

## Equipe da Unicamp derruba a ideia de que existe uma forma branda da malária

**P**or muito tempo considerado um parasita pouco agressivo, o *Plasmodium vivax* na verdade pode causar complicações graves, além dos violentos acessos de febre que caracterizam todos os tipos de malária. À frente de uma equipe internacional, o parasitologista Fabio Trindade Maranhão Costa, do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), agora explica por quê. Os plasmódios *vivax* têm a capacidade de aderir às células do doente, causando danos até agora imputados apenas a seu parente mais mal-afamado, o *Plasmodium falciparum*.

A equipe identificou essa característica usando parasitas recém-retirados do sangue de pacientes do hospital da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, em Manaus, e fez testes usando células de pulmão humano e de cérebro de macacos-de-cheiro, ambas mantidas em cultura, além de cortes de placenta humana recolhida depois do parto. Os resultados desses experimentos, publicados no *Journal of Infectious Diseases*, mostram que os parasitas *P. vivax* aderem às células mesmo quando submetidos a um fluxo de líquido, simulando a situação que enfrentam dentro de um vaso sanguíneo. É provavelmente essa a explicação para as notificações, cada vez mais comuns nos últimos 10 anos, de complicações – como problemas pulmonares ou convulsões – em casos de infecção por *vivax*.

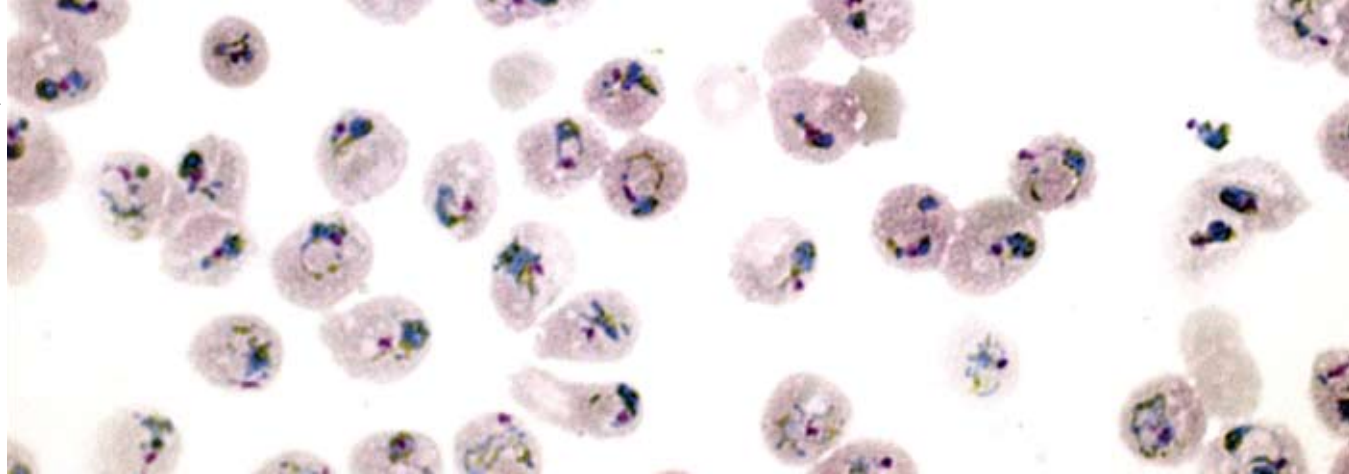
“Não existe parasita benigno”, sentencia Costa. Embora faça sentido pensar que um organismo que infeste outro cause sempre algum efeito nocivo, até pouco tempo atrás o *Plasmodium vivax* não era levado muito a sério. Ele não tem em sua superfície as estruturas, chamadas *knobs*, características de *P. falciparum* e consideradas essenciais para que o microinvasor se ancore às células humanas e dê origem a um processo inflamatório que danifica os tecidos e pode levar à morte, ou a um aborto quando a infectada é uma mulher grávida.

Havia também outro motivo para os pesquisadores não suspeitarem que o *Plasmodium vivax* aderisse às células. É que não observavam o fenômeno chamado sequestro – o desaparecimento dos parasitas adultos durante a segunda metade de seu ciclo de vida. O sequestro já é bem conhecido em *falciparum*: os parasitas não aparecem no sangue porque estão agarrados ao revestimento interno dos vasos sanguíneos, o endotélio. Como o sangue dos infectados com *vivax* apresentam parasitas adultos em qualquer fase do ciclo de vida, até agora se considerava que ele fosse menos agressivo.

Os pesquisadores se conformaram com esses indícios indiretos por causa de uma dificuldade técnica nada trivial. Desde os anos 1970 os parasitologistas conseguem cultivar, em hemácias humanas no laboratório, colônias de *P. falciparum*, que se reproduzem e mantêm a capacidade de infectar. Mas o *vivax* é mais exigente e se recusa, ainda hoje, a viver em condições artificiais.

