
BOLETIN

del centro panamericano de fiebre aftosa

Nº 25, enero-marzo, 1977.

No. 25, January-March, 1977.

contenido

contents

	p.
Progreso en el control de la fiebre aftosa	1
<i>Dr. Mário Vasco Fernandes</i>	
"The long shadow of Pasteur"	5
<i>Dr. Hilary Koprowski</i>	
Immunobiological functions of the complement system	13
<i>Dr. Otto Bier</i>	
Foot-and-mouth disease and influenza-Contrasts and parallels	25
<i>Dr. H.G.Pereira</i>	
El Centro Panamericano de Fiebre Aftosa	31
<i>Dr. Raúl Casas Olascoaga</i>	
Participação do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa no desenvolvimento dos programas de prevenção, controle e erradicação da febre aftosa	37
<i>Dr. José Pedro Gonzales</i>	
Homenaje del Presidente de la Fundación Mérieux.	41
Mensaje del Dr. Abraham Horwitz	43
Discurso pronunciado por el Dr. Charles L. Williams, Director Adjunto de la Organización Panamericana de la Salud, en nombre del Director, Dr. Héctor R. Acuña.	45
Discurso pronunciado por el Sr. Secretario General del Ministerio de la Salud de Brasil, Dr. José Carlos Seixas, en representación del Señor Ministro de la Salud, Dr. Paulo de Almeida Machado	49
Palabras pronunciadas por el Dr. José Pedro Gonzales en representación del Señor Ministro de Agricultura de Brasil, Dr. Alysson Paulinelli	51

El 27 de agosto de 1976 el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa cumplió 25 años de existencia. Para celebrar este aniversario la Organización Panamericana de la Salud, de la que forma parte, dispuso que se preparara un programa de actividades en consonancia con la magnitud del acontecimiento.

La Academia Brasileira de Ciencias cedió gentilmente el aula magna de esa corporación cuyas instalaciones prestaron adecuado marco para el evento.

Las celebraciones consistieron en un acto académico, que tuvo efecto en horas de la mañana con presentación de trabajos científicos y un acto conmemorativo, en horas de la tarde, en que se proferieron discursos celebratorios y se entregaron diplomas y medallas recordativas.

Dedicamos este número del BOLETIN a reproducir la totalidad de las presentaciones y discursos, en sus respectivas versiones originales, como un homenaje a todos aquellos que contribuyeron a dar a los actos el brillo, el lucimiento y el clima de fiesta que acompañaron a toda la jornada.

PROGRESO EN EL CONTROL DE LA FIEBRE AFTOSA EN LOS PAISES DE AMERICA

*Dr. Mario Vasco Fernandes**

Es un gran honor iniciar este acto académico dentro de las actividades conmemorativas del 25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.

Estamos seguros de que la invitación para hacerlo se basó, no en nuestras dotes oratorias, pero sí en el reconocimiento de los muchos años de dedicación al Centro y a nuestra participación en la búsqueda de soluciones para los problemas que la fiebre aftosa determina en nuestro Hemisferio, obstaculizando el desarrollo socioeconómico de varios países y agravando la crisis del hambre, especialmente en la malnutrición de millones de niños americanos.

Intentaremos hacer algunas consideraciones sobre el progreso en el control de esta enfermedad en los países de América, sin aburrirlos con una descripción sistemática de los adelantos y de los fracasos ocurridos desde la introducción de la fiebre aftosa en las Américas hace más de un siglo. Por otro lado, seremos lo más breve posible, para no demorar por más tiempo de lo estrictamente necesario el placer de escuchar a los distinguidos oradores que me siguen en este acto.

Es evidente que se pueden observar varias fases en la lucha contra la fiebre aftosa desde los primeros brotes detectados en la Provincia de Buenos Aires en 1870, cuando se inició la importación de reproductores y empezaba a materializarse la gran corriente inmigratoria de agricultores procedentes de Europa. Así, después de un largo período de "convivencia" con la enfermedad, se fueron paulatinamente tomando las primeras medidas de "policía" sanitaria. Se iniciaron inmunizaciones esporádicas, muchas veces de iniciativa particular, con las vacunas inactivadas tipo Waldmann, y después, con las de tipo Frenkel, hasta que a finales de la década de los 50 y principios de la de los 60 se ini-

ciaron los primeros programas nacionales contra la enfermedad.

Se pueden detectar en los últimos 40 años grandes adelantos técnicos en los países de América, principalmente a través de una importación sistemática de los conocimientos científicos de varias partes del mundo, especialmente de Europa, donde se daba una importancia muy grande a la fiebre aftosa y se acumulaba experiencia en proyectos pilotos y después en programas nacionales. El modelo europeo, englobando las tendencias holandesas, inglesas, alemanas, francesas e italianas, pasó prácticamente a dictar las líneas filosóficas y la estrategia para las actividades programáticas de la lucha contra la fiebre aftosa en nuestros países. Los beneficios que se derivaron de los modelos europeos fueron sin duda muy importantes, pero empezaron a surgir una serie de problemas motivados por las características especiales de la ganadería, del nivel técnico cultural de la mayoría de los ganaderos, de la comercialización de animales, sobre todo del ganado bovino, en fin, de la realidad latinoamericana.

Con estos problemas, con la acumulación de dudas e interrogaciones y, por qué no decirlo, de fracasos, empezó a ser evidente en muchos países la necesidad de iniciar o incrementar una serie de estudios particulares a nuestra región en materia de laboratorio, planificación, campo y sus derivados socioeconómicos.

En los últimos años, es evidente el progreso obtenido como consecuencia de investigaciones que podremos llamar genuinamente americanas.

Mencionemos inicialmente, por su importancia, lo que se ha hecho en relación al control de eficacia de las vacunas. Emplear o seguir las recomendaciones de los países europeos es prácticamente imposible, atendiendo al sencillo hecho de que se producen en Sudamérica alrededor de 500

* Jefe de la Unidad de Salud Humana y Animal de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EUA.

millones de dosis trivalentes de vacuna por año, o sea mil quinientos millones de dosis monovalentes. Los métodos directos de control implicarían la utilización de un elevado número de bovinos de características especiales, de los cuales sencillamente no disponen la gran mayoría de los países. De este modo, hubo la necesidad de estudiar o adaptar varios métodos indirectos a las condiciones sudamericanas.

Los trabajos y los resultados obtenidos por técnicos uruguayos son una demostración clara de que se pueden efectivamente encontrar soluciones exitosas para este tipo de problema. Hoy se reconoce que es posible controlar en nuestros países las vacunas contra la fiebre aftosa, en cuanto a su eficacia, utilizando métodos indirectos, factibles en todos los países. Las pruebas en bovinos se utilizan únicamente en casos especiales esporádicos o como método de referencia.

Consideramos igualmente importante hacer una referencia a la duración de inmunidad de las vacunas. En Europa, las vacunas comúnmente utilizadas en los programas contra la fiebre aftosa, aunque en primovacunas no inducen una inmunidad superior a los cuatro o cinco meses en animales adultos, son suficientemente "buenas" para controlar la enfermedad. En Sudamérica, y sobre todo en algunas áreas en donde los riesgos de infección son muy grandes y en donde es difícil o imposible realizar la vacunación de la mayoría de animales, se necesitan vacunas capaces de inducir una inmunidad más duradera. Es así que actualmente se llevan a cabo extensas investigaciones en América en vacunas de coadyuvante oleoso para bovinos, en contraste con lo que se verifica en Europa.

El progreso obtenido en este campo, sobre todo con las investigaciones del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, que actualmente se están extendiendo a varios países sudamericanos, podrá ser decisivo en el control continental de la fiebre aftosa. La utilización de este tipo de vacunas, además de tener beneficios técnicos, representará una economía considerable y facilitará la estrategia de los programas que se tornarán mucho más efectivos. Resuelve al mismo tiempo el problema de la inmunización de los animales jóvenes que constituyen un alto porcentaje de los rebaños en grandes áreas de Sudamérica.

Un hecho de importancia fundamental y que seguramente representa uno de los aspectos más evidentes del progreso en el control de la Fiebre Aftosa en los países de América, es lo que está relacionado con los laboratorios de diagnóstico.

Todos los países disponen de laboratorios capaces de realizar, con toda eficacia, precisión y la rapidez necesaria, el diagnóstico de fiebre aftosa, incluyendo la subtipificación de los virus. Existe una perfecta estandarización de los métodos y una completa identidad en la interpretación de los resultados. Para mantener este alto "standard" de competencia y uniformidad técnica científica, los serólogos de los varios países sudamericanos llevan a cabo reuniones cada dos o tres años en el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, a través de seminarios convocados por la Organización Panamericana de la Salud. Prácticamente todos los técnicos especializados en diagnóstico, hicieron sus estudios en el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, que actúa como Centro de Referencia para las Américas a pedido de los países de la Región. Los países de América pueden perfectamente, en este campo, servir de ejemplo para el resto del mundo.

Quiero aprovechar esta oportunidad en que conmemoramos los 25 años del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, y hablo de los laboratorios de diagnóstico del Continente y de su perfecta estandarización y alta competencia, para prestar un muy breve homenaje a un científico alemán que fue el inspirador y principal persona responsable de estos éxitos. Me refiero al Dr. Karl Federer, a quien debemos todos y muy especialmente los países sudamericanos, uno de los progresos más trascendentales en el control de la Fiebre Aftosa en América. A nuestro entender, el Dr. Federer realizó una tarea que debería servir de ejemplo a todos cuantos nos dedicamos al combate de esta y otras enfermedades, por su visión realista, su pensamiento positivo, su perseverancia, dedicación y humildad y su competencia profesional. Lamentamos profundamente que el Dr. Federer, por motivos de salud, no pueda estar hoy entre nosotros.

Otro campo en que se vienen verificando progresos considerables en los países americanos, es el de los sistemas de información, imprescindibles para una buena planificación y ejecución de los programas de lucha contra la fiebre aftosa. Con la

asesoría del Centro, varios países vienen organizando sus sistemas de vigilancia epidemiológica, teniendo en cuenta los mismos principios básicos y por lo tanto creando condiciones favorables para la vigilancia epidemiológica continental y para las áreas fronterizas en especial.

La coordinación internacional, además de los convenios bilaterales, tuvo su progreso más evidente con la creación en 1973 de la Comisión Sudamericana para la Lucha Contra la Fiebre Aftosa. Los Directores de Sanidad Animal y los Coordinadores de los programas tienen, en el Forum de esta Comisión, la oportunidad de discutir, analizar y procurar soluciones conjuntas para los problemas de cada país, obteniéndose así una complementación continental de los programas nacionales de lucha contra la fiebre aftosa. A través de su Comité de Investigación, tratan los países de coordinar y racionalizar sus proyectos de investigación aplicada.

Con la próxima apertura de la Carretera Panamericana a través del Tapón del Darién y del Chocó, se ampliarán los riesgos de la introducción del virus a las áreas indemnes. Este hecho viene a dramatizar la necesidad de una colaboración y coordinación cada vez más estrecha entre todos los países del Hemisferio. A nuestro entender, ha llegado el momento oportuno para que los países transformen la Comisión Sudamericana en una Comisión Americana Contra la Fiebre Aftosa. El Centro podría continuar actuando como Secretaría Ex Oficio.

Además de los grandes progresos técnico científicos observados en los últimos años, incluyendo la introducción de nuevas y sofisticadas técnicas en el diagnóstico, producción e inactivación de antígenos, el mejor conocimiento de la patología y epidemiología de la enfermedad, el desarrollo de sistemas eficaces de información, etc., queremos hacer una mención especial a la capacitación de los recursos humanos necesarios para la conducción de las varias actividades de los programas. Los países vienen haciendo un singular esfuerzo para planificar y racionalizar la preparación de sus técnicos y, sin lugar a dudas, existe una relación perfecta entre los éxitos obtenidos y la competencia y experiencia profesional de los técnicos responsables. Seguramente los progresos serán más rápidos cuando las Facultades de Veterinaria de nuestros países adapten su curricula a la realidad de los programas na-

cionales de desarrollo ganadero. Nos estamos refiriendo a la necesidad apremiante de iniciar o complementar disciplinas que incluyan, entre otras, los campos de estadística, epidemiología, economía pecuaria, planificación e inmunología. En pocas palabras, entendemos que, en la actualidad, se necesitan más veterinarios con una formación en medicina preventiva que en medicina curativa.

No se puede hablar de los progresos en los programas de control o prevención de la Fiebre Aftosa en América sin hacer referencia al apoyo que el Banco Interamericano de Desarrollo brinda a los países a través de la concesión de créditos. La política del BID abrió toda una nueva perspectiva a los programas de salud animal en nuestro Hemisferio, haciendo posible un programa de proporciones verdaderamente continentales.

Quiero terminar haciendo mención al Programa de Control de la Fiebre Aftosa de Chile. El último caso de fiebre aftosa observado en este país ocurrió cerca de Santiago en septiembre de 1974, o sea hace cerca de dos años. Las deducciones que puedan hacerse de este hecho son obvias, y, por lo tanto, no haremos consideraciones en ese sentido. Es evidente que cuando se aplican correctamente en los programas los conocimientos técnico científicos de que se dispone en nuestros países, se obtienen resultados positivos.

No queremos dejar la falsa ilusión de que se podrán repetir fácilmente los éxitos del programa de Chile, ya que los problemas son distintos para cada país y la situación epidemiológica de la fiebre aftosa cambia, algunas veces, de un área a otra de un mismo país. Queremos, sin embargo, dejar claro que se dispone en las Américas de los conocimientos y experiencia para llevar a cabo con resultados satisfactorios los programas de control de la fiebre aftosa.

Deberá haber una racionalización de los esfuerzos de los países en cuanto a las necesidades de nuevas investigaciones, al establecimiento de las infraestructuras necesarias dentro de los respectivos Ministerios y a la preparación de los recursos humanos. Del equilibrio de estos tres factores surgirán los caminos que aporten resultados verdaderamente positivos para el desarrollo socioeconómico de los países de las Américas y se logrará una importante contribución para la solución de la desnutrición en nuestros pueblos.

"THE LONG SHADOW OF PASTEUR"

*Dr. Hilary Koprowski**

Dr. Acha, Dr. Williams, Dr. Casas, Senhores Diretores de Centro, meus amigos do Centro, meus amigos do Brasil. A última vez em que proferi um discurso, quis comunicar-me em português e em Madri, no ano de 1962. Na realidade, o fiz em "portunhol" e, obviamente, nenhum dos presentes, cuja língua materna era o espanhol, me compreendeu, sendo que eu também não entendi o que me perguntaram. Hoje, repito a tentativa de exprimir-me em português, por ser o idioma do povo brasileiro, para mim o mais simpático do mundo. Acorrem-me duas passagens semelhantes vividas por um par de celebridades pretendendo expressar-se em língua estrangeira. Certa feita, o grande Chagas, indo ao Chile para discorrer sobre a doença que tem o seu nome, decidiu-se a fazê-lo em castelhano. Após a palestra, o presidente da Academia de Ciências, que convidara o orador, disse-lhe: "Dr. Chagas, o senhor tem um português tão claro que podemos compreender todas as suas palavras". A outra teve por protagonista o eminente físico húngaro Szillard. Szillard foi um gênio. Aos 22 anos, concluídos seus estudos na Universidade de Heidelberg, recebeu de Sir Lawrence Bragg, presidente da Sociedade Real de Radiologia da Grã Bretanha, convite para uma conferência a ilustres radiobiologistas ingleses. Szillard julgava dominar perfeitamente o idioma de seus anfitriões. Ao término de sua exposição, Sir Lawrence Bragg interpelou-o: "Mas, em que língua nos falou?" A que Szillard respondeu: "Em húngaro, Sir Lawrence, que o senhor conhece". Sir Lawrence, porém, insistiu: "Bem, se foi em húngaro, por que empregou tantas palavras inglesas?"

Defronto-me, de início, com um problema linguístico, o do título desta apresentação: "The long shadow of Pasteur", visto comportar uma expressão idiomática. "To cast a long shadow" não é

traduzível por "longa ou larga sombra de Pasteur", e nem por "sombra projetada sobre as pesquisas da raiva". A tradução mais fiel ao sentido a que visei talvez fosse: "Luzes e entraves do legado de Pasteur", ou ainda, esclarecendo, "A projeção do passado inibindo as pesquisas". E o tema em questão é precisamente a raiva e as pesquisas pertinentes. A palavra sombra persiste, pois um dos melhores livros escritos sobre Pasteur é "A sombra de Pasteur". Seu autor, Adrião Loir, sobrinho da senhora Pasteur, passou a trabalhar no laboratório de seu tio, por afinidade, quando o grande químico ficou meio paralisado em consequência de acidente cerebral. É Loir quem nos fornece dados muito interessantes sobre o desenvolvimento da vacina da raiva, e mais particularmente sobre as primeiras pessoas inoculadas com a vacina Pasteur.

Todos os senhores se recordam do famoso primeiro vacinado, Joseph Meister, da Alsácia. Mordido por cão raivoso, a 4 de julho de 1885, ministraram-lhe dois dias depois a vacina Pasteur. Não menos conhecido foi o segundo caso, por ter Pasteur ficado convicto de que salvara a vida do garoto seriamente ferido por cão raivoso e que, a seu ver, teria sido vítima fatal da infecção. O terceiro registro de pessoa a receber a vacina Pasteur figura na citada obra de Adrião Loir. A um jovem, filho de casal parisiense, mordido por cão raivoso, Pasteur aplicou sua vacina. O rapazinho morreu de raiva. O médico da família aconselhou ao pai a mover processo contra Pasteur, acusando-o de não ter logrado a cura ou mesmo de ter transmitido a raiva pelo vírus vivo da vacina. O pai já pensava em ação contra Pasteur quando a Academia de Medicina da França, que jamais demonstrava boa aceitação a Pasteur pelo fato de ser químico, como todos sabem, optou por sua defesa, cientificando o pai da vítima. A idéia de processo foi então abandonada.

