente envolvido na formação de recursos humanos tanto a nível acadêmico, como na formação e treinamento de pessoal oriundo de instituições e laboratórios nacionais e estrangeiros.

Laboratório de Morfologia e Morfogênese Viral (LMMV)

Chefe: *Ortrud Monika Barth Schatzmayr*

O Laboratório de Morfologia e Morfogênese Viral, anteriormente Laboratório de Ultraestrutura Viral desde 1990, foi credenciado com o novo nome em 2009, sempre com a

mesma chefia. Realiza estudos morfológicos e ultraestruturais de vírus e a resposta celular à infecção viral. Estuda a morfogênese viral e a caracterização ultraestrutural de vírus patogênicos em tecidos, células em cultura e em vetores. Realiza ainda diagnóstico rápido de viroses e outros microorganismos. Desenvolve metodologias aplicadas específicas e atua na formação de pessoal especializado.

Historicamente, o Laboratório participou dos primeiros estudos sobre retrovírus no estado. Participou igualmente, ao nível de microscopia eletrônica, dos primeiros estudos sobre gastroenterites por rotavírus e no diagnóstico de diversos outros vírus, especialmente vírus entéricos.

Desenvolveu estudos morfológicos sobre micoplasmas, com a participação de Selma Majerowicz, sobre HTLV com Marília Taffarel que participou do laboratório por vários anos e sobre HIV com Pierre Bauer sobre retrovírus no estado, colaborando na identificação da primeira amostra de HIV no país. Posteriormente, com Roberto Mesquita, foram iniciados estudos citoquímicos e imunocitoquímicos de tecidos infectados a nível histológico e ultraestrutural.

O Laboratório realiza estudos morfológicos e ultraestruturais de vírus e da resposta celular à infecção viral, em especial o vírus da dengue, com o desenvolvimento de um modelo animal em camundongos, coordenado por Débora Ferreira Barreto Vieira. No momento está sendo publicado um manual de técnicas utilizadas no modelo animal para dengue desenvolvido no Laboratório.

Estuda ainda a morfogênese viral, tendo sido publicado pelo IOC em 2000 um Atlas sobre a relação vírus dengue-célula infectada em microscopia eletrônica (O.M. Barth).

Com aplicação de técnicas moleculares e ultraestruturais, foi possível comprovar recentemente a replicação em hepatócitos do vírus da hepatite C em modelo experimental de macaco (Selma Majerowicz) em colaboração com o Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia.

No Laboratório se desenvolve ainda um projeto sobre infecções humanas e animais por poxvírus no estado do Rio de Janeiro, em especial por amostras derivadas do vírus vaccínia, o qual tem apoio financeiro da Faperj e do CNPq. Neste projeto está sendo avaliada a extensão destas infecções, seus aspectos clínicos e epidemiológicos, bem como analisadas as amostras de vírus isoladas. Dentro da mesma linha um outro projeto do Laboratório estuda a ação de derivados oxiquinolínicos sobre amostras de vírus relacionados ao vírus vaccínia isolado no estado (amostra Cantagalo), em colaboração com a UFF (Instituto de Biologia e Instituto de Química).

Pesquisa-se ainda a possível presença de poxvírus em reservatórios como roedores silvestres, tendo sido demonstrada a presença de anticorpos para orthopoxvírus nos gêneros *Akodon* e *Oligoryzomys*, dado novo que deverá ser mais bem estudado no futuro.

O Laboratório busca igualmente o desenvolvimento de antígenos imunizantes para as infecções animais por poxvírus no estado, estando em fase de avaliação piloto, em colaboração com a PESAGRO/Rio.

O Laboratório possui microscópio eletrônico próprio e a respectiva infra-estrutura e realiza o diagnóstico rápido de vírus e outros micro-organismos a partir de materiais biológicos, atuando dentro da Plataforma de Microscopia Eletrônica do IOC.

Laboratório de Virologia Comparada e Ambiental (LVCA)

Chefe: *José Paulo Gagliardi Leite*

Criado por Hélio Pereira na década de 1980, dedica-se principalmente a viroses entéricas de origem humana e animal e à Virologia Ambiental, incluindo metodologias moleculares de detecção de vírus em coleções de água e caracterização dos vírus isolados e identificados no meio ambiente.

Historicamente na Fiocruz, os estudos com rotavírus como agente etiológico da gastroenterite infantil aguda tiveram início em 1980, com a vinda do Dr. Hélio Gelli Pereira para o Departamento de Virologia do Instituto Oswaldo e com a criação do “Laboratório de Diarréias Virais”. Neste Laboratório foram descritos trabalhos pioneiros de caracterização dos rotavírus A no Brasil, de “rotavírus atípicos” que foram classificados como rotavírus C, sendo o segundo relato no mundo, assim como as primeiras descrições de adenovírus entéricos em países em desenvolvimento.

Nos anos seguintes, demonstrou-se o papel dos astrovírus em casos de gastroenterite aguda no Brasil, pela imunomicroscopia eletrônica (IME). Posteriormente, foram descritos dois novos vírus de RNA fita dupla segmentada em humanos e animais, denominados Picobirnavirus (PBV) e Picotrnavirus (PTV). Os resultados obtidos nas investigações realizadas pelo grupo demonstraram a ocorrência de infecções interespecíes, tornando-se fundamental o estudo da origem humana ou animal de alguns destes vírus, particularmente dos rotavírus A.

Em 1991, o Laboratório passou a ser denominado de Laboratório de Virologia Comparada (LVC), passando o grupo a ser liderado por José Paulo Gagliardi Leite. O LVC, ao longo de sua existência, vem incorporando tecnologias atuais, como a implantação de detecção e caracterização de ácidos nucleicos de vírus humanos e animais, com captação de recursos institucionais e de fontes de fomento externos.

Foram estabelecidas importantes colaborações de âmbito internacional com o “Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale” (França), “Public Health Laboratory Service” através do British Council (Reino Unido), Instituto Pasteur (França), Universidade Nacional de Montevidéu (Uruguai) e “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) dos Estados Unidos da América.

No âmbito nacional destacam-se o Instituto Evandro Chagas (Ananindeua, PA), Universidade Estadual de Londrina (Londrina, PR), Universidade Federal Fluminense (Niterói, RJ), Universidade Federal de Goiás (Goiânia, GO), Universidade Federal de Juiz de Fora (Juiz de Fora, MG), Universidade Federal do Espírito Santo (Vitória, ES), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (Campo Grande, MS), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Concórdia, SC), Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais (Porto Velho, RO), Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane (Manaus, AM) e o Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (Salvador, BA).

No período de 1995 a 2007, além dos estudos com rotavírus A, o LVC também realizou estudos de vanguarda na Virologia com vírus da família *Herspesviridae* e *Parvoviridae* (Eritrovirus) em conjunto com Jussara Pereira do Nascimento (*in memoriam*).

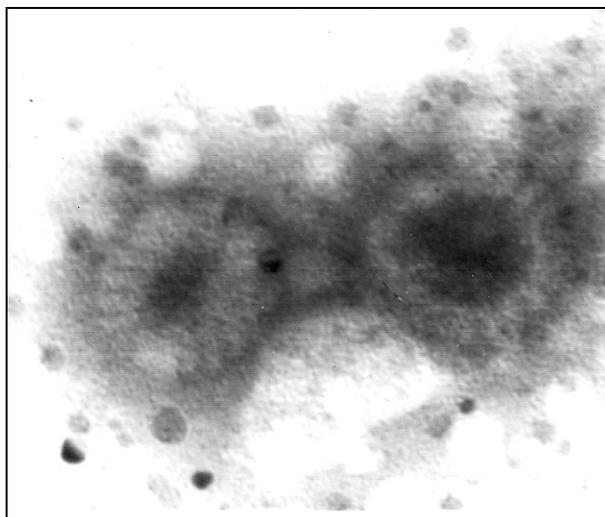
Em 2002, o Laboratório foi reconhecido como Laboratório de Referência Regional de Rotavírus pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), participando ativamente como centro formador de recursos humanos e de apoio ao Ministério da Saúde na vigilância epidemiológica destes vírus.

Em 2003, uma nova linha de pesquisa foi estabelecida no LVC por Marize Pereira Miagostovich, que implementou novas metodologias de detecção de norovírus, reconhecido atualmente como o segundo agente mais importante dos quadros de gastroenterite viral aguda em todo o mundo. No ano seguinte, foram iniciadas as primeiras investigações dos vírus gastroentéricos no meio ambiente com o objetivo de se elucidar surtos de veiculação hídrica e alimentar no país. Atualmente a linha de pesquisa em Virologia Ambiental está consolidada e o LVC reconhecido como um Centro Colaborador da SVS/MS.

Em 2006, Eduardo de Mello Volotão foi incorporado ao LVC e realiza atividades de pesquisas que envolvem a evolução dos rotavírus A e o impacto da introdução da vacina anti-rotavírus A, introduzida no calendário nacional do Programa Nacional de Imunizações. Em 2009 o Laboratório passou a ser denominado Laboratório de Virologia Comparada e Ambiental (LVCA).

Atualmente, o LVCA se caracteriza pela capacidade de incorporação de tecnologias e no desenvolvimento de pesquisas que versam sobre a caracterização, evolução e interação entre vírus e hospedeiros, reservatórios e ambiente, além de contar com um corpo técnico altamente qualificado, com seis pesquisadores e dois tecnólogos, além de técnicos e alunos de mestrado e doutorado.

Ainda no âmbito internacional, o LVCA atua como Centro Colaborador da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).



Primeiro caso de rotavírus confirmado por microscopia eletrônica no RJ, 1977.
(Foto Monika Barth/IOC)

Os Centros de Referência (CRs) estão incluídos dentro dos Laboratórios e atuam como estruturas de excelência com aplicação de tecnologias de alta complexidade no diagnóstico de viroses, no apoio à Rede Nacional de Laboratórios do Ministério da Saúde e à Vigilância Epidemiológica no país, aos níveis federal, estadual e municipal.

Os CRs atuam ainda como centros de treinamento de pessoal para a rede de laboratórios do país e, ao isolar e caracterizar continuamente amostras de vírus, como responsáveis pelos principais agravos à saúde, permitem acompanhar a evolução molecular destes agentes e servem como base para várias linhas de pesquisa, como a epidemiologia molecular dos vírus circulantes no estado e no país.



Pavilhão Hélio e Peggy Pereira inaugurado em 2008 na Fiocruz, RJ.
(Foto Monika Barth/IOC)

O nome do Pavilhão, hoje ocupado pela maioria dos laboratórios de vírus do IOC, é uma homenagem aos dois pesquisadores que contribuíram ativamente a partir de 1980 e por vários anos para o crescimento científico do grupo, Hélio e Peggy Pereira.

Hélio Gelli Pereira havia se graduado em medicina em 1941 na UFF e foi aluno de pós-graduação no Curso do Instituto Oswaldo Cruz em 1942. Atuou como professor da cadeira de Microbiologia da Faculdade de Medicina da UFF entre 1943 - 1945 e de 1948 a 1951. Depois de estada na Inglaterra entre 1945-1947, voltou ao Brasil até 1951, antes de voltar em definitivo para aquele país, onde desenvolveu brilhante carreira. Neste último período no IOC, participou de um ativo grupo de pesquisa em rickettsioses, sob a liderança de Joaquim Travassos da Rosa, futuro Diretor do Instituto.

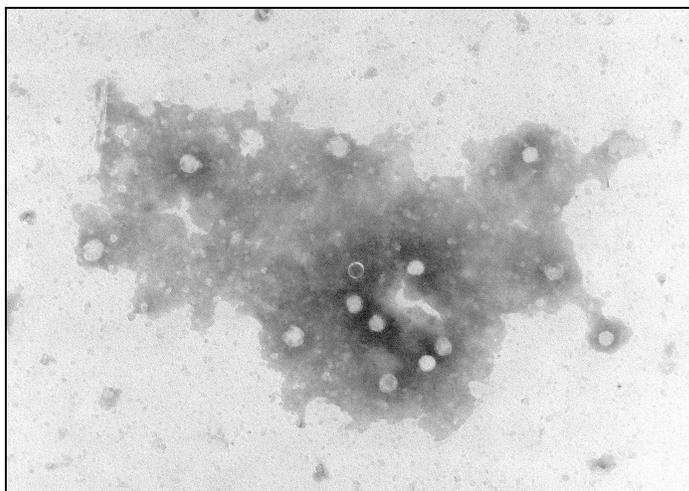
Durante o período em que trabalhou na Inglaterra, ele esteve várias vezes no país, colaborando em projetos de instituições brasileiras, em especial no Rio de Janeiro.

Hélio participou ainda da formação de diversos jovens virologistas de várias partes do país que estagiaram em seus laboratórios na Inglaterra. Sua casa em Londres era um ponto de referência para os virologistas brasileiros que por lá passavam, sempre recebendo a generosa hospitalidade da família.

Voltando em definitivo ao país para o então Departamento de Virologia do IOC, Hélio Pereira e sua equipe estabeleceram um curso nacional sobre o diagnóstico de

rotavírus na década de 1980, com apoio da Finep, o qual permitiu a implantação do diagnóstico em vários estados, em seus laboratórios de saúde pública estaduais e institutos de Virologia, gerando vários grupos de estudo destes agentes. Desenvolveram ainda um teste para o diagnóstico de rota e adenovírus entéricos, que passou posteriormente a ser produzido por Bio-Manguinhos.

Durante estas pesquisas, como descrito, foram descobertos dois novos grupos de vírus causadores de diarreias, denominados Picobirnavirus e Picotrinavirus.



Suspensão de Picobirnavirus, novo grupo de vírus descrito no IOC por Hélio G. Pereira e colaboradores. (Foto Monika Barth/IOC)

Helio Pereira faleceu em 1994, quando prestava consultoria científica à UFRJ.

Peggy Pereira trabalhou no país por dois períodos entre 1979 e 1987 quando faleceu, em trágico acidente automobilístico na região dos Lagos, RJ.

Inicialmente ela recuperou e reativou, com a colaboração de Jussara Pereira do Nascimento, o Centro Nacional de Influenza do IOC, pertencente à rede mundial da OMS. Estudaram ainda outros vírus respiratórios como os vírus RS (respiratório sincicial), demonstrando a sua presença como agente importante de quadros respiratórios em crianças no estado, principalmente nos primeiros meses do ano.

Neste Laboratório se iniciaram as pesquisas com Parvovirus B-19 no estado, com a confirmação laboratorial de casos clínicos, inoculação do vírus em animais de experimentação e busca do agente em bolsas de sangue. O projeto foi posteriormente transferido, com a supervisão de Jussara Nascimento, para o Instituto Biomédico da UFF, onde continua a ser desenvolvido na atualidade.

Posteriormente, Peggy participou das pesquisas iniciais sobre o HIV, no isolamento da primeira amostra deste vírus no país e colaborou ativamente nos programas de estabelecimento das técnicas básicas de trabalho com o grupo de retrovírus no Instituto Oswaldo Cruz, em colaboração com o Laboratório coordenado por Galvão-Castro.

