

Marcos Vianna



Zalis fará a pesquisa em Peixoto (MT) e explica que só no Brasil o parasita ainda é sensível às drogas

Brasil fará pesquisa inédita sobre o parasita da malária

■ Doente é ponto de partida de estudo que tem verba da OMS

ELIANE BARDANACHVILI

O Brasil vai sediar e coordenar uma pesquisa inédita que pretende determinar por que o parasita causador da malária (o *Plasmodium falciparum*) é tão resistente aos medicamentos disponíveis para combater a doença. Até o momento, foram feitas pesquisas *in vitro* para se conhecer a reação do parasita às drogas. Desta vez, o sangue dos doentes com malária será analisado e monitorado, à medida que for administrado o tratamento.

O trabalho será realizado em três a cinco anos, com recursos da Organização Mundial de Saúde (OMS) — US\$ 25 mil, no primeiro ano — e do conceituado National Institute of Health (NIH) — US\$ 500 mil, no período restante — pelo pesquisador brasileiro Mariano Zalis, da Fundação Os-

waldo Cruz e que fez doutorado nos Estados Unidos sobre o assunto, e o americano Wilbur Milhous, do Walter Reed Army Institute, instituição que desenvolveu e testou um dos medicamentos contra a malária, a mefloquina.

Transição — Segundo Mariano, especializado em parasitologia e estudando a malária há quatro anos, o Brasil é o único lugar no mundo, hoje, onde é possível fazer este estudo. "No país, o parasita está exatamente na fase de transição entre a sensibilidade e a resistência", explica o pesquisador. "Na Tailândia, por exemplo, a resistência a qualquer um dos medicamentos atinge 100% dos casos e, num quadro como este, não é mais possível fazer o estudo para se descobrirem as causas".

O Brasil, onde ocorrem 2,8 milhões de casos de malária, por ano

(a maioria na Amazônia), tudo indica, irá pelo mesmo caminho. Por enquanto, a situação ainda não é considerada alarmante, segundo Mariano, já que drogas como o quinino e a mefloquina ainda fazem efeito. Mas, se não forem tomadas providências, o quadro da Tailândia e do Camboja se repetirá em três anos.

O quinino, a mais antiga droga contra a doença e que curava em dois dias, exige, hoje, 10 dias de internação. "Esse período é muito longo. Os doentes, a maioria garimpeiros, sentem-se um pouco melhores em dois ou três dias de medicação e abandonam o tratamento. Só que o problema acaba voltando em seguida e o paciente é obrigado a começar tudo novamente. Isso só faz com que aumente a resistência do parasita", explica Mariano.

Medicamentos perdem o efeito

Além do quinino, outras drogas que chegaram a apresentar 100% de eficiência contra a malária, mudaram seu perfil. A cloroquina, desenvolvida em laboratório na década de 40, por exemplo, hoje, só cura 40% dos casos no país. Já a mefloquina, uma das últimas drogas descobertas, já conta com resistência de 20% (na Tailândia, é de até 80%). "A malária tem semelhança com o câncer, na resistência múltipla às drogas. Quando o parasita resiste a uma, arma-se contra as demais", diz Mariano Zalis.

A artemisinina, retirada da planta rara chinesa, o *quin hau su*, conhecida há muitos anos e aprovada há duas semanas pela OMS para tratar a malária, não é suficiente. O pesquisador explica que o efeito da artemisinina é apenas de abrandar a parasitemia (quantidade de parasitas no sangue). "Além de ser cara, pois começou a ser sintetizada em laboratório agora, ela não limpa o organismo dos parasitas, apenas abrandando o problema", diz Mariano.

A malária é uma doença infecciosa transmitida pelo mosquito *Anopheles*, que causa febre e tremores e pode levar à morte. Dados da OMS estimam 500 milhões de casos de malária por ano, em todo o mundo — com 3 milhões de mortes. Desses, 5,6 milhões na América Latina.

