



EPIDEMIOLOGIA

Mosquito na mira

MARIA GUIMARÃES

Estudos buscam alternativas para combater o transmissor da dengue

No final de novembro o Ministério da Saúde anunciou um resultado potencialmente animador no combate à dengue: há muito menos áreas com risco iminente de novos surtos da doença. De acordo com levantamento do ministério, entre a última semana de outubro e a primeira de novembro 3,8 milhões de brasileiros viviam em regiões suscetíveis à disseminação da dengue, ante 10,4 milhões no mesmo período do ano anterior. Apesar da diminuição das áreas mais críticas, estima-se que 32 milhões habitem regiões com algum nível de risco, concentradas nas regiões Norte e Nordeste. Gerson Penna, secretário nacional de Vigilância em Saúde do ministério, atribuiu a redução das áreas mais graves às campanhas de conscientização da população e ao trabalho dos governos estaduais e municipais para controlar o transmissor da doença, o elegante mosquito de pernas listradas *Aedes aegypti*.

Até o momento, porém, os esforços não foram suficientes para evitar o aumento no último ano de 40% dos casos de dengue, que provoca febre alta, dores pelo corpo, em especial nos músculos e nas articulações, e em alguns casos pode matar. Apenas de janeiro a setembro deste ano 481.316 pessoas contraíram um dos três sorotipos do vírus da dengue existentes no país, 1.071 desenvolveram a forma hemorrágica da doença e 121 morreram – em todo o ano de 2006 registraram-se 345.922 casos de dengue comum, 682 de febre hemorrágica e 76 óbitos. “Não podemos relaxar nem descartar uma nova epidemia de dengue”, reconheceu Penna. “Se relaxarmos, o quadro pode piorar em apenas uma semana. O que temos a fazer é manter um rígido combate aos criadouros do mosquito transmissor”, disse.

Diante da dificuldade de eliminar a transmissão da dengue, que a cada ano infecta cerca de 50 milhões de pessoas no mundo todo, pesquisadores de diversas instituições brasileiras trabalham em parceria com a equipe do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), do Ministério da Saúde, em busca de formas mais eficazes de controlar as populações do *Aedes aegypti*. Entomologistas, médicos, matemáticos e epidemiologistas se unem para tentar conhecer melhor as características e o comportamento do mosquito, encontrar compostos químicos alternativos e mais eficazes para matar as larvas ou o inseto adulto, além de formas mais eficientes de monitorar as epidemias. Trabalham também no desenvolvimento de vacinas que sejam capazes de proteger simultaneamente contra os quatro sorotipos do vírus (*leia reportagem na página 46*). Toda a atenção é necessária para evitar o agravamento da dengue no país e a entrada do sorotipo 4 do vírus, considerado o mais letal, que já se encontra em alguns países da América Latina.

Como ainda não existem formas efetivas de combater o vírus, a saída é tratar os sintomas da doença e centrar fogo no mosquito – tanto na larva como no adulto. E alguns resultados obtidos até o momento indicam que, embora as diretrizes de controle da dengue sejam nacionais, ações a serem adotadas devem se basear na especificidade de cada região ou, em última instância, município. “São quase 5.600 realidades no país”, afirma a bióloga Denise Valle, do Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes Vetores do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, em referência aos 5.564 municípios brasileiros.



Os caminhos da dengue

Uma das razões por que o controle da dengue deve ser regionalizado é a baixa mobilidade do *Aedes*. Ao longo de seu ciclo de vida, que dura aproximadamente dez dias, o mosquito não voa muito além de um raio de 500 metros do lugar onde nasceu. A conseqüência é que as populações de *Aedes* de áreas distantes algumas centenas ou mesmo dezenas de quilômetros podem ser bastante distintas do ponto de vista genético, com diferentes suscetibilidades a inseticidas e larvicidas e também aos quatro sorotipos do vírus da dengue. Os entomologistas Ricardo Lourenço de Oliveira e Magda da Costa Ribeiro, da Fiocruz, estudaram a variabilidade genética do *Aedes aegypti* em localidades com diferentes incidências de casos de dengue e densidades populacionais humanas nas regiões Sudeste e Sul do país.