* The Wistar Institute, 36th and Spruce Streets, Philadelphia, Pennsylvania 19104, EUA.

O aspecto mais curioso desse episódio é que o médico a sugerir a ação judicial era George Clemenceau. É até de se lamentar de que o assunto não tenha ido a tribunal, fazendo-nos perder o confronto do grande Pasteur com o jovem Clemenceau, futuro 1º Ministro da França, durante a Guerra 14-18. A seguir temos o ruidoso acontecimento dos camponeses russos mordidos por lobo raivoso e enviados a Pasteur pelo Tzar da Rússia. Inoculando a vacina, Pasteur ficou certo de ter salvo muitos deles. A verdade, entretanto, é que alguns morreram antes desse encontro, não havendo prova estatística quanto ao tratamento dos demais pela "vacina Pasteur". Durante os anos seguintes, ano após ano, o mundo inteiro ia administrando a vacina Pasteur clássica ou as numerosas modificações, até que Balthazar e Bahmanyar, do Instituto Pasteur no Irã, procederam a levantamento estatístico local relativo a essa vacinação. Ficou registrada a mortalidade de pessoas que, mordidas por cães ou lobos raivosos, tinham sido heroicamente submetidas ao tratamento Pasteur de 21 injeções diárias da dita vacina. Constataram a mortalidade de 40% dos inoculados com a vacina Pasteur (mo-

dificação Fermi). E é, então, o momento de indagarmos: qual a mortalidade causada pela raiva em pessoas mordidas por animais raivosos e não tratadas? A 21 ou 22 de novembro de 1952, um lobo raivoso mordeu 32 campônios numa aldeia a este do Irã. Consultado um médico, o alemão L. Gremlitz, a prescrição foi de penicilina e não de vacina anti-rábica. Incrível é que esse profissional, conhecedor da penicilina em 1952, tivesse ignorado o tratamento Pasteur! Quando 22-24 dias depois, evidenciaram-se os sintomas da raiva, esse médico mandou os infectados, de ônibus, ao Instituto Pasteur do Teherã para o devido atendimento. Sublinhamos que alguns dos que aí receberam o tratamento Pasteur já apresentavam sintomas de raiva. O capítulo trágico exigiu a formulação obrigatória da pergunta: quantas pessoas infectadas morrerão do mal se não tratadas? E pelos dados obtidos (Tabela 1), verifica-se que em mordidas na cabeça a mortalidade é de 50%; nas mãos ou nas pernas de 37%, sendo a média 47%. Se temos no mesmo país 47% de mortalidade de pessoas não tratadas e 40% das que receberam tratamento, é válido duvidar-se da eficiência do tratamento.

TABELA 1. Taxa de mortalidade de pessoas mordidas por um lobo hidrófobo, no Irã, e não tratadas*

Local da mordida	Nº de Pessoas mordidas	Número de mortes	Mortalidade
Face e Pescoço	24	12	50%
Extremidades	8	3	37,5%
Total	32	15	47%

* after Gremlitz, L. *Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol.*, 4: 382, 1953.

É então que vamos chegando à segunda etapa da história do tratamento da raiva. Emprego o termo tratamento, que não é exato. Não se trata de terapia em pessoa doente. Emprego-o, de fato, como proteção providenciada imediatamente após a mordida. Essa segunda etapa é a administração do soro anti-rábico. Administrar a pessoas mordidas

os anticorpos contra a raiva já esteve em prática. Marie, um dos conhecidos pasteurianos, aplicava primeiramente o soro. Sob pressão do Instituto Pasteur de Paris e de outros pasteurianos o uso do soro foi desprezado, sendo apenas inoculada a vacina. Dr. Habel e eu, há vinte anos, principiamos a estudar o soro anti-rábico e a possibilidade de sua

utilização conjunta com as vacinas anti-rábicas visando a salvar mais pessoas do que as submetidas somente à vacinação. Dos trabalhos em laboratório, resultou finalmente uma experiência de campo, no Irã, em 1953, um ano após o episódio "Gremlitza". Um lobo raivoso, durante certa noite, mordeu 29 pessoas. O vírus da raiva foi isolado em título alto no cérebro e em glândula salivar desse animal. Balthazar, com Bahmanyar, aplicou pela primeira vez a pessoas atingidas o soro anti-rábico juntamente com vacina (21 injeções). Os resultados figuram na Tabela 2. A mortalidade das que receberam vacina foi de 3 para 5 nas pessoas feridas na cabeça, e nula nas mordidas em outras partes do corpo. No global, a mortalidade das que receberam soro e vacina foi de 1 para 13. Estatisticamente, todavia, esses dados circunstanciais não são relevantes, por só haver controle das pessoas

que, infectadas por cão ou lobo raivoso, foram tratadas, faltando dados sobre injuriadas não submetidas a tratamento. Só depois dessa experiência é que a Organização Mundial da Saúde convocou o Comitê de Peritos, cuja recomendação foi a do uso do soro anti-rábico em todos os casos de mordidas graves. A administração do soro, entretanto, acarreta riscos. Até pouco tempo atrás era produzido em cavalos, desencadeando as complicações da doença de soro. Mas, como vacinas tipo Pasteur e a obtida em embrião de pato (usada nos Estados Unidos) não são muito antigênicas, o emprego de soro e vacina tipo Pasteur ou vacina de embrião de pato não estimulou imunidade suficiente à proteção de todas as pessoas mordidas por animais raivosos. Era, portanto, o momento de se cogitar em modificação da vacina.

TABELA 2. Resultado do tratamento anti-rábico de pessoas mordidas por um lobo hidrófobo no Irã*

EPISÓDIO N° 1							
Horas entre o acontecimento e o tratamento	Local das mordidas	Número de pessoas mordidas	Tratamento			Taxa de mortalidade	
			Soro N° Inj.	Vacina			
				Tipo	N° Inj.		
30	Cabeça	5	2	Phenol	21	0/5	
		7	1	"	21	1/7	
		5	0	"	21	3/5	
	Meninges	1	6	Phenol	21	0/1	
		Extremidades do tronco	4	1	Phenol	21	0/4
			7	0	"	21	0/7

* after Balthazar *et al.*, *Bull. Wild Hlth Org.* 13: 747, 1955.

Os trabalhos para desenvolvimento e produção de uma nova vacina foram iniciados no Instituto Wistar por Dr. Fernandes, aqui presente, e por seu colega Dr. Wiktor, em 1959/60 com a adaptação do vírus rábico à cultura de tecidos. Adaptaram o vírus a duas espécies de cultura de tecidos, uma cultura de hamster e outra humana. Como o vírus da raiva dá título muito alto após adaptação à cultura de tecidos, é possível inativá-lo, obtendo-se uma vacina de alto poder antigênico em compara-

ção com às do tipo Pasteur ou às de embrião de pato. A tabela 3 mostra as primeiras experiências de vacina com alto título antigênico em macacos rhesus inoculados com vírus de rua. Nos macacos vacinados após a inoculação do vírus de rua registrou-se a mortalidade de 1 para 8. Os mesmos resultados conseguiram-se com o soro homólogo do macaco juntamente com a vacina. A mortalidade elevou-se com o uso do soro heterólogo, o qual interfere no desenvolvimento da imunidade ativa

produzida pela vacina. Aqui, pela primeira vez, posso, então, lhes apontar que a vacina contra a raiva preparada em cultura de tecido e inativada pela betapropiolactona ou por raios ultra-violeta protege muito bem os animais infectados com alta dose de vírus de rua.

TABELA 3. Resultados da experiência de aplicação de soro anti-rábico e vacina em macacos *Rhesus***

Tratamento	Mortalidade	
	Dias	Taxa (%)
Controle	17	6/7 (86%)
	18	
	16	
	22	
	14	
Somente vacina no 1º dia (BHK-FCC)*	18	1/8 (12%)
	12	
	19	
	12	
	28	
Vacina mais soro homólogo no 1º dia	17	1/8 (12%)
	10	
	69	
	19	
	12	
Somente soro homólogo no 1º dia	28	5/8 (63%)
	17	
	11	
	17	
	20	
Vacina mais soro heterólogo no 1º dia	21	1/8 (12%)
	17	
	20	
	21	
	40	
Soro heterólogo no 1º dia e vacina no 8º dia	23	3/8 (37%)
	10	
	21	
	58	
	28	
Somente soro heterólogo no 1º dia	12	7/8 (88%)
	21	
	58	
	28	
	12	

* Valor Antigênico (VA) = 49,0.

** after R. K. Sykes, *et al.*, *Bull. Wild Hlth Org.* 45: 1-11, 1971.

A tabela 4 indica os anticorpos neutralizantes observados em macacos protegidos e também em não protegidos. Verifica-se que o soro heterólogo inibe a imunização ativa por vacina rábica, sendo o uso exclusivo de vacina o suficiente para estabelecer proteção. Em trabalho realizado de parceria com o Departamento de Saúde Pública do Estado de Michigan, estudamos a proteção de macacos após infecção por vírus de rua, com vacina preparada nas células diploides humanas, por não poderem ser utilizadas no homem as células de hamster. A tabela 5 evidencia a proteção completa dada pela vacina Wistar, preparada em células diploides humanas, em confronto com as obtidas em células de hamster no Estado de Michigan. Para mostrar o alto nível de anticorpos neutralizantes contra a raiva no sangue de pessoas submetidas à vacina Wistar, a vacina preparada em células diploides humanas inativada pela betapropiolactona foi comparada a uma vacina Semple, vacina clássica pasteuriana, modificada.

Os resultados deste estudo, como foi publicado por Plotkin e colaboradores, provam a superioridade da vacina produzida em células diploides humanas. No ano passado, no Irã, começaram as grandes experiências realizadas por Dr. Bahmanyar, que empregou a vacina fornecida pelo Instituto Mérieux, de Lyon.

Com se patenteia na Tabela 6, em duas localidades lobos morderam 9 pessoas, e 36 outras, em seis localidades, foram igualmente feridas por cães. Todos os animais foram diagnosticados como raivosos pela constatação da presença do vírus da raiva em seus cérebros, e em 4 dos casos pelo alto título do vírus em glândulas salivar. Todos desse grupo de 45 pessoas receberam uma aplicação de soro anti-rábico e 5 da nova vacina Wistar, preparada em células diploides humanas. Nenhuma das 45 morreu de raiva, tendo todas apresentado em seu soro resposta de altos títulos neutralizantes contra a raiva. É digna de nota a observação quanto ao tratamento ter sido iniciado, em alguns casos, uns dias após a mordida, como por exemplo no grupo E (Tabela 7), 3-4 dias subsequentes. De um modo geral, sabemos que se o tratamento for ministrado a pessoa mordida por animal raivoso, tendo início após mais de 72 horas, pode ser inoperante, e ocorrer a morte.

TABELA 4. Resultados da experiência de aplicação de soro anti-rábico e de vacina em macacos Rhesus. SN Anticorpos Neutralizantes**

Tratamento	Quantidades de soro		Nível de anticorpos (Dias)				Mortalidade		
	Recomendadas (I. U.)	Reais (I. U.)	3	8	Morte	31	56	Dias	Taxa %
Somente vacina no dia 1 (BHK-FCC)*			<2	1750		1400	1400		
			<2	350		1400	1150		
			<2	95		480	350		
			<2	350		1400	800		
			<2	280		1400	1150		
			<2	350				12	1/8
			<2	350		1400	1150		(12%)
Vacina mais soro homólogo no dia 1	72	88	5	15		95	45		
	92	103	18	95	280			10	
	108	103	15	95		70	70		1/8
	84	88	18	230		230	95		(12%)
	88	88	11	33		56	70		
	80	88	15	95		95	160		
	80	88	33	95		350	230		
Soro heterólogo no dia 1 e vacina no dia 8	72	69	5	70		350	480		
	80	88	30	9		7	<2	69	
	112	123	18	5		2	3		
	84	88	13	9				19	5/8
	88	88	16	18				12	(63%)
	84	88	22	7	<5			28	
	96	103	26	18		11	3		
Soro homólogo somente, no dia 1	84	88	12	11		3	<2		
	84	88	12	7				17	
	88	119	26	18		800	625		
	104	139	32	15		1150	800		3/8
	80	119	31	11				17	(37%)
	93	139	33	9	800			20	
	88	119	44	15		800	280		
Soro homólogo somente, no dia 1	124	166	13	9		95	70		
	84	119	19	9	70			21	
	88	119	30	7		1150	1150		

* Valor Antigênico (VA) = 49,0.

** after R. K. Sykes, et al., Bull. Wild Hlth Org. 45: 1-11, 1971.

TABELA 5. Resultados da experiência com vírus da raiva em macacos *Rhesus* inoculados com vacinas rábicas originárias de cultura de tecidos***

Vacina (concentração)*	Nº de doses	Valor antigênico**	Nº mortos/Nº testados (%)	Mortes no dia
Nome	7/12 (58)	16, 19, 19, 21, 23, 29, 48
HDC-W	1	29,00	0/11 (0)	. . .
HDC-M	3	2,95	4/12 (33)	13, 13, 15, 48
PHK (40-fold)	1	3,40	3/8 (38)	9, 12, 16
PHK (10-fold)	3	1,60	5/12 (42)	13, 15, 16, 16, 17

NOTA:

Os macacos foram testados com New York City-Georgia vírus de rua ($10^{5.0}$ camundongo intracerebral DL_{50} em 0,6 ml) injetado no músculo dorso-cervical sob anestesia leve.

* Origens das vacinas são as seguintes: HDC-W = cultura em células diploides humanas (Wistar); HDC-M = cultura em células diploides humanas (Mérieux); PHK = cultura em célula renal primária "hamster".

** Valores antigênicos foram determinados por teste de potência do National Institute of Health.

*** after T. J. Wiktor, *et al.*, *J. infect. Dis.* 133: A260-A265, 1976.

TABELA 6. Animais mordedores**

Espécie	Vila	Data do ataque	Nº de pessoas	Confirmação de Raiva	
				IF-Cérebro*	Títulos de glândulas salivares \neq
Cão	Kharileh	09 de junho, 1975	7	+	NA ⁺
Cão	Seylab	19 de julho, 1975	1	+	NA
Cão	Cheverin	12 de setembro, 1975	11	+	NA
Lobo	Aghbulagh	20 de outubro, 1975	7	+	5,6
Cão	Baderlou	26 de outubro, 1975	1	+	NA
	Oghul Beyk	26 de outubro, 1976	1		
	Qara-Boulagh	27 de outubro, 1975	2		
Cão	Alishtar	31 de outubro, 1975	6	+	5,0
Lobo	Hossein-Abad	27 de novembro, 1975	1	+	5,1
	Bagher-Abad	27 de novembro, 1975	1		
Cão	Darrehchin	19 de janeiro, 1976	4	+	4,1
	Chakmikush				
	Bouryabaf	20 de janeiro, 1976	3		

* Presença de antígenos rábicos nos tecidos cerebrais demonstrada por imunofluorescência direta (IF).

\neq Títulos de vírus rábicos das glândulas salivares, camundongo $DL_{50}/0,03$ ml (log 10).

+NA = Não disponível.

** after M. Bahmanyar, *et al.*, *J. Am. med. Ass.* 236 (24): 2752, 1976.

TABELA 7. Efeito da combinação de antisoro e vacina de células diploides humanas no tratamento de pessoas expostas a infecções rábicas***

Grupo por animal mordedor	Indivíduos expostos														
	Nº	Sexo	Idade	Demora* antes do tratamento	Ferimentos					Títulos anticorpos**					
					Tipo	Local atingido	Roupa	Nº de ferimentos inflig.	0	3	7	14	30	90	100
D Lobo	1	M	19	32 h	Profundo	Joelho	N	2	0	0,3	0,7	0,0	6,5	8,3	30,5
	2	F	35	"	Punctura profunda lacerada	Dedos e braços	N	14	0	0,4	1,3	0,7	5,1	11,0	94,0
	3	M	55	"	Lacerado	Face, cabeça e mãos	N	20	0	0,3	1,0	1,3	11,4	11,4	76,0
	4	M	20	"	Profundo	Perna e joelho	N	8	0	0,6	0,6	1,3	16,8	30,0	554,0
	5	M	45	"	Profundo e punctura	Dedos, pés e tornozelo	N	7	0	0,4	0,7	0,7	7,6	9,0	153,0
	6	M	7	"	Profundo e lacerado	Cabeça, pescoço, face e orelha	N	25 [†]	0	0,9	0,6	0,7	40,0	30,0	130,0
	7	M	40	"	Profundo e lacerado	Pulso e dedos	N	7	0	0,3	0,6	0,6	6,7	25,5	—
E Cão	1	M	42	84 h	Punctura profunda	Mão, pernas e pé	N	4	0	1,4	0,6	11,2	387,0	6,9	—
	2 [‡]	M	45	76 h	—	sup. mucosa contaminação	—	0	0	0	0,2	3,6	38,5	7,0	184,0
	3	F	45	"	Profundo	Pulso, tornozelo	N	3	0	0,4	0,3	—	98,0	31,0	769,0
	4	M	50	60 h	Profundo	Perna e pé	N	2	0	0,4	0,6	9,6	24,0	23,0	—

* h = hora.

** Títulos anticorpos determinados pelo teste de neutralização de vírus em camundongos com idade de 4 a 6 semanas (ver texto) e expressos em termos de UI anticorpos neutralizantes em 1 ml de plasma.

§ N. nu. A referência é a ferimentos infligidos diretamente sobre a pele descoberta.

‡ Sem aplicação de soro.

*** Fragmento da tabela 2, M. Bahmanyar, et al., Successful protection of humans exposed to rabies infection. *J. Am. med. Ass.* 236 (24): 2753, 1976.