Ainda no Instituto Oswaldo Cruz, destaca-se o Laboratório de Biologia Molecular de Flavivírus (LABMOF) o qual, desde a sua criação em 1986 por Ricardo Galler no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, tem como principal enfoque a realização de pesquisa científica, desenvolvimento tecnológico, inovação e formação de recursos humanos na área de Biologia Celular e Molecular e Imunologia de Flavivírus.

Suas principais linhas de pesquisa constituem-se do estudo das bases moleculares de atenuação e imunogenicidade do vírus da febre amarela cepa 17D - constituinte da vacina para a febre amarela, uma das vacinas mais eficazes desenvolvidas para uso humano - e a exploração das boas qualidades vacinais deste vírus para o desenvolvimento e para a expressão de antígenos de outros patógenos humanos, visando o desenvolvimento de novas vacinas, em especial dengue, malária e HIV.

O LABMOF desenvolve também atividades de pesquisa básica relacionadas ao estudo funcional do genoma dos flavivírus, à caracterização biológica dos flavivírus recombinantes e à investigação da resposta imunológica aos flavivírus recombinantes em modelos experimentais celulares e em camundongos e primatas não-humanos.

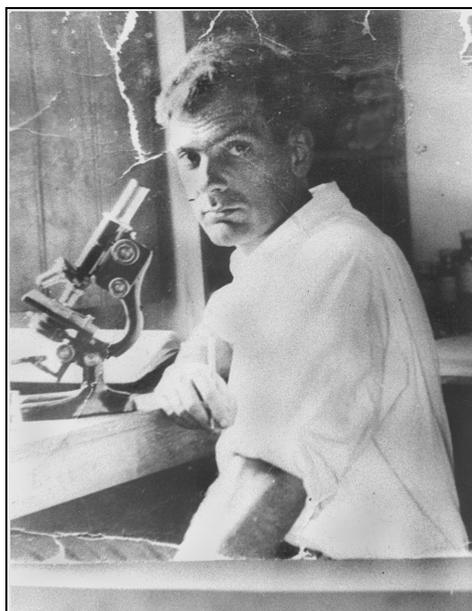
Desde 2001, Myrna Bonaldo é a Chefe do LABMOF e uma das coordenadoras deste grupo de pesquisa, juntamente com Ricardo Galler que, desde dezembro de 2004, exerce o cargo de Vice-Diretor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos. Em 2008, a imunologista Adriana Vallochi passou a fazer parte do quadro de pesquisadores do Laboratório.

Em relação à produção de produtos biológicos para infecções virais, o Instituto Oswaldo Cruz que já preparava vacina antivariólica desde a década de 1920, em 1937 recebeu a tecnologia desenvolvida pela Fundação Rockefeller da produção da vacina contra febre amarela em ovos embrionados, inicialmente sob a responsabilidade de Henrique de Azevedo Penna, que era funcionário da Fundação Rockefeller e foi encarregado naquele ano de implantar a fabricação da vacina no país.

Penna desempenhou com grande competência o seu trabalho e ao final de 1938 mais de 100.000 doses de vacina haviam sido preparadas e distribuídas no país. Na década de 1950, ele coordenou a construção de um novo prédio, onde até hoje se fabrica a vacina, no campus da Fiocruz. Ao se aposentar, foi sucedido por Alberto Romeu Nicolau que passou a coordenar a produção da vacina, dando continuidade ao trabalho.

Desde então se manteve a produção da vacina de forma ininterrupta utilizando a amostra atenuada 17D ainda no IOC. A produção passou posteriormente para a responsabilidade de uma nova Unidade dentro da Fiocruz, denominada Bio-Manguinhos, quando foram realizadas inovações incrementais, como a adoção de ovos embrionados SPF (specific pathogenic free), termo-estabilizadores, novas apresentações, bem como o

laboratório de produção sofreu uma modernização para atender as normas de Boas Práticas de Manufatura.



Henrique de Azevedo Penna
(Foto fornecida pela família)

Esta vacina foi certificada pela Organização Mundial da Saúde em 2001 e é exportada para mais de 55 países.

Notável foi igualmente a produção de vacina antivariólica pelo IOC, principalmente em bovinos, tendo sido coberta praticamente toda a demanda do país nas grandes campanhas de erradicação da varíola. Calcula-se que entre 1950 e a década de 1970, foram preparadas mais de 200 milhões de doses de vacina, em vitelos e em ovos embrionados, sendo aplicadas tanto no país como exportadas, principalmente para a América Latina e África.

5.2 Bio-Manguinhos

A produção de imunobiológicos para doenças virais no estado cresceu fortemente através da criação de Bio-Manguinhos, sendo para ela repassadas todas as tecnologias de produção, até então de responsabilidade do IOC, constituindo hoje uma atividade técnico-científica de grande importância para o suporte aos programas de imunização do Ministério da Saúde, uma vez que a Unidade produz cerca de 45% das vacinas utilizadas no Programa Nacional de Imunizações.

Bio-Manguinhos recentemente completou 30 anos e foi criada ao tempo do então Presidente da Fiocruz Vinicius Fonseca. Com a segura condução de Akira Homma desde o início de suas atividades, tem como objetivo formal contribuir para a melhoria dos padrões da saúde pública brasileira, por meio da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e da produção de imunobiológicos capazes de atender à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país.



Prédio destinado ao preparo da vacina de febre amarela no campus da Fiocruz, RJ.
(Foto Monika Barth/IOC)

Em relação aos produtos em Virologia hoje se produz, além da vacina contra a febre amarela (80 milhões de doses exportadas entre 2001 e 2006), vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e cachumba com 55 milhões de doses preparadas desde 1987) e vacina para poliomielite, com uma produção de cerca de 300 milhões de doses desde 1987, bem como reativos para diagnóstico das hepatites B e C, dengue, diarreias virais e de infecções por HIV.

Bio-Manguinhos possui o maior e o mais moderno complexo industrial público para produção de vacinas da América Latina, com cerca de 20.000 metros quadrados em operação, no campus da Fiocruz no Rio de Janeiro.

A atividade de produção de biológicos tende a se expandir fortemente, considerando a demanda populacional e a introdução de novas tecnologias que vem sendo pesquisadas na própria instituição, em colaboração com diversas entidades nacionais e internacionais, tanto do setor público como do privado.

Como anteriormente assinalado, um dos seus projetos tecnológicos mais importantes é o desenvolvimento de vacina para dengue, utilizando como base a amostra de febre amarela vacinal 17D, na qual são expressos segmentos dos quatro tipos do vírus dengue. Assinale-se também a implantação de testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo vírus HIV.



Vista parcial das instalações de Bio-Manguinhos no campus da Fiocruz, RJ.
(Foto Monika Barth/IOC)

5.3 Far-Manguinhos

Ainda na Fiocruz destaca-se o Instituto de Tecnologia em Fármacos- Far-Manguinhos- com atividades em Virologia, em especial a produção de antirretrovirais.

Originário do antigo Serviço de Medicamentos do Departamento Nacional de Endemias Rurais, criado em 1956 pelo Ministério da Saúde, Far-Manguinhos foi ampliado e integrado à Fiocruz em 1976. Desde então, experimentou um extraordinário crescimento.

É o único laboratório produtor de medicamentos ligado diretamente ao Ministério da Saúde e tem exercido papel de destaque na pesquisa e no desenvolvimento tecnológico de produtos essenciais, distribuídos gratuitamente à população pelo SUS.

A Unidade tem como meta ser um centro de referência em pesquisa, tecnologia e produção de medicamentos. Para atingir essa meta, estabeleceu como estratégia a promoção de parcerias com os setores público e privado para a produção de fármacos oriundos de plantas ou síntese química e para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas.

De suas linhas de produção saem anualmente mais de dois bilhões de comprimidos, cápsulas e frascos de pomadas. São medicamentos para doenças como a AIDS, a

tuberculose, a malária, a hanseníase, a hipertensão e vários tipos de câncer, entre outras. Far-Manguinhos está inserido na política de controle de preços de medicamentos do governo federal, sobretudo com a produção de genéricos contra a AIDS.

Essa atuação da Unidade tem permitido a diminuição dos custos dos medicamentos e suprido, em grande parte, as necessidades dos portadores do HIV.

Em abril de 2004, o governo brasileiro adquiriu a fábrica da Glaxo Smith Kline em Jacarepaguá, zona oeste do Rio de Janeiro. Incorporada ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far-Manguinhos), a fábrica passou a compor o Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM).

Atualmente Far-Manguinhos mantém acordo de cooperação internacional na área de Virologia, aprovado pela Agência Brasileira de Cooperação (ABC), com um projeto de treinamento em Tecnologias de Produção de Medicamentos Antirretrovirais para a Nigéria.

O desenvolvimento de tecnologia para a produção de antirretrovirais por Far-Manguinhos tem como objetivo garantir a disponibilidade e a regulação de preços, como forma de ampliar o acesso aos pacientes portadores de HIV/AIDS atendidos pelo Programa DST/AIDS do Ministério da Saúde. A produção dessa linha de medicamentos foi iniciada em 1997 e no momento Far-Manguinhos já produz oito dos 17 medicamentos incluídos no coquetel anti-AIDS.

Mais recentemente, a Unidade ampliou a pesquisa e produção na área de produtos naturais, como as velas de andiroba, de eficácia comprovada como repelente de mosquitos transmissores de malária, dengue e filariose.

5.4 Universidade Federal Fluminense

A cadeira de Microbiologia foi iniciada por Arlindo de Assis e Antônio Monteiro Filho e a cadeira de Parasitologia por Otilio Machado durante a criação da Faculdade Fluminense de Medicina em 1930, no mesmo prédio que ainda hoje é o Instituto Biomédico.

Dois ex-alunos e também ex-professores deste período, que antecedeu a criação da Universidade Federal Fluminense e que atingiram reconhecimento internacional, foram Hélio Gelli Pereira, Virologista e Fellow da Royal Society (Reino Unido) e Marcolino Candau, ex-Diretor por vários anos da Organização Mundial de Saúde (Suíça).

A Universidade Federal Fluminense (UFF) foi criada em 1964 a partir de um conjunto de escolas federais de ensino superior isoladas.

Durante a Reforma Universitária, realizada em 1968, foi estabelecido o Instituto Biomédico da UFF, congregando professores, técnicos e equipamentos oriundos dos cursos básicos de todas as Faculdades da área biomédica da UFF existentes nesta época (Medicina,

Odontologia, Farmácia, Veterinária, Enfermagem e Nutrição).



Instituto Biomédico da UFF, Niterói.
(Foto Silvia Cavalcanti)

O MIP (Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia) - a Imunologia passou na década de 1980 para o Instituto de Biologia - foi criado nesta mesma fase, sendo hoje constituído por quatro disciplinas isoladas: Virologia, Micologia, Bacteriologia e Parasitologia.

Cada uma destas disciplinas possuía um corpo de professores especialistas na sua área respectiva. É importante ressaltar que a Disciplina de Virologia da UFF foi uma das primeiras a ser criada no Brasil e que ainda hoje raras são as Universidades Federais que possuem disciplinas isoladas de Virologia, Bacteriologia e Micologia. O MIP tem também experiência e destaque na promoção de atividades de extensão universitária, o que possibilita a execução de grande número de projetos de ação comunitária por equipes do Departamento.

O conjunto de disciplinas oferecidas pelo MIP, na área da graduação e pós-graduação, possibilita uma perfeita harmonia no alicerce universitário representado por "Ensino-Pesquisa-Extensão". Apesar das restrições orçamentárias existentes há muitos anos, o MIP se apresenta como um Departamento dinâmico com um quadro docente composto de 26 doutores e 4 mestres. As atividades de extensão e pesquisa desenvolvidas no MIP relacionadas à Virologia incluem doenças transmitidas por alimentos, doenças sexualmente transmissíveis, hepatites virais, viroses de importância veterinária e papilomaviroses.

Estas atividades originaram um número considerável de publicações em revistas indexadas nacionais e internacionais, gerando credibilidade para os integrantes do MIP, fato ratificado pelos inúmeros convites para participação em bancas de exame nos diversos níveis de pós-graduação, palestras, cursos e cargos de representação universitária, que são outros parâmetros apontando para a viabilidade de gerência de um forte programa de pós-graduação.

Esta organização departamental permitiu a criação de dois cursos de especialização: o Curso de Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) criado na década de 1980 e o Curso de Especialização em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas (CEMPA) iniciado em 2001. A experiência acumulada com estes dois últimos cursos serviu de base para a criação de um programa de pós-graduação formal em Microbiologia e Parasitologia Aplicada.

Dentre as linhas de pesquisa em Virologia do Departamento se destacam:

1- Estudo da infecção pelo parvovírus canino com quadros de gastroenterite, compreendendo a implantação das técnicas laboratoriais para o diagnóstico dos casos atribuídos ao parvovírus canino (CPV-2), em animais até seis meses de idade e o estudo da ocorrência da infecção pelo CPV 2 em Niterói.

2- Estudo das infecções causadas pelo parvovírus humano B 19, analisando casos de doenças exantemáticas, crise aplástica transitória e hidropsia fetal causados por este vírus.

3- Vírus influenza A em aves. Esta pesquisa pretende investigar a ocorrência da difusão dos orthomixovírus entre aves domésticas e silvestres no Grande Rio de Janeiro, reunindo informações sobre os subtipos que circulam atualmente em nosso meio e analisando seu potencial em causar doença grave nos seres humanos.

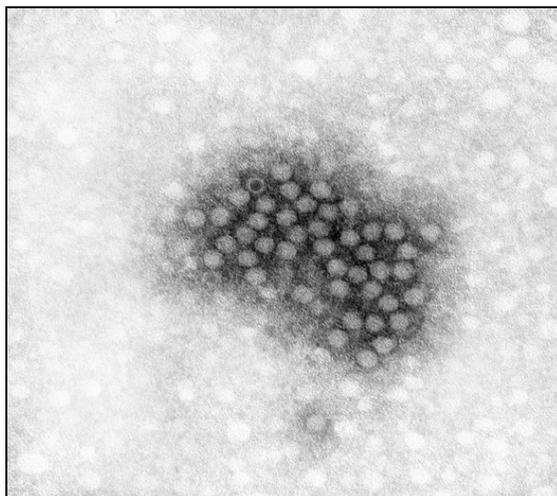
4- Estudos soropidemiológicos com os vírus das hepatites em grupos populacionais, compreendendo o diagnóstico sorológico de pacientes com hepatite viral aguda ou crônica, monitoramento de pacientes com hepatite B e C crônica sob tratamento com antivirais e análise de fatores epidemiológicos por meio de informações obtidas por entrevista individual.

