

SAÚDE

PARA VARRER A MALÁRIA DO MAPA

As novas descobertas para acabar de uma vez por todas com uma doença que voltou a crescer no Brasil

Jovem médico norte-americano do início do século envolvido na tragicamente célebre construção da ferrovia Madeira-Mamoré, no atual estado de Rondônia, o doutor Richard Finnegan certamente se entusiasmava com as novas armas contra a malária hoje em desenvolvimento no Brasil e no exterior. Os cientistas trabalham em três direções. Procuram criar

uma vacina confiável contra a doença, formular medicamentos mais eficazes para a sua cura e encontrar inseticidas biológicos — ou seja, inofensivos ao meio ambiente — capazes de combater o anofelino (*Anopheles*), o mosquito transmissor da malária, moléstia já há duas décadas

“Maldito anofelino. Como foi que entrou aqui na enfermaria? Não adiantam as telas de cobre, nem os mosquiteiros. Se esses malditos insetos quiserem mesmo nos matar, ninguém estará a salvo.”
Márcio Souza, Mad Maria

em expansão no Brasil (ver gráfico).

A rigor, trata-se de uma recaída. Em 1970, a doença estava perto da erradicação. Baixara ao modesto patamar de 51 mil casos, um número insignificante comparado aos 6 milhões de doentes registrados, no país, 30 anos antes. Em 1970, a malária parecia um problema superado, restrito aos relatos de viagem de naturalistas do passado remoto, como o inglês Alfred

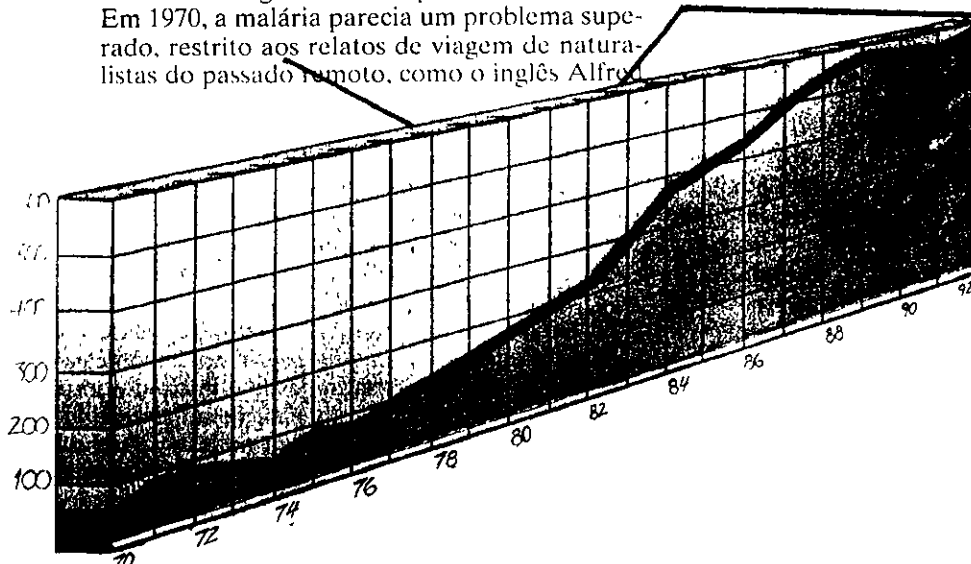


ILUSTRAÇÃO BRAZ

Anopheles darlingi: a espécie de mosquito da malária que mais espalha a doença na Região Amazônica

SAÚDE

Brasileiros desvendam os segredos da artemisinina, milenar remédio chinês



Russel Wallace, que explorou os rios Amazonas e Negro entre 1848 e 1852, ou confinado a obras-primas de ficção, como as dos romancistas João Guimarães Rosa e Mário Palmério.

O jovem doutor Finnegan, por sinal, é uma criatura da ficção, personagem central de *Mad Maria*, do romancista amazonense Márcio Souza. Os pacientes do médico morriam como insetos no encharcado, insalubre canteiro de obras da Madeira-Mamoré, berçário perfeito para o desenvolvimento do anofelino. Na vida real, 6 mil trabalhadores acabaram sepultados às margens dos trilhos da Madeira-Mamoré, na maior parte abatidos pela malária.