Caberia, novamente, a pergunta: quantas das 45 teriam morrido se não vacinadas, e, baseando-me na experiência de Gremlitza (Tabela 1), creio que não menos de 35% teria perecido. Assim, pela primeira vez no mundo, foi possível salvar 45 pessoas mordidas por cães e lobos raivosos pelo emprego de vacina de alto poder antigênico combinada com soro. Estamos, então, na última etapa da história de vacinação contra a raiva em seres huma-

nos. Com eficiente vacinação de cães e outros animais domésticos, com a eliminação dos focos de raiva em animais selvagens e, agora, finalmente, pela vacinação do homem com vacina eficaz, é lícito admitirmos a possibilidade de erradicação da raiva humana. Cabe mesmo a esperança de que no curso dos próximos 10 anos não mais se registre um só caso de raiva.

AGRADECIMENTOS

O autor expressa os seus agradecimentos à Organização Mundial da Saúde, à The Journal of Infectious Diseases, ao Journal of the American Medical Association e à Editorial Eco, S.A. de Barcelona, pelas suas respectivas autorizações para a reprodução das tabelas.

À Sra. Odila Dudus, da Fundação Anchieta de São Paulo, o seu especial reconhecimento pela correção da versão em português.

. . .

IMMUNOBIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE COMPLEMENT SYSTEM

*Dr. Otto Bier**

INTRODUCTION

Complement is a multimolecular, self-assembling system which acts as an important mediator in a variety of immunopathological processes (1-6).

Early immunologists showed that the destruction of certain microorganisms like *Vibrio cholerae* required specific antibody and a non-specific thermostable factor present in normal serum which was called initially alexin (to keep the denomination used by Buchner for the substance involved in the bactericidal activity of normal serum) and for which Ehrlich and Morgenroth proposed the word complement, now abbreviated as C.

Up to 1926, only 4 components were recognized in the complement system and almost nothing was known concerning its immunobiological functions, besides specific hemolysis and bacteriolysis. Today, 11 proteins are known to integrate the system and the spectrum of C activities has been considerably enlarged to include such effects as phagocytosis enhancement, chemotaxis for PMN-leukocytes and monocytes, increase in vascular permeability, contraction of smooth muscle, involvement in blood coagulation, generation of kinins, etc. It is the purpose of this paper to briefly review the present knowledge of the composition of this extremely interesting biological system, as well as its mode of activation and its participation as a mediator in some important immunobiological phenomena.

THE PROTEINS OF THE COMPLEMENT SYSTEM AND ITS REACTION SEQUENCE

It is presently accepted that the complement system comprises 11 protein components desig-

nated by C1q, C1r, C1s, C2, C3 and so on up to C9, the number of the component indicating the sequence in which they act, with the exception of C4, which acts after C1 and before C2.

These eleven proteins are subunits of three macromolecular assemblies: (i) the C1q,r,s macromolecule which represents the recognition and alarm system; (ii) the C4b,2a,3b enzyme, known as C5 convertase, responsible for the assembly of the membrane attack complex; and (iii) the cytolytic attack element itself which comprises complement proteins C5b to C9.

Activation of the recognition and alarm element

The recognition component of the complement system is C1q, a collagen-like glycoprotein of 400,000 daltons¹ which combines with determinants of the Fc region of IgM and of certain subclasses of IgG antibody, leading to the activation of C1s to the enzymatic state C1s, whose natural substrates are C4 and C2.

Assembly of the membrane attack element

The assembly of this element is initiated when C1s cleaves C4 into C4a (8,000 m.w.) and C4b (198,000 m.w.), as well as C2 into C2a (80,000 m.w.) and C2b (37,000 m.w.). In the course of immune lysis, only a small proportion of C4b combine with receptors (S') on the erythrocyte surface. Most of it remains in the fluid phase and becomes inactive, because of the short half-life of the binding site of the fragment.

¹ The molecular weights given throughout this text refer to human C.

* Director Instituto Butantan, Caixa Postal 65, São Paulo, SP, Brazil.

Bound C4b provides the receptor for C2a and a new enzyme is formed, C4b,2a or C3 convertase, which cleaves C3 into C3a (8,900 daltons) and C3b (ca. 170,000 daltons), the latter being able to fix onto numerous receptors (S'') of the cell surface. However, only those C3b fragments that are bound in the proper orientation, adjacent to the C4b,2a enzyme, are able to participate in the lytic process, by forming another enzyme — the C5 convertase, a trimolecular complex (C4b,2a,3b), which cleaves C5 into C5a (16,500 daltons) and C5b (ca. 165,000 daltons). Bound C5b decays rapidly to an inactive state, unless stabilized by combining with C6.

The cytolytic element

The C5b,6 complex reacts with C7 to form another trimolecular complex, C5b,6,7 which is able to bind to erythrocytes even in the absence of antibody (Reactive lysis; cf. 7,8). The half-life of this complex in the fluid phase is, however, very short (30 sec. at 37°). Therefore, only a small proportion of nascent C5b,6,7 becomes embedded in the phospholipid bilayer of the cell membrane in a stable form and is able to react with C8 and C9 to provide the final "needle", a decamolecular complex — C5b,C6,C7,C8,(C9)⁶, of about 1,000,000 daltons m.w. (9), which pierces the membrane, generating "transport pores" or channels through which salt, water and other small molecules can readily flow, but not macromolecules such as proteins and nucleic acids. The biomembrane acquires then the characteristics of a semipermeable membrane, and as a consequence of a Donnan effect, is explosively ruptured liberating the hemoglobin content of the red cell.

Two remarks may be appropriate before we come to the next item of this presentation and go into the discussion of some important biological activities of the complement system, which, by the way, do not involve the entire sequence C1 to C9, as described above and diagrammatically represented in table 1 and figure 1.

1. Indirect, as well as direct evidences suggest that complement cytolysis is a "one-hit" process, a single hole in the membrane being sufficient for

lysis (10), cf. figures 2 and 3.

2. During the sequential action of the C components on the cell membrane, i.e., in the so-called "complement cascade", two important amplification effects occur: one single C1s can generate a series of sites carrying C4b,2a and, in turn, each C4b,2a,3b can generate a cluster of C5b-9 lytic sites (S''').

ACTIVATION OF COMPLEMENT BY THE ALTERNATIVE PATHWAY

An alternative pathway which activates the complement system bypassing C1, C4 and C2, was re-vised in 1968 in studies of the reaction of endotoxic lipopolysaccharide (LPS) with normal guinea pig serum. It was then shown that, like in the inactivation of C3 by cobra venom (*Naja naja*) and by zimosan (a mannanpeptide of the yeast cell wall), studied more than 30 years ago, an unusual C-fixing behavior was exhibited, in that C3-C9 were destroyed, while C1, C4, and C2 were not significantly affected.

Like properdin (P), in the classical work of Pillemer (1954), LPS does not react directly with C3, but through an intermediate, LPS-X, which is practically free of C4 and C2, but reacts exactly as the C3 convertase C4b,2a (11).

In the case of cobra venom, a purified factor, CVF, was isolated (12) which, according to recent work, may well correspond to C3b (13). This factor, a glycoprotein of 144,000 m.w., reacts with a thermolabile beta-pseudoglobulin of 80,000 daltons called C3 Proactivator (C3PA), in the presence of the corresponding enzyme C3PAse (20,000 daltons) and of C3, to build up an enzyme which, like C4b,2a converts C3 into C3a + C3b (cf. table 2 and figure 4).

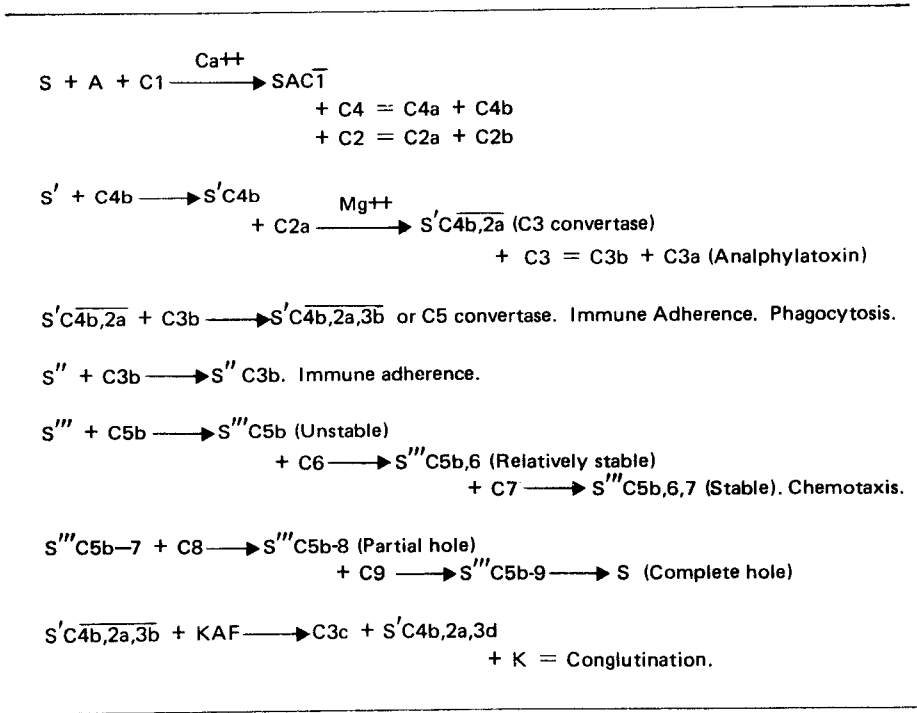
Pillemer's original interpretation has been re-vised in the light of these findings and serum factors A and B of the properdin system were respectively identified to C3 and to C3PA. In the assembly of the alternative convertase C3b,Bb, B is the counterpart of C2 in the classical C3 convertase (cf. ref. 2).

The alternative pathway is supposed to be of relevant importance in the pre-antibody phase of

resistance to bacterial infection, as exemplified by studies on the phagocytosis of encapsulated pneumococci in the absence of anticapsular antibody, by way of the heat labile opsonin (HLO) system of the pneumococcus. The activator agent seems to be a guinea pig alpha-2 immunoglobulin which combines with the microorganism. Then, C3PA(B) is taken up, C3 is cleaved and C3b is incorporated to the complex that becomes opsonized (14,15). We shall return to this subject when discussing the

role of C in phagocytosis. Before closing this section it may be pertinent to indicate a number of tools which enable us to differentiate the alternative from the classical C4,2 pathway: (i) the alternative pathway is not inhibited by anti-C2; (ii) it takes place in the presence of EGTA (ethylene-glycol tetracetate), which chelates Ca⁺⁺, but not Mg⁺⁺ (EDTA will prevent both pathways); it occurs with the sera of C4 deficient guinea pigs.

TABLE 1. The "complement cascade" and some immunobiological properties of fragments and intermediate complexes



S are Forssman sites.
 S' are C4b sites or closely adjacent C3b sites.
 S'' are sites for C3b distant from S'.
 S''' are C5b sites.

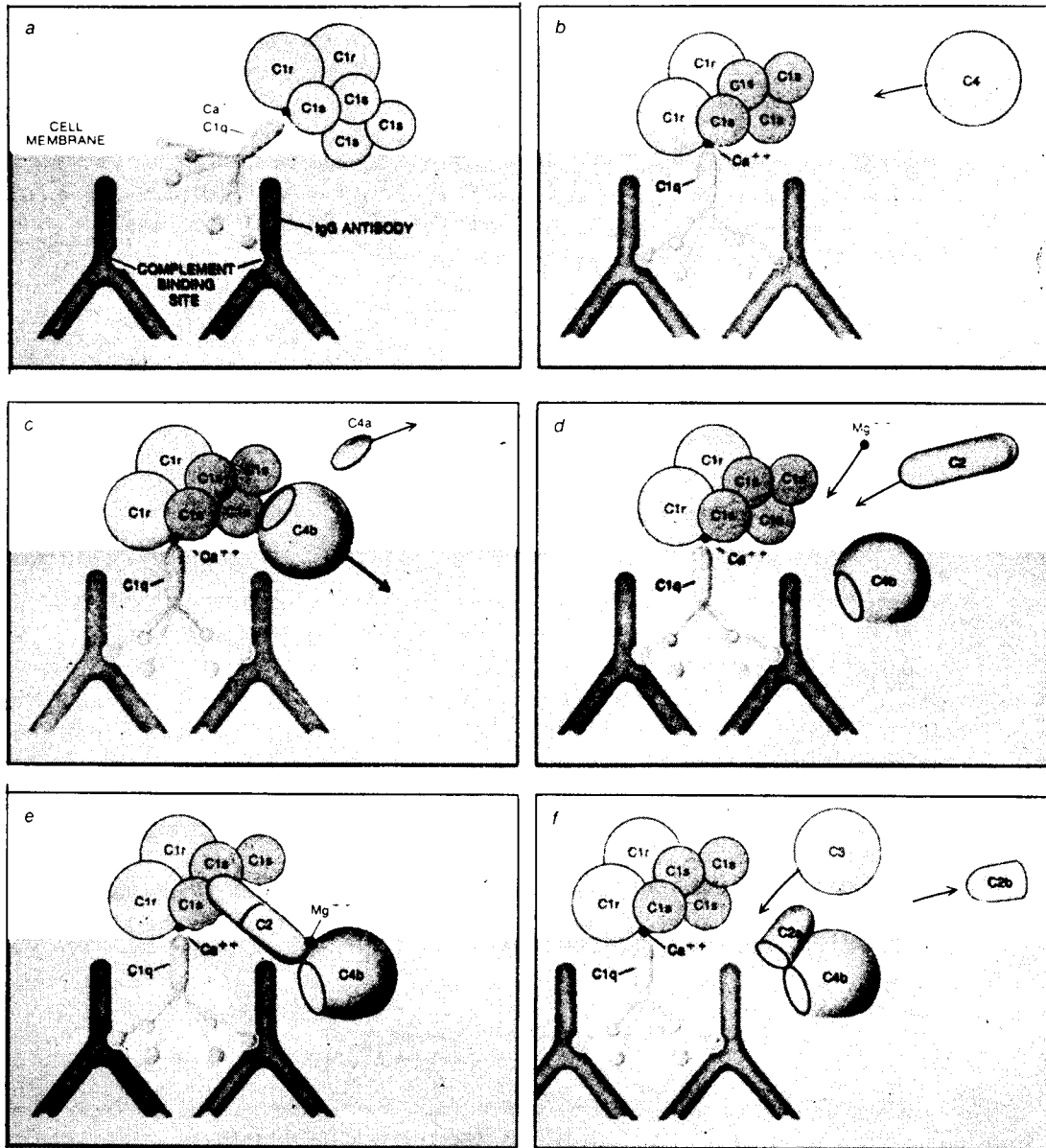
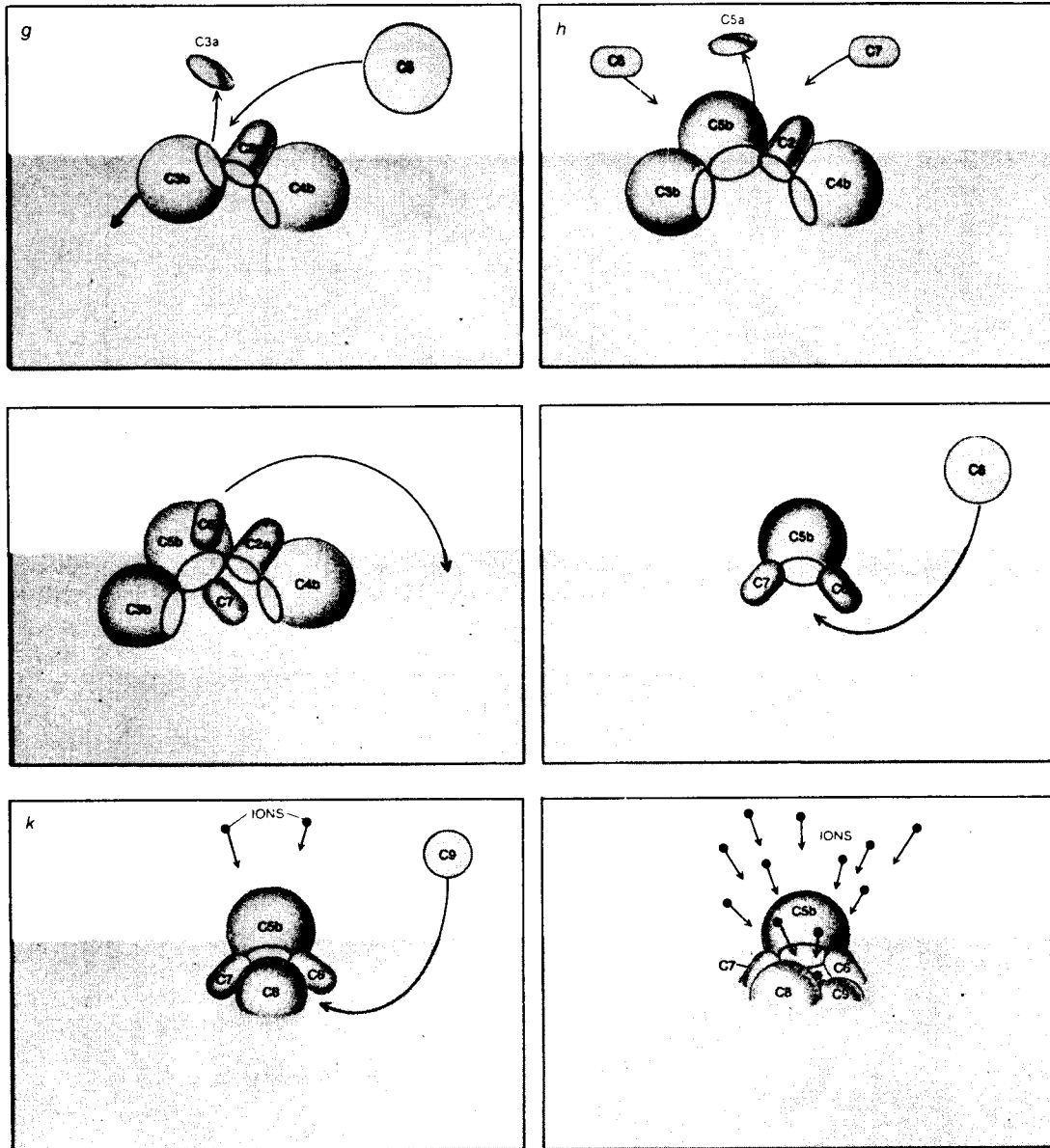


FIGURE 1. CLASSICAL WAY OF ACTIVATION OF COMPLEMENT IN IMMUNOHEMOLYSIS (repr. from Mayer, M.M., ref. 1). Two molecules of IgG bound to contiguous Forssman sites of the red cell membrane (a) provide in their Fc regions the combining sites for C1q(b), which is then activated to C1s, a proesterase able to cleave C4 and C2(c,d). C4b fixed to nearby sites provides the receptor for C2a and an enzyme is formed,



C4b,2a (C3 convertase) which is able to split C3 into C3a + C3b(e,f,g), the latter being incorporated to the complex to build up C4b,2a,3b (C5 convertase), an enzyme which splits C5 into C5a + C5b (h). The reaction proceeds by stabilization of bound C5b by the successive binding of C6 and C7 (i,j). Finally, 1 molecule of C8 and 6 of C9 (only 1 is shown in the figure) are incorporated to form the cytolytic attack element (k,l).