5- Infecção experimental em primatas não-humanos com os vírus das hepatites A e C e avaliação da suscetibilidade de espécies de primatas não-humanos do Novo e Velho Mundo à infecção pelos vírus das hepatites A e C, em colaboração com o Instituto Oswaldo Cruz.

6- Diagnóstico virológico de papilomavírus e câncer através o estudo das lesões genitais causadas por este agente, sua progressão ao câncer e a associação desta infecção com mutações no gene da proteína antioncogênica.

Assinale-se que o Brasil é o país de maior incidência de câncer cervical do mundo,

sendo o trabalho desenvolvido no Departamento de grande importância do ponto de vista da saúde pública do estado.



Suspensão de Parvovirus B19.
(Foto Monika Barth/IOC)

Outro grupo com atividades em Virologia na UFF é o Laboratório de Virologia Molecular (LVM), coordenado por Izabel Christina de Palmer Paixão e ligado ao Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Celular e Molecular. Após um período de atividades iniciadas em 1977 na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Izabel Paixão criou este Laboratório em 1990, como professora da Universidade Federal Fluminense, incluindo um grupo de pesquisa de atividade antiviral.

Uma cooperação foi estabelecida entre o LVM e os Departamentos de Biologia Marinha e Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense. Esta linha de pesquisa que está sendo desenvolvida até hoje tem como objetivo estudar a atividade antiviral, a citotoxicidade e o mecanismo de ação de substâncias naturais e sintéticas frente à replicação dos vírus HIV-1 e o herpes simples.

Posteriormente foi estabelecido um projeto em colaboração com Luiz Roberto Castelo Branco e Cláudio Cirne, cujo alvo é executar em nosso país um programa de avaliação pré-clínica rigorosa de compostos candidatos a microbicidas / antirretrovirais, facilitando a seleção de melhores formulações, as quais podem ser levadas a experimentações clínicas. O sucesso deste grupo de pesquisa pode ser constatado através da publicação de vários artigos científicos, resumos em congressos e orientações de doutorado, mestrado e iniciação científica.

5.5 Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas – IPEC / Fiocruz

Ao longo dos 87 anos passados desde a conclusão de sua construção em 1918, o atual Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), no Rio de Janeiro, situado dentro do campus da Fundação Oswaldo Cruz, conservou o mesmo prédio do antigo Hospital de Manguinhos.



O antigo prédio do Hospital de Manguinhos, hoje parte do IPEC na Fiocruz, RJ.

Com as denominações sucessivas de Hospital de Manguinhos, Hospital Oswaldo Cruz, Hospital Evandro Chagas e Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas, o atual Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC, inclui o prédio planejado pelo próprio Oswaldo Cruz nos anos 1910 a 1912 e que teve sua construção concluída um ano após sua morte. Foi o primeiro e único hospital do país criado com o objetivo de desenvolver pesquisa. Quis Oswaldo Cruz manter em Manguinhos um hospital no qual pudessem os doentes ser cuidadosamente estudados e convenientemente tratados à luz das mais recentes aquisições científicas.

Assim é que, nas décadas de 1920 a 1950, pelos estudos de médicos cientistas realizados em pacientes procedentes de diversas regiões do país, definiram-se formas clínicas, manifestações anatomopatológicas, diagnósticos diferenciais e avaliações terapêuticas de novas doenças endêmicas, como doença de Chagas, leishmanioses visceral e tegumentar, febre amarela, malária e micoses sistêmicas.

Em 1941, o Hospital Oswaldo Cruz passou a se chamar Evandro Chagas, em homenagem ao seu Diretor, vítima de um acidente aéreo em 1940, quando retornava de um dos *campi* avançados de trabalho do hospital, que denominava "unidades-móveis". Em 1986, o Hospital Evandro Chagas foi reestruturado a partir de um projeto de pesquisa clínico multiprofissional.

Em decorrência disso, no ano de 1999 tornou-se uma Unidade Técnico-Científica da Fiocruz, com a denominação de Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas. A partir de 2002, com a denominação atual tem como missão estudar as doenças infecciosas através de projetos de pesquisa e ensino interprofissionais, integrados a programas de atendimento, voltados para a recuperação, promoção e proteção da saúde e prevenção de agravos.

Assim, considerada a necessidade estratégica, com base em critérios sócio-epidemiológicos e a possibilidade de pesquisar-se sobre uma doença, devem ser criadas condições para o atendimento aos respectivos clientes.

Este foi o caso da AIDS a partir de 1986; o mesmo se deu em relação ao dengue, no mesmo ano de sua reintrodução no país em 1986; de forma semelhante inicia-se a investigação na década de 1990, de pacientes de HTLV, uma infecção viral humana identificada nos anos 80; em 1998 implanta-se o Serviço de Farmacocinética para ampliar os estudos terapêuticos e realizar ensaios de bioequivalência; no ano de 2000 se implementa o estudo de zoonoses incluindo-se o âmbito da medicina veterinária e em 2001 a linha de oncoviroses, ampliando interfaces com linhas já estabelecidas de HTLV e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Em relação à Virologia o IPEC, através Núcleos temáticos multidisciplinares de pesquisa, desenvolve projetos em:

- HIV e AIDS aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.
- HTLV-I/II aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.
- Dengue aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.

Temas de virologia dentro do IPEC são ainda estudados dentro de seus programas de capacitação de pessoal médico, principalmente os Cursos de Mestrado e Doutorado em Doenças Infecciosas, os quais tem como objetivo formar pesquisadores qualificados para o desenvolvimento de pesquisa clínica na área das doenças infecciosas.

A Residência Médica em Infectologia, outro Curso mantido pelo IPEC, se destina a formar especialistas capazes de participar da prevenção e realizar o diagnóstico das enfermidades transmissíveis por agentes biológicos específicos (vírus, bactérias, protozoários, fungos, helmintos) ou seus produtos metabólicos, bem como prescrever o tratamento e orientar a reabilitação destes pacientes. A prática em serviço é exercida em diversos setores do Instituto e em outras instituições conveniadas, como o Instituto

Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ) e o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ).

O IPEC realiza ainda Serviços de Referência sobre a patologia de infecções virais, em particular o diagnóstico de viroses em casos fatais, como dengue e febre amarela.

5.6 Universidade Federal do Rio de Janeiro

5.6.1 Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes

O futuro Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes (IMPPG) iniciou suas atividades nos laboratórios de Microbiologia da antiga Faculdade de Farmácia da então Universidade do Brasil (UB) na Praia Vermelha, sob a liderança de Paulo de Góes, catedrático da cadeira, na década de 1940. Além da Faculdade de Farmácia passou a atender a graduação da Escola Ana Néri, formando-se o núcleo do futuro Instituto.

Em 1951 foi estabelecido o Curso de Especialização em Microbiologia, o qual pode ser considerado como a primeira pós-graduação *sensu-latu* do país na especialidade e que em tempo integral, formou dezenas de microbiologistas que viriam a atuar em muitas Universidades do país, abrindo novos núcleos de ensino e pesquisa, inclusive novas cadeiras de Microbiologia.



Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

(Foto Maulori Cabral)

Em 1955, Paulo de Góes alcançou por concurso a cátedra de Microbiologia da então Faculdade Nacional de Medicina, com uma tese sobre vírus Coxsackie e no mesmo ano foi criado o Instituto de Microbiologia (IM), reunindo os laboratórios das duas faculdades. Como primeiros projetos em Virologia se destacaram, além dos trabalhos com vírus Coxsackie, estudos sobre arbovírus e influenza, quando foi acompanhada a epidemia de influenza no Rio de Janeiro de 1957/1958, com a coordenação de Manuel Bruno Lobo e Joaquim Travassos da Rosa, este último posteriormente Diretor do Instituto Oswaldo Cruz.



Paulo de Góes

Em 1961 a UB criou o curso de pós-graduação. Com isto se iniciou uma forte expansão de atividades, com o crescimento do número de alunos de pós-graduação e de iniciação científica.

Em 1994, foi estabelecido o curso de Bacharelado em Microbiologia e Imunologia, visando atender uma forte demanda de profissionais qualificados para o ensino, a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico, em um crescente mercado de profissionais em Microbiologia, inclusive para atividades industriais.

Como homenagem a seu fundador e Diretor por muitos anos, em 1995 o IM passou a se chamar Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes tendo como atividades formais capacitar pessoal na graduação e na pós-graduação nas suas áreas específicas e ministrar as disciplinas de Microbiologia e Imunologia na grande maioria dos cursos de graduação em Ciências Biológicas e Biomédicas. A produção científica da instituição tem se mantido em elevado nível, destacando-se os programas em cooperação com muitas instituições.

O Departamento de Virologia (DV) do IMPPG possui atualmente 11 docentes-pesquisadores, que têm como motivação o ensino e a pesquisa em Virologia.

As linhas de pesquisa vigentes abrangem as áreas de Virologia básica e aplicada. Essas pesquisas são ou foram financiadas com recursos do CNPq, FAPERJ e FINEP.

O DV desenvolve colaborações com outras instituições de pesquisa nacionais e internacionais, o que possibilita o intercâmbio de pesquisadores para treinamento ou aperfeiçoamento e a ida dos alunos para o exterior, a fim de complementarem o aprendizado.

De 1988 até 2005, o DV ministrou anualmente o Curso de Especialização em Virologia, através do qual profissionais de várias instituições brasileiras e sul-americanas transformaram-se em multiplicadores científicos de conhecimentos em Virologia.

As atividades de extensão desenvolvidas no DV estão voltadas igualmente para a popularização das ciências, particularmente a Microbiologia e a Virologia, sendo esse conhecimento transferido para professores e alunos de ensino fundamental e médio e à população de maneira geral. Valendo ressaltar ainda que professores do Departamento são responsáveis pela disciplina Microbiologia oferecida aos alunos de Curso Biologia do Programa de Educação à Distância do consórcio CEDERJ/UFRJ.

As pesquisas desenvolvidas pelos docentes-pesquisadores podem ser assim resumidas:

- Davis Ferreira: Aspectos moleculares e ultraestruturais da replicação dos arbovirus em células de vertebrados e de invertebrados. Ação antiviral de moléculas inéditas.

- Fernando Portela Câmara: Epidemiologia de dengue e febre amarela e modelos preditivos.

- José Nelson S.S. Couceiro: Estruturas glicoproteicas de ortomixovírus e paramixovírus: análise funcional e molecular; vírus da influenza: epidemiologia e pesquisa de novas moléculas de ação antiviral; epidemiologia das infecções por parvovírus B19.

- Luciana Barros Arruda Hinds: Imunobiologia das infecções virais e desenvolvimento de vacinas.

- Luciana Jesus da Costa: Caracterização dos processos moleculares e celulares envolvidos com as etapas de montagem e brotamento dos lentivírus de primatas (HIV e SIV). Utilização de proteases de enterovírus na inibição da replicação do HIV-1.

- Maité Vaslin de Freitas Silva: Estudo dos mecanismos envolvidos no silenciamento pós-transcricional em plantas. Obtenção de plantas transgênicas resistentes às viroses.

- Maria Teresa Villela Romano: Atividade antiviral de substâncias naturais e sintéticas. Avaliação de citotoxicidade de substâncias naturais e sintéticas.

- Maulori Coré Cabral e Maria Isabel Madeira Liberto: Estudos sobre as estruturas de superfície de vírus (fusão de membranas biológicas) e os interferons; divulgação das bases microbiológicas e virológicas para a Cidadania; avaliação das potencialidades de aplicação das moléculas de PoliHexaMetileno Biguanida (PHMB); desenvolvimento de patente para utilização de macroalgas.

- Norma Suely de Oliveira Santos: Epidemiologia molecular de viroses entéricas, oculares e respiratórias.

- Vera de Souza Gouvea: Epidemiologia e biologia molecular dos vírus associados a quadros de gastroenterites, hepatites virais e febres hemorrágicas virais.

O IMPPG mantém ainda um Setor de Epidemiologia (SEDI), coordenado por Fernando Câmara. O Setor foi criado com a finalidade de estudar a dinâmica da invasão e persistência de patógenos em populações, bem como sua monitoração. A epidemia da dengue que assolou o país, especialmente o Rio de Janeiro e os riscos de novas epidemias e outros agravos infecciosos sobre a população brasileira, motivaram a criação deste Setor.

O SEDI hospeda hoje um projeto de epidemiologia da dengue financiado pelo Ministério da Saúde (com recursos do CNPq e da Unesco), bem como outras parcerias em febre amarela, raiva, hantavírus, arenavírus e rotavírus.

Se a motivação criadora deste Setor foi a grave epidemia de dengue no Brasil, o SEDI não se destina somente à investigação dos fatores dinâmicos que impulsionam tal epidemia, mas qualquer evento infecto-contagioso que tenha potencial epidêmico para emergir na população brasileira. É principalmente a partir da geração de bancos de dados que as pesquisas do SEDI se desenvolvem, pois parte de sua atividade está voltada para a análise, aperfeiçoamento e construção de modelos preditivos, tomando por base as teorias e os instrumentos da dinâmica de populações e da análise multivariada, para uma compreensão mais fina e precisa dos mecanismos que regem as epidemias.

O SEDI também colabora em experimentos, seja qual for a especialidade, na medicina ou biologia, cuja análise dependa dos instrumentos mencionados, pois é também um setor de interface entre diversas especialidades que utilizem a bioestatística e/ou a biomatemática como metodologia para análise de dados e modelagem. O SEDI conta com uma rede de colaboradores ligados a várias entidades no Rio de Janeiro.



Entrada principal do Centro de Ciências da Saúde da URFJ na Ilha do Fundão.
(Foto Hermann Schatzmayr)

Em reconhecimento por suas atividades o IMPPG foi recentemente laureado com o premio Estácio de Sá, da Secretaria de Cultura do Estado do Rio de Janeiro.

5.6.2 Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho

O Instituto de Biofísica foi criado dentro da cadeira de mesmo nome, da então Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil, ainda na Praia Vermelha, por Carlos Chagas Filho. Ele havia iniciado sua carreira no Instituto Oswaldo Cruz e em 1937 passou de Manguinhos para a então Universidade do Brasil, tornando-se Professor-Titular da cadeira de Biofísica. Após aprofundar seus estudos em centros de pesquisa na França, Inglaterra e nos Estados Unidos, criou o Laboratório de Biofísica da Faculdade de Medicina, que se transformaria, em 1946, no Instituto de Biofísica da Universidade do Brasil.

Carlos Chagas Filho imprimiu ali a formação multidisciplinar, associando a pesquisa ao ensino, em regime de dedicação exclusiva e incorporando jovens com vocação científica. De seus laboratórios saiu toda uma geração de cientistas brasileiros, levando longe o nome do Rio de Janeiro como uma referência geográfica da ciência e da cultura. O Instituto de Biofísica é, hoje, um dos membros da International Federation of Institutes for Advanced Studies - IFIAS.



Entrada do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho no Centro de Ciências da Saúde da UFRJ.