Meta é entender resistência

A pesquisa, que aguarda apenas sinal verde do Itamaraty e do governo americano para começar, será realizada na cidade de Peixoto, no Mato Grosso, onde são registrados de 3 mil a 5 mil casos de malária por mês.

A equipe coordenada por Mariano Zalis e Wilbur Milhous colherá entre 200 e 300 amostras de sangue dos pacientes que chegaram ao hospital local em busca de tratamento e não apresentarem melhora após dez dias de administração de quinino. "Neste caso, colhemos o sangue e trazemos a amostra para o Rio, onde faremos testes de resistência", explica Mariano.

O teste consistirá em aumentar a concentração de medicamento no sangue colhido até que o parasita morra. "Com isso, saberemos que quantidade da droga foi necessária para combatê-lo. Se esta quantidade estiver acima de um limite que estabelecermos, faremos a cultura do parasita e extrairemos seu ADN (ácido desoxirribonucléico, o código genético) e o ARN (ácido ribonucléico), para estudá-los".

O objetivo do trabalho é verificar o mecanismo de resistência nas moléculas do *Plasmodium*. Acredita-se que dois genes do parasita *expulsam* os medicamentos de suas células, como uma bomba. Uma vez comprovado isso, será

possível desenvolver-se um medicamento que iniba o mecanismo de expulsão. "Encontrar um medicamento que mate o parasita é muito difícil", diz Mariano.

Os genes chamam-se PFMDR 1 e PFMDR 2 (*Plasmodium Falciparum Multidrug Resistance Gene*). Um deles foi descoberto por pesquisadores da Austrália e outro por Mariano Zalis. "Já estão clonados e sequenciados", anuncia Mariano.

Ele explica que ainda não foi confirmado se os genes são realmente os responsáveis pela expulsão das drogas contra a malária do organismo do parasita.

"Esta será a primeira vez que teremos uma amostragem grande *in vivo* para constatar. Queremos saber, ainda, se há mais genes, além desses, que ajudam a resistência", diz o pesquisador. "Vamos detectar, também, se o mecanismo de expulsão que o parasita aciona é o mesmo para todas as drogas".

Uma vacina desenvolvida pelo cientista colombiano Manuel Patarroyo, e que deverá estar disponível em quatro anos, poderá reduzir o número de ataques da doença em crianças (embora não previna a doença). Para Mariano Zalis, no entanto, mais urgente do que a vacina é a descoberta de um medicamento que combata a doença.

AS DROGAS E SEUS PROBLEMAS

Quinino: extraído da árvore chinchona e usado desde o século 16 contra a malária. A droga ainda é a mais barata e eficaz no Brasil. No entanto, tem alto grau de toxicidade e precisa ser administrada, na maioria das vezes, com o paciente internado, o que dificulta o controle e o tratamento, já que o número de vítimas é grande. Até alguns anos atrás, o quinino curava em dois dias. Hoje, são necessários dez dias de tratamento, para driblar a resistência do *Plasmodium*. Na Tailândia, a droga já não faz efeito em 100% dos casos.

Cloroquina: primeira droga produzida em laboratório, no final dos anos 40. Sua eficácia durou apenas 15 anos entre os tailandeses. No Brasil, o primeiro caso de resistência foi detectado em 1961. Hoje, faz efeito em apenas 10% dos pacientes.

Mefloquina: derivada da cloroquina, foi desenvolvida em 1980 pelo Walter Reed Army Institute, nos Estados Unidos. Inicialmente, apenas 2% a 3% da população resistia à droga. Hoje, a resistência chega a 80%

fora do país e a 20% entre os pacientes brasileiros.

Artemisinina: é a segunda droga extraída de vegetal, desta vez a planta rara chinesa *quin hau su*. Já é sintetizada em laboratório, mas o produto é caro. Conhecida há muitos anos pelos pesquisadores e aprovada pela OMS há duas semanas, a droga é usada apenas para diminuir a quantidade de parasitas no sangue do paciente, abrandando a infecção grave. Deve ser associada a outra droga que combata o *Plasmodium*.