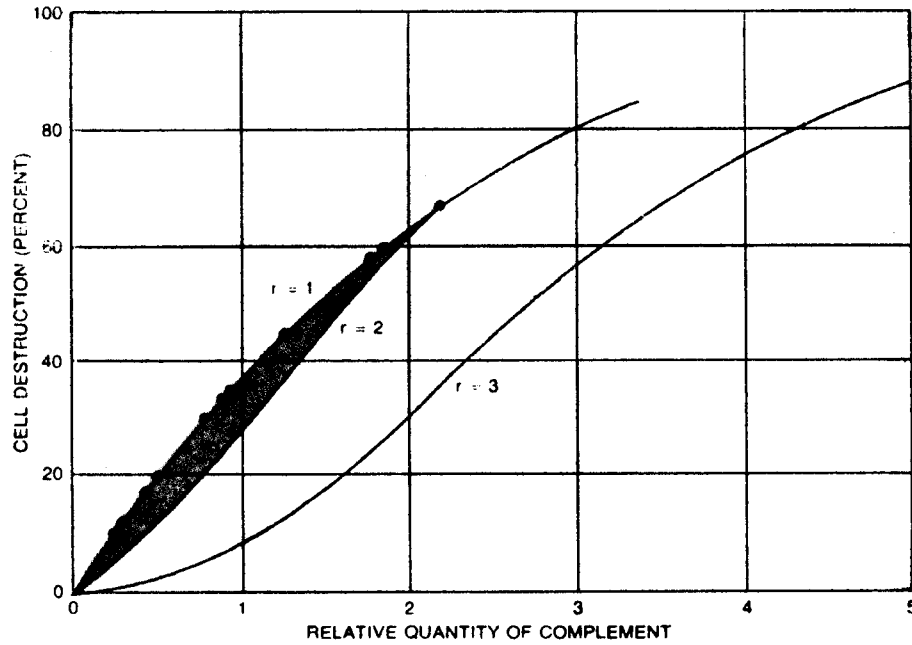


FIGURE 2. DEMONSTRATION OF THE ONE-HIT THEORY (repr. from Mayer, M.M. ref. 1). Theoretical curves were calculated from the binomial probability distribution for $r=1$, $r=2$, and $r=3$. The number of lysed cells from a fixed amount of E and variable amounts of C fits the one-hit curve.

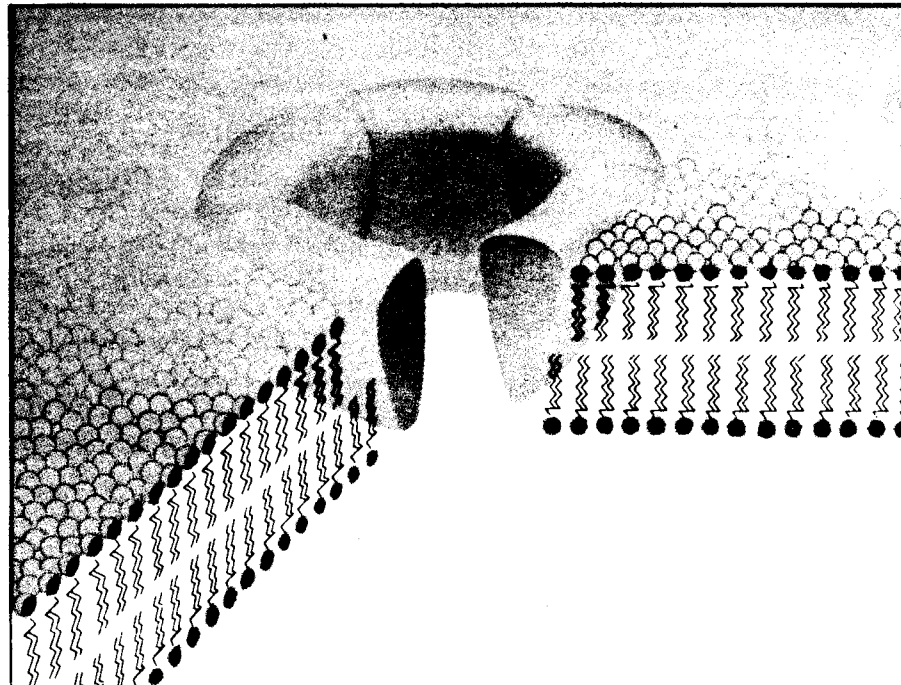
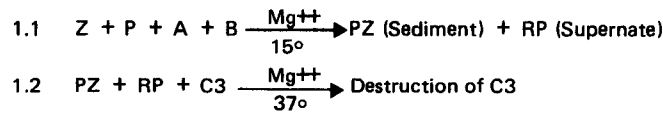


FIGURE 3. THE "DOUGHNUT HYPOTHESIS" (repr. from Mayer, M.M., ref. 1). The holes produced by C5b-9 would have a doughnut-shaped structure. Electron micrographs show such holes with a diameter of 10-11 nanometers for the human red blood cell.

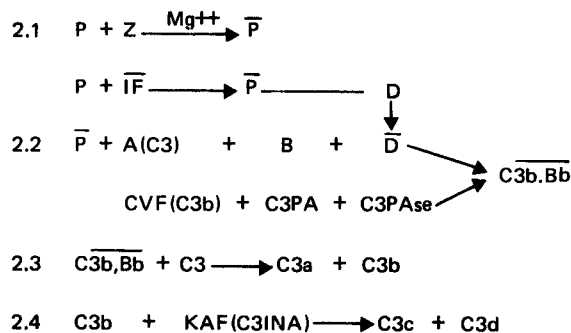
TABLE 2. *The alternative pathway of complement activation*

1. Original observations of Pillemer (1954) on the properdin system



The unit of properdin was defined as the amount required to inactivate all the C3 from a solution of RP containing 120 units of C3/ml, in the presence of a standardized amount of Z.

2. Present interpretation of the alternative pathway



NOTES:

- a) Other activating agents besides Z and IF are LPS, the HLO system of pneumococcus, the envelope of cercariae of *S. mansoni* or of epimastigote forms of *T. cruzi*, etc.
- b) Pillemer's A has been identified to C3, this showing the autocatalytic nature (feedback action of C3b) of the alternative pathway (cf. steps 2.2 and 2.3). The alternative C3 convertase includes Bb, a fragment of B, as the counterpart of C2a in the classical C3 convertase includes Bd, a fragment of B, as the counterpart of C2a in the classical C3 convertase.
- c) KAF acts as a regulator and modulator, as shown in step 2.4.

BIOLOGICAL ACTIVITIES

Complement as a mediator of opsonization

Although the enhancing effect of C on the phagocytosis of bacteria treated with specific antibodies contained in normal serum (opsonins) was clearly demonstrated in the beginning of the century and a similar effect was observed with anti-

bodies of hyperimmune sera (immuneopsonins or bacteriotropins) some 45 years ago, the manner in which C mediated opsonization was entirely obscure until the 1950's when the phenomenon of immune adherence (IA) was discovered (16). The adherence of sensitized bacteria onto the surface of primate erythrocytes would enhance phagocytosis by a mechanism similar to that operating in surface phagocytosis. By the 1960's it was shown

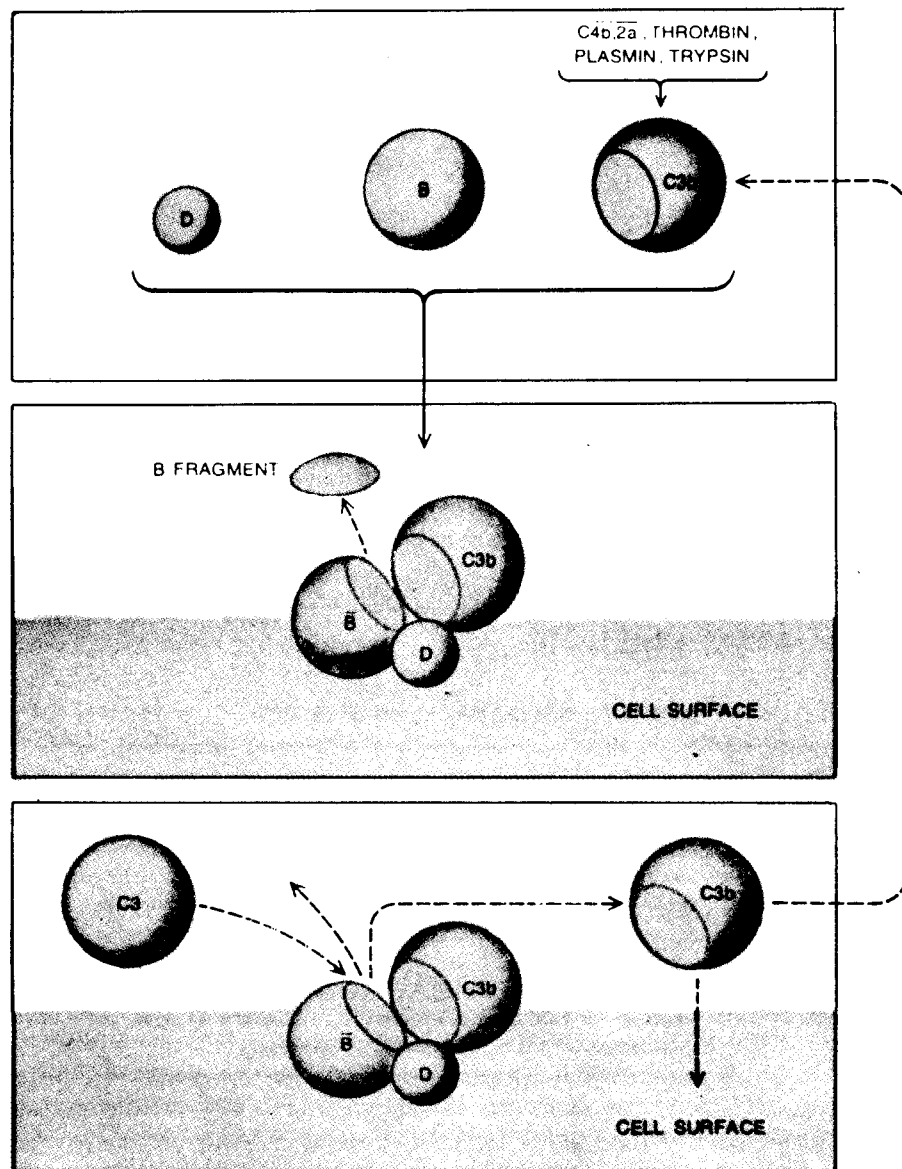


FIGURE 4. COMPLEMENT ACTIVATION BY THE ALTERNATIVE PATHWAY (repr. from Mayer, M.M., ref. 1). Activation by the alternative pathway requires at least 3 serum factors: C3b, B and \bar{D} . B is cleaved into Ba + Bb (not shown in the figure) and an enzymatic complex is formed C3b, \bar{B} , D (the tendency today is to ascribe to this complex the composition C3b, $\bar{B}b$, Bb being the counterpart of C2a in the classical C3 convertase), which splits C3 into C3a + C3b.

that EAC1,4b,2a,3b was markedly susceptible to phagocytosis and that no increase resulted following the addition of C5-9 (17).

The opsonic effect of C3b started however to be considerably clarified by the works of Nussenzweig, Bianco and Rabinovich in the last ten years (18,19).

Briefly summarizing, these authors have definitely established that immunophagocytosis depends on the presence on phagocytes of receptors for Fc of IgG, as well as of receptors for C3b (cell receptor I) or for C3d (CR II). IgM by itself is not opsonizing, although very effective in promoting adhesion, as evidenced by rosette formation. With E IgM C3b a marked formation of rosettes with PMN-leukocytes was observed, but no phagocytosis (direct observation after lysis of adherent particles with water). If, however, IgG was added to the system, a massive phagocytosis ensued.

The experiments showed conclusively that adhesion alone does not provide an effective signal for ingestion and that the effect of bound C3b (or C3d) is perhaps ascribable to the approximation of phagocyte particles, bringing them outside repulsion forces. The addition of IgG would then have a zippering effect and promote englobement. Experiments by ultracentrifuging E + IgG seem to substantiate this hypothesis.

Complement and anaphylaxis

The role of C in anaphylaxis has never been satisfactorily demonstrated and, as a matter of fact, evidence accumulated in the last years indicate that complement does not participate in "true" anaphylactic reactions involving the production of IgE antibodies in actively sensitized animals.

"Decomplementation" experiments performed in rats with heterologous (rabbit) antibodies, using Ovary's PCA reaction, led to the finding that such local reactions were entirely abolished (20), but the final proof, the regeneration of sensitivity by "recomplementation" could never be provided. Furthermore, it is quite possible that anaphylatoxin and other inflammatory mediators may be produced locally in experiments of this kind. May as it be, it is quite interesting to note that 2 frag-

ments of C components, as shown some ten years ago, are endowed with anaphylatoxin activity, namely C3a and C5a (21-23). In human serum, C3a has a molecular weight of 8,900 daltons and C5a 16,500. Both are peptides and activate a pro-esterase of PMN-leukocytes, this constituting an obligatory step in the chemotactic events elicited by them.

Using an immunofluorescent technique it was possible to show that C3a binds on the plasma membranes of mastocytes and the distribution of the dye suggest the presence of distinct receptors for this fragment. Uptake of 131 I labeled C3a correlates with histamine release.

C3a is derived from the N-terminal end of the alpha-chain of C3 by cleavage between amino acids 77 and 78 by the classical or alternative C3 convertase. The presence of COOH-terminal arginine in C3a is a prerequisite for its biological activity.

Likewise, C5a derives from the alpha-chain of C5 by the action of C5 convertase of either pathway and the removal of its COOH-terminal arginine residue abrogates its biological activity. Thus, both C3a and C5a are controlled by carboxypeptidase A, also called anaphylatoxin inactivator, an alpha-globulin enzyme of m.w. 300,000 daltons (cf. ref. 2).

Other important differential characteristics of C3a and C5a are given in table 3.

Complement and immune complex diseases

While the participation of C in anaphylaxis induced by IgE antibodies is probably nil, converging lines of evidence derived particularly from experimental models indicate that activation of C is an essential component in the pathogenesis of immune complex disease.

The evidences referred to above include among others:

1. The prevention by "decomplementation" of passive Arthus reaction (24), as well as of nephrotoxic nephritis and of artery lesions in the acute immune complex disease of the rabbit (25).

2. The demonstration by immunofluorescence of both antigen-antibody complex and complement at the sites of tissue damage, such as the wall

TABLE 3. Differential characteristics between C3a and C5a*

Fragment	Cleaving enzymes	Contraction of g.p. ileum	Contraction of rat uterus	Mastocyte lesions		Histamine liberation from mastocytes	
				Rat	G.P.	Rat	G.P.
C3a	C4b,2a or C3b,Bb	+	—	+	+	+	+
	Trypsin	+	—	+	+	+	+
	Plasmin	+	—	+	+	+	+
	Complex CVA+C3PA	+	—	+	+	+	+
C5a	C4b,2a or C3b,Bb	+	—	—	+	—	+
	Trypsin	+	—	—	+	—	+
	Agar	+	—	—	+	—	+

*(mod. from Dias da Silva, in Bier *et al.*, cf. p. 149, ref. 6).

of affected vessels in the immunological vasculitis and the basement membrane of kidney glomeruli (GBM) in experimental and clinical glomerulonephritis.

3. In these situations the mere presence of immune complexes is not sufficient to produce tissue damage, as evidenced in "decomplemented" animals. The real nosogenic agent is complement, whose activation by either pathway induces chemotactic attraction of PMN-leukocytes mainly through the local release of C5b,6,7.

4. Only C-fixing antibodies are able to induce passive Arthus reactions. Guinea pigs antibodies of the IgG-1 subclass do not fix C and are able to induce anaphylaxis, but not the Arthus reaction. Vice-versa, g.p. antibodies of the IgG-2 subclass bind C and elicit the Arthus reaction, but not anaphylaxis.

5. In the experimental serum sickness of the

rabbit produced by massive injection of heterologous protein, as detectable immune complexes appear in circulating blood, complement drops drastically and morphologic lesions appear in the heart, arteries, joints and kidneys.

6. Low C levels are found in the autologous phase of experimental nephrotoxic nephritis, as well as in immune complex nephritis, e.g., in Systemic Lupus Erythematosus. In the first case antibody is directed against GBM, while in lupus deposits of DNA-antiDNA are demonstrated in a lumpy pattern between GBM and the epithelium. Complement is activated, PMN-leukocytes are attracted by C5b,6,7 and proteolytic enzymes liberated by accumulated leukocytes "chew up" GBM. Identical mechanism seems to operate in the case of the Arthus reaction, a further element to be considered in the pathogenesis being the acceleration of blood coagulation.