(Foto Maulori Cabral)

As atividades em Virologia no IBCCF foram iniciadas com o vírus Marituba em 1976, com a criação do Laboratório de Virologia Molecular, sob a coordenação de Moacyr Rebello, sendo os arbovírus e as substâncias antivirais os principais campos de interesse.

Foram estudados posteriormente aspectos da replicação do vírus Marituba e a ação do interferon, linha coordenada por Christina Rebello.

Uma outra linha foi a síntese de proteínas em células infectadas. Esta linha foi também desenvolvida por Izabel Paixão que trabalhou muitos anos no assunto e posteriormente transferiu-se para a Universidade Federal Fluminense. Participou ainda do grupo Glória Carvalho, que iniciou a linha de proteínas de choque térmico em células infectadas com o vírus Mayaro, posteriormente criando o seu próprio grupo dentro do Instituto.

Estudou-se ainda a replicação do vírus Marituba em células de *Aedes albopictus* (C6/36) com o primeiro trabalho publicado em 1986. O trabalho com células de mosquito se prolongou até os dias atuais com outros arbovírus tais como Mayaro, Dengue e Sindbis.

Em 1988 foi iniciado o trabalho com o vírus Mayaro em microscopia eletrônica com Christina Rebello, tendo Moacyr Rebello se transferido posteriormente para o IMPPG.

As pesquisas em Virologia no Instituto estão hoje reunidas no denominado Laboratório de Biologia Molecular de Vírus, sob a coordenação até recentemente de Nissin Moussatché e atualmente de Clarissa Damaso. O interesse fundamental do laboratório são estudos sobre o grupo poxvirus, nos aspectos abaixo descritos.

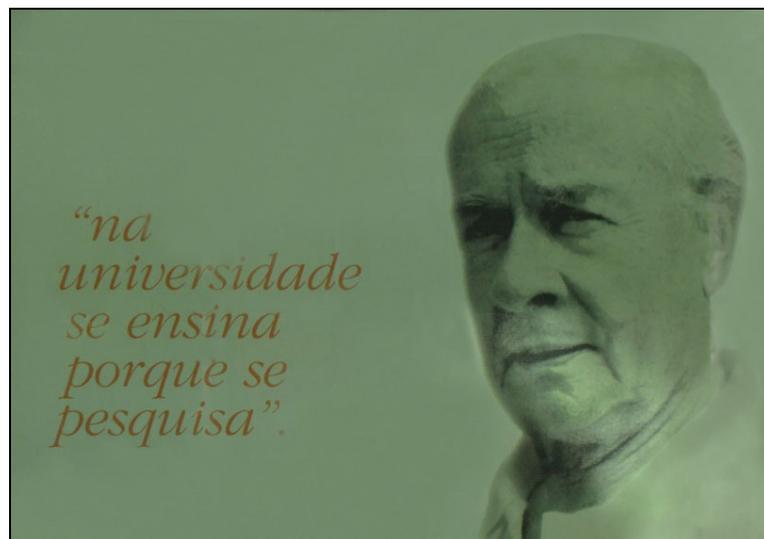
O protótipo da família *Poxviridae* é o vírus vaccínia (VV), pertencente à subfamília *Chordopoxvirinae*, gênero *Orthopoxvirus*, onde o vírus da varíola é, clinicamente, o mais importante. A doença foi erradicada em nível mundial em 1980, graças a campanhas de vacinação utilizando o vírus vaccínia.

Pela possibilidade do uso ilícito de amostras de vírus da varíola como arma biológica, há uma preocupação das autoridades mundiais com o possível retorno desta enfermidade.

O Laboratório tem interesse nos processos de síntese de RNA e de proteínas que regulam o ciclo replicativo e na formação de novas partículas (morfogênese) do VV, com o intuito de melhor compreender o ciclo replicativo do vírus vaccínia.

Por microscopia eletrônica, imunofluorescência convencional e confocal tem sido estudado a morfogênese das diferentes formas infecciosas do VV e a liberação das partículas virais das células infectadas. Nesses estudos são utilizadas drogas antivirais como ferramentas para bloquear o ciclo viral e melhor compreender seu desenvolvimento.

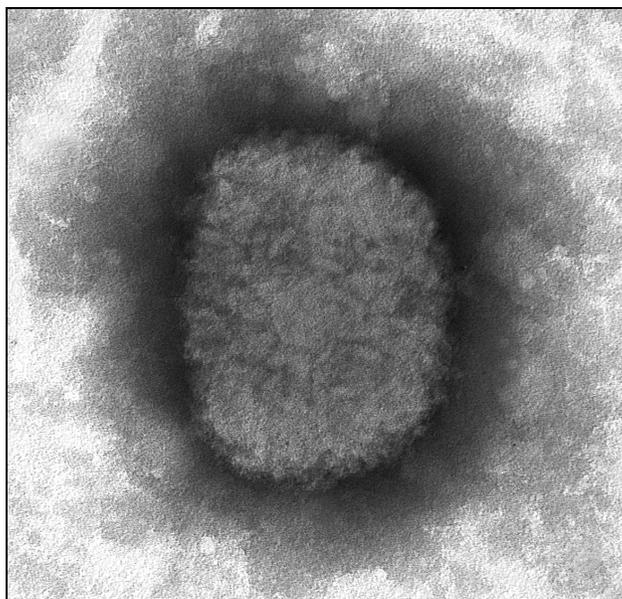
Desde 2000, o Laboratório dedica vários projetos ao estudo do vírus Cantagalo (CTGV), um poxvírus emergente isolado de bovinos e humanos e que foi caracterizado pelo grupo como um possível escape de amostras vacinais do vírus vaccínia, utilizadas para o preparo de vacinas e que se adaptaram a um hospedeiro selvagem ainda não conhecido, persistindo na natureza.



Busto de Carlos Chagas Filho na entrada do Instituto de Biofísica, UFRJ.
(Foto Maulori Cabral)

Admite-se que a replicação em um hospedeiro natural possa ter alterado a virulência e o risco da infecção em indivíduos “naive”, ou seja, sem prévio contacto com o vírus. Os

projetos pretendem avaliar alguns genes relacionados com a virulência, provavelmente na inibição da apoptose, comparando-os com os de outros poxvirus.



Amostra do vírus vaccínia.
(Foto Monika Barth/IOC)

5.6.3 Instituto de Biologia

O Laboratório de Virologia Molecular do Instituto de Biologia da UFRJ, sob a coordenação de Amílcar Tanuri, se constitui em um dos grupos de pesquisa em vírus mais ativos do estado, com uma larga experiência em pesquisa, gestão de projetos, participação em redes nacionais de monitoramento de pacientes de HIV, controle de qualidade e desenvolvimento tecnológico. Possui equipamentos e condições de nível de biossegurança 3, além dos equipamentos de pesquisa em Virologia para trabalhar com o HIV, SIV, HCV, dengue e células humanas isoladas de indivíduos infectados.

O Laboratório vem trabalhando junto ao Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde como Laboratório de Referência em carga viral do HIV, genotipagem de resistência do HIV, fenotipagem de resistência do HIV (“antivirograma”) e testagem da atividade biológica antiviral dos lotes de antirretrovirais licitados pelo governo (controle de qualidade de fármacos) e distribuídos gratuitamente no país (genéricos). O Laboratório é também um dos cinco Laboratórios de Referência em genotipagem do HIV-1 da UNAIDS / Organização Mundial de Saúde.

O Laboratório também é parceiro do Programa Global de Aids do CDC (GAP CDC) e do “Presidential Emergency Program For AIDS Relief (PEPFAR)” dos EUA, sendo

Laboratório de Referência em treinamento para o CDC e para os países lusofônicos da África (em especial Angola e Moçambique). O programa PEPFAR foi criado em 2003 e sua missão é ajudar 15 países na África, Ásia e América do Sul, no combate à AIDS, com recursos da ordem de 15 bilhões de dólares em um período de cinco anos. O foco principal deste programa é a prevenção e o tratamento da infecção pelo HIV.

Além dos projetos na África, o CDC também constituiu uma parceria com o Laboratório de Virologia Molecular do Instituto de Biologia no apoio ao programa brasileiro de DST/AIDS, na avaliação de testes rápidos para o diagnóstico de infecções pelo HIV no Brasil.

Os projetos de pesquisa incluem principalmente retrovirus (HIV e FIV), HCV e dengue. O programa de pós-graduação é estruturado com pós-doutorandos e doutorandos além de alunos de iniciação científica.

As principais colaborações científicas do Laboratório são:

- CDC/Atlanta com Amilcar Tanuri e Rodrigo Brindeiro como consultores do grupo GAP-AIDS para países lusofônicos na África (Moçambique e Angola).
- Programa Nacional DST/AIDS, Ministério da Saúde: Consultoria científica em comitês como o de Controle de Qualidade em Genotipagem e Carga Viral, o Comitê de Vacinas e o Comitê de Desenvolvimento Tecnológico. Coordenação de Redes como a Rede Nacional de Carga Viral e a Rede Nacional de Sentinela em Resistência.
- Laboratório de Referência do PN-DST/AIDS para Genotipagem e Fenotipagem do HIV, e Controle de Qualidade em Genotipagem e Carga Viral.
- Controle de Qualidade (CQ): Controle lote a lote da atividade biológica de matéria prima de antiretrovirais dos fornecedores do PN-DST/AIDS.
- Projeto de desenvolvimento de fármacos antirretrovirais, em colaboração com Far-Manguinhos (Fiocruz) e Laboratório de Química Inorgânica-UFRJ (Prof. Octávio Augusto Ceva Antunes).
- Desenvolvimento de kit brasileiro de Carga Viral por tecnologia de PCR em tempo real, em parceria com Bio-Manguinhos (Fiocruz), com financiamento do PN-DST/AIDS, Unesco e Banco Mundial.
- Desenvolvimento de kit brasileiro de NAT HIV/HCV para a hemorrede nacional por tecnologia de PCR em tempo real, em parceria com Bio-Manguinhos (Fiocruz) e IBMP/Paraná e financiamento da FINEP / FNS-MS.
- Projeto UFRJ/Bio-Manguinhos/Incor/UFESP para desenvolvimento de vacina brasileira para AIDS.

5.6.4 Instituto de Bioquímica Médica

O Instituto de Bioquímica Médica integrava o Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, o qual foi criado em 1966, tornando-se um importante Centro de Pesquisas 12 anos mais tarde, com a coordenação de Leopoldo de Meis e sua equipe. Com o crescimento alcançado na área acadêmica-científica e o planejamento das metas e objetivos a serem alcançados, em dezembro de 2004, após alguns anos de análise pelas diversas instâncias da Universidade, foi aprovado a criação do Instituto de Bioquímica Médica (IBqM).

Hoje em dia o IBqM ocupa três blocos no Centro de Ciências da Saúde e um setor no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com 49 docentes em 23 laboratórios, perfazendo um total de cerca de 500 pessoas, com uma atividade docente extremamente ativa.

A Virologia está distribuída em quatro laboratórios: Laboratório de Bioquímica de Vírus, Andréa T. De Poian; Laboratório de Biologia Estrutural de Vírus, Andréa Cheble de Oliveira; Laboratório de Termodinâmica de Proteínas e Estruturas Virais Gregório Weber, Jerson Lima da Silva e Laboratório de Artrópodos Hematófagos, Marcos Henrique Ferreira Sorgine.

O Laboratório de Bioquímica de Vírus foi criado em 2000, tendo como principal tema de pesquisa as bases moleculares da interação vírus-célula hospedeira. Este tema vem sendo explorado através duas principais linhas de pesquisa:

- Mecanismos de entrada de vírus em células hospedeiras.

Os vírus devem transportar seu genoma e suas proteínas acessórias para o interior da célula hospedeira, atravessando a membrana celular ou modificando suas propriedades. No caso dos vírus envelopados, a infecção celular sempre depende de uma etapa de fusão entre a membrana viral e uma membrana celular.

Um dos objetivos do trabalho é gerar novas informações a respeito do processo de fusão de membranas mediado pelos vírus, o que tem possibilitado o desenvolvimento de novos métodos de inativação viral, baseados na inibição da fusão de membranas. Para isso, são combinadas abordagens de biologia estrutural como fluorescência, microscopia de força atômica, calorimetria, ressonância magnética nuclear e ensaios laboratoriais sobre a biologia celular.

- Efeitos da infecção sobre o metabolismo celular.

Outra vertente de pesquisa visa a compreensão das alterações celulares ocorridas durante a infecção viral. Para estes estudos, são usadas técnicas de microarray e proteômica para análises globais da expressão, síntese e secreção diferencial de proteínas envolvidas na patogênese da infecção, assim como abordagens bioquímicas para avaliação de alterações na bioenergética e na fisiologia celular. Estes estudos têm sido desenvolvidos principalmente com o vírus da dengue em diferentes modelos celulares.

O Laboratório de Termodinâmica de Proteínas e Estruturas Virais Gregorio Weber (LTPV), criado em 1989 e chefiado por Jerson Lima da Silva e o Laboratório de Biologia Estrutural de Vírus (LABEV), criado em 2007 e chefiado por Andréa Cheble de Oliveira, são dois laboratórios associados dentro do Instituto de Bioquímica Médica. A biologia estrutural de proteínas e vírus, da estrutura à função de proteínas, mecanismos de infecção viral e implicações no desenho de drogas e vacinas antivirais e terapias anticâncer é a linha mestra destes laboratórios.

O grupo chefiado pelos professores Andréa Cheble de Oliveira, André Marco de Oliveira Gomes e Jerson Lima da Silva investiga diversos vírus animais como o rinovírus, febre amarela, dengue, influenza, hepatite C, poliovírus e hepatite A, além de bacteriófagos, vírus de insetos e prions, com o objetivo de explorar a biologia estrutural dessas partículas e assim desenvolver métodos eficientes de inativação viral (utilizando principalmente alta pressão hidrostática) e obter uma melhor compreensão do ciclo de infecção desses vírus e de seus mecanismos de ação.

Além disso, investigam o processo de apoptose induzido por infecção viral e os mecanismos de interação entre o vírus e a célula hospedeira e a dinâmica de partículas virais. O objetivo é compreender o processo de montagem e suas especializações para a interação com as células hospedeiras. Paralelamente também investigam como usar essas características virais estudadas para montar bio-nanopartículas capazes de realizar funções planejadas.

Uma outra abordagem é o estudo da estabilidade estrutural de proteínas virais isoladas, assim como peptídeos de fusão e proteínas reguladoras do processo de apoptose, como a proteína Smac/DIABLO e as proteínas inibidoras de apoptose IAPs, o que pode gerar importante respaldo no desenvolvimento de estratégias para a terapia contra diversas doenças, entre elas o câncer.

Para alcançar esses objetivos, utilizam métodos estruturais e espectroscópicos clássicos, além de novas abordagens e tecnologias como microscopia multi-fotônica e espectroscopia de correlação de fluorescência. Essa abordagem experimental é pioneira no Brasil e é a mais moderna em termos de espectroscopia de fluorescência.