Moléstia infecciosa típica de regiões tropicais, provocada por um microscópico parasita, o plasmódio (*Plasmodium*), transmitido ao ho-



Villas-Boas: no começo a febre é "gostozinha"

LEONARDO ANTONIO DOS SANTOS

mem pela picada do mosquito anofelino.—a malária é contraída anualmente por cerca de 270 milhões de pessoas ao redor do planeta, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o organismo da ONU dedicado à saúde pública. Embora classificada como uma doença em grande parte curável, são comuns os casos em que o paciente convive durante décadas com seus terríveis sintomas, entre eles dores no corpo e febre alta, de 40 graus centígrados.

Aos 78 anos, o sertanista Orlando Villas-Boas, conhecido pelo seu trabalho com os indígenas do Parque Nacional do Xingu, já experimentou cerca de 150 surtos de febre. "Os primeiros acessos são uma delícia", brinca. "Você fica falante, eufônico, sentindo um trizinho gostoso mesmo enrolado em cobertor a beira do fogo." A partir do décimo ou décimo quinto golpe de febre, contudo, a doença torna-se extremamente penosa, testemunha o sertanista, capaz de discorrer demoradamente sobre as qualidades e defeitos dos medicamentos disponíveis.

A resistência que o parasita da malária vem desenvolvendo aos medicamentos conhecidos é um dos fatores indicados pelos especialistas para explicar sua recaída no Brasil a partir de 1971. Por isso, os médicos deposi-

tam esperanças em novos remédios que estão sendo pesquisados em todo o mundo. Um deles é a artemisinina, substância extraída da planta *Artemisia annua*, usada há milhares de anos em seu país de origem, a China, para o tratamento de febres. Desde 1988 vem sendo aplicada, sob a forma de comprimidos, contra a malária e, em breve, poderá ser fabricada no Brasil. O Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, da Universidade de Campinas (Unicamp), no estado de São Paulo, já isolou por seus próprios meios o princípio ativo da *Artemisia*, uma vez que os chineses se negaram a transferir-lhe tecnologia.

"Nós aguardamos liberação de recursos para aperfeiçoar a técnica de isolamento da substância, mas enquanto isso estamos aclimatando a planta em nossa fazenda, onde já colhemos 4 mil quilos de folhas no ano passado", comenta o pesquisador Nicolai Sharapin, coordenador da área de fitoquímica do centro. A procura de novos fármacos inclui também a pesquisa de plantas brasileiras. Um exemplo é o da equipe do professor Jairo Kenupp Bastos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP). Com o extrato das folhas da mamica de porca (*Zanthoxylum nananjillo*), planta originária do Sul do país, os cientistas já conseguiram

eliminar 98% dos parasitas (plasmódios) em ensaios de laboratório.

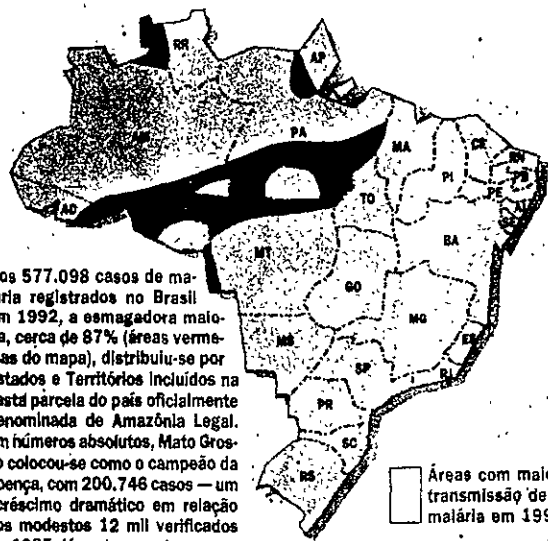
Enquanto não surgem novas drogas, a medicina terá de continuar tratando a malária com as já existentes, de efeito crescente-

mente precário. É o caso da cloroquina, principal medicamento usado desde o início dos anos 40, que recentemente se tornou inofensivo em relação à forma mais perigosa da malária, provoca-

"A violência da febre diminuiu e achei que daí a pouco estaria de pé, mas foi apenas uma impressão, pois as crises começaram a ocorrer em dias alternados."