Complement and blood coagulation

The relation of C to blood coagulation has long been suspected, but only recently it could be established on a solid basis with the availability of suitable experimental techniques.

At present there are two lines of evidence linking the blood coagulation and complement systems:

1. Hageman Factor (XII), when activated by glass surfaces or ellagic acid, converts plasminogen to plasmin, an enzyme shown to be an activator of C1 to C1s. This conversion can be demonstrated with the plasma of patients with hereditary angioedema, which lack C1s inhibitor, but not with the plasma of normal subjects (26).

2. The addition of immune complexes to normal rabbit platelets in the presence of Mg^{++} leads to thrombocytolysis with the release of histamine and serotonin, as well as of a clot factor. Rabbits deficient in C6 have a prolonged clotting time and this stems from its inability to promote allergic platelet lysis. The addition of C6 corrects this abnormality of blood coagulation (27).

The activation of the complement system in these kinds of experiments proceeds apparently through the alternative pathway, since guinea pig IgG-1 antibodies and the $F(ab')^2$ of IgG2 which are unable to bind complement via C4,2 are as ef-

ficient in triggering immunological platelet injury as C-fixing "whole" IgG2 antibodies. Moreover, the reaction requires only Mg^{++} , being inhibited by EDTA, but not by EGTA (cf. ref. 5, pp. 140-147).

Studies with human platelets treated with zymosan or anti-platelet antibody in the presence of complement result also in the appearance of a thrombin-like activity which may be related to the same clot factor involved in the allergic lysis of rabbit platelets referred to above.

SUMMARY AND PROSPECTUS

An attempt was made to analyse the role of complement in immunobiological phenomena, by restricting the compendium of its activities to four selected fields which have been better explored up to the present time. Many other biological activities could be listed, such as the role of complement in antibody synthesis (28, 29), in the rejection of allografts (31) or in tumor immunity, (cf. ref. 4, p. 77) but a rigid evaluation of the role of complement in these phenomena awaits additional clarifying data which will certainly become available with the elucidation of the precise nature of the various modes of interaction between complement molecules and target cell membranes.

REFERENCES

1. MAYER, M.M. "The complement system". *Scientific American*, 229: 54, 1973.
2. MÜLLER-EBERHARD, H.J. "Complement". *An. Rev. Biochem.* 44: 697, 1975.
3. MAYER, M.M. "The cytolytic attack mechanisms of complement". Unpublished preprint, 1976.
4. NELSON, R.A., Jr. "The complement system" in *The inflammatory process*, 2nd ed., vol. III, p. 37, Academic Press, Inc., New York, 1974.
5. OSLER, A.G. "Complement. Mechanisms and Functions". Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1976.
6. DIAS DA SILVA, W. "Complemento" in Bier *et al. Immunologia Básica e Aplicada*, chapter 7, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1973.
7. THOMPSON, R.A.; LACHMANN, P.J. "Reactive lysis: the complement mediated lysis of unsensitized cells. I. The characterization of the indicator factor and its identification as C7". *J. Exp. Med.* 131: 629, 1970.
8. LACHMANN, P.J.; THOMPSON, R.A. "Reactive lysis: the complement mediated lysis of unsensitized cells. II. The characterization of activated reactor as C5,6 and the participation of C8 and C9". *J. Exp. Med.* 131: 643, 1970.
9. KOLB, W.P.; MÜLLER-EBERHARD, H.J. "The membrane attack mechanism of complement. II. Verification of a stable C5-9 complex in free solution". *J. Exp. Med.* 138: 438, 1973.

10. MAYER, M.M. "Mechanism of cytolysis by complement". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69: 2954, 1972.
11. GEWURZ, H. *et al.* "Interactions of the complement system with endotoxic lipopolysaccharides. Consumption of each of the six terminal complement components". *J. Exp. Med.* 128: 1049, 1968.
12. MÜLLER-EBERHARD, H.J.; FJELLSTRÖM, K.E. "Isolation of the anticomplementary proteins from cobra venom and its mode of action on C3". *J. Immunol.* 107: 1666, 1971.
13. ALPER, C.A.; BALAVITCH, D. "Cobra venom factor: evidence for its being altered C3". *Science* 191: 1275, 1976.
14. SHIN, H.S. *et al.* "Heat labile opsonins to Pneumococcus. II. Involvement of C3 and C5". *J. Exp. Med.* 130: 1229, 1969.
15. WINKELSTEIN, J.A. *et al.* "The biological significance of complement in host defense: role of C3 as an opsonin in the early stages of infection". *J. Immunol.*
16. NELSON, R.A., Jr. "Immune adherence phenomenon. An immunologically specific reaction between microorganisms and erythrocytes leading to enhanced phagocytosis". *Science* 118: 733, 1953.
17. HUBER, H. "Human monocytes: Distinct receptors for the 3rd component of complement and for immunoglobulin G". *Science* 162: 1281, 1968.
18. NUSSENZWEIG, V. "Receptors for immune complexes on lymphocytes". *Adv. in Immunol.* 19: 217, 1974.
19. NUSSENZWEIG, V.; BIANCO, C., 1976. Personal communications.
20. OSLER, A.G. *et al.* "Studies on the mechanism of hypersensitivity phenomena. II. Participation of complement in passive cutaneous anaphylaxis of the albino rat". *J. Exp. Med.* 106: 811, 1957.
21. LEPOW, I.H. *et al.* in *Cellular and humoral mechanisms in anaphylaxis and allergy.* (Austen & Becker eds.), Karger, Basel, 1966, p. 237.
22. SHIN, H.S. *et al.* "Chemotactic and anaphylatoxic fragment cleaved from the fifth component of guinea pig complement". *Science* 162: 361, 1968.
23. VALLOTA, E.H.; MÜLLER-EBERHARD, H.J. "Formation of C3a and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylatoxin inactivator". *J. Exp. Med.* 137: 1109, 1973.
24. BIER, O.G.; SIQUEIRA, M. "Prevention by intravenous injection of antigen and antibody of passive Arthus reaction to unrelated immune system". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101: 502, 1959.
25. COCHRANE, C.G.; KOFFLER, D. "Immune complex diseases in experimental animals and man". *Adv. in Immunol.* 16: 185, 1973.
26. DONALDSON, V.H. "Blood coagulation and related plasma enzymes in inflammation". *Ser. Haematol.* 3: 39, 1970.
27. ZIMMERMAN, T.S. *et al.* "A blood coagulation abnormality in rabbits deficient in the sixth component of complement (C6) and its correction by purified C6". *J. Exp. Med.* 134: 1591, 1971.
28. NUSSENZWEIG, V. *et al.* "Receptors for C3 on B lymphocytes: possible role in the immune response". *Progr. Immunol.* 1: 73, 1971.
29. PEPYS, M.B. "Role of complement in induction of antibody production *in vivo*". *J. Exp. Med.* 140: 126, 1974.
30. ROTHER, U. *et al.* "Allograft rejection in C₆ deficient rabbits". *J. Exp. Med.* 126: 565, 1967.
31. AUSTEN, K.F. *et al.* "Detection of renal allograft rejection in man by demonstration of a reduction in the serum concentration of the second component of complement". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 129: 657, 1966.

FOOT-AND-MOUTH DISEASE AND INFLUENZA – CONTRASTS AND PARALLELS

Dr. H.G. Pereira*

Although foot-and-mouth disease and influenza are caused by entirely different viruses and affect different hosts, the two diseases share a number of common features of importance in their epidemiological behaviour and in procedures used for their control. Foremost among such common features is the antigenic variation of the respective viruses which introduces important problems regarding their control by immuno-prophylactic measures. Furthermore, both viruses cause relatively mild diseases but are capable of rapid and extensive epidemic spread leading to considerable economic losses. Lastly, present methods for the immuno-prophylaxis of both diseases are based, at least for the present, on inactivated virus vaccines of similar protective value and requiring a high degree of specificity between the vaccines and the viruses under control. The present discussion will be limited to features affecting the epidemiology and control of the two diseases with special attention to the lessons to be learnt from comparative data.

The viruses

1. Foot-and-mouth disease viruses are classified within the family Picornaviridae defined as small, unenveloped viruses of icosahedral symmetry with a genome consisting of a unsegmented, linear, single-stranded molecule of RNA. The family is divided into (a) acid-resistant viruses usually inhabiting the intestinal tract of vertebrate hosts and grouped under the generic name Enterovirus, and (b) acid-sensitive viruses mainly found in the upper respiratory tract and grouped within the genus Rhinovirus subdivided into common cold and

foot-and-mouth disease viruses.

2. Influenza viruses belong to the family *Orthomyxoviridae* characterized by viruses consisting of a lipid-containing envelope enclosing a nucleocapsid with helical symmetry in which is situated the virus genome represented by 7 separate segments of single-stranded RNA. The family contains one genus Influenzavirus with two species Influenzavirus A and B and a probable species Influenzavirus C.

The comparative physical feature of main relevance to the present discussion is the segmented and unsegmented nature of the genomes of influenza and foot-and-mouth disease viruses respectively. This character has important bearings on the genetic behaviour of the two viruses. The divided genome of influenza viruses allows genetic interactions to occur both by reassortment of genome segments and by true recombination whereas only the latter is possible with foot-and-mouth disease viruses. The process of genetic reassortment has been shown to occur with high frequency both *in vitro* and *in vivo* and it is highly probable that it may occur under natural conditions. This may provide a mechanism for the origin of new antigenic forms of influenza viruses generated by antigenic hybridization between viruses naturally occurring in different hosts. Another consequence of genetic reassortment is the easy transfer of antigenic and other characters such as growth potential and virulence from a given virus strain to another. It is possible therefore to "make to measure" influenza viruses possessing properties particularly desirable for vaccine production or other purposes.

* Animal Virus Research Institute, Pirbright, Woking, England.

Antigenic composition

Both foot-and-mouth disease and influenza virus are classified according to antigenic composition into types and subtypes but these two classification levels are not equivalent in the two virus groups. The different types of influenza viruses are characterized by the antigenic specificity of internal components (ribonucleoprotein and matrix protein) which show no inter-typic cross-reactivity. Influenza virus subtypes are distinguished by the qualitative specificity of surface components represented by the haemagglutinin and neuraminidase. Subtypes are further distinguished into antigenic variants according to quantitative antigenic differences between these surface components. Foot-and-mouth disease virus types, on the other hand, although clearly distinguished by serological and cross-protection tests, share antigenic components which are cross-reactive between types. Distinction of subtypes is based on quantitative differences in antigenic composition. It seems therefore that types and subtypes of foot-and-mouth disease viruses correspond to subtypes and variants of influenza viruses respectively, there being no equivalent of influenza types in foot-and-mouth disease viruses. In other words, the total range of antigenic forms is greater in influenza viruses, with 3 levels corresponding to types, subtypes and variants, than in foot-and-mouth disease where only types (equivalent to influenza subtypes) and subtypes (equivalent to influenza variants) can be distinguished.

Another contrast regarding the antigenic properties of these two groups of viruses is the reactivity of isolated virion components. Purified influenza virus can be readily fractionated into its several structural components, namely the ribonucleoprotein, the matrix protein, the haemagglutinin and the neuraminidase which maintain their antigenic specificity unaltered after fractionation. Foot-and-mouth disease virus, on the other hand, shows considerable changes resulting from degradative processes necessary for fractionation.

The production of antigenically specific purified components of influenza viruses has led to considerable advance in our understanding of virus-antibody reactions and has made possible the

production of highly purified subunit vaccines. Although progress along these lines has been slower for foot-and-mouth disease viruses, important evidence has been obtained on the role of particular antigenic sites of the virion on immune processes. Recent findings on the immunogenicity of purified proteins of foot-and-mouth disease virus may lead to further advances in this field.

The classification of influenza virus types is based on the specificity of internal antigens usually tested by complement fixation or immunodiffusion. Subtypes and antigenic variations are characterized by the specificity of surface antigens detected by haemagglutination and neuraminidase-inhibition. For foot-and-mouth disease, the test most commonly used for type and subtype differentiation is complement fixation although virus neutralization and other serological tests may be used for the same purpose. Distinction of types and subtypes are based on reciprocal antigen-antibody titres from which percentage relationships may be estimated. The percentage levels considered to be significant for the distinction of types, subtypes and variants are fixed arbitrarily although the differences detected by these serological methods are on the whole related to cross-immunity and serve as a first criterion for the selection of vaccine strains. Serological differences presently considered significant for the differentiation of foot-and-mouth disease virus subtypes are smaller than those accepted for variants of influenza viruses.

Antigenic variation

Two distinct forms of antigenic variation are observed within influenza A viruses: (a) sudden changes referred to as "antigenic shifts", leading to the emergence of new subtypes with either one or both surface antigens totally distinct from those of viruses previously existent in given hosts, and (b) gradual changes or "antigenic drifts" giving rise to variants whose surface antigens cross-react to greater or lesser extent with preceding strains. Only antigenic drifts are observed among influenza B and C viruses. The same seem to be the case for subtype variation of foot-and-mouth disease viruses. It is possible, however, that a process analogous to antigenic shift may have been responsible

for the emergence of foot-and-mouth disease virus types.

Antigenic drifts and shifts of influenza viruses probably occur by different mechanisms and a number of hypothesis have been put forward to explain the processes involved in each case. Antigenic drifts are likely to occur as a result of the selection of antigenic mutants by immunological pressure gradual developed in host populations progressively exposed to existing strains. The same is probably the case subtype variation of foot-and-mouth disease viruses. In fact, the phenomenon of antigenic drift has been reproduced experimentally by immunological selection with both influenza and foot-and-mouth disease viruses. Antigenic shifts of influenza A viruses are unlikely to occur by a similar mechanism. Comparisons of antigenically shifted strains by peptide mapping of the virus components involved, suggest that the changes associated with shifts are too great to be the result of mutation and selection. Two hypothesis put forward to explain antigenic shift involve either (a) a process of recycling of antigenic components with the re-emergence of old strains at long intervals of time or (b) changes in host-range recurring by mutation or genetic reassortment of host-specifying genes. The recycling hypothesis receives support from serological surveys in which the age distribution of antibodies to emerging subtypes is consistent with the previous infection of population cohorts above a certain age by the new subtypes. This hypothesis implies regular replacement of a finite number of antigenic specificities on the virus surface which is difficult to explain. The alternative hypothesis of host-range variation has received more attention in recent years. Influenza A viruses are found in a wide variety of vertebrate hosts causing natural infections mainly in birds, pigs and horses. Although these viruses show a considerable degree of host specificity, there are several instances in which their capacity to overcome host barriers has been demonstrated under natural or experimental conditions. One such instance of particular current interest is the infection of human subjects by swine influenza A virus. Transfers in the opposite direction have been frequently observed in recent years. Evidence of at least one instance of human infection

by an avian influenza virus has been reported as well as infection of human volunteers by equine influenza A. Domestic and wild animal populations represent therefore an abundant reservoir of influenza A viruses of widely divergent surface antigens. Antigenically related haemagglutinins and neuraminidases have been found in viruses from different hosts suggesting that an interchange of antigenic components may occur under natural conditions as a result of genetic interactions. Antigenic hybrids of influenza A viruses have also been obtained from animals experimentally infected with different influenza A viruses under circumstances designed to resemble natural conditions. These findings have generated a great deal of interest in animal influenza resulting in an ever increasing number of antigenically distinct isolates from domestic and wild animals. The possibility exists that future human influenza A viruses may be antigenically related to animal strains characterized in the course of present surveillance programmes.

Although antigenic shifts have not been observed so far in foot-and-mouth disease viruses, it is tempting to speculate that types of these viruses may be equivalent to subtypes of influenza A and possibly originated by similar mechanisms. Here again, host-range transfers may provide a source of new types infecting domestic animals. The role of wild animals such as the African buffalo as a source of African types of foot-and-mouth disease virus may be postulated along this line of thought.

Epidemiology

The epidemiological behaviour of influenza and foot-and-mouth disease viruses have several parallel and contrasting features. Both are capable of rapid epidemic spread related to the antigenic characters of the viruses involved and consequently to the immune status of host populations. There are, however, important differences resulting from special characteristics of both the viruses and the host populations involved. It is worth contrasting at this point the epidemiological behaviour of influenza A and B viruses. The former shows the widest range of antigenic variation and is capable of widest pandemic spread. A cause and effect relationship between these two characteristics is

highly probable and consistent with the observation that influenza B viruses show a narrower antigenic spectrum and occur mainly in isolated outbreaks or epidemic rather than pandemic form. Another feature worth contrasting in this connection is that animal reservoirs are abundant for influenza A and unknown for influenza B. This provides epidemiological support to the hypothesis of an animal source of influenza A subtypes responsible for pandemics.

Foot-and-mouth disease resembles influenza B rather than A in its epidemic as opposed to pandemic character. The most likely explanation for this mode of behaviour of foot-and-mouth disease is the discontinuity of susceptible host populations and the feasibility of restriction of animal movements. This is consistent with the fact that influenza A viruses are also epidemic and not pandemic in animals in contrast to human populations. Another parallel between animal influenza A and foot-and-mouth disease is that antigenic drift in both cases occurs in a rather disorderly fashion whereas in human influenza A each new antigenic variant rapidly replaces the preceding form. This can only be possible when host resistance to infection varies globally as in humans rather than in geographically discontinuous animal populations.

The need for world-wide surveillance of influenza and foot-and-mouth disease has long been recognized and international centres have been established for this purpose by WHO and FAO. These centres act as reference laboratories for the respective viruses, carry out routine diagnostic and sero-epidemiological work, produce and standardize diagnostic and other reagents, advise and take part in national epidemiological and prophylactic campaigns, conduct research and development on vaccine production, standardization and application, and train specialized personnel for laboratory and field work. Effectiveness of international programmes depends on the freest possible flow of information and exchange of materials between centres and national organizations. This has been largely achieved although commercial and political circumstances sometimes have restrictive effect on exchanges especially when large financial interests come into play. The shortsighted and deleterious nature of such restrictions should be obvious to all

and it is hoped that practices of this kind will be discontinued.