Costa superou essa adversidade usando parasitas recém-colhidos de pacientes e descobriu que os plasmódios *vivax* aderem às células endoteliais, porém cerca de 10 vezes menos do que os *falciparum*. Mas, uma vez aderidos, ambos os tipos de plasmódio têm a mesma capacidade de se manter colados às células. “Ainda não sabemos exatamente como os *vivax* aderem, mas parece ter relação com genes chamados *vir*, uma família gênica muito variável nos plasmódios”, conta o parasitologista da Unicamp.

Como o parasita não se adapta às condições de laboratório, só é possível fazer esse trabalho nas regiões endêmicas – no Brasil, o ideal é Manaus, onde é tratada boa parte



**Plasmodium vivax infecta células do sangue**

dos pacientes da região amazônica. Para esse trabalho, Costa contou com a colaboração de dois colegas locais: o médico Marcos Lacerda, da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, e Paulo Nogueira, da Fundação Oswaldo Cruz. “Sem eles, o trabalho não teria sido possível”, afirma o pesquisador da Unicamp, que pretende investir seu financiamento de pesquisa para aprimorar as condições de trabalho em Manaus. Os próximos passos da

## OS PROJETOS

1. Avaliação dos mecanismos protetores da oxigenação hiperbárica (HBO) na malária cerebral experimental e na citoaderência parasitária - nº 2009/08728-8
2. Dinâmica populacional de polimorfismos de Plasmodium vivax na Amazônia rural brasileira - nº 2010/50333-8

### MODALIDADE

1 e 2. Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

### COORDENADORES

1. Fabio Trindade Maranhão Costa - IB-Unicamp
2. Marcelo Urbano Ferreira - USP

### INVESTIMENTO

R\$ 345.124,00 (FAPESP)  
R\$ 347.436,27 (FAPESP)

pesquisa exigirão uma infraestrutura adequada para ensaios biológicos mais sofisticados. Costa também espera, em Manaus, examinar amostras de tecidos de pacientes que morreram por causa da malária e desenvolver métodos para estudar *in vitro* os processos inflamatórios desencadeados por *vivax*.

**Impacto** - Entender o funcionamento do *Plasmodium vivax* tem um enorme impacto potencial em saúde pública. No mundo todo 2,85 bilhões de pessoas – a maior parte na Ásia – correm risco de serem infectadas por essa espécie do parasita, responsável por 85% dos casos de malária no Brasil. “E essa proporção vem aumentando”, acrescenta Costa. O mais preocupante é que a variedade de *vivax* predominante no país já começa a demonstrar sinais de resistência aos medicamentos contra a malária, como a cloroquina. Analisando o sangue de pessoas com malária na Amazônia, a equipe do médico Marcelo Urbano Ferreira, da Universidade de São Paulo (USP), verificou que existe grande diversidade entre as variantes de *vivax* existentes no Brasil, que são claramente distintas daquelas encontradas, por exemplo, na Ásia. Esses achados podem ajudar a explicar a resistência aos anti-maláricos em algumas das áreas em que ocorre essa forma de malária.

Por enquanto, pelo menos, a descoberta do grupo de Campinas não aponta diretamente para novos fármacos. E não existem medicamentos eficientes que atuem diretamente contra a adesão em *falciparum*, apesar de o processo já ser bem conhecido. Mas o pesquisador não descarta que estudar esses mecanismos em *vivax*, sobretudo quando for possível estudá-los *in vivo*,

talvez em macacos, deve levar a um conhecimento que ajudará no combate à doença. “É uma quebra de paradigma que vai abrir possibilidades gigantes de pesquisa, passamos a ver a patogênese provocada por esse parasita de maneira diferente”, prevê Costa.

Enquanto não se descobre como evitar a adesão dos plasmódios às células do endotélio e da placenta, a saída é buscar estratégias mais eficientes de combater os insetos que os transmitem para os seres humanos, como a elaborada recentemente pelo grupo de Marcelo Ferreira. Ao longo de alguns anos a equipe de Ferreira examinou todas as casas da comunidade de Granada, no leste do Acre, e constatou que apenas 22% delas concentravam 70% dos casos da doença. A aplicação de inseticidas em 25% das casas, em especial as que funcionam como foco de transmissão, já permitiria reduzir em dois terços os casos de malária, segundo estudo realizado pelo médico Natal Santos da Silva, da equipe de Ferreira, e publicado em maio na *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. “Esperamos ter contribuído com evidências que ajudem a planejar novas intervenções de controle do mosquito transmissor da malária”, diz Ferreira. ■

### Artigos científicos

1. CARVALHO, B.O. *et al.* On the cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-infected erythrocytes. **Journal of Infectious Diseases**. no prelo.
2. DA SILVA, N.S. *et al.* Epidemiology and control of frontier malaria in Brazil: lessons from community-based studies in rural Amazonia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 104 (5), p. 343-350. mai. 2010.