Além do estudo com partículas virais, o grupo tem ainda o foco em entender os mecanismos do enovelamento e do mau-enovelamento de proteínas (como prion e p53) e das interações proteína-proteína e assim decifrar suas relações com a função fisiológica das proteínas e o desenvolvimento de infecções virais, doenças neurodegenerativas e câncer.

Ambos Laboratórios possuem importantes colaborações com diversos cientistas estrangeiros, assim como grupos da Fundação Oswaldo Cruz e da EMBRAPA. Cabe aqui ressaltar a importante contribuição de Hélio Gelli Pereira para o grupo no início da década de 1990, como Pesquisador Visitante no LTPV, auxiliando no estabelecimento de culturas de células animais e tornando-se uma forte fonte de inspiração pela sua excelência na área de Virologia.

Outro grupo do IBqM envolvido com projetos em Virologia é o Laboratório de Artrópodos Hematófagos, coordenado por Marcos Henrique Ferreira Sorgine.

O grupo trabalha com a interação *Aedes*-vírus desde 2004 e o projeto de pesquisa visa compreender a interação vírus-vetor, caracterizando as vias de sinalização do sistema imune inato envolvido nesta interação, bem como a modulação destas pela alimentação. Além disso, a redução da expressão dos genes envolvidos, através de técnicas de RNA de interferência permitirá confirmar a importância destes genes no processo de infecção do mosquito, tornando possível a identificação de alvos moleculares para o controle da transmissão da doença.

5.7 Laboratório Central Noel Nutels

O Laboratório Central Noel Nutels (LCNN) resulta da reunião/fusão de diversos órgãos ligados à saúde pública nos territórios carioca e fluminense, ao longo de mais de um século.

Criado em 1894, foi primeiramente denominado Laboratório de Bromatologia, que se constituiu em sua primeira atividade. Em 1906 passou a ser chamado Laboratório Municipal de Análises, consolidando-se como Laboratório Bromatológico do Rio de Janeiro em 1920, assim permanecendo até meados da década de 1960.

Posteriormente, o Governo Federal, através de um acordo com a Prefeitura do Distrito Federal, assumiu os serviços de higiene e laboratórios de análise. Em 1953 o edifício localizado na Rua do Resende, atual sede do Laboratório é inaugurado, pouco mais de 5 anos após a colocação de sua pedra fundamental, em 14 de setembro de 1948.

Em 1956 foi criado o órgão denominado Louis Pasteur (IESP), para assumir o papel de Laboratório de Referência Estadual, passando a congregar as funções do antigo Serviço de Laboratórios do estado do Rio de Janeiro e em 1960/1961 o Laboratório Bromatológico foi incorporado à estrutura do Laboratório de Saúde Pública do recém criado estado da Guanabara.

Com a fusão e a extinção do Laboratório de Saúde Pública, a tarefa de dirigir todo o sistema de laboratórios do novo estado do Rio de Janeiro ficou a cargo do Instituto Estadual de Saúde Pública. Finalmente em 1983, através do Decreto 6.976, de 9 de Dezembro, foi alterada a estrutura da Secretaria de Estado de Saúde e Higiene, sendo criado o Laboratório Central de Saúde Pública Noel Nutels (LCSPNN), em substituição ao Louis Pasteur (IESP).

As atividades em Virologia se iniciaram em meados da década de 1960, quando foi montado um laboratório de diagnóstico de poliomielite com apoio do Instituto Oswaldo Cruz, o qual se articulava fortemente com o Hospital Jesus, que atuava como hospital de referência para atendimento à doença no estado do Rio de Janeiro.

Posteriormente outras viroses começaram a ser igualmente diagnosticadas e estudadas na instituição.



Laboratório Central Noel Nutels, Rio de Janeiro.
(Foto cedida pela instituição)

O LCSPNN está inserido no Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública - SISLAB, definindo sua composição como um conjunto de redes de laboratórios, organizadas em subredes de acordo com agravos ou programas, de forma hierarquizada por grau de complexidade de atividades e relacionadas à vigilância epidemiológica, vigilância ambiental em saúde, vigilância sanitária e apoio diagnóstico à assistência médica, sendo as viroses um componente de grande importância, tanto qualitativa como quantitativamente.

Dessa forma o LCSPNN é responsável pela realização dos testes de diagnóstico ou encaminhamento a outros laboratórios especializados da Rede Nacional, dos seguintes agravos em Virologia: dengue, febre amarela, Doenças Diarreicas Agudas (DDA), rotavírus, influenza, meningites virais, rubéola, sarampo, herpesvírus, HIV, parvovírus B19, poliomielite, determinação dos níveis de CD4/CD8/CD45, vírus Cocksackie, febre maculosa, hantavírus, HIV (carga viral), hepatites virais (A, B e C), raiva humana, caxumba, febre aftosa humana, febre do Nilo Ocidental, mal da vaca louca, varicela e infecções por poxvirus.

O Laboratório Central Noel Nutels tem, portanto, a missão de atender a população do estado do Rio de Janeiro, enquanto o Laboratório de Saúde Pública de excelência é responsável por gerir a Rede Estadual de Laboratórios, fomentando pesquisa, coordenando e viabilizando treinamentos e conferindo padrões de qualidade

aos produtos, alimentos, medicamentos, diagnósticos de doenças de notificação compulsória e exames de alta complexidade no âmbito do estado.

5.8 PESAGRO-RIO

A Empresa de Pesquisa Agropecuária do Estado do Rio de Janeiro – PESAGRO-RIO está envolvida com estudos de vírus através de seu Laboratório de Biologia Animal, localizado na área do Jardim Botânico de Niterói.

Desde a sua criação em 1939, a instituição realiza diagnósticos e pesquisas nas áreas de Parasitologia, Bacteriologia, Virologia, Hematologia e Histopatologia, em apoio à Defesa Agropecuária do estado.



Sede da PESAGRO-RIO em Niterói.
(Foto Phyllis Romijn)

Após a criação da Empresa como órgão vinculado e de administração indireta, em 1976, passou a mesma a coordenar as suas Unidades de Pesquisa e atualmente desenvolve estudos e pesquisas em Sanidade e Nutrição Animal. Dispõe de setores de Bacteriologia, Virologia, Biotecnologia, Anatomia Patológica, Patologia Clínica, Nutrição Animal e Análises Instrumentais, realizando ainda análises de produtos de origem animal e de água para atender às comunidades, além de contribuir com ações voltadas para a preservação do meio ambiente.

Uma Unidade Avançada no município de Miracema atende aos produtores do Noroeste Fluminense e de outros municípios do interior, contribuindo de forma muito

significativa para a identificação e o controle de doenças infecciosas e parasitárias e para o aumento da produtividade agropecuária. As ações de pesquisa e diagnóstico em Sanidade Animal continuam a gerar informações fundamentais de apoio à Superintendência de Defesa Agropecuária da Secretaria de Estado de Agricultura, Pecuária, Pesca e Abastecimento.

A área de Virologia tem projetos financiados pela Faperj e pelo CNPq e é chefiada por Leda Maria Kimura, sendo o único laboratório credenciado para realizar o diagnóstico da raiva de herbívoros no estado, tendo sido comprovados focos da doença em 85 dos 92 municípios do Rio de Janeiro. Estudos moleculares das amostras de vírus isoladas confirmaram que os casos diagnosticados foram transmitidos por morcegos hematófagos.

A PESAGRO dispõe de estrutura para a produção de vacinas autógenas contra papilomatose bovina, desenvolve pesquisas com herpesvírus, influenza vírus e sobre imunizantes contra a varíola bovina (poxvírus), este último com a participação de Phyllis Romijn, em colaboração com o Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Morfologia e Morfogênese Viral.

Desenvolve ainda um projeto de Vigilância da encefalopatia espongiforme bovina no estado, com recursos da Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa.

5.9 Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO

O HEMORIO é o Hemocentro Coordenador do estado do Rio de Janeiro. Como Centro de Excelência em Hematologia e Hemoterapia, recebeu a certificação da American Association of Blood Banks (AABB) em 2001 e 2003 relativo aos procedimentos da Hemoterapia e da Joint Commission International em parceria com Consórcio Brasileiro de Acreditação em 2002 e 2003, relativo aos procedimentos da assistência ao paciente (Hematologia) e vem mantendo estas creditações. Em 2007 recebeu o Prêmio Nacional de Gestão Pública, Categoria Especial Saúde, confirmando sua liderança na área de Hematologia e Hemoterapia na América Latina.

É uma organização pública e que teve como origem o primeiro Banco de Sangue Público do país, inaugurado em 1944, no bairro da Lapa, Rio de Janeiro. Já na sua criação apresentava características de Hemocentro, quando distribuía sangue para os hospitais do estado. Doze anos depois, através da implantação de um Serviço de Hematologia acoplado ao Banco de Sangue, originou-se o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti. Em 1969 foi inaugurado, na Rua Frei Caneca, no centro da cidade do Rio de Janeiro, a sua atual sede.

Na assistência hematológica destaca-se o atendimento exclusivo a pacientes com doenças primárias do sangue, tais como hemofilia, anemias hereditárias (ressaltando a doença falciforme e as talassemias), doenças onco-hematológicas (leucemias, linfomas,

mielomas), aplasias medulares e síndromes mielodisplásicas, em regime ambulatorial e internação, contando atualmente com cerca de 10.000 pacientes em atendimento.



Sede do HEMORIO na rua Frei Caneca no Centro da cidade do Rio de Janeiro.
(Foto cedida pela Instituição)

No que se refere à assistência hemoterápica, destacam-se a coleta e o processamento de sangue e o abastecimento de sangue e hemocomponentes a cerca de 200 unidades de saúde, públicas ou conveniadas com o SUS, localizadas no estado, incluindo os grandes hospitais de emergência.

O HEMORIO possui um Laboratório altamente especializado, responsável pelo diagnóstico e acompanhamento laboratorial dos portadores de hemopatias atendidos na Instituição.

Na área de Virologia realiza ensaios imunológicos e/ou moleculares para identificação de agentes que causam infecções diversas, principalmente nos pacientes neutropênicos e imunossuprimidos, como testes para hepatites A, B e C; para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), para o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I e II), citomegalovírus (CMV) e rubéola. A triagem de doadores de sangue para HIV foi instituída no Brasil em 1988 e a triagem para HTLV e HCV em 1993.

Conforme determinado pela legislação brasileira (Portaria 153/2004, do Ministério da Saúde) são realizados na Instituição testes sorológicos de triagem em doadores de

sangue, para detecção de doenças transmissíveis pelo sangue para os seguintes agentes virais: vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV-1 e 2), vírus linfotrópico de células T humanas (anti-HTLV-I e II), vírus da hepatite B (HBsAg e anti-HBc), vírus da hepatite C (anti-HCV). Estes ensaios são realizados pela tecnologia de quimioluminescência.

Dentre as perspectivas futuras, espera-se implantar os testes de ácidos nucleicos (NAT) para HIV e HCV na triagem de doadores de sangue, aumentando assim a segurança do suprimento de sangue no estado. Por outro lado, com a futura implantação do Centro de Transplante de Medula Óssea na Instituição, as técnicas para detecção de vírus sincicial respiratório (RSV), influenza, parainfluenza e adenovírus também serão disponibilizadas.

5.10 Centro Panamericano de Febre Aftosa (Panaftosa)

A instituição foi criada em 1951 na fazenda São Bento, município de Duque de Caxias, inicialmente sob a direção de Raimundo Cunha, que havia desenvolvido na UFF os primeiros trabalhos sobre os vírus das encefalites equinas leste e oeste.

A Panaftosa surgiu como um projeto técnico de apoio aos países do continente americano atingidos pela febre aftosa e foi incorporado em 1968 como atividade regular de cooperação técnica do Programa de Saúde Pública Veterinária da Organização Panamericana da Saúde (OPAS).

O trabalho realizado pela instituição, ao longo dos anos, trouxe importantes resultados para a economia dos países americanos e a instituição tornou-se sinônimo de qualidade em Virologia e um Centro de Excelência internacional na área de Saúde Animal.

Assinale-se que em 1988 apenas 1,76 % da população bovina no país vivia em áreas livres de aftosa e em 1999 este número subiu para 60,07 %, tendo a Panaftosa contribuído diretamente para este resultado, que tende a melhorar ainda mais nos próximos anos.

A instituição atua principalmente no desenvolvimento e aplicação de novos métodos de diagnóstico, através provas sorológicas, isolamento viral e caracterização dos vírus da febre aftosa circulantes no campo. Métodos imuno-cromatográficos rápidos de diagnóstico foram recentemente desenvolvidos, compreendendo a triagem e o teste de confirmação.

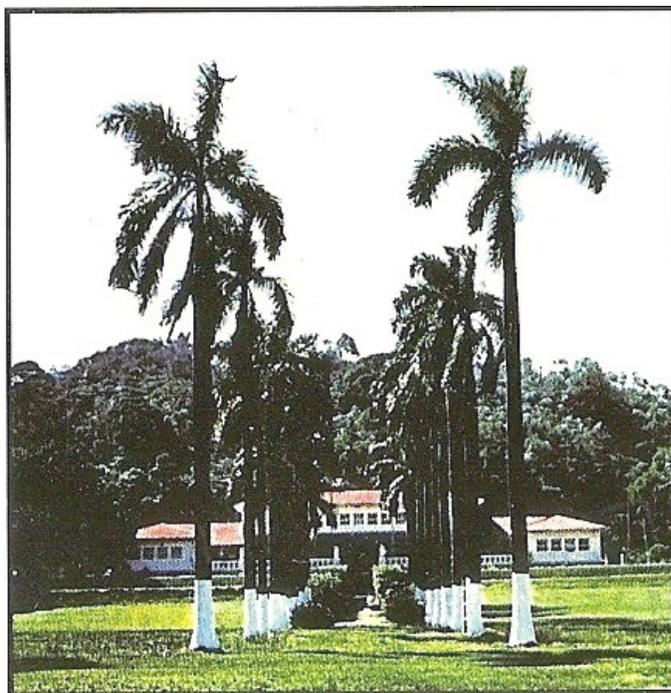
Os laboratórios da Panaftosa executam ainda provas de referência para outras doenças vesiculares animais como diagnóstico diferencial, mantêm serviço de controle da qualidade de vacinas, análises biomoleculares, sequenciamento de vírus e outras técnicas relacionadas a sua condição de referência internacional.

A Panaftosa desenvolveu ainda vacina antiaftosa com adjuvante oleoso, padronizando sua produção em larga escala em forma de uma planta piloto, alcançando-se produto de fácil aplicação e alto poder imunogênico, o qual permitiu reduzir o número de aplicações anuais para apenas duas doses. A tecnologia foi transferida sem custo para vários países e indústrias do setor privado.

Além da febre aftosa, são ainda monitorados pela Panaftosa, como um Centro de Zoonoses, o vírus rábico, através um programa continental de eliminação da raiva transmitida por caninos nas Américas, coordenando estratégias de trabalho junto aos programas nacionais de cada país e avaliando os resultados obtidos e programas de treinamento, visando o controle da raiva transmitida por morcegos.