One of the most important functions of international reference centres is the collection and classification of virus types and subtypes. Results are of value firstly to establish the geographic distribution and spread of virus types and subtypes and secondly to decide on the choice of vaccines to be used in different areas.

Control

The armoury available for the control of foot-and-mouth disease is obviously much greater than that applicable to human influenza. It is not surprising, therefore, that the former has been controlled with greater success, at least in some areas. Even leaving aside for obvious reasons, stamping out by slaughter, other measures such as movement restriction have proved unfeasible in the control of human influenza. The present discussion will be limited to the only control measure currently applicable to both diseases, namely immunoprophylaxis.

This must be backed up by epidemiological and virological surveillance to ensure that vaccines confer adequate protection against the viruses occurring in particular areas. Of paramount importance in this connection is the correlation between result of serologic tests and immunity to infection. Although this correlation is well established for widely divergent virus subtypes or variants, some doubt exists when closer antigenic relationships are involved. This difficulty applies to both influenza and foot-and-mouth disease viruses but the significance given to minor serological differences creates more problems with the latter. The most straightforward way of overcoming this difficulty is to test the protective effect of vaccines by challenge tests on the host species to be protected. Apart from being expensive and laborious, this method is sometimes inapplicable when test hosts come from populations where infection is endemic or vaccination is routinely used. Several alternative methods for the assay of vaccine efficacy have been developed both in *in vivo* and *in vitro* systems but being based on indirect approaches, they are open to the same doubts that apply to purely

serological assays.

Given sufficient ingenuity and diligence, it is not difficult to demonstrate minor serological differences between any two strains of influenza or foot-and-mouth disease viruses. In the history of influenza and probably also of foot-and-mouth disease, minor antigenic differences of doubtful significance have been used as scapegoats to explain vaccination failures due to inadequate vaccine potency rather than composition.

Improvements in vaccine production methods leading to higher immunogenicity have overcome failures of this kind even when antigenic differ-

ences between vaccine and field strains are significant. Technological developments in influenza vaccine production have already reached the stage of enabling a high degree of purity and immunogenicity to be obtained in preparations containing either whole inactivated virus or subviral components. Apart from efficacy and reduction of undesired toxic effects, these vaccines offer the additional advantage of lending themselves to standardization not only by biological but also by chemical methods. Developments in foot-and-mouth vaccine production are rapidly approaching similar standards.

. . .

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

EL CENTRO PANAMERICANO DE FIEBRE AFTOSA

*Dr. Raúl Casas Olascoaga**

En el último cuarto del siglo pasado, la fiebre aftosa, originaria de Europa, se estableció en América al sur del río Amazonas. Desde ahí invadió México en 1946 y Venezuela y Colombia, en 1950. Esta expansión hacia territorios libres de la enfermedad, junto con las devastadoras ondas epidémicas que ocurrían hacia el sur del Amazonas, fueron un serio toque de alarma para los gobiernos y los ganaderos y una evidencia de que el problema era un asunto de interés prioritario y general.

El tremendo y por momentos trágico esfuerzo que emprendió México, con la ayuda de los Estados Unidos de América, para liberarse de la fiebre aftosa e impedir su propagación a los países vecinos, actuó como poderoso estímulo que demostró la impostergable necesidad de nuevas acciones tendientes a lograr su dominio y control.

En 1951 la Organización de los Estados Americanos, cuando era Secretario General el Dr. Alberto Lleras Camargo, más tarde presidente de Colombia, decidió crear un organismo intergubernamental responsable por la promoción, apoyo y coordinación del combate de la fiebre aftosa en América. La preparación del proyecto se encargó a la Organización Panamericana de la Salud y al Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas. Así nació, hace 25 años, el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, como un Proyecto de Cooperación Técnica (OAS/TA/77/51) de la Organización de los Estados Americanos.

La Organización Panamericana de la Salud asumió la responsabilidad de instalar y administrar el Centro y el 27 de agosto de 1951 firmó un convenio con el Gobierno del Brasil, por el cual éste se comprometía a proveer el lugar, las instalaciones y los gastos de mantenimiento para la sede. La selección recayó en una propiedad del Ministerio de Agricultura situada en São Bento, 40 kilómetros al norte de Río de Janeiro. Por tanto, el establecimiento del Centro se hizo realidad por la responsabilidad técnica y administrativa que asumió la Organización Panamericana de la Salud y la generosa contribución del Gobierno del Brasil.

Los fundadores concibieron el Centro como un organismo destinado a contribuir a la preservación de una de las fuentes de riqueza más importante de América, la industria ganadera.

Los objetivos fueron fijados, por orden de prioridad, de la siguiente manera:

1. Proporcionar los servicios de un diagnóstico inmediato a cualquier gobierno miembro que los solicite.
2. Proporcionar los servicios de consultores en todo asunto relacionado con la prevención y el control de la fiebre aftosa.
3. Adiestrar personal en las fases experimentales de campo y de laboratorio relacionadas con el diagnóstico y el control de la fiebre aftosa.
4. Efectuar investigaciones básicas destinadas a mejorar la metodología del diagnóstico y la prevención.

Como puede observarse, el principal propósito original del Centro fue proporcionar un servicio de diagnóstico de las enfermedades vesiculares de los animales. Pero, de inmediato se reconoció que debía cooperar con una ayuda mucho mayor que la de un simple laboratorio de diagnóstico de rutina.

* Director del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.

La visión de los hombres que organizaron la Institución en sus albores, les permitió trazar con claridad y acierto las grandes líneas de actividades vigentes hasta hoy: Diagnóstico e Investigación, Asistencia Técnica y Adiestramiento.

El Centro funcionó como un Proyecto de Cooperación Técnica de la Organización de los Estados Americanos hasta 1967. En 1968 se transformó en un programa regular de la Organización Panamericana de la Salud, financiado por cuotas directas de los Ministerios de Agricultura de los países miembros.

Actualmente su estructura interna consta de la Dirección y cuatro subdivisiones: Administración, Laboratorio, Asesoría Técnica y Adiestramiento e Información. Posee Consultores ubicados en Argentina, Colombia, Chile, Ecuador, Panamá y Paraguay. Técnicamente depende de la División de Control de Enfermedades de la Oficina Sanitaria Panamericana.

El programa y el presupuesto anual del Centro es analizado y aprobado por la Reunión Interamericana, a Nivel Ministerial, sobre el Control de la Fiebre Aftosa y Otras Zoonosis, que congrega todos los años a los Ministros de Agricultura del Hemisferio.

Un Comité Científico Asesor, que integran personalidades científicas y técnicas de reconocido prestigio internacional, examina cada dos años las actividades del bienio y asesora sobre la gestión del Centro al Director de la Oficina Sanitaria Panamericana.

El Centro ocupa una superficie de aproximadamente 40 hectáreas y las construcciones cubren alrededor de 12.000 metros cuadrados. Los principales edificios son la Dirección, Administración y Biblioteca, el Laboratorio Central de Virología, el Laboratorio de Diagnóstico y Centro de Referencia, el Laboratorio para Producción Experimental y Control de Vacuna, el edificio dedicado a las Actividades de Capacitación, el Bioterio y los galpones de aislamiento de animales.

Estas instalaciones fueron surgiendo paulatinamente, según las demandas de servicio y las posibilidades financieras. Al aporte básico del Gobierno del Brasil se sumaron contribuciones del Gobierno de los Estados Unidos de América y del Banco Interamericano de Desarrollo.

Hasta 1968 el presupuesto regular fue financiado con fondos del Programa de Cooperación Técnica de la Organización de los Estados Americanos y, a partir de entonces, por cuotas directas de los países miembros de la Organización Panamericana de la Salud y de Bahamas, Canadá, Francia, Guyana, Reino de los Países Bajos y Reino Unido.

El presupuesto de 1951 fue de EUA\$ 165.000 y el del corriente año alcanza la suma de EUA\$ 2.200.000, más la contrapartida de mantenimiento de la sede, por parte del Gobierno del Brasil, equivalente a EUA\$ 133.000 y el aporte del Brasil y del Banco Interamericano de Desarrollo en el marco del Convenio Brasil/BID/OPS.

Si bien este aumento es notable en cifras absolutas, resulta insuficiente para acompañar la evolución de la demanda de cooperación de los gobiernos, sobre todo desde que los países de América del Sur emprendieron, en la década pasada, sus programas nacionales de lucha contra la fiebre aftosa. Hoy el problema se ve agravado por el alza general constante de los costos de operación.

Para resolver las coyunturas económico-financieras, aparte de medidas restrictivas en la propia administración, y en los programas, estamos recurriendo a fuentes complementarias de financiamiento. En algunas ocasiones, los propios países han hecho aportes extraordinarios, mereciendo mencionarse Argentina, Brasil, Ecuador, Estados Unidos de América y Venezuela. Desde hace pocos años disponemos de la contribución del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y del Banco Interamericano de Desarrollo para proyectos específicos.

Estas disposiciones le permiten al Centro operar eficientemente prestando la cooperación que requieren las necesidades esenciales de los países.

El Centro comenzó sus labores con un equipo de 5 profesionales. Ese grupo pionero estuvo formado por su primer Director Ervin A. Eichhorn; Ralph C. Fish, Epidemiólogo; Raymundo G. Cunha, Virólogo; Fidel Mata O., Serólogo y Ted Tenorio, Administrador. Deseo rendir aquí un justo homenaje a estos profesionales que supieron, sin duda, construir los cimientos que fueron la base sólida para el desarrollo

posterior de la Institución.

Muchos profesionales les siguieron y hoy tenemos un cuerpo de 29 técnicos, 165 auxiliares y 37 obreros. El incluye, desde 1964, un miembro del cuerpo veterinario de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos de América y, desde 1971 especialistas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, que actúan adscritos al Centro. Largo sería nombrar a todos los que, con su esfuerzo, hicieron posible el desarrollo de la Institución. Pero, en nombre de ellos, me permitiré resumir brevemente la característica que señaló la obra de cada uno de los directores que me precedió en el cargo.

El Dr. Ervin A. Eichhorn dirigió la Institución entre 1951 y 1956. Tuvo la responsabilidad de darle forma al Centro y proyectarlo hacia los países. Su período se destaca por la implantación del servicio de diagnóstico, con especial atención para América Central y Panamá; por el fomento de las actividades de prevención en esa área y por el primer reconocimiento general de la situación de la fiebre aftosa en los países afectados y de las necesidades y posibilidades de combate de la enfermedad.

Sir William Henderson, fue Director desde 1957 hasta 1965, y su distinguida gestión se caracterizó por imprimir al Centro un rápido y sólido crecimiento; movilizó con dinamismo la acción de los países afectados por la fiebre aftosa. Ello condujo a la decisión de emprender programas nacionales armónicos y a que el Banco Interamericano de Desarrollo aceptara incluir en sus operaciones la ayuda financiera para proyectos de lucha contra la enfermedad. Al mismo tiempo, se atrajo la colaboración de diversos organismos de ayuda técnica, nacionales e internacionales. Otro hecho relevante de este período fue la consolidación de las actividades de investigación, especialmente en el terreno de las vacunas y de los portadores de virus.

Al Dr. Carlos Palacios le correspondió dirigir la Institución de 1966 a 1969, época difícil en que fue preciso buscar una nueva forma financiera y en momentos en que aumentaba extraordinariamente la demanda de servicio de los países. Resuelto favorablemente este problema, el Centro entró bajo su certera conducción en la etapa de asesoría de la planificación y ejecución de los primeros proyectos de combate de la fiebre aftosa en América del Sur. Se inició, entonces, un proceso decisivo para el Continente. En este período comenzó la labor del Comité Científico Asesor y de la Reunión Interamericana, a Nivel Ministerial, sobre el Control de la Fiebre Aftosa y Otras Zoonosis.

Finalmente, el Dr. Mário V. Fernandes ejerció la dirección desde 1970 hasta comienzos del presente año. Su labor quedó marcada por la expansión de los proyectos nacionales de combate de la fiebre aftosa, hasta cubrir todos los países afectados y por el desarrollo de la coordinación multinacional, que culminó en 1972 con la constitución de la Comisión Sudamericana para la Lucha contra la Fiebre Aftosa. También se destacó por el impulso de disciplinas y métodos requeridos para el perfeccionamiento de la planificación, ejecución y evaluación de los programas nacionales y por la intensificación y diversificación consecuente de la capacitación de recursos humanos.

El primer decenio de vida del Centro se dedicó principalmente al cumplimiento del objetivo del diagnóstico de los agentes causantes de enfermedades vesiculares. El resultado es la existencia de una red de laboratorios que cubre toda América y, lo que es más importante en esta materia, que en ellos se trabaja con una metodología común. En medio de esa red está ubicado el Centro, reconocido como el laboratorio regional de referencia para el diagnóstico de las enfermedades vesiculares de los animales en las Américas e intermediario entre los países y el Laboratorio Mundial de Referencia, situado en Gran Bretaña.

En ese particular deseo dejar expresado aquí un merecido reconocimiento al Dr. Karl E. Federer, que tuvo a su cargo las actividades de diagnóstico del Centro desde 1957 hasta 1975, transformándose en un verdadero maestro de varias generaciones de profesionales y a cuya inteligencia, disciplina y amor a la enseñanza, se debe en gran parte este resultado.

Al cabo de 25 años, podemos mirar con satisfacción el desarrollo de la iniciativa de la Organización de los Estados Americanos. El Centro se ha constituido en una Institución de prestigio internacional, que lidera el combate de la fiebre aftosa en América. Los países del área libre de la enfermedad mantuvieron esa cualidad y hoy cuentan, en general, con una infraestructura de servicios veterinarios dispuesta a

enfrentar posibles emergencias. Todos los países del área afectada ejecutan programas de lucha contra la fiebre aftosa y algunos ya muestran resultados bien significativos, destacándose, en particular, Chile, Uruguay y Paraguay.

El camino no fue fácil y queda mucho por hacer para alcanzar resultados definitivos; pero, la experiencia adquirida y la posición ganada nos permiten enfrentar el futuro con confianza y optimismo.

Cuando se estableció el Centro, mal conocíamos la problemática de la fiebre aftosa en el Continente. Hoy podemos decir que no sólo poseemos el conocimiento básico de la epidemiología de la enfermedad, sino también de la estrategia y de las alternativas eficientes para su combate. Ello ha sido posible gracias al esfuerzo paciente de los técnicos que trabajaron y los que trabajan en el Centro y de lo que ellos generaron u obtuvieron en colaboración con los colegas de los propios países.

La estrategia particular para la fiebre aftosa se está dirigiendo actualmente hacia la caracterización regional de sistemas ecológicos específicos. Esta caracterización no sólo incluye aspectos epidemiológicos, sino que además considera las necesidades particulares de combate, las que dependen en mayor grado del marco de desarrollo de cada región.

En los países desarrollados con niveles sumamente eficientes de producción pecuaria, la introducción de enfermedades exóticas, como la fiebre aftosa, podría tener las consecuencias económicas de una verdadera catástrofe. En los restantes países libres de la enfermedad, las consecuencias no serían posiblemente tan graves, desde el punto de vista de productividad, pero su prevención se halla igualmente justificada por servir de tampón para los países de América del Norte y porque la ausencia de fiebre aftosa les representa un mayor precio internacional de la carne.

En los países afectados de América del Sur la situación es otra. Mientras que las regiones que dependen básicamente de la producción pecuaria como polo de desarrollo requieren un elevado nivel sanitario de su rebaño, otras regiones con poblaciones ganaderas de subsistencia no pueden disponer de grandes inversiones para fomentar una actividad económicamente secundaria.

De esta forma, la estrategia continental para la solución de los problemas actuales de salud animal parte por reconocer la existencia de diversos ecosistemas, en los cuales la adaptación de los animales al medio se realiza mediante un complejo de interacción de factores de orden físico y biológico, además de los factores de orden económico, social y cultural, que influyen en la explotación pecuaria.

Con el fin de plantear soluciones regionales propias, dos esferas de acción son prioritarias. La primera de ellas es la investigación tecnológica cuyos objetivos principales son: la caracterización del modelo epidemiológico de la fiebre aftosa en cada uno de los ecosistemas reconocidos; la evaluación del impacto económico-social causado por la enfermedad, que afecta la productividad pecuaria; y el perfeccionamiento de las operaciones sanitarias con el fin de obtener el mayor beneficio posible de los recursos aplicados.

La segunda esfera de acción se refiere a la formación de recursos humanos. En este sentido cada día se evidencia más la urgente necesidad de que las escuelas de veterinaria orienten la formación de los futuros profesionales hacia la solución de los problemas prioritarios de los países de América. Por otro lado, es meta prioritaria la capacitación de los veterinarios que actúan en los programas de salud animal para la descripción, análisis y solución de los problemas de una manera creativa y acorde con la escasa disponibilidad existente de recursos.

Como organismo de cooperación técnica de los países de América, el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, primer proyecto de salud animal de extensión continental, tiene como responsabilidad ineludible el mantenimiento de un elevado nivel de investigación tecnológica de apoyo a los programas que, asociada a una permanente formación de los recursos humanos nacionales, posibilite un aprovechamiento máximo de los escasos recursos de que se dispone en el Continente, para dar satisfacción íntegra a las aspiraciones básicas de salud que nuestros pueblos requieren.

En el 25° Aniversario, nuestro recuerdo a los hombres que con visión de futuro crearon el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Dejo expreso reconocimiento a los Dres. Benjamin Blood y Ramón Rodríguez Toro, por su invalorable aporte en la concreción de la idea.

Agradecemos el apoyo y dirección que brindaron para su formación y desarrollo los ex-directores de la Organización Panamericana de la Salud, Dres. Fred L. Soper y Abraham Horwitz, y a su actual Director, Dr. Héctor R. Acuña.