Oliveira e Magda estavam interessados em descobrir como os mosquitos colonizam outras áreas. “Queríamos investigar a dinâmica da dengue em relação à dispersão do mosquito”, conta Magda. Imaginava-se que o *Aedes* pudesse pegar carona em carros, ônibus, trens ou aviões e percorrer longas distâncias. Para verificar se os mosquitos de fato se aproveitavam dos meios de transporte usados pelos seres humanos,

os pesquisadores usaram armadilhas de ovos em 11 municípios e nos principais eixos viários que ligam os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul para capturar exemplares de *Aedes* nos períodos secos e chuvosos – comparar a Região Sudeste à Sul era importante porque na época em que o estudo foi feito, entre 2002 e 2003, não havia casos de dengue contraídos no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina.

Magda avaliou as características genéticas de cada população de mosquito e viu que eram distintas umas das outras. Descrito em um artigo no *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* de agosto deste ano, esse resultado indica que os mosquitos praticamente não viajam de carona – ao menos não nessas regiões do país e no período estudado. Em determinadas localidades os mosquitos migram menos na estação chuvosa, quando as poças d’água são comuns e as fêmeas têm de voar pouco para encontrar um bom local para pôr seus ovos. Já na seca elas até vão mais longe, mas nunca o suficiente para explicar a dispersão da doença de um estado para outro.

Se os mosquitos não viajam tanto, quem espalha a dengue? Muito provavelmente as pessoas infectadas. O *Aedes* é imprescindível para transmitir o vírus da dengue de uma pessoa a outra, uma vez que ele não se dissemina nem pelo contato nem pelo ar. Mas quem leva o vírus de uma cidade a outra ou para outros estados são as pessoas que contraem dengue e viajam na fase transmissível da infecção, que dura cerca de uma semana. Essa forma de disseminação do vírus é importante por causa da facilidade atual que as pessoas têm em percorrer grandes distâncias de carro ou avião em pouco tempo.

Hoje o *Aedes aegypti* pode até não pegar carona para percorrer longas distâncias, mas não foi assim no passado. Calcula-se que esse mosquito originário da África tenha chegado ao Brasil nos séculos XVII e XVIII a bordo de navios negreiros e tenha se espalhado por todo o continente americano, com exceção do Canadá. No Brasil foi exterminado em 1955 – e mais tarde em alguns outros países do continente –, como resultado de uma campanha iniciada no começo do século passado pela Fundação

Rockefeller e mantida durante algumas décadas pela Organização Pan-americana da Saúde. Anos mais tarde, porém, voltou a se disseminar por aqui.

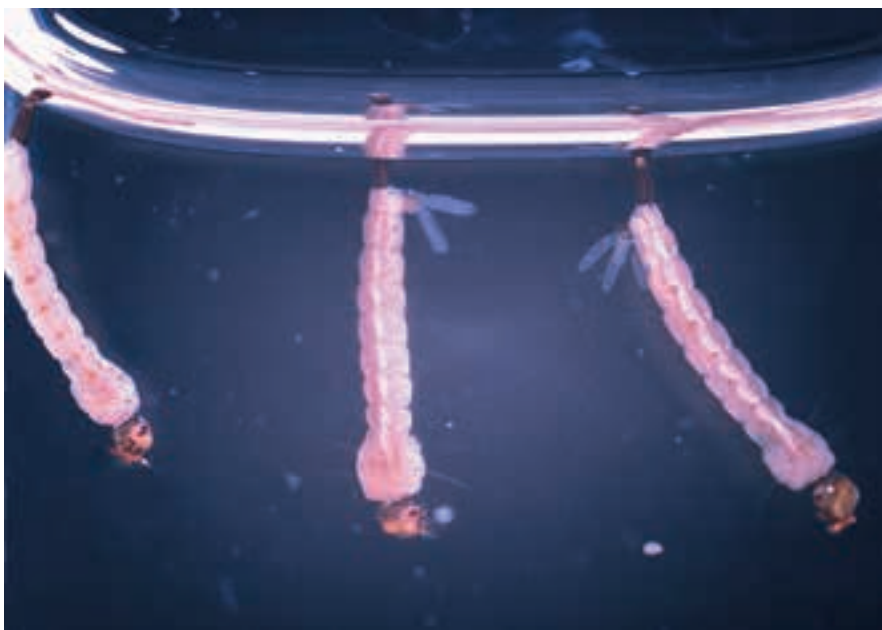
O entomologista José Eduardo Bracco, da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e atualmente pesquisador visitante na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP), investigou o parentesco genético entre populações de *Aedes aegypti* de cinco países das Américas (Brasil, Peru, Venezuela, Guatemala e Estados Unidos), três da África (Guiné, Senegal e Uganda) e três da Ásia (Cingapura, Camboja e Taiti). A partir dos resultados, construiu dois cenários possíveis para explicar a rein-festação das Américas, em especial do Brasil, pelo *Aedes*: alguns exemplares do mosquito sobreviveram à tentativa de erradicação e voltaram a se espalhar pelo país ou entraram novamente no Brasil a partir de algum país vizinho, como a Venezuela ou os Estados Unidos, que não conseguiu eliminá-lo completamente.