A. R. Wallace. Viagem aos Rios Amazonas e Negro

UMA CALAMIDADE AMAZÔNICA



Das 577.098 casos de malária registrados no Brasil em 1992, a esmagadora maioria, cerca de 87% (áreas vermelhas do mapa), distribuiu-se por Estados e Territórios incluídos na vasta parcela do país oficialmente denominada de Amazônia Legal. Em números absolutos, Mato Grosso colocou-se como o campeão da doença, com 200.746 casos — um acréscimo dramático em relação aos modestos 12 mil verificados em 1985. Já em termos de porcentagem afetada da população, Roraima, com 160 casos por mil habitantes, e Rondônia, com 120, ocuparam os dois primeiros postos. Fora da Amazônia, não houve estado que deixasse de manifestar em 1992

doentes de malária. O Paraná, com 1.473 casos, e Goiás, com 1.057, encabeçaram a lista. São Paulo e Rio de Janeiro apresentaram, respectivamente, 980 e 107 casos.

Áreas com maior transmissão de malária em 1992

OPORTUNISMO RELATIVO

Como o parasita causador da malária se adapta às condições após ser picado no corpo humano pelo mosquito fêmea infectada.

1) A fêmea infectada do mosquito *Anopheles* pica o homem para sugar seu sangue (o macho não transmite a doença). Ao mesmo tempo injeta na vítima sua saliva carregada de parasitas da malária (*Plasmodium*) sob a forma chamada pelos cientistas de esporozoítos.

2) Forma original do parasita, o esporozoíto, conduzido pela corrente sanguínea, chega ao fígado humano sem causar danos durante o trajeto. Nas células hepáticas, desenvolve-se, multiplica-se e modifica-se, adotando a forma de merozoíto.

5) Isto ocorre quando uma outra fêmea de mosquito *Anopheles* pica uma pessoa infectada pela malária. Os gametócitos masculinos e femininos atingem a maturidade no estômago do inseto, onde se fundem, produzindo ovos que dão origem a nova ninhada de esporozoítos.

3) O merozoíto é lançado na circulação sanguínea, passando a provocar estragos. Multiplica-se no interior dos glóbulos vermelhos (hemácias), que incham a ponto de explodir, liberando novos merozoítos. Estes, por sua vez, invadem outros glóbulos vermelhos.

4) Enquanto o processo de invasão e explosão dos glóbulos vermelhos se repete indefinidamente, parte dos merozoítos passa por nova mudança, transformando-se em gametócitos machos e fêmeas, uma forma do parasita apta a produzir nova geração de esporozoítos.

ILUSTRAÇÃO PAULO NELSON

da pelo *Plasmodium falciparum*. A queda de incidência da malária verificada entre 1940 e 1970, observam os especialistas, foi resultado da utilização simultânea da cloroquina no tratamento de pacientes e do DDT, um poderoso inseticida, no combate ao mosquito anofelino. Já a recaída verificada a partir de 1971 deveu-se tanto à perda de eficácia dos medicamentos quanto ao colap-

so do sistema de saúde pública e à aceleração das migrações internas — especialmente a expansão da fronteira agrícola na Amazônia nos anos 70, com ênfase para Rondônia, e a corrida aos garimpos nos anos 80. “Dormindo em barracas abertas, no interior de acampamentos superpovoados levantados em áreas insalubres, os garimpeiros são alvos fáceis para o anofelino”, ob-

serva o médico José Maria de Souza, coordenador de malária do Instituto Evandro Chagas, de Belém, no Pará. “Além disso, o uso indiscriminado de medicamentos específicos, comprados clandestinamente nas farmácias dos garimpos, leva ao desenvolvimento de variedades resistentes do parasita”, acrescenta o especialista.