Ainda em Virologia, Panaftosa coordena uma cooperação técnica com os países da América do Sul e Caribe, no sentido de evitar a entrada da amostra de influenza H5N1 no continente e na formação de pessoal para seu diagnóstico por técnicas convencionais e de biologia molecular de última geração.

As atividades da instituição desde sua fundação, sempre representaram uma parcela importante dos programas em Virologia no estado do Rio de Janeiro.



Prédio principal da Panaftosa no município de Duque de Caxias, RJ.
(Foto Panaftosa)

5.11 Instituto de Biologia Animal

O Instituto de Biologia Animal (IBA) atuou como Centro de Referência em Sanidade Animal desde 1952 do então Ministério da Agricultura e estava situado no campus universitário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRJ) no município de Seropédica.

O Instituto trabalhou na área de Virologia, com a coordenação de Renato Augusto da Silva, fundamentalmente em raiva, sendo responsável pelo diagnóstico de casos suspeitos em morcegos e animais domésticos, além de preparar vacina antirrábica em equinos, produto que era distribuído pelo Ministério da Agricultura.

Além da raiva, o Instituto executava o diagnóstico laboratorial de outras viroses como febre aftosa e preparava vacinas experimentais contra esta infecção a partir de epitélio bovino. O IBA estudou ainda vírus respiratórios de aves e realizava o diagnóstico de outras doenças virais animais.

Em 1975, a unidade foi incorporada pela recém criada Embrapa e o laboratório de vírus funcionou até 1980 quando foi extinto, dentro do sistema de descentralização das atividades da Embrapa, transferindo todas as suas instalações para a UFRRJ.

O IBA desempenhou um papel importante como centro de referência e pesquisa em saúde animal a nível federal, por cerca de três décadas e como órgão de formação de pessoal em Virologia dentro da área veterinária.



Antiga sede do Instituto de Biologia Animal no Campus da UFRRJ, hoje sede do Projeto de Sanidade Animal, no convênio UFRRJ-Embrapa.
(Foto Marcelo Fraga)

5.12 Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

A história da Virologia no campus da UFRRJ começa com o Instituto de Biologia Animal do Ministério da Agricultura, quando vários pesquisadores daquela instituição,

acumulando funções didáticas na Universidade, transmitiam seus conhecimentos teóricos e ofereciam treinamento prático para alunos de graduação.

Em 1982, Francisco Benedito Rangel Filho, professor da UFRRJ, idealizou um Projeto sobre doenças de bezerros no estado do Rio de Janeiro, onde estava priorizada a criação do Laboratório de Viroses Veterinárias (LVV) no Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública do Instituto de Veterinária da UFRRJ. O projeto foi aprovado pelo CNPq e pela FINEP, considerando a sua importância técnico-científica para a veterinária nacional.

O LVV foi construído utilizando-se originalmente a estrutura de uma antiga garagem, contando com a integração e o apoio logístico da UFRRJ, UFRJ, do Centro Panamericano de Febre Aftosa e em especial com a colaboração dos professores convidados S. B. Mohanty e F. Hetrik, da Universidade de Maryland, Estados Unidos.

Em 1984, as técnicas de cultura de células foram estabelecidas no laboratório, o que viabilizou o primeiro diagnóstico de rotavirose bovina no estado por Francisco Rangel Filho e sua equipe. Diversas pesquisas foram desenvolvidas pelo grupo, gerando dissertações de mestrado para alunos da UFRRJ e colegas de várias outras instituições nacionais.

O Laboratório está equipado para uso de técnicas de cultivos celulares, de sorologia, de imuno-histoquímica, assim como de biologia molecular.

Em meados de 1990, Cláudio de Moraes Andrade alcançou por concurso o cargo de Professor Adjunto da UFRRJ e passou a integrar efetivamente a equipe assumindo, pouco tempo depois, a chefia do Laboratório. Com o seu espírito empreendedor e dinamismo, deu um salto de qualidade ao LVV, desenvolvendo pesquisas com os vírus da doença de Newcastle, influenza aviária e equina e estomatite vesicular, entre outros. Francisco Rangel Filho passou a ter a responsabilidade da implantação do Curso de Doutorado em Sanidade Animal no Instituto de Veterinária, aposentando-se em 2001.

Em 2003, com a aposentadoria de Cláudio Andrade, a responsabilidade do Laboratório passou para Carlos Mazur, colaborador de longa data, que deu continuidade aos trabalhos do LVV, buscando novas parcerias.

Atualmente, o LVV conta com a participação de outros professores da Instituição como Sieberth do Nascimento Brito (virologista), Maria das Graças Miranda Danelli e Lucia Helena Pinto da Silva (imunologistas) que desenvolvem estudos na área de viroses que acometem animais domésticos.

Em relação às atividades de pesquisa, Carlos Mazur e Sieberth do Nascimento Brito vem concentrando as linhas de pesquisa em diagnóstico, epidemiologia de retrovírus animais e em função disso, serviços de diagnóstico da anemia infecciosa equina, imunodeficiência dos felinos, leucemia felina e artrite e encefalite caprina foram implantados e vem servindo a comunidade.

Sob a coordenação de Maria das Graças Danelli, estão sendo desenvolvidos trabalhos de ação terapêutica e imunomodulação de produtos naturais, enquanto Lucia Helena Silva vem realizando pesquisa básica em mecanismos de resposta imune inata e específica, em modelos de infecções de animais domésticos e de produção.

Destaca-se no LVV área preparada para alunos receberem aulas práticas de graduação e de pós-graduação, como ponto básico de transferência de conhecimentos, função primordial de uma instituição de ensino. Em reforma recente, também foi acrescentado um biotério de criação e de experimentação animal à estrutura física do LVV.

Em perspectiva, está sendo implementado o Setor de Diagnóstico da raiva animal, sob a responsabilidade de Clayton Bernardelli Gitti, a partir do que linha de pesquisa nesta virose deverá ser estabelecida.



Prédio principal da UFRRJ no município de Seropédica.
(Foto Daniel Chiquieri)

5.13 Instituto Jorge Vaitsman

O Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman (IJV) sempre funcionou no bairro de São Cristóvão, prestando serviços para a Saúde Animal, sendo inicialmente um órgão federal, uma vez que o município do Rio de Janeiro constituía o Distrito Federal, sede da capital do país. Fundado em 1917, tinha por objetivo inicial efetuar o controle sanitário dos bovinos produtores de leite, pois naquela época o produto consumido não era pasteurizado e não havia terapia para a tuberculose. Também atuou dando assistência médico-veterinária aos muares de tração, utilizados em serviços públicos, como o de coleta de lixo.

Em 1944 o IJV foi credenciado para estabelecer regras de profilaxia da raiva através do Decreto 7.805, que possibilitou a ampliação das ações de combate à doença, como a internação de animais suspeitos e o sacrifício dos animais positivos. Posteriormente, iniciaram-se as atividades de Clínicas Médica e Cirúrgica Veterinárias para a triagem e profilaxia de zoonoses em pequenos animais, ampliando o acesso ao diagnóstico dessas doenças, junto à população de baixa renda.

Com a criação do estado da Guanabara em 1960, o Instituto passou a denominar-se Centro Estadual de Medicina Veterinária, desligando-se definitivamente da Secretaria Nacional de Agricultura.

Nesta época, aconteceram diversas modificações no perfil da Unidade, como a suspensão da fabricação de vacinas, o início das atividades de ornitopatologia, que passaram a ser competência do estado e a priorização das atividades de pesquisa em Zoonoses e Clínica Veterinária, incluindo as viroses.

Ao longo de sua existência, o IJV executou várias atividades no combate à raiva, como a produção de vacinas antirrábicas, a captura e o sacrifício de cães e gatos errantes para o controle da doença, uma importante zoonose então endêmica no estado e que atingia os seres humanos. O sacrifício de animais de rua foi abolido desde vários anos, quando se obteve o controle da raiva canina e felina no município.

Devido ao fato do Centro de Controle de Zoonoses do Rio de Janeiro só ter sido criado no final da década de 1980, foi portanto o IJV que desempenhou a maior parte das tarefas envolvidas no controle desta zoonose no estado, como educação, vacinação, diagnóstico e observação de animais suspeitos, tarefas estas que continuam sendo realizadas pelo IJV, até os dias de hoje, no município do Rio de Janeiro.

A vinculação do IJV à Secretaria Municipal de Saúde ocorreu em agosto de 1975, com a fusão do estado da Guanabara ao estado do Rio de Janeiro. Em 24 de novembro de 1977, o Instituto recebeu seu nome atual em homenagem ao Médico Veterinário Jorge Vaitsman, pesquisador em zoonoses desta Unidade de Saúde.

O IJV, além de produzir o seu próprio conjugado para o diagnóstico laboratorial da raiva, atua em conjunto com os postos de atendimento às vítimas de agressão por animais, observando os animais agressores e fazendo a titulação para raiva dos soros humanos, inclusive após a pré-exposição vacinal dos profissionais que lidam com animais, para comprovação da imunidade pós-vacina contra o vírus rábico.

Atualmente possui projetos de posse responsável, adoção e castração gratuita de cães e gatos, visando diminuir a população de animais abandonados no município, um cemitério vertical e fornos crematórios, que permitem um adequado descarte aos cadáveres dos animais das clínicas do município.

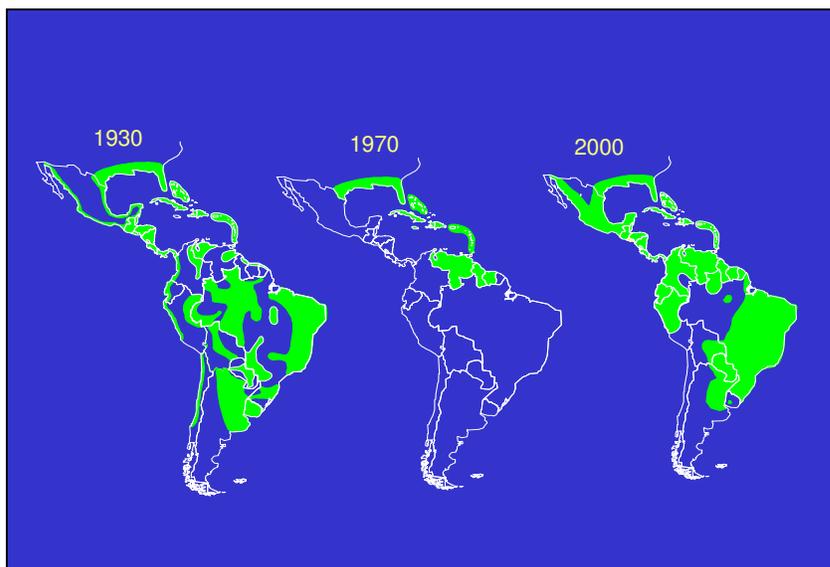
As ações que o IJV vem desempenhando, em conjunto com outros grupos, no controle da raiva, viabilizaram a erradicação da doença humana no município desde 1985 e o controle da doença em animais desde 1995.

5.14 Fundação Rockefeller

A Fundação Rockefeller dedicou-se ativamente às atividades de combate à febre amarela no Brasil. Esta participação se deu sobretudo, através da forte liderança de Fred Lowe Soper.

A partir de 1916, as primeiras tentativas de um acordo para o combate à febre amarela entre a Fundação Rockefeller e o Governo do Brasil não foram aprovadas pelo nosso país. Posteriormente, em 1923 foi finalmente firmado o acordo, o qual trouxe como consequência, ao longo dos anos, a definição de alguns pontos básicos de combate à doença:

1. Opção pela estratégia de erradicação/controle do *Aedes aegypti* no Brasil, opção essa que persiste até a atualidade, hoje limitada apenas ao controle, uma vez que a erradicação é considerada inviável pelo crescimento desordenado das aglomerações urbanas e os novos contextos sociais em que vivemos.
2. Desenvolvimento da vacina anti-amarílica utilizando a cepa 17D, o que foi alcançado em 1936 por Max Theiler - Prêmio Nobel de Medicina em 1951 - e Henry Smith, permitindo o controle da doença nos continentes americano e africano.
3. Adoção de uma política continental, apoiada posteriormente pela OPAS, de implantar uma campanha de erradicação do mosquito das Américas, aprovada durante a XI Conferência Sanitária Pan-Americana em 1942.



Infestação pelo *Aedes aegypti* nas Américas, antes da campanha (1930), a situação em 1970 e a volta em 2000 aos índices de infestação pré-campanha..

Esta decisão foi fortemente implementada e na década de 1950; apenas um reduzido número de países não havia aderido ao programa, mantendo-se a circulação do vetor em suas fronteiras.

Com a suspensão dos recursos para o programa e o surgimento de outras prioridades, como já assinalado, houve uma volta do *Aedes aegypti* para as áreas de onde havia sido eliminado e na década de 1970 a infestação alcançou os mesmos níveis de antes da campanha, estendendo-se a novas áreas e voltando o Rio de Janeiro a apresentar altos índices do vetor.

O prédio principal da Fundação Rockefeller no Brasil, dentro do campus da Fiocruz no Rio de Janeiro, foi inaugurado em 1936 e hoje está alocado a Bio-Manguinhos.



Prédio dos Laboratórios da Fundação Rockefeller, no Campus de Manguinhos, RJ, inaugurado em 1936 e hoje alocado a Bio-Manguinhos.
(Foto H. Schatzmayr)

Assinale-se que a contribuição da Fundação não se limitou ao desenvolvimento e à aplicação da vacina contra febre amarela mas, igualmente, à investigação de milhares de casos da doença, o que gerou uma coleção única no mundo, com cerca de 500.000 espécimens de fígado de pacientes coletados por viscerotomia, sendo cada caso acompanhado de sua história clínica e epidemiológica.

Esta coleção, sob forma de lâminas coradas ou fragmentos de tecido hepático incluídos em parafina, encontra-se alocada no Laboratório de Patologia do IOC sob a chefia de Marcelo Pelajo e constitui-se em um patrimônio inestimável da ciência brasileira.

Dentro de suas pesquisas de campo na década de 1930, identificou-se no estado do Espírito Santo casos de febre amarela sem a presença de *Aedes aegypti* na região (Soper e

cols. 1933), confirmando-se a existência de um ciclo não-urbano da doença, fato que havia sido anteriormente sugerido por Adolpho Lutz.

Com o encerramento das atividades da Fundação no país na década de 1950, todas suas instalações e funcionários como José Fonseca da Cunha, Henrique Penna e Madureira Pará que era patologista e organizou a coleção de espécimens de fígado de pacientes de febre amarela, foram transferidos para o IOC.