Nesse estudo, publicado na edição de agosto das *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* e realizado em colaboração com Ricardo Oliveira, da Fiocruz, e Maria Anice Sallum e Margareth Capurro, da USP, Bracco concluiu também que uma linhagem asiática do *Aedes aegypti* chegou ao Brasil na década de 1980, possivelmente em conseqüência da intensificação do comércio nacional com a Ásia.



Focos ocultos

Desde o ressurgimento da dengue no país, a principal estratégia adotada pelos municípios brasileiros para controlar a proliferação do mosquito tem sido a fiscalização das residências por agentes de saúde em busca de criadouros, para combater os focos de reprodução do *Aedes aegypti*. Quando encontram criadouros, aplicam inseticida para eliminar larvas ou mosquitos. Mas esta não é a única es-



Resistência: larvas se mantiveram imunes a inseticida usado anos antes

tratégia, nem necessariamente a mais eficaz. Em novembro um fiscal que analisava um bairro de classe média alta em Campinas, interior de São Paulo, relatou ter encontrado poucas latas com larvas de *Aedes*. Após terminar uma vistoria em que não encontrou criadouros, não soube explicar por que o interior da casa estava repleto de mosquitos adultos da espécie transmissora da dengue. Alvaro Eiras, biólogo da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), tem a resposta: “Na estação seca, os mosquitos se reproduzem em galerias de água subterrâneas e em esgotos”.

Na opinião de Eiras, o monitoramento apenas das larvas da dengue é ineficaz, além de ultrapassado – foi implementado nos anos 1920 para combater a febre amarela e nunca mais foi modernizado. Uma das razões da falha dessa estratégia é que nem sempre a quantidade de larvas corresponde à concentração, num determinado momento, de insetos adultos em fase reprodutiva, quando as fêmeas saem atrás do sangue necessário ao desenvolvimento da sua prole. Para ter uma idéia mais precisa do problema em tempo real, Eiras desenvolveu uma armadilha chamada MosquiTRAP, que captura tanto as larvas quanto os mosquitos adultos (ver Pesquisa FAPESP nº 131). É um cilindro preto de plástico com capacidade de 1 litro que libera um composto químico

atraente para as fêmeas que buscam onde depositar seus ovos. Elas entram na armadilha e acabam presas a um cartão adesivo. O método é eficaz porque mosquitos adultos são melhores indicadores de infestação, e por permitir a identificação das espécies de mosquito que vivem em uma determinada área já durante a inspeção da armadilha – as larvas só podem ser identificadas em laboratório, num processo que leva cerca de duas semanas.

Em um teste realizado entre março e junho de 2003 no bairro de Itapoã, em Belo Horizonte, Eiras comparou a ação da MosquiTRAP à de uma armadilha que coleta apenas os ovos do inseto (ovitrampa) e à inspeção visual de possíveis criadouros. A ovitrampa detectou a presença do *Aedes aegypti* durante as 17 semanas que durou o estudo, enquanto a MosquiTRAP capturou exemplares do mosquito em 13 semanas. A inspeção visual, no entanto, só foi capaz de identificar larvas em duas semanas, segundo resultados publicados no início do ano na *Neotropical Entomology*. Apesar de a ovitrampa ter sido mais sensível para detectar ovos do *Aedes aegypti*, a MosquiTRAP é mais precisa, pois captura fêmeas adultas, melhor indicador de infestação, e também outras espécies de mosquito, como a *Aedes albopictus*, transmissor de outros tipos de vírus.

