

Resistência a remédios reabilita quinino no combate à malária

SÃO PAULO — Um drama em vários atos, onde o final remete à primeira cena. Assim David Warrel, diretor do Centro de Doenças Tropicais da universidade inglesa de Oxford e autoridade mundial em malária, qualificou a penosa trajetória em busca de uma droga eficaz no combate à doença. O quinino, que começou a ser utilizado no século 17 e foi abandonado nos anos 70, está sendo ressuscitado. Foi isolado no Peru, a partir de uma planta, para enfrentar a resistência desenvolvida pelo *Plasmodium falciparum* aos antimaláricos sintéticos criados entre as décadas de 40 e 50, como a cloroquina. A solução é precária, sustenta o especialista, por causa dos graves efeitos colaterais que a substância produz — náuseas, zumbidos nos ouvidos, queda brutal da glicose no sangue.

Uma segunda opção, estudada desde 1989, é o *Qing Mao Su*, remédio usado há dois mil anos pelos chineses para tratar febres. É extraído da planta *Artemisia anna*. Tem a seu favor o fato de agir rapidamente (dois a três dias) no combate às graves manifestações da doença. "O ideal pode ser combinar esta droga com a mefloquina (antimalárico desenvolvido a partir do quinino)", sugere Warrel.

"A situação atual é de malárias graves resistentes à cloroquina em quase todo mundo", lamenta o especialista. Exceto na América Central, nas regiões oeste do Canal do Panamá e centro-leste do Haiti, e em países da África Ocidental, o uso indiscriminado da cloroquina promoveu uma verdadeira desensibilização do *falciparum* à droga. Carlos Corbett, pesquisador da malária e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e anfitrião de Warrel na sua rápida pas-

sagem pela capital paulista, no último sábado, ressaltou que o medicamento vem sendo usado na prevenção da doença nas regiões onde ela é endêmica, como Rondônia, considerada a capital da malária. Com isso, surgem cepas do parasita cada vez mais resistentes e virulentas.

Na análise de Warrel, aprofundam o problema os frequentes desmontes das políticas de controle do mosquito *Anopheles*, transmissor da doença ao homem. Corbett destaca que as precárias casas usadas por garimpeiros das regiões onde a doença é endêmica — simples lonas sustentadas por estacas — impedem o combate do mosquito por borrifação de inseticidas nas paredes.

Além da cloroquina, drogas mais recentes, desenvolvidas pelos americanos — a mefloquina, a malofantrina e o Fausidar (associação de piremethamina e sulfadoxina) —, são utilizadas no tratamento da doença. Esperto, no entanto, o parasita já começa a demonstrar resistência às novas armas, assegura Warrel. "Será que conseguiremos restaurar a sensibilidade do parasita à cloroquina?", ele questiona, argumentando que esta droga é barata, não traz efeito colateral e já provou sua eficácia. Uma resposta afirmativa pode estar sendo ensaiada com a elaboração de remédios associando a cloroquina a bloqueadores de cálcio, elemento com que o *Plasmodium falciparum* se defende do ataque. "O desfecho é promissor", acredita Warrel. Para Corbett, no entanto, a batalha deve incluir mais frentes — além de vacinas eficazes. Enquanto não se mata o parasita, diz ele, é necessário descobrir tratamentos que protejam os órgãos de choque, como o sistema nervoso central, fígado e pulmões, da invasão dos parasitas.

Pesquisa busca nova droga

Uma droga capaz de *enxergar* o inimigo mesmo sob disfarces, e que seja suficientemente forte para destruí-lo — sem, no entanto, provocar dano às trincheiras onde se aloja — vem sendo perseguida por trabalhos experimentais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) há seis anos. O inimigo é o parasita *Plasmodium falciparum*, responsável pela malária grave (terça maligna). Habilidade, ele simplesmente cria uma descendência irreconhecível — cepas indiferentes a cada novo remédio destinado a combatê-las. A ponto de o ministro da Saúde, Alceu Guerra, ter admitido, na semana passada, que a malária fugiu ao controle do governo. Um formidável empurrão fez saltar, em pouco mais de um ano, para 1 milhão os 600 mil casos anuais de infecção pela doença.

São engenhosos os trabalhos da USP, apesar de, segundo prevê uma das pesquisadoras, a farmacêutica bioquímica Elizabeth Igne Ferreira, haver "muito chão pela frente". Tal como se fossem variadas cargas depositadas nos vagões de um trem, fármacos de diferentes estruturas são quimicamente ligados a um "transportador", no caso um polímero, grande molécula formada por unidades que se repetem. O processo é conhecido como latência de fármacos. Traz vantagens como a possibilidade de se ligar mais de um fármaco ao polímero, prolongar sua ação, além de evitar a sua toxicidade — o transportador pode liberar a medicação lentamente no organismo, diminuindo a agressividade sobre os órgãos atingidos.

Elizabeth, cujo trabalho trata exatamente da ligação dos fármacos ao transportador, diz que podem ser usadas substâncias usualmente adotadas no tratamento da doença (piremetamina e trimetoprima) associadas a sulfas. Entre os polímeros, a escolha pode recair sobre amidos ou celulose oxidada. A pesquisadora já finalizou a etapa de ligação ou síntese. O resultado foi testado em camundongos infectados, em pesquisa paralela da equipe, com resultados animadores. Quatro doses diárias de 50 miligramas por quilo de peso do animal eliminaram, ao quinto dia, todos os parasitas da corrente sanguínea de um grupo de oito camundongos pesquisados e, ao final de 30 dias, o grupo estava vivo, sem sinal da doença. O ideal, diz Elizabeth, seria repetir os testes em macacos, e, já na etapa final, no homem.

Os trabalhos dos 20 pesquisadores da USP envolvidos estão, no entanto, estacionados. A primeira fase do projeto, inscrito no Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT), que conta com recursos do Banco Mundial, foi encerrada no final do ano passado. Apenas em abril o grupo saberá se lhe caberá nova verba para prosseguir. Segundo Elizabeth, falta estabelecer, com precisão, o peso molecular do polímero e quanto dos compostos de fato se ligou. Há também uma proposta de criar um transportador para o transportador — no caso, lipossomos, vesículas de lípidios que aumentariam o aproveitamento da droga pelo organismo.