Destaca-se ainda o treinamento oferecido ao pesquisador do IOC José de Castro Teixeira no exterior, patrocinado pela Fundação, tendo sido doado ao Instituto em sua volta ao país, um laboratório de Virologia totalmente equipado. Com a morte prematura de José Teixeira, este laboratório veio a se transformar posteriormente no Centro Nacional de Influenza, sob a direção por vários anos de José Guilherme Lacorte.



Seção de Viscerotomia no prédio da Fundação Rockefeller, Rio de Janeiro, 1937.
(Foto Fundação Rockefeller)

Uma avaliação crítica das atividades da Fundação no combate à febre amarela no Brasil nos mostra que havia claros interesses dos Estados Unidos em reduzir o impacto da febre amarela e da malária no continente, o qual representava seu grande mercado importador e também exportador de produtos primários estratégicos para aquele país. Independente destas premissas, a atuação da Fundação Rockefeller trouxe grandes benefícios, bastando tomarmos em conta, por exemplo, o desenvolvimento da vacina anti-amarílica, ainda hoje usada em dezenas de países americanos e africanos, superando de muito os resultados obtidos no combate do vetor e na busca de seu controle no país.

Tendo diretrizes de trabalho rígidas e pragmáticas, dentro de programas decididos de forma verticalizada, a Fundação deixou, por vezes de lado, aspectos sociais importantes nos países em que atuou, os quais não reconhecia como unidades individuais, mas sim como um todo homogêneo.

Apesar disso devemos reconhecer que o saldo final da atuação da Fundação no país, a partir de sua base no Rio de Janeiro, foi muito positiva e deixou marcas indeléveis nos sistemas de saúde pública, nos anos em que operou no país.



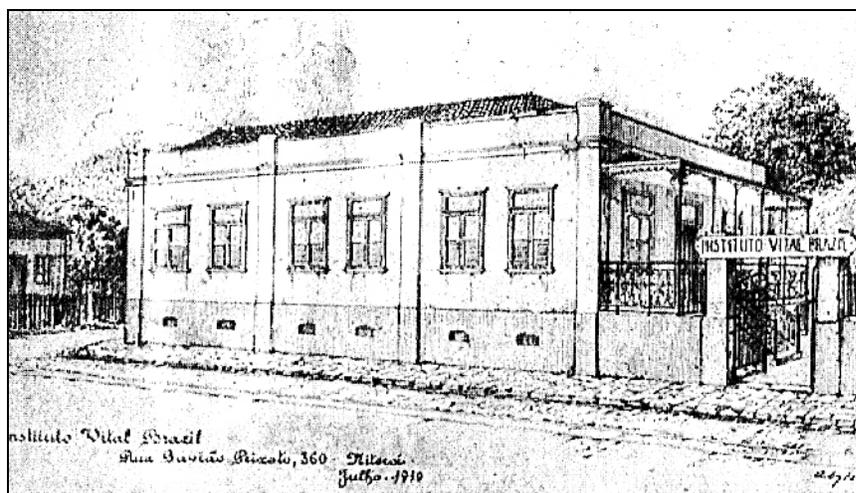
Coleção de Febre Amarela da Fundação Rockefeller, hoje sob a guarda do Laboratório de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz
(Fotos Gutemberg Brito)

5.15 Instituto Vital Brazil

O Instituto Vital Brazil (IVB) iniciou suas atividades em julho de 1919 em Niterói, com apoio do então Presidente do estado do Rio de Janeiro, Raul Veiga, em instalações inicialmente bastante simples, na rua Gavião Peixoto 360 no bairro do Icaraí, com a coordenação de Vital Brazil Mineiro da Campanha. A entidade foi denominada inicialmente Instituto de Higiene, Soroterapia e Veterinária.

Vital Brazil terminou seu Curso de Humanidades aos 15 anos em São Paulo e transferiu-se para o Rio de Janeiro para fazer o curso de medicina, o qual terminou com apenas 21 anos. Durante a faculdade foi preparador da Cadeira de Fisiologia. Por alguns anos clinicou em Botucatu, no interior de São Paulo. Durante o período em que exerceu a clínica, chefiou a Comissão Sanitária em Cachoeira, no Vale do Rio Paraíba, combatendo epidemias de varíola, febre amarela e cólera.

Impressionado com o número de acidentes ofídicos, decidiu dedicar-se ao assunto. Iniciou sua carreira como assistente em 1897 no Instituto Adolpho Lutz. Em 1899 foi designado por Lutz, então Diretor da instituição, para debelar o surto de peste bubônica na cidade de Santos. No mesmo ano nasceu o Instituto Butantã, sendo Vital Brazil nomeado seu primeiro Diretor, cargo que exerceu por vários anos, tornando o Instituto uma referência mundial no preparo de soros antiofídicos, tendo Vital Brazil publicado entre 1903 e 1919 cerca de 80 artigos e o livro *A defesa contra o Ofidismo*.



Primeiro prédio do Instituto Vital Brazil, Icaraí, Niterói, 1920.
(Foto IVB)



Prédio atual do Instituto Vital Brazil, inaugurado em 1943 em Niterói, RJ
e foto de seu fundador.
(Foto IVB)

Voltou para o Rio de Janeiro em 1919, trazendo vários colegas do Instituto Butantã, com os objetivos de criar um instituto de pesquisa e introduzir no estado a obtenção de soros contra animais peçonhentos, reproduzindo o modelo de trabalho do Instituto Butantã, objetivo ao que, até hoje, o IVB se dedica.

Vital Brazil chegou a voltar à Direção do Instituto Butantã de 1924 a 1927, porém daí em diante, dedicou-se inteiramente ao IVB.

Em setembro de 1943, com apoio do então Presidente Getúlio Vargas, foi inaugurado o prédio atual do Instituto, considerado até hoje um marco da arquitetura moderna no estado, sendo projeto do filho e arquiteto famoso, Álvaro Vital Brazil.

O Instituto funcionou durante muitos anos como uma instituição privada de pesquisa. Os recursos obtidos com a venda de seus produtos, como os soros antiofídicos e os de aplicação na saúde animal, bem como de seus serviços, como a vacinação antirrábica humana, eram revertidos em seus projetos. Um quadro de jovens pesquisadores era mantido com estes recursos, bem como dois periódicos próprios para divulgação dos resultados obtidos, o *Boletim do Instituto Vital Brazil* e o *Biologia Médica*.

O Instituto desempenhou um papel muito importante em relação à saúde animal e às zoonoses mais importantes. O serviço antirrábico para o tratamento preventivo da raiva humana foi estabelecido desde o início de suas atividades.

No começo foi adotado integralmente a técnica do Instituto Pasteur, com o emprego de medulas animais seriadas. Em 1935 Vital Brazil Filho, então diretor do serviço antirrábico, introduziu o método de Semple, já consagrado em vários países do mundo por seus bons resultados. O emprego desse método possibilitou a descentralização do serviço, permitindo a remessa da vacina a qualquer parte do território nacional.

Até 1943, o IVB já havia produzido e distribuído para o interior do país cerca de 300.000 ampolas de vacinas, correspondentes ao tratamento completo de mais de 20.000 pessoas.

Epizootias rábicas constituíam um problema grave em várias regiões do território nacional, atacando intensivamente rebanhos de bovinos, causando grandes prejuízos econômicos. Para enfrentar este problema, a Divisão de Medicina Veterinária do IVB, sob a direção de Américo Braga, preparou uma vacina especial de uso veterinário, que começou a ser fabricada em 1931 e que teve a seu tempo uma procura crescente por parte dos interessados, tendo sido preparadas cerca de 180 mil doses.

Esta vacina desempenhou papel importante na profilaxia da raiva humana, pois foi empregada em larga escala, em todo território nacional, na imunização de cães.

Em relação à febre aftosa, o IVB entregou ao consumo, a partir de 1934, cerca de 5 mil litros de soro e 8 mil litros de vacina.

Na década de 1950 foi firmado o convênio com o governo brasileiro para instalação, no município de Duque de Caxias, do Centro Panamericano de Febre Aftosa; face ao caráter internacional dessa instituição, para lá foram deslocadas as atividades laboratoriais de combate à febre aftosa, que antes ficavam a cargo do IVB.

Vital Brazil era um cientista brilhante, que demonstrou a especificidade dos soros antiofídicos, ganhando renome internacional no início do século passado. Apesar de ter sido convidado por Carlos Chagas para trabalhar no Instituto Oswaldo Cruz, preferiu se dedicar ao seu Instituto, onde permaneceu até a morte em 1950, em sua casa na Praia do Flamengo, RJ. Vital Brazil casou-se por duas vezes, tendo tido 18 filhos e laços familiares com Tiradentes, herói de nossa Independência.

Por dificuldades financeiras crescentes, o Instituto não conseguiu se manter como instituição privada e em 1957 passou para o controle do Governo do estado do Rio de Janeiro, continuando suas atividades no preparo de soros imunes e expandindo suas atribuições para a área de fármacos, com vistas a atender as necessidades da rede básica de saúde.

O IVB prepara soros para animais peçonhentos, com a manutenção de cerca de duas mil serpentes e outros animais produtores de veneno, com uma produção anual de cerca de 300 mil ampolas, incluindo no campo da Virologia o preparo de soro antirrábico.

Fruto da competência e da determinação de seu fundador, o Instituto Vital Brazil constitui-se em um orgulho para o Rio de Janeiro, tendo sido ao lado do Instituto Oswaldo Cruz, pioneiro na implantação da Virologia no estado, tanto na pesquisa como na produção de imunobiológicos aplicáveis às infecções virais, tanto humanas como animais.

5.16 Centro de Referência para Dengue - Diagnóstico e Tratamento

O Centro de Referência para Dengue está situado na cidade de Campos, sob a coordenação de Luiz José de Souza. A proposta de fundação do Centro surgiu com apoio da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, através de sua Diretoria Regional no Rio de Janeiro e discussões promovidas em vários fóruns, a partir de 1999.

Em 2002 o projeto recebeu apoio da Prefeitura de Campos e em março daquele mesmo ano, o Centro foi inaugurado, dentro de uma epidemia de dengue no município.

O serviço funciona com protocolo próprio e uma rotina de atendimento clínico com história e exame clínico, rotina laboratorial e acompanhamento dos casos graves, proporcionando a vivência com casos clássicos e atípicos da doença.

Dentre estes últimos destacam-se casos de icterícia e serosites, encefalopatias, púrpura trombocitopênica e comprometimento hepático em 65% dos pacientes diagnosticados.

O diagnóstico confirmatório específico é realizado através de seu laboratório e por convênios com outras instituições como o Instituto Oswaldo Cruz.

A instituição já atendeu cerca de 5.000 casos de dengue, sem nenhum óbito confirmado, descrevendo-se diversas síndromes atípicas associadas à infecção. Recentemente o grupo publicou um livro, já em segunda edição, relatando a experiência obtida no manejo dos casos de dengue no Centro de Referência (Souza 2008).

O Centro atua igualmente como um modelo de formação de pessoal no diagnóstico e no tratamento da doença.



Prédio de Centro de Referencia para Dengue, Campos, RJ.

6

Sociedade Brasileira de Virologia

A Sociedade Brasileira de Virologia (www.sbv.org.br) foi fundada em novembro de 1982 durante o Encontro Nacional de Virologia na cidade de São Lourenço e tem como sede oficial o Rio de Janeiro.

Este evento foi precedido por uma série de reuniões e discussões nas quais tomaram parte virologistas das áreas de viroses humanas, animais e vegetais como Romain Golgher, Telmo Vidor, Elliot Kitajima, Oscar Souza Lopes, Francisco Pinheiro, Paulo Peregrino e Hermann Schatzmayr, entre outros. A Sociedade Brasileira de Microbiologia, então presidida por João Salvador Furtado, colaborou decisivamente para que se formasse a nova entidade. Mais detalhes sobre a história da entidade podem ser obtidos no endereço eletrônico da mesma.

Sua primeira Diretoria foi constituída por virologistas do Rio de Janeiro, com a presidência de Hermann Schatzmayr, e a segunda Diretoria por virologistas do estado de São Paulo sob a presidência de José Neves Candeias. Desde então a Sociedade tem sido dirigida por virologistas de diversos estados, buscando expandir a especialidade e atrair jovens talentos.

A Sociedade tem a finalidade de representar a especialidade junto às agências financiadoras e de congregar os virologistas brasileiros, através de eventos anuais.



Primeira Diretoria da SBV composta por virologistas do Rio de Janeiro. Da esquerda para a direita Moacyr Rebello, Raimundo Diogo Machado, Marilda Siqueira, Nissin Moutssatché, Hermann Schatzmayr (Presidente) e Carlos Nozawa.

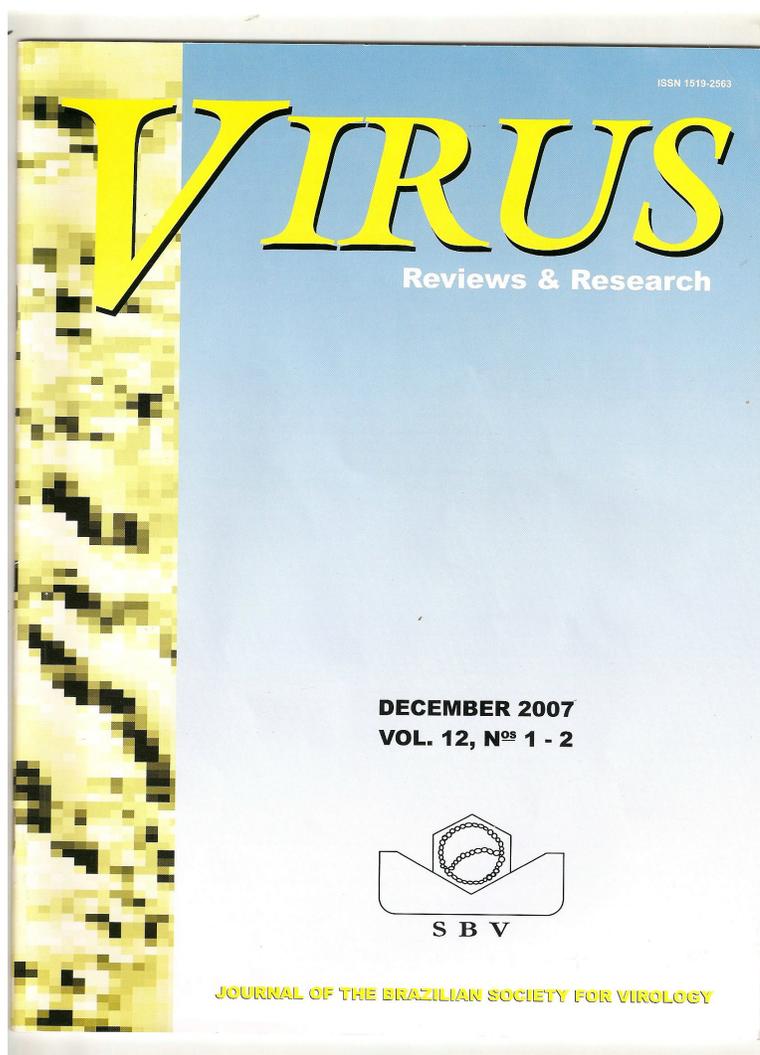
A SBV promove anualmente um Encontro Nacional de Virologia, evento que reúne os virologistas de todo Brasil, sendo um dos seus objetivos aumentar a representatividade

de colegas do Mercosul e estreitar os laços com os profissionais da área dos países vizinhos.