Eiras transferiu sua tecnologia para uma empresa mineira, a Ecovec, que já implantou o monitoramento inteligente da dengue com sucesso em 15 municípios brasileiros – entre eles, cidades de maior porte como Vitória e Belo Horizonte. O fiscal percorre as casas onde foram depositadas as armadilhas, em geral 16 por quilômetro quadrado, e, caso encontre o *Aedes aegypti*, digita no telefone celular dados de localização do inseto que são imediatamente transmitidos para a empresa e postos na internet. O sistema gera mapas do município com manchas coloridas – vermelha onde há maior densidade de mosquitos e verde onde quase não existem insetos. Os gestores de saúde têm acesso a esses dados e podem concentrar esforços nas áreas de maior risco. “O que para nós é praticamente instantâneo para o Ministério da Saúde demora um mês”, compara Eiras. “Enquanto isso o mosquito se reproduz.”

O biólogo da UFMG afirma que os níveis de infestação vêm diminuindo nas cidades que adotaram esta estratégia de monitoramento. Os resultados parecem tão promissores que o Ministério da Saúde se mostrou interessado em testar a MosquiTRAP e verificar a possibilidade de utilizar em escala nacional essa armadilha, que no final de 2006 recebeu o Tech Museum Award por ter sido considerada uma das cinco melhores invenções do mundo na área da saúde.



Contra-ataque

Segundo Eiras, o monitoramento mais eficaz das populações do mosquito é essencial para evitar o uso indiscriminado de inseticidas, contra os quais o *Aedes* vem se tornando resistente nos últimos tempos. “Perdemos inseticidas mais depressa do que ganhamos”, afirma Denise Valle, da Fiocruz. Integrante da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas (MoReNAa), o maior programa de monitoramento de resistência a inseticidas do mundo, que orienta o



Estados Unidos, anos 1920: trabalhadores drenam pântano para controlar reprodução do vetor da dengue

controle do transmissor da dengue no país, seu laboratório avaliou entre 2001 e 2004 populações do mosquito de diversos municípios brasileiros nos estados de Alagoas, Pará, Rio Grande do Norte, Sergipe, Goiás, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul. Em muitos deles o mosquito já não era mais sensível ao efeito do temefós, um larvicida organofosforado amplamente utilizado no país entre 1967 e 2000. Embora seu uso tenha sido substituído por inseticidas piretróides contra o inseto adulto e bioinseticidas à base de *Bacillus thuringiensis* contra as larvas, a resistência ao temefós persistia até três anos atrás. Investigando os mecanismos bioquímicos que conferem ao *Aedes* resistência a inseticidas, Denise identificou nas larvas de todas as regiões estudadas um aumento na atividade da enzima glutatona-S-transferase (GST), que neutraliza o efeito tanto de temefós como de piretróides. “Esse aumento coincide com o período em que se começou a usar piretróide no país, mas ainda não po-

demos dizer que a enzima seja responsável”, explica Denise. Publicado na edição de setembro do *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, esse resultado preocupa porque indica que o uso de uma série de inseticidas ainda está comprometido.

Em busca de alternativas para combater o mosquito, alguns grupos de pesquisa se dedicam a desenvolver inseticidas com princípios ativos extraídos de plantas. “É preciso explorar a biodiversidade brasileira”, diz Antônio Euzébio Goulart Sant’Ana, do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas. Sua equipe testou a ação larvicida de extratos de 51 espécies da flora brasileira contra o *Aedes aegypti* – e também o efeito tóxico desses extratos contra outros animais, na tentativa de garantir que o composto escolhido não seja nocivo ao ambiente. Os resultados mais promissores foram obtidos com extratos das folhas do arbusto araticum (*Annona glabra* e *Annona crassiflora*), segundo artigo publi-

cado este ano na revista *Bioresource Technology*. “Estamos agora refinando os preparos mais eficazes”, conta Sant’Ana. Para ele, há ainda outra vantagem em se desenvolver inseticidas de origem vegetal: pode gerar um mercado adicional para os agricultores que cultivam essas plantas.

A bióloga Onilda Santos da Silva, da Universidade do Sul de Santa Catarina, trabalha com outras candidatas. Ela analisou o efeito sobre o *Aedes* de sementes e do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*), usado como repelente por caboclos na Amazônia, e constatou que são capazes de eliminar larvas do inseto resistentes ao temefós, como descreveu em artigos do *Journal of the American Control Association*. Onilda também já obteve bons resultados com o cinamomo (*Melia azedarach*) e o pinheiro *Pinus caribaea* e afirma que terá o larvicida pronto no final do próximo ano. Ainda que se obtenha um larvicida de origem vegetal eficaz, será necessário primeiro produzi-lo em

grande escala antes que possa ser usado no combate à dengue. O Ministério da Saúde, que vem investindo em novos inseticidas, recomenda também que sejam aprovados para uso em água potável.