Nuestro reconocimiento a los gobiernos de los países de América y sus respectivas autoridades sanitarias; a los organismos nacionales e internacionales, por su contribución, apoyo y cooperación; al Gobierno del país huésped por su excelente y generosa contribución que ha permitido la expansión y el progreso constante del Centro.

A los hombres de la Organización Panamericana de la Salud y al personal del Centro, que con su inteligencia, talento y trabajo han forjado las mejores realizaciones y vencido los más difíciles obstáculos.

Finalmente, permítanme agradecer la contribución del Gobierno de Brasil y de los laboratorios productores de biológicos: NOLI, PFIZER, RHODIA, VALLÉE Y WELLCOME, que han favorecido la celebración de nuestro 25° Aniversario.

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

**PARTICIPAÇÃO DO CENTRO PAN-AMERICANO DE FEBRE AFTOSA
NO DESENVOLVIMENTO DOS PROGRAMAS DE PREVENÇÃO,
CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA FEBRE AFTOSA**

*Dr. José Pedro Gonzales**

Recebemos com muita honra o convite de aqui comparecer, e é com muito prazer que tomamos parte deste evento, na qualidade de Diretor-Geral do Departamento Nacional de Produção Animal, do Ministério da Agricultura, neste importante órgão internacional, cujo gabarito técnico é por todos nós reconhecido, para proferir uma breve palestra sobre a "Participação do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa no desenvolvimento dos programas de prevenção, controle e erradicação da febre aftosa".

No Continente Americano, encontra-se a maior potencialidade de produção de proteína vermelha para a alimentação humana de todo o mundo e, talvez, a maior limitação para este comércio seja decorrente da presença da febre aftosa.

Para melhor conceituar a sua elevada importância, seria necessário retroceder na história da enfermidade que, vale salientar, é das mais onerosas para a nossa economia pecuária e agravadora da escassez de carne e leite. Os países com programação de controle, empregam, atualmente, no combate à doença, recursos superiores a 350 milhões de dólares anuais.

Até 1951, a febre aftosa, durante mais de 80 anos, esteve confinada ao Sul da Amazônia Legal, caracterizada pelo aparecimento constante de episódios regulares. Nesse mesmo ano, irrompeu de maneira assustadora na Venezuela, Colômbia e mais tarde no Equador, alertando esses países, bem como os limítrofes, do perigo que estavam correndo e da importância da doença no cenário das enfermidades animais.

Técnicos e autoridades governamentais do México ainda não haviam esquecido a tragédia ocorrida em 1946, não obstante as drásticas medidas de polícia sanitária adotadas para a sua completa erradicação, fatos esses do perfeito conhecimento de todos os senhores aqui presentes.

Os primeiros passos dados no sentido da criação de um organismo intergovernamental para as Américas ocorreu durante a Conferência Regional Consultiva sobre a Febre Aftosa, no Panamá e na II Conferência Interamericana de Produção Animal, patrocinada pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura. Nesses dois encontros, os representantes dos diversos países manifestaram preocupação constante face ao aparecimento da enfermidade vesicular, ficando todos perfeitamente conscientizados da necessidade de aproximação das nações centro e sul-americanas, a fim de que fosse o problema convenientemente estudado, e propostas medidas para o seu melhor equacionamento.

A preocupação transcendeu do ambiente nacional de cada país, e na Organização dos Estados Americanos surgiu a idéia de criar um organismo para padronizar a luta antiaftosa em escala continental, nascendo então, a 27 de agosto de 1951, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, com sede no Brasil segundo decisão tomada a 10 de março do mesmo ano.

Preparou, então a Oficina Sanitária Pan-Americana o anteprojeto de convênio, o qual foi submetido às superiores considerações dos Ministros João Neves da Fontoura e João Cleofas de Oliveira, das Relações Exteriores e da Agricultura, respectivamente.

* Director Geral do Departamento Nacional de Produção Animal, Ministério da Agricultura, Brasília, D.F., Brasil.

Finalizadas as gestões e firmado o acordo, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa ficou instalado, segundo escolha dos Drs. Richard Shope, William Moulton e Ramón Rodríguez Toro, na localidade de São Bento, a 40 quilômetros ao norte do Rio de Janeiro, nas instalações antes pertencentes ao Laboratório Nacional de Fitopatologia - Decreto nº 1.171, de 19 de novembro de 1952.

Instalado o Centro, trataram seus técnicos de tentar solucionar primeiramente o problema do diagnóstico da febre aftosa. O sucesso alcançado foi tal que todos os laboratórios de diagnóstico de febre aftosa das Américas passaram a utilizar a mesma metodologia de trabalho, sendo única no mundo esta classe de procedimento, o que veio a facilitar sobremaneira o entendimento entre os países.

Em 1960, a Argentina enviou comissão ao Centro, com a finalidade de estudar em conjunto as opções de criação de um Programa de Combate à Febre Aftosa. Resultou daí a institucionalização, naquele país, da Campanha Nacional de Erradicação da Febre Aftosa, sendo os trabalhos desenvolvidos a partir de 1961, constando como o primeiro programa nacional de combate à febre aftosa.

Mas os argentinos logo notaram que estavam lutando sozinhos. Após um ano de trabalho, conscientizaram-se que o sucesso só poderia ser assegurado se os países vizinhos e limítrofes adotassem política e estratégia semelhante, para que o programa atingisse os seus objetivos. Foi então que diversas reuniões ocorreram, patrocinadas pelo Centro, no Brasil, no Panamá e na Colômbia, com a finalidade de somar esforços entre as nações e, assim, lograr melhores resultados nas campanhas sanitárias em andamento.

Em fevereiro de 1962, sob os auspícios do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, foi realizada, em Montevidéu, a Reunião Técnica de Febre Aftosa, com a participação da Argentina, Chile, Paraguai, Uruguai e Brasil, onde foram assentadas as bases técnicas para o combate à enfermidade, até hoje em vigor. Essa reunião deu motivo a uma outra subsequente, de nível ministerial, em junho de 1964, aqui no Rio de Janeiro, denominada de Conferência Sul-Americana de Febre Aftosa, onde ficou assegurado o compromisso em nível político dos países representados.

Sentiu-se, nesse momento, a necessidade de auxílio financeiro externo para realizar trabalho de tamanha envergadura. Foi quando, em 1965, o Banco Interamericano de Desenvolvimento, expressou seu desejo de fornecer a ajuda requerida para o combate à febre aftosa. Nesse mesmo ano, o Centro idealizou uma Guia Padrão para Elaboração da Luta Antiaftosa, a fim de que o Banco Interamericano de Desenvolvimento pudesse avaliar e estudar os financiamentos pretendidos. Os primeiros países preparados para atuar dentro dessa sistemática foram: Paraguai, Chile e Brasil, sendo seguidos posteriormente pela Colômbia, Equador, Perú e Bolívia. O resultado disto é que 75% da população bovina da América do Sul está coberta por programas de combate à febre aftosa.

Em 1971, complementando os requerimentos de um programa de nível nacional, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa preparou uma Guia de Informação, retratando a metodologia do sistema de vigilância epidemiológica para a febre aftosa, cujos trabalhos foram iniciados no Paraguai, Uruguai e Brasil.

Atendendo mais uma vez as necessidades de melhor desenvolvimento do programa, bem como contemplando uma das exigências do agente financeiro, o Banco Interamericano de Desenvolvimento, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, no ano de 1973, juntamente com os países interessados, criou a Comissão Sul-Americana para a Luta Contra a Febre Aftosa, atuando a entidade intergovernamental como Secretaria da Comissão, tendo como finalidade a complementação continental dos programas nacionais.

[Atualmente, o Centro está classificando, sob o ponto de vista epidemiológico, os países que desenvolvem campanhas sanitárias, isto, vale dizer, a regionalização das estratégias de combate, de acordo com a caracterização epidemiológica, permitindo-se identificar áreas livres, áreas com focos esporádicos e áreas endêmicas, merecendo, cada uma delas, tratamentos diferentes de acordo com a sua classificação.]

Indiretamente, a entidade tem ajudado os países-membros, desenvolvendo atividades laboratoriais e de campo, tais como a montagem de metodologia para exportação de reprodutores bovinos, mediante a realização da prova de pesquisa de portadores do vírus aftoso; assessoramento direto quando do aparecimento de casos de febre aftosa nas Guianas, remetendo vacinas específicas; implantação de estratégia, objetivando sustar a propagação do vírus "C" na área de Letícia, fronteira da Colômbia com o Brasil;

fornecimento de vacinas para a implantação do Plano Piloto em Cochabamba, na Bolívia; produção de monovalentes, destinadas ao atendimento de casos específicos de enfermidade; seleção e fornecimento de cepas víricas com a finalidade de enfrentar subtipo que ocorreu na região da fronteira ocidental da Venezuela; estudo epidemiológico da população animal sensível, existente no sul da Argentina e do Chile (Terra do Fogo), com o intuito de melhorar a qualidade de mercado para as carnes oriundas dessa região; levantamento epidemiológico para a determinação da ocorrência da virose na região do Chaco, no Paraguai; realização do diagnóstico diferencial das doenças vesiculares, através das amostras enviadas pelos países-membros, bem como uma gama de atividades, todas elas revestidas da maior importância sanitária, que seria enfadonho enumerar.

Além das informações já referidas, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, como parte da Organização Pan-Americana da Saúde, tem a missão de dar realidade aos objetivos gerais da Organização, podendo proporcionar capacitação em medicina animal que sirva de apoio a outros programas de Saúde Animal e Humana, nos processos de desenvolvimento dos diversos trabalhos, através das seguintes atividades: investigação de problemas que afetam o desenvolvimento dos trabalhos, e que os países isoladamente teriam dificuldade em resolver, bem como realização de experiências com vacinas oleosas, objetivando conseguir um antígeno de boa qualidade, com a propriedade de induzir a uma imunidade mais segura e duradoura, segundo recomendação do Comitê Científico Assessor da Organização Pan-Americana da Saúde, na IX Reunião Interamericana para o Controle da Febre Aftosa e outras Zoonosis; assessoramento direto para aperfeiçoar procedimentos, metodologia de combate à enfermidade, bem como produção de vacinas e provisão dos materiais biológicos necessários; treinamento de pessoal envolvido nas campanhas de combate à virose, e coordenação da informação e vigilância epidemiológica em escala internacional. Concluindo este breve relato, gostaríamos de salientar que os países classificados como "em desenvolvimento" estão lutando com enormes dificuldades para enfrentar essa doença, e que o exemplo dado pelo Centro Pan-Americano de Febre Aftosa serve de confiança e impulso para todos os países, sendo possível prever para os próximos anos uma consolidação bastante acentuada no controle da febre aftosa no Continente Americano.

É, pois, justificado o esforço que os governos dos países-membros vêm desenvolvendo, no sentido de objetivar o controle ou a extinção gradativa da febre aftosa.

No Brasil, em 1963, o Ministério da Agricultura, considerando a necessidade de proteger a pecuária, elaborou o Programa Nacional de Combate à Febre Aftosa. No ano seguinte, o estado do Rio Grande do Sul iniciou os trabalhos, constituindo-se na unidade pioneira do programa; em 1971, com caráter nacional, desenvolveram-se os trabalhos nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Espírito Santo, Minas Gerais e Bahia. Em 1975 o programa se estendeu para os estados de Mato Grosso, Goiás, Rio de Janeiro e Sergipe.

Graças ao programa, observou-se uma significativa redução na taxa de morbidade que, de 183 enfermos por 10.000 bovinos em 1971, passou para 30 enfermos por 10.000 em 1975. Dentro desse período, foram aplicados, no Brasil, 140 milhões de dólares no controle da febre aftosa, auferindo-se resultados na relação custo-benefício da ordem de 5,3 unidades monetárias.

Meus amigos, desejamos registrar em nome do Brasil os nossos maiores agradecimentos pela colaboração e participação do patrocinador deste evento, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, com especial referência ao seu atual Diretor, Dr. Raúl Casas Olascoaga.

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

En el desarrollo de esta celebración, el Presidente de la Fundación Mérieux, Dr. Charles Mérieux, entregó al Dr. Raúl Casas Olascoaga, Director del Centro, una bandeja de plata con la siguiente leyenda:

*25ème Anniversaire du Centre Panaméricain à Rio de Janeiro.
En hommage, Charles Mérieux, Iffa-Mérieux, Lyon. 20 Août 1976*

Acto seguido fueron entregadas medallas recordatorias a diversas personalidades, profesionales, ex funcionarios y otras personas que en el pasado o en la actualidad han prestado su apoyo o su concurso a la labor que el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa ha desarrollado en sus 25 años de existencia.

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

El Dr. Abraham Horwitz, que fuera Director de la Oficina Sanitaria Panamericana en 1968 cuando el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa fue incorporado a esa Organización, fue invitado para asistir a las celebraciones de este 25° Aniversario del Centro. Respondió con una carta del siguiente tenor:

18 de agosto de 1976

Dr. Raúl Casas Olascoaga
Director
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa
Río de Janeiro, BRASIL

Muy estimado Dr. Casas:

Mil gracias por su cordial invitación para asistir a las ceremonias conmemorativas del 25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Lamentablemente, mis responsabilidades actuales no me permiten estar con ustedes en esta ocasión.

Le adjunto, a manera de mensaje para usted y todos los miembros de la Institución, mi convicción sobre lo que han hecho y harán en el futuro.

Cordialmente,
Abraham Horwitz

Mensaje del Dr. Abraham Horwitz que fue leído durante la reunión:

Ya que no puedo de presencia, quiero estar espiritualmente con usted, Señor Director, y sus colaboradores — de quienes me siento parte — al cumplir el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa un cuarto de siglo de existencia en progreso. El querer de las circunstancias me permitió conocerlo en sus orígenes y observar muy de cerca su evolución durante 16 años. Fueron visionarios quienes lo crearon. Advino en un momento en que se comenzaban a esbozar en las Américas las ideas sobre el significado moral, social y económico de la salud. Producto de ellas, la hermandad y mutua dependencia entre agricultura y bienestar se concebía con más claridad de propósitos y acciones. Se consideraba imperativo humanizar el desarrollo, racionalizar las decisiones, programar las funciones con base a objetivos medibles, incrementar el rendimiento de los recursos y, en síntesis, darle primacía a la vida y a la oportunidad de realizarse de los seres humanos.

La fiebre aftosa se prestaba admirablemente para dichos fines: Una endemia crónica con frecuentes brotes epidémicos, en ocasiones gobernados por mutaciones del virus causal. Más graves que sus consecuencias para la economía general y la agrícola en particular lo eran y lo son para la nutrición y la salud de los pueblos. Porque el mundo sufría en aquel entonces — y más aún hoy — de hambre de proteínas esenciales que se dilapidaban y se siguen dilapidando por falta de una acción sistemática. Esta última

dependía fundamentalmente de la investigación en busca de un mejor conocimiento del virus, su dinámica en la naturaleza, sus características antigénicas, su poder de mutar y su capacidad de inmunizar. De igual importancia era la falta de profesionales universitarios y de técnicos con un conocimiento integral de la enfermedad y de sus consecuencias.

Surgió como ineludible la necesidad de una institución que le diera unidad continental al problema y a las soluciones, que registrara su epidemiología y su evolución, que investigara las medidas de control más específicas y eficaces, que formara graduados en servicio para perfeccionar su conocimiento y motivar su dedicación y que asesorara a los Gobiernos y los organismos de crédito internacional. Una formidable serie de responsabilidades, cuyo éxito dependería del gran marco de referencia político, económico y social de las Américas.

No han sido pocas las vicisitudes de nuestras sociedades en este cuarto de siglo, en busca de su propio camino, a tono con los rasgos de su cultura. Grandes son, por ello, los obstáculos para alcanzar los objetivos de las empresas de bien común. Entre ellas, vuestro Centro destaca por su ejecutoria clara, precisa, relevante en lo científico como en lo pragmático, por su progreso continuado y su busca imaginativa de nuevos métodos para acelerarlo. Hay aún fiebre aftosa en el Continente, pero conocemos mucho mejor dónde existe, su movilidad y cómo controlar los focos. La zona libre sigue indemne. Hay consenso de Gobiernos, productores, bancos nacionales e internacionales sobre el significado de la enfermedad y el propósito de erradicarla. Prosigue una investigación activa que ha mejorado — y lo hará aún más en el futuro — la calidad de las vacunas, la identificación de los portadores sanos, los conocimientos sobre la biología del virus y su actividad intracelular.

Por todo ello miro el futuro del Centro con optimismo y seguridad. Los próximos 25 años verán prácticamente desaparecer la fiebre aftosa de las Américas y expandir la labor de la Institución al estudio de otras enfermedades debidas a virus y especies afines que hoy nos asolan y para cuyo control se requiere un enfoque racional como el que ustedes han seguido.

Sirva este mensaje de felicitaciones y de gratitud a ustedes y a todos quienes han trabajado en el Centro, desde las actividades más sencillas a las más complejas — todas entrelazadas. Nada llena más el espíritu que la satisfacción de una labor útil, de trascendencia y de futuro. A Ervin Eichhorn, William Henderson, Carlos Palacios, Mário Fernandes y Raúl Casas, los Directores que le dieron forma, contenido, función y progreso a la visión de los creadores de la entidad. A Pedro Acha, quien le ha dado singular realce a su profesión en las Américas, inspirado a sus cultores y expandido su marco de acción en problemas de alta incidencia de manera conmensurable con las oportunidades y posibilidades del Continente. Entre ellos, el de aftosa que sigue siendo motivo particular de su dedicación señora.

Mención muy especial merece el Dr. Fred L. Soper, en cuya administración de la Oficina Sanitaria Panamericana nació el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.

Me agrego a esta pléyade en la condición de un espectador activo que sigue teniendo fé en la importancia de vuestra obra y entusiasmo por vuestro cometido. Siempre tuve respeto — una verdadera reverencia — por los misteriosos movimientos de la vida en la naturaleza y admiración por quienes los descifran y restablecen la armonía que reina en los períodos de paz que ansiamos para cada ser y el universo. En esa labor los siento a todos ustedes. Sólo les deseo éxitos renovados.