O combate ao mosquito anofelino, transmissor da doença, é outra importante frente de trabalho dos pesquisadores. “Quem pica na verdade é a fêmea do mosquito”, explica Souza. Depois, ela bota os ovos em águas sempre calmas e sombreadas, locais em que os ovos se transformam em larvas e, por fim, em mosquitos. O coordenador do laboratório de malária do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (Inpa), biólogo Wanderli Tadei, antecipa que as pulverizações desses criadouros poderão se tornar mais amplas e menos tóxicas com a adoção, ainda este ano, de um bioinseticida formulado pelo Centro de Recursos Genéticos e Biotecnologia (Cenargen), da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa).

Na verdade, o produto foi desenvolvido pelo Cenargen para combater a outro inseto, o mosquito urbano do gênero *Culex*, que não transmite doenças, mas é extremamente incômodo. A empresa Geratec, de Cruz Alta, no Rio Grande do Sul, já está produzindo o bioinseticida, cujo princípio ativo é uma bactéria chamada *Bacillus sphaericus*, produtora de uma toxina que mata as larvas dos mosquitos. O que o Cenargen fará agora é experimentar a mesma fórmula no combate ao anofelino.

A vitória final da ciência sobre a malária, contudo, só será assegurada com a descoberta de uma vacina confiável, objetivo de vários centros de pesquisa espalhados pelo mundo, como o respeitado Instituto Pasteur, de Paris, na França. “Acho perfeitamente viável chegar-se a essa vacina”, enfatiza

“O lugar já esteve nos mapas, muito antes da malária chegar. Ela veio de longe, do São Francisco. (...) Cada ano avançava um punhado de léguas mais perto.”
João Guimarães Rosa, Sagarana

SAÚDE

Vacinas experimentais americanas e francesas são testadas em Rondônia

o epidemiologista brasileiro Luiz Hildebrando Pereira da Silva, que há quatro décadas estuda a malária e, desde 1969, trabalha no Pasteur, onde atualmente dirige a Unidade de Parasitologia Experimental. Sua convicção se baseia nas pistas oferecidas à pesquisa pelo próprio sistema imunológico natural do ser humano, mais fortemente desenvolvido em regiões de alta incidência de malária, como algumas partes da África.

Nesses lugares, relata o cientista, os recém-nascidos são temporariamente protegidos da doença por anticorpos recebidos da mãe — primeiro durante a vida uterina e, depois, por meio do leite materno. A imunidade diminui por volta dos seis meses, a partir de quando se registram altas taxas de mortalidade. Entre os 5 e os 7 anos, contudo, os sobreviventes voltam

O epidemiologista Hildebrando: certeza de que em menos de dez anos uma vacina confiável estará pronta para aplicação em massa



LUIS HILDEBRANDO PEREIRA DA SILVA

a oferecer boa resistência imunológica — têm o parasita da malária no sangue, mas os sintomas da doença não mais se manifestam ou, então, o fazem esporadicamente, com fraca intensidade.

“Desenvolve-se uma imunidade natural que é muito eficiente”, observa Hildebrando. O que ele e outros cientistas procuram no momento é desvendar os segredos de



AMILTON VIEIRA

Desmatamento: a cada árvore derrubada, nuvens de anofelino levantam vôo da vegetação

tal mecanismo. A resistência, já sabem, é função de anticorpos específicos que, ao perceberem os parasitas no sangue, acionam todas as armas do sistema imunológico para destruí-los.

Com o objetivo de estimular esses anticorpos específicos, os cientistas procuram, no próprio parasita, frações de proteínas, chamadas de peptídeos, capazes de atuar como antígenos, ou seja, aptos a funcionar como substâncias que façam o organismo humano produzir anticorpos.

O Instituto Pasteur já conta com várias linhagens de vacina em fase de testes, informa o cientista. Parte da pesquisa é realizada no outro lado do Atlântico, em colaboração com o Centro de Medicina Tropical do Estado de Rondônia (Cemetron), coordenado pelo professor Luís Marcelo de Aranha Camargo, da Universidade de São Paulo (USP). O centro possui uma soroteca com quase 3 mil amostras de sangue humano. “Testamos nessas amostras o material recebido da França, isto é,

peptídeos”, esclarece Camargo. “Aqueles que apresentam resposta imunológica são considerados candidatos a vacina.”