A Sociedade edita ainda uma revista científica denominada *Vírus Reviews and Research* (VR&R), de forma ininterrupta desde 1995.

O periódico foi recentemente indexado na categoria A/Internacional no sistema Qualis/Capes nas Áreas de Avaliação Ciências Biológicas III e Medicina II e na categoria B nas Áreas Ciências Agrárias e Medicina I, sendo o único periódico nacional dedicado inteiramente à Virologia e áreas correlatas.

A listagem de todos os seus trabalhos publicados e o texto completo dos últimos números podem ser encontrados no site da SBV.



Vírus Reviews and Research, periódico editado pela Sociedade Brasileira de Virologia desde 1995.

7

Conclusões

Ao se iniciar um novo século, pode-se levantar a questão sobre como evoluirão as viroses, que constituem agravos importantes à saúde do homem, de plantas e de animais.

Pela experiência acumulada, os vírus adaptam-se rapidamente às mudanças sociais e ambientais e exploram cada oportunidade para sua expansão e sobrevivência.

Em termos de evolução, podemos reconhecer vírus muito antigos, como o grupo herpes e que se adaptaram a mamíferos há dezenas de milhões de anos, com uma grande capacidade de se manter de forma latente nos hospedeiros, inclusive no homem.

Vírus mais recentes são responsáveis por epidemias como o sarampo e vírus relacionados e mesmo pandemias, como é o caso da influenza; provavelmente se implantaram na espécie humana quando a mesma passou a criar núcleos de agricultura promovendo a domesticação de animais e adotando uma forma mais sedentária de vida. Os aglomerados humanos e a criação intensiva de animais domésticos e plantas em pequenos espaços facilita a rápida disseminação destes agentes, sendo um problema de crescente importância dentro de nossa atual sociedade.

Dentre os vírus ainda mais recentes do ponto de vista da infecção humana, o exemplo clássico é o HIV o qual, muito provavelmente, venceu a barreira de espécie e chegou ao homem a partir de primatas.

Apesar dos grandes avanços tecnológicos das últimas décadas, não se espera grandes mudanças no panorama atual das viroses em futuro próximo, em escala mundial e obviamente o estado do Rio de Janeiro acompanhará esta tendência.

Podemos afirmar que os agravos humanos causados pelas doenças por vírus se expandiram fortemente nas últimas décadas. A par de infecções de grande importância no passado e que foram controladas total ou parcialmente por vacinas tais como o sarampo, a rubéola, a caxumba, a febre amarela, as hepatites A e B, a poliomielite e a influenza, novos grupos de doenças virais vieram a se expandir no mundo, atingindo o estado do Rio de Janeiro, como a AIDS, dengue e infecções virais entéricas e respiratórias.

A par disso, a grande concentração demográfica da cidade do Rio de Janeiro e de seu vasto entorno reproduz as condições de grandes metrópoles mundiais, com problemas sociais graves e que repercutem sobre a transmissão de infecções virais. As concentrações urbanas do interior do estado, igualmente em franca expansão, reproduzem estas mesmas condições epidemiológicas em relação às infecções virais.

Os vírus oncogênicos constituem igualmente um problema crescente, como por exemplo, o grupo papiloma, causador de processos neoplásicos genitais.

As instituições que executam serviços de referência no estado, buscando esclarecer a etiologia de infecções virais têm, portanto, um papel de grande importância a cumprir dentro da meta de reduzir o impacto destas infecções, no apoio à aplicação das medidas de controle aplicáveis a cada situação epidemiológica. Novas tecnologias de diagnóstico mais rápidas e mais específicas de viroses, tema em franca expansão em todo o mundo, devem contribuir fortemente para este objetivo.

Por outro lado, o estado possui uma grande diversidade climática, com várias regiões propícias à manutenção de reservatórios e transmissores naturais de viroses como roedores e artrópodos, lembrando-se as extensas e graves epidemias de dengue registradas nos últimos anos. Casos de febre maculosa transmitida por carrapatos foram igualmente confirmados no estado, com impacto sobre regiões de turismo.

Outro exemplo é uma zoonose causada por vírus derivados de amostras do vírus vaccínia utilizado no preparo de vacinas contra varíola no passado e circulando no momento no estado, provavelmente em roedores silvestres. Confirmaram-se clínica e laboratorialmente casos em 12 municípios da região noroeste e na bacia do rio Paraíba nos últimos 10 anos, causando doença vesicular em pessoas, exigindo por vezes hospitalização e gerando perdas econômicas importantes em animais.

Assinale-se ainda a questão da raiva animal transmitida por morcegos hematófagos e não-hematófagos, problema que vem crescendo no país, inclusive no interior do estado do Rio de Janeiro, acompanhando uma tendência mundial. A raiva humana transmitida por caninos e felinos foi erradicada no estado, porém o aumento da transmissão do vírus por morcegos constitui um alto risco para o ressurgimento de casos humanos.

Um aspecto positivo é o aumento das pesquisas nas áreas de reservatórios e transmissores de viroses, com importantes trabalhos de campo e em laboratório e formação de grupos de colaboração interdisciplinares.

Assinale-se a grande vocação turística do estado, não só da cidade do Rio de Janeiro, como toda sua costa, região serrana e vários outros pólos de atração. Este fato traz um fluxo crescente de pessoas do país e do exterior, em especial no verão, gerando um risco de entrada de novas viroses. Exemplo disso foi a entrada, pelo Rio de Janeiro, dos três tipos de dengue que hoje circulam no país.

As condições de saneamento básico em extensas áreas urbanas e em cidades menores no interior do estado e deficientes sistemas de fornecimento de água e remoção de resíduos sólidos, contribuem para a disseminação, entre outras, de infecções entéricas, sendo assinalados regularmente surtos de rotavírus, hepatite A e outros agentes virais entéricos.

Estes dados enfatizam que a questão da poluição ambiental com vírus merece uma atenção mais ampla, com o estabelecimento de maior número de grupos de pesquisa no assunto.

Um aspecto importante a ser cada vez mais estimulado é a formação de redes de colaboração entre grupos de pesquisa, em torno de temas em Virologia de interesse para o estado. Um bom exemplo é a Rede Virtual de Dengue, financiada pela Faperj, a qual, embora com recursos próprios limitados, congregou várias instituições interessadas em diferentes aspectos da infecção, desde a patogenia às interações vírus-vetor, gerando colaborações científicas e tecnológicas importantes. Outros grupos se formaram em torno de outros temas, usando vírus como modelo experimental, como a Rede Proteômica.

Estas Redes devem ser consideradas pelas agências financiadoras como um patrimônio científico e tecnológico a ser estimulado ao longo dos próximos anos.

Ressalte-se como muito positiva a atuação das agências financiadoras em relação à Virologia no estado nos últimos anos, em particular o CNPq, a Faperj e a Finep, no apoio a projetos de real interesse para a nossa população. O Ministério da Saúde tem igualmente financiado projetos em Virologia no estado, em especial sobre dengue.

A pesquisa clínica no estado, particularmente em retrovirose nos hospitais universitários do estado, constitui um outro patrimônio científico de grande importância e que deve ser fortemente apoiado pelas agências de financiamento.

A reintrodução do *Aedes aegypti* após três erradicações no estado, trouxe uma sucessão de epidemias graves de dengue e também o risco potencial do surgimento de casos urbanos de febre amarela. Sendo hoje considerado como inviável uma nova erradicação do vetor, tornaram-se críticos os programas de seu controle e de assistência médica correta no caso do surgimento de casos suspeitos de infecção por dengue. A recente identificação do vírus do Oeste do Nilo na Argentina em equinos confirma o alto risco da entrada no país desta virose.

Por outro lado, a Virologia Vegetal está representada por reduzido número de profissionais e mereceria um maior apoio, no sentido de serem implantados novos grupos de trabalho, considerando a vocação agrícola de largas extensões do estado.

Definir com segurança quais seriam as prioridades de pesquisa em Virologia para o estado, não é tarefa fácil, mas certamente a dengue, os retrovírus e as hepatites virais aparecem dentre os de mais alta prioridade.

O estado do Rio de Janeiro reúne, como descrito, uma série de grupos de pesquisa de bancada e de pesquisa clínica de excelência em Virologia, incluindo vários grupos atuando em microscopia eletrônica e ultraestrutura. Outrossim, possui um parque industrial de alta complexidade tecnológica para a produção de biológicos e fármacos na área de Virologia, provendo reativos para diagnóstico, drogas antivirais e vacinas virais, tanto humanas como animais.

No entanto, no estado do Rio de Janeiro, assim como em muitas outras partes do país, sobrevivem lado a lado ilhas de excelência científica e tecnológica e áreas de extrema carência, cabendo ao poder público e à sociedade organizada transformar as pesquisas e os conhecimentos obtidos em benefícios reais à população em geral, inclusive na área da Virologia.

Referências Bibliográficas.

Anchieta J 2009. In: *Brasil a historia contada por quem viu*. Jorge Caldeira (organizador) Editora Mameluco, página 97.

Antônio Pedro 1923. O dengue em Nictheroy, *Brazil-Medico* 1: 173-177.

Antunes JLF 1992. São Paulo-Saúde e Desenvolvimento (1870-1903): A instituição da rede estadual de saúde pública. In: *Instituto Adolpho Lutz 100 anos do Laboratório de Saúde Pública*, Editora Letras & Letras, págs. 15-41.

Araújo JM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, Dos Santos FB, Cardoso MA, Britto C, Coelho JM, Nogueira RM 2009. A retrospective survey of dengue virus infections in fatal cases from an epidemic in Brazil. *J. Virol. Methods* 155: 34-38.

Bastos NCB, Carvalho Filho ES, Schatzmayr HG, Homma A, Chaves J 1974. Antipoliomyelitis program in Brazil: a serologic study of immunity levels. *PAHO Bulletin* 8: 54-65.

Bauer PG, Barth OM, Pereira SP 1987. Endocytosis of the human immunodeficiency virus in vitro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 82: 449-450.

Brito NA 1997. La dansarina: a gripe espanhola e o cotidiano da cidade do Rio de Janeiro. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 4: 11-30.

Campos ALV, Nascimento DL, Maranhão E 2003. A história da poliomielite no Brasil e seu controle por imunização. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 10: 573-600.

Crawford DH 2000. *The invisible enemy*. Editora da Universidade de Oxford, Londres, 275 páginas.

Cunha OM, Magalhães O, Fonseca O 1918. Estudos experimentais sobre a influenza pandêmica. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 10: 174-191.

Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Perez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, Gunn RA 1990. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am. J. Epidemiol.* 131: 693-701.

Fenner F 1983. Biological control, as exemplified by smallpox and eradication of myxomatosis. *Proc. Royal. Soc. London* 281: 259-285.

Fernandes TM 1999. *Vacina antivariólica, ciência, técnica e o poder dos homens*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 103 páginas.

Filippis AMB, Schatzmayr HG, Nicolai C, Baran M, Miagostovich MP, Sequeira PC, Nogueira, RMR 2001. Jungle Yellow Fever, Rio de Janeiro. *Emerging Infectious Diseases* 7: 484-485.

Franco O 1969. História da febre amarela no Brasil. *Rev. Bras. Malariologia e Doenças Tropicais* 21: 317-520.

Galvão-Castro B, Ivo-dos-Santos J, Couto-Fernandez JC, Bongertz V, Chequer-Bou-Habib D, Sion FS, Barth OM, Pereira HG, Pereira MS 1988. Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency vírus (HIV) in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 82: 453-457.

Goulart A da C 2005. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. *Historia, Ciências, Saúde-Manguinhos* 12: 101-142.

Halstead S 1988. The contribution of the Rockefeller Foundation to the epidemiology and control of Yellow Fever. In: *Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, págs. 15-22.

Kolata, G 2002. *Gripe: a história da pandemia de 1918*. Editora Record, Rio de Janeiro, 382 páginas.

Lopes MB, Polito R 2007. Para uma história da vacina no Brasil: um manuscrito inédito de Norberto e Macedo. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 14: 595-605.

Luz ACR 1888. Epidemia de dengue em Valença em 1886. *Anais do Primeiro Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia*.

Marcolin N 2009. Na própria pele. *Pesquisa/Fapesp* 157: 6-7.

Mariano F 1917. A dengue. Considerações a respeito de sua incursão no Rio Grande do Sul em 1916. *Arch. Brasil. Medicina*, AnoVII.

Moses A 1919. Bacteriologia da gripe. *Brasil-Médico*, Ano XXXIII, nº 5, Rio de Janeiro, p. 37.

Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SMO, Schatzmayr HG 1993. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1991: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiol. and Infection* 111: 163-170.

Nogueira RM, Schatzmayr HG, Filippis AMB, dos Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, Souza LJ, Guimarães FR, Araújo ESM, De Simone TS, Baran M, Teixeira Jr G, Miagostovich MP, 2005. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1376-81.

Prowazek S von, Aragão HP 1909. Estudos sobre a varíola. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1: 147-158.

Rego JP 1872. Esboço histórico das epidemias que tem grassado na cidade do Rio de Janeiro desde 1830 a 1870. (Dengue em 1846, 1847 e 1848).

Reis TJ 1896. A febre dengue em Curityba. *Gazeta Medica da Bahia*, volume 6, dezembro.

Romijn PC, Cabral MC 2008. The genesis of rabies prevention induced by Pasteur's vaccines and the protective phenomenon mediated by interferon. *Virus Rev. & Res.* 13 (disponível em: www.SBV.org.br)

Santos A F 1888. Relatório a S. Ex. o Sr. Conselheiro Ministro do Império, Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, 391 páginas.

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) 2009. Relatório de casos de dengue - 2008. (disponível em: www.saude.rj.gov.br/Docs/Acoes/dengue)

Schatzmayr HG, Filippis AMB, Friedrich F, Leal MLF 2002. Erradicação da poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz. *Historia, Ciências, Saúde-Manguinhos* 9: 11-24.

Schmid GP, Williams BG, Garcia-Calleja JM, Miller C, Segar E, Southworth M, Torryan D, Wacloff J, Scott J 2009. The unexplored story of HIV and ageing. *Bull. World Health Organ* 87: 162.

Stuart-Harris SCH, Schild GC, Oxford JS 1985. *Influenza: The viruses and the disease*. 2ª edição, Edward Arnold, Londres, 192 páginas.

von Hubinger MG 1975. *A poliomielite no Rio de Janeiro de 1907 a 1974*. Tese de Doutorado. Instituto de Microbiologia UFRJ, Rio de Janeiro, 110 páginas.