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

**Discurso pronunciado por el Dr. Charles L. Williams,
Director Adjunto de la Organización Panamericana de la Salud,
en nombre del Director, Dr. Héctor R. Acuña**

En esta jubilosa ocasión, me es grato iniciar mis palabras agradeciendo a los representantes de los Señores Ministros de Salud y Agricultura del Brasil por su presencia en este acto conmemorativo. Agradecemos igualmente a las otras distinguidas personalidades, a las autoridades del Gobierno Federal, y a todos los científicos, técnicos y amigos que con su presencia dan un brillo especial a este acto.

Hace 25 años que los países de América, preocupados con la expansión de la Fiebre Aftosa que acaba de atravesar la selva amazónica, invadieron a Venezuela, Colombia y Ecuador, y con el trágico episodio de México crearon un organismo intergubernamental en el seno de la Organización de los Estados Americanos. A pedido del Secretario General de la OEA, la Oficina Sanitaria Panamericana preparó, en colaboración con el Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas, el Proyecto de Cooperación Técnica que originó el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, con la finalidad de proporcionar a los Países Miembros, servicios de diagnóstico, asistencia técnica, adiestramiento e investigación en el campo de la fiebre aftosa. El proyecto fue aprobado por la XIII Conferencia Sanitaria Panamericana y por el Consejo Interamericano Económico y Social de la Organización de los Estados Americanos y con la decisión unánime de integración por parte de los países, se firmó el Convenio con el Gobierno del Brasil, el 27 de agosto de 1951.

Es interesante recordar que el Comité Coordinador de Asistencia Técnica de la Organización de los Estados Americanos seleccionó entre el ofrecimiento de cuatro países la propuesta del Gobierno del Brasil y que una comisión integrada por distinguidos médicos veterinarios del Continente, los doctores Richard Shope, William Moulton y Ramón Rodríguez Toro, trataron de los arreglos finales para la localización del Centro.

Con la labor fecunda y eficiente de sus primeros funcionarios y el apoyo incondicional de los países, en pocos años se transformó el Centro en uno de los pilares fundamentales de la lucha contra la fiebre aftosa en nuestro Continente.

En su trayectoria y a lo largo de los últimos 25 años, se pueden destacar tres fases en la vida del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, cada una representando una etapa decisiva en el esfuerzo continental de controlar la enfermedad. La primera se relaciona con el inicio de la utilización de los servicios del Centro por parte de los países en el estudio de muestras de campo, la preparación de técnicos, y la ejecución de encuestas que llevarán a un diagnóstico de la situación de la fiebre aftosa en el Continente. En una segunda fase, algunos de los países del área afectada iniciaron programas de lucha contra la fiebre aftosa con el incentivo y asistencia técnica del Centro. Se instalaron laboratorios de diagnóstico en todos los países afectados por la enfermedad, se inició la institucionalización de las infraestructuras necesarias para la planificación y ejecución de los futuros programas nacionales. Se activó la preparación de recursos humanos en las diferentes disciplinas de administración, laboratorio y campo. En la tercera fase — con la incorporación del crédito internacional a la lucha antiaftosa continental — el Centro asesora activamente a los países en la preparación de solicitudes de préstamos ante organismos internacionales de financiación para la implementación de programas nacionales; activa su colaboración técnica a los países a través de consultores contratados por la Organización para asistir a algunos países específicamente en estos programas; formula guías, elabora publicaciones y manuales técnicos y consolida la preparación de

recursos humanos a través de convenios y programas con el Banco Interamericano de Desarrollo y algunos Gobiernos.

En los países de la zona libre de la enfermedad, el Centro desde su fundación ha prestado atención especial a las medidas de prevención y vigilancia, encargándose igualmente del diagnóstico de muestras de campo de brotes sospechosos de enfermedades vesiculares. El Centro — por mandato de los Gobiernos — constituye el Laboratorio de Referencia para las Américas de fiebre aftosa y otras enfermedades vesiculares.

Desde 1965, se reúne periódicamente en el Centro un Comité Científico Asesor nombrado por el Director de la Organización Panamericana de la Salud. Este Comité, que está integrado por destacados científicos de reconocido prestigio internacional, revisa los programas y actividades del Centro, y prepara un informe para el Director de la Organización que es de invalorable utilidad para la formulación de los planes de trabajo del Centro.

A partir de 1968, la Organización Panamericana de la Salud, por mandato del Consejo Directivo, convoca anualmente una Reunión Interamericana, a Nivel Ministerial, sobre el Control de Fiebre Aftosa y otras Zoonosis, que analiza el programa y presupuesto del Centro y recomienda las directivas que deben seguirse en lo relacionado con las actividades de cooperación técnica, investigación y capacitación. Las resoluciones tomadas en esta Asamblea permiten igualmente a la Organización, orientar su política en relación a los servicios que el Centro debe prestar a los países.

Es así que el Centro, además de estimular y cooperar en el desarrollo de los programas nacionales de lucha o prevención de la fiebre aftosa, facilita la coordinación internacional, auspiciando reuniones intergubernamentales y convenios bilaterales o multinacionales relacionados principalmente con las operaciones en zonas fronterizas. En una de estas reuniones intergubernamentales nació la Comisión Sudamericana para la Lucha contra la Fiebre Aftosa.

El Centro colabora en el estudio de problemas epidemiológicos en los países, sobre todo en lo relacionado con el descubrimiento de nuevos subtipos de virus, ampliación de las zonas libres dentro de los países del área endémica, los eventuales recrudescimientos de la endemia y el establecimiento de sistemas de vigilancia epidemiológica. La provisión de materiales biológicos para fines de diagnóstico, producción y control de vacunas, es igualmente un servicio importante que el Centro presta a los países.

Los trabajos de investigación están orientados en el sentido de resolver los problemas que se presentan en el campo, o en el desarrollo de medidas para prevenirlos, mejorando los recursos técnicos. Se investigan nuevos métodos de diagnóstico y las cepas a ser utilizadas en la producción y control de vacunas; se estudian los métodos de producción, de inactivación de antígenos y nuevos adyuvantes para la elaboración de vacunas a nivel industrial, y se adaptan los métodos de control a las condiciones de nuestro Continente; se desarrollan investigaciones sobre la transmisión y patogenia del virus, y se llevan a cabo investigaciones sobre vacunas de virus vivo modificado.

A solicitud de los países, el Centro actúa como laboratorio de referencia para las Américas en el diagnóstico de las enfermedades vesiculares de los animales, operando en estrecha colaboración con el Laboratorio Mundial de Referencia en Gran Bretaña y el Centro de Enfermedades de los Animales en Plum Island, Estados Unidos de América.

En el área de recursos humanos, el Centro ha adiestrado a más de 1400 profesionales. Esta capacitación, de características eminentemente técnicas, se lleva a cabo a través de cursos, seminarios y adiestramiento individual en servicio, en disciplinas tanto de laboratorio, como de administración y de campo. En los países de Centroamérica y Panamá, se realizan periódicamente ejercicios con simulacros de la aparición de brotes, para el adiestramiento de los técnicos de los servicios nacionales.

El servicio de información del Centro, a través de su Boletín, disemina trabajos de investigación, resúmenes y bibliografías de interés para los técnicos de los programas nacionales y, a través del Informe Epidemiológico Quincenal, proporciona los datos disponibles sobre la dinámica de la fiebre aftosa y la estomatitis vesicular en el Continente. Se publican también monografías científicas, manuales didácticos y

series bibliográficas en los idiomas inglés y castellano.

Entre los hechos más sobresalientes desarrollados por el Centro durante sus 25 años de existencia, podríamos destacar los siguientes:

En el campo de la investigación, el desarrollo de la técnica de seroprotección en ratón lactante, de vacunas de virus vivo modificado; el desarrollo de un método práctico para la detección de animales portadores de virus, que abrió nuevas perspectivas al comercio de animales entre países; la determinación de los primeros subtipos de virus de la estomatitis vesicular en Argentina y Brasil y veinte subtipos del virus de la fiebre aftosa; la demostración de que algunos subtipos del virus de la fiebre aftosa son capaces de producir la enfermedad en bovinos convalecientes de otro subtipo del mismo tipo; el hecho de que la etileneimina binaria es eficiente en la inactivación del virus de la fiebre aftosa y de que vacunando bovinos jóvenes cada seis meses y bovinos adultos cada año con vacunas de coadyuvante oleoso, es posible obtener un alto nivel de protección; el establecimiento de un banco de sueros para la determinación rápida de las características inmunológicas de las muestras que aparecen en el campo y de requisitos mínimos para el control de la calidad de las vacunas; y, último, la estandarización de las técnicas de diagnóstico a nivel hemisférico. Estos son algunos ejemplos de las contribuciones científicas que han puesto al Centro a la par con los otros centros de excelencia en fiebre aftosa del mundo.

En cuanto a los servicios técnicos, se destaca la introducción de la técnica del antígeno asociado a la infección en encuestas serológicas; la encuesta serológica de Tierra del Fuego; pruebas de campo con vacunas inactivadas y a virus vivo modificado; la elaboración de guías para la preparación de proyectos de lucha contra la fiebre aftosa; la vigilancia epidemiológica, evaluación de programas e importación de animales y subproductos de origen animal procedentes de países afectados por la fiebre aftosa; la preparación de un plan de acción para la erradicación de un posible brote de fiebre aftosa en los países de América Latina libres de la enfermedad; la estructuración de un sistema continental de vigilancia epidemiológica de la fiebre aftosa y otras enfermedades vesiculares de los animales; la elaboración de metodologías para desarrollar diagnósticos de situación en salud animal y para la realización de censos de población bovina; el establecimiento de estrategias regionales sobre la base de la situación epidemiológica y de sistemas de información y de apoyo para la elaboración, administración y evaluación de programas nacionales de control de la fiebre aftosa.

En lo relacionado con el adiestramiento, son hechos relevantes la construcción de un edificio destinado a las actividades de enseñanza, con la colaboración del Gobierno del Brasil y el establecimiento de una unidad piloto para la producción de vacunas contra la fiebre aftosa, a niveles industriales, también con la colaboración del Gobierno del Brasil y del Banco Interamericano de Desarrollo. Esta planta piloto tiene una importancia capital en el entrenamiento de técnicos de los países, dada la demanda creciente de vacunas debido al gran incremento de los programas nacionales.

La importancia de las labores del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa está directamente relacionada con el problema de la alimentación del hombre. La persistencia de estados de subalimentación y de alta prevalencia de desnutrición en grupos extensos de la población americana, representa problemas graves en el desarrollo social y económico de los países. Su solución, a nuestro entender, y tomando en cuenta la complejidad de sus determinantes, ha de surgir mediante acciones multidisciplinarias y multisectoriales con un papel preponderante de los sectores de salud y de agricultura.

Con los esfuerzos de los países y la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud, a través del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, del Centro Panamericano de Zoonosis y de los varios proyectos de salud animal y salud pública veterinaria, se reducirán los problemas de la desnutrición protéico-calórica que influye en el retardo del crecimiento físico y del desarrollo mental de un alto porcentaje de las poblaciones.

Para terminar, quisiera hacer público el agradecimiento de la Organización Panamericana de la Salud a todos los países del Hemisferio por el apoyo que han prestado al Centro desde su fundación, hecho que ha sido la base de todos los éxitos alcanzados. Queremos igualmente reconocer las importantes

aportaciones del Banco Interamericano de Desarrollo y del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y las valiosas contribuciones extraordinarias de Brasil, Ecuador y Venezuela.

Al Gobierno del Brasil queremos reiterar nuestra gratitud por la constante, trascendental, y efectiva ayuda que presta a las operaciones del Centro.

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa**Discurso pronunciado por el Sr. Secretario General del
Ministerio de la Salud de Brasil, Dr. José Carlos Seixas, en representación del
Señor Ministro de la Salud de Brasil, Dr. Paulo de Almeida Machado**

É com imensa satisfação, mas ao mesmo tempo com uma certa tristeza que venho a esta solenidade representando o Sr. Ministro da Saúde que desejava, pessoalmente aqui se fazer presente para homenagear e agradecer esta instituição, o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, que nesta data comemora os seus 25 anos de existência. A importância do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa, o seu histórico, os seus sucessos são suficientemente conhecidos por todos, valorizados por todos nós e aproveito assim esta oportunidade fundamentalmente para traduzir um pouco do nosso júbilo e da nossa gratidão pela criação e funcionamento durante 25 anos desta importante instituição, um evento vivo e eloquente de cooperação pan-americana para a superação de um dos nossos graves problemas para o desenvolvimento econômico e diretamente para o desenvolvimento social humano, para o desenvolvimento das condições de saúde deste país e demais países da América.

Aos idealizadores do Centro as nossas mais sinceras homenagens, aos iniciadores deste magnífico trabalho, os nossos sinceros e respeitosos cumprimentos. Sabemos na prática diária o quanto é difícil sairmos do campo do imaginativo para o campo da realização prática e eficiente como o caso do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa e não é possível, embora não declinemos nomes, fazermos aqui os nossos cumprimentos sinceros e respeitosos aos iniciadores dessa instituição, aos dirigentes e mantenedores a nossa solidariedade, aos atuais homens de trabalho técnico-científico e administrativo dessa prestigiosa instituição a nossa confiança e a nossa esperança, a nossa confiança irrestrita em resultados ainda maiores a serem obtidos no controle da febre aftosa, a nossa esperança completa objetiva na possibilidade da importantíssima ajuda técnica e científica de seus homens e equipamentos, na preparação de pessoal e até mesmo de culturas imprescindíveis ao projeto do Ministério da Saúde de estabelecer neste país uma rede básica de laboratórios de referência de saúde pública para controle de doenças humanas a vírus no país.

Acredito que a nossa confiança se traduz fundamentalmente por essa nossa esperança e que este Centro, além de todo esforço, além de todo trabalho no seu campo específico, possa oferecer um pouco mais à saúde deste país e estou certo também para as Américas, a sua experiência, sua tecnologia, o seu discernimento de 25 anos para uma rede de laboratórios de saúde pública visando o controle de doenças a vírus. O Sr. Diretor sabe, é esta fundamentalmente uma esperança do Sr. Ministro da Saúde e estou certo de que esta esperança é, neste momento, a melhor expressão do quanto somos gratos e quanto somos reconhecidos, do quanto esperamos desse Centro que hoje comemora seus 25 anos.

Aproveitamos a oportunidade para agradecermos, para traduzirmos nossa gratidão aos países membros da Organização dos Estados Americanos, aos países membros da Organização Pan-Americana da Saúde, pela confiança depositada no Brasil de permitir que este país fosse a sede, o local básico de trabalho para o desenvolvimento deste Centro, cujos resultados já se fazem presentes e que esperamos possa ser de futuro realmente a peça básica de erradicação da febre aftosa nas Américas. Agradecemos esta confiança aos países membros, em nome do Governo brasileiro e agradecemos de um modo muito especial à Organização Pan-Americana da Saúde que aceitou a incumbência de, ao longo desses vários anos, assumir a direção e o desenvolvimento técnico e administrativo deste projeto junto com o Governo brasileiro e especialmente junto com o Ministério da Agricultura do Brasil. Aos Senhores, principalmente

que trabalham no dia a dia dessa instituição, as minhas renovadas homenagens e agradecimentos. De modo bastante especial a este que é o Diretor de fato, mas que é também a continuação de todos os demais diretores pelos 25 anos, Dr. Raúl Casas Olascoaga, nossos cumprimentos e os nossos agradecimentos.

. . .

25° Aniversario del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

Se dio por finalizado el acto conmemorativo con las palabras pronunciadas por el Dr. José Pedro Gonzales en representación del Señor Ministro de Agricultura de Brasil, Dr. Alysson Paulinelli

Incumbiu-me o Sr. Ministro da Agricultura, Professor Alysson Paulinelli, na impossibilidade de aqui comparecer, como era seu desejo, a difícil tarefa de representá-lo neste ato. Se é difícil, devemos confessar que para nós é ao mesmo tempo agradável. Agradável porque, quando o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa comemora seus 25 anos de serviço em prol da saúde animal nas Américas, vemos uma plêiade de técnicos amigos e companheiros de tantas lutas no combate à febre aftosa. Incumbiu-me Sua Excelência também que trouxesse seu abraço fraterno e sua gratidão às autoridades da Organização Pan-Americana da Saúde por tudo o que o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa realizou e que deverá ainda realizar, de assessoramento, de treinamento, de direcionamento a tantas campanhas sanitárias existentes na América e especialmente no Brasil.

O Brasil, como eu disse há pouco nas breves palavras em que relatava o trabalho que vem desenvolvendo este Centro, é um país em desenvolvimento e faz um esforço tão grande quanto os demais países da América na luta contra a febre aftosa, porque está convencido que esta doença vem dificultar muito o desenvolvimento da sua pecuária bovina, que anda em torno de 100 milhões de cabeças e que é uma das riquezas desse país. Por isso Sr. Diretor Adjunto da Organização, o Brasil é profundamente grato, o Sr. Ministro da Agricultura é profundamente grato a tudo o que o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa tem feito, tem ajudado esse país no combate a esta virose.

Eu pessoalmente sou testemunha de tudo o que o Centro tem feito. Eu fui bolsista deste Centro. Fui aluno do Professor Karl Federer e quando Albino Alonso chegava ao Centro eu também chegava, ele como funcionário e eu como bolsista. Por isso, sou testemunha do que o Centro tem feito, sou testemunha das dificuldades que ele tem enfrentado e a coragem dos seus diretores em levar o ideal do Centro sempre para frente. Por isso, as palavras que o Sr. Ministro gostaria que eu dissesse nesta oportunidade seriam muito obrigado às autoridades da Organização Pan-Americana da Saúde e para encerrar eu gostaria de dizer: Salve os 25 anos de serviço, de trabalho e de desenvolvimento que o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa tem proporcionado ao Brasil e aos países da América. Muito obrigado.