Nessa mesma linha, pesquisa nos Estados Unidos a epidemiologista brasileira Ruth Nussen-zweig, chefe do Departamento de Parasitologia da Universidade de Nova York. Ela trabalha numa proteína do parasita da malária batizada de NANP-4. O imunologista Cláudio Ribeiro, da Fundação Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro, está convencido de que a NANP-4 “é um dos mais promissores antígenos para a futura composição de uma vacina”.

A equipe de Ribeiro está testando a NANP-4 e outras proteínas em amostras de sangue de moradores de várias regiões do estado de Ron-

dônia. “Verificamos se as proteínas continuam no sangue das pessoas depois de inoculadas e também se estimulam o surgimento de anticorpos”, informa.

Até agora, o médico colombiano Manoel Elkin Patarroyo é quem mais se adiantou nesse

“Lugar feioso, de água parada nos caldeirões de pedra do barranco. A mesma maleita que inchava a barriga do Zé Tereza e lhe chupava os olhos.”
Mário Palmério,
 Vila dos Confins



Garimpo: água parada, barracas abertas e outras condições favoráveis à ação do anofelino

mesmo eixo de investigação científica. Desenvolveu uma vacina que desde 1990 vem sendo testada em seres humanos em várias partes do mundo, inclusive no Brasil. Os testes foram realizados em 632 voluntários da cidade de Costa Marques, em Rondônia. Inoculados meio a meio com a vacina e com uma substância inócua, um placebo, os voluntários foram observados durante os dois anos seguintes.

O professor Aluísio Prata, da Universidade de Uberaba, em Minas Gerais, colaborador da pesquisa, relata que os dois grupos apresentaram a mesma percentagem — que não revela — de voluntários acometidos de malária. Especialistas presentes ao 29º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em março, em Fortaleza, acreditam que a vacina de Patarroyos protege apenas 60% das pessoas em que é aplicada, o que a desqualifica como imunizante da malária. Contudo, os especialistas, entre eles o professor Hildebrando, estão seguros de que, no máximo dentro de dez anos, uma vacina confiável já estará em condições de utilização em larga escala. ■

MARCOS DE OLIVEIRA/
JOÃO VITOR STRAUSS

PEQUENAS PICADAS EM LARGA ESCALA

Como a malária, outra doença infecciosa que parecia banida das estatísticas voltou a atacar — a cólera, que chegou no início do ano à Região Sudeste, a mais populosa do país. Conforme haviam previsto médicos, epidemiologistas e sanitaristas, a bactéria transmissora (Vibrio cholerae), como um turista indesejável, mostra preferência pelas capitais litorâneas para se instalar.

Depois de quase um século ausente do país, cerca de 10 mil casos e mais de uma centena de mortos já foram contados desde abril de 1991, quando a primeira vítima foi registrada em Tabatinga, estado do Amazonas, na divisa do Brasil com a Colômbia e o Peru (GLOBO CIÊNCIA nº 10, de maio de 1992). A cólera atingiu o ápice de contaminação em Fortaleza, Ceará, também no início do ano, quando a situação ficou praticamente fora de controle, com a ocorrência de mais de 200 casos por dia — virulência explicada pela contaminação do Rio Siqueira, que corta a cidade e serve cerca de 400 mil pessoas.

Além da cólera, outras moléstias infecciosas preocupam os serviços de saúde, principalmente aquelas transmitidas por insetos: doença de Chagas, dengue e leishmaniose. A primeira, transmitida pelo barbeiro (Triatoma), atinge cerca de 5 milhões de pessoas. Doença "silenciosa", de sintomas geralmente imperceptíveis, ataca sobretudo o coração. No caso da dengue, há um expressivo recuo a comemorar — de 97.209 casos em 1991 (90% no estado do Rio de Janeiro), a doença caiu para 3.501 em 1992. Controlado o mosquito transmissor, o Aedes aegypti, regrediu a moléstia, caracterizada por fortes febres e distúrbios intestinais.

A forma mais comum de leishmaniose, conhecida como tegumentar, que provoca feridas na pele, teve notificados no ano passado 14.250 casos até novembro, o equivalente aos 15.316 verificados nos doze meses de 1991. Ela é transmitida pelo Lutzomyia, inseto conhecido como mosquito palha que, ao picar uma pessoa, transmite o protozoário causador da infecção.