Da teoria à ação

Inseticidas mais eficientes, porém, não bastam para conter o mosquito que há décadas dribla as autoridades sanitárias no país. Cada vez mais se torna evidente que é preciso agir não apenas contra as larvas, mas também contra os insetos adultos e eliminando os possíveis criadouros, como atesta o trabalho que vem sendo desenvolvido em Cingapura, no Sudeste Asiático, pela equipe do pesquisador Eduardo Massad, da Faculdade de Medicina da USP. Usando um modelo matemático que integra vários parâmetros – número de pessoas infectadas, recuperadas ou imunes à dengue, número de mosquitos suscetíveis a contrair o vírus e de insetos e ovos infectados –, Massad chegou a uma representação realista de como a doença se espalha em Cingapura, país de apenas 4 milhões de habitantes ao sul da Malásia.

Com base nos dados da epidemia de 2004 e 2005, Massad simulou quais as melhores estratégias para enfrentar a dengue em Cingapura. Apresentados este ano na *Epidemiology and Infection*, os resultados indicam que são necessárias duas ações simultâneas: reduzir a população de mosquitos e de larvas à metade, ao mesmo tempo que se eliminam os focos de reprodução. E não é preciso um esforço contínuo para controlar a transmissão da doença. Basta concentrar as ações de controle em um dia a cada cinco semanas. O modelo confirma ainda que, uma vez instalada a epidemia, o melhor a fazer é matar os mosquitos adultos. Mas combater as larvas e eliminar os criadouros é essencial para evitar a ressurgência da dengue.

Apesar de o governo de Cingapura adotar essas medidas, uma nova epidemia de dengue surgiu dois anos atrás, quando o problema parecia estar con-

trolado. “A transmissão, que antes acontecia dentro das residências, passou a se dar fora delas”, explica Massad. Foi preciso então uma mudança de estratégia, pois já não bastava fiscalizar casa a casa, como se faz no Brasil. O governo passou então a monitorar as regiões infestadas por mosquitos, verificar quais apresentavam casos de dengue e a combater a epidemia usando uma combinação de larvicidas nos criadouros, inseticidas contra os mosquitos adultos e quarentena para reduzir o contato de pessoas doentes com as saudáveis. E funcionou. Implantadas durante um pico de 697 casos de dengue na última semana de setembro de 2005, em aproximadamente dois meses essas medidas reduziram a incidência para cerca de cem novos casos por semana.

Mas o trabalho por ali está longe de terminar. Este ano, apesar de mantidas as medidas de controle, há muito mais casos de dengue do que o modelo previa. “Estamos pesquisando quais fatores podem ser responsáveis por esse aumento”, diz Massad, que tem uma hipótese: no ano passado uma grande queimada na Indonésia causou a mortalidade em massa dos mosquitos. Os que restaram talvez estejam mais robustos. Diante desses resultados, o Mi-

nistério da Saúde manifestou interesse em aproveitar no Brasil a experiência de Cingapura, conta Marcelo Burattini, integrante da equipe de Massad e co-autor do estudo de Cingapura, que em novembro participou de uma reunião com as coordenações nacional e paulista de combate à dengue. Por aqui o problema é a ausência de dados que detalhem para o território nacional onde estão os mosquitos e onde se concentram os casos de dengue, além de outros parâmetros necessários para simular as melhores estratégias de ação. “É prioridade para o próximo ano melhorar os parâmetros de vigilância entomológica usando novos recursos como armadilhas para capturar mosquitos adultos”, diz Burattini.

Mesmo assim não deve ser fácil. “Há uma diferença entre o que se faz num ambiente de pesquisa e as ações que se tomam na realidade”, comenta o pesquisador da USP. Além disso, as ações recomendadas pela coordenação do PNCD devem ser adaptadas à realidade das diferentes regiões brasileiras. Mais complicado: se não for executada com a mesma eficácia em todos os municípios, a estratégia perde força. Como diz Denise Valle, é um trabalho de formiguinha. ■



Ovos de *Aedes aegypti*: viáveis mesmo após meses sem contato com água