

Núcleo de Estudos em Malária “Dr. Antônio Guilherme de Souza”

*Christina RC Toniolo, Karin Kirchgatter, Maria de Jesus Costa-Nascimento,
Maria Silvia AP de Paula, Silvia Maria Di Santi*



Laboratório do Núcleo de Estudos de Malária

Em meados da década de 1980 a expansão da malária no Brasil causava impacto no número de casos diagnosticados no Estado de São Paulo. Em 1985 a Superintendência de Controle de Endemias notificou 2.171 casos, o que exigiu a intensificação da vigilância e controle da doença¹. A suspeita de desenvolvimento de resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina e sulfadoxina-pirimetamina era uma ameaça ao controle da endemia

O Núcleo de Estudos em Malária foi criado em 1985, com o objetivo institucional de desenvolver pesquisa científica relacionada com o tratamento da malária, sensibilidade do *P. falciparum* a antimaláricos e caracterização de parasitos. Com esta determinação, realizaram-se estudos avaliando a eficácia dos antimaláricos utilizados no tratamento de pacientes provenientes da Amazônia Brasileira. Os resultados, publicados em periódicos especializados, mostraram existir um alto grau de resistência do *P. falciparum* a drogas como a cloroquina, à época utilizada como esquema de primeira linha

para tratamento desta espécie^{2,4}. Estes resultados foram decisivos para a modificação da política de terapêutica da malária no Brasil, com a introdução do quinino associado à tetraciclina como esquema de primeira linha para *P. falciparum*. A caracterização de cepas permitiu a definição de atributos parasitários em isolados que se tornaram referência em estudos futuros^{5,6}. Abordagens moleculares sobre a resistência aos antimaláricos foram adotadas e revelaram a resistência aos antifolatos⁷ e a fixação da mutação que confere resistência à cloroquina⁸. A malária transfusional ocasionada por *P. malariae* foi objeto de estudo^{9,10} exigindo a busca por métodos sorológicos e moleculares que pudessem ser utilizados na hemovigilância¹¹. O diagnóstico molecular de *Plasmodium* em hospedeiros humanos¹² e animais¹³ e a diversidade genética de *P. malariae*¹⁴ foram abordados em estudos da equipe, sempre buscando a translação do conhecimento como suporte às atividades de vigilância. O Núcleo de Estudos em Malária, referência para o

diagnóstico no Estado de São Paulo, contribuiu para a compreensão da dinâmica de transmissão na Região Extra-Amazônica, seja pela participação no âmbito do Ministério da Saúde, seja na análise e divulgação de dados relevantes sobre o cenário extra-amazônico¹⁵. No contexto da pesquisa científica é fundamental ressaltar a importância do Acordo de Cooperação Científica entre a Sucen e o Instituto de Medicina Tropical São Paulo – Universidade de São Paulo (IMTSP-USP), determinante na ampliação da rede de colaboração entre diferentes unidades dos dois institutos. No âmbito do ensino de pós

graduação, pesquisadores do Núcleo de Estudos em Malária são credenciados nos programas do IMTSP-USP e da Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo (FM-USP), com geração de conhecimento e formação de recursos humanos na área de atuação. Desde sua criação, a captação de recursos para pesquisa apresenta bom desempenho, com um total de 15 projetos aprovados por agências externas de fomento (CNPq, FINEP, Acordo Brasil - EUA em Ciência e Tecnologia, Banco Mundial, OPAS e Fapesp). A produção científica (61 publicações) é apresentada na Figura 1.

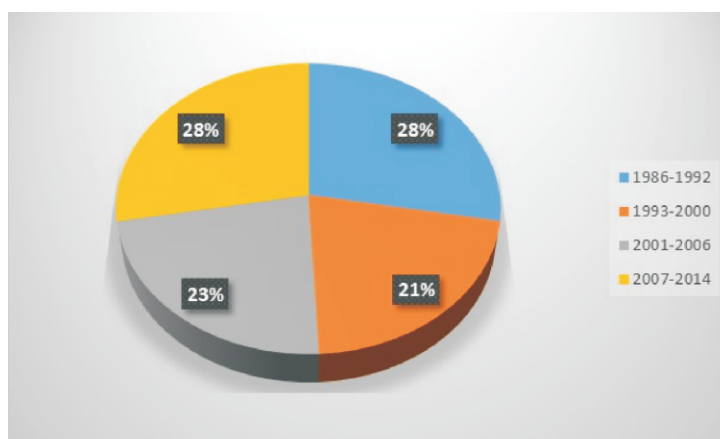


Figura1. Produção científica do Núcleo de Estudos em Malária/CLRDC, avaliada em 4 diferentes períodos.

Dentre as atribuições do Núcleo de Estudos em Malária, destacam-se o diagnóstico laboratorial, a investigação epidemiológica de casos e focos, a normatização de condutas laboratoriais, a capacitação de recursos humanos e o controle de qualidade do diagnóstico realizado pelas Unidades de Referência em Malária do Estado de São Paulo. Essas atividades, realizadas em cooperação com o Ambulatório dos Viajantes do Hospital das Clínicas da FM-USP desde 2001, apresentam números expressivos. Entre 2000-2014 foram realizados 20.045 exames

para diagnóstico (Figura 2A), sendo 3.929 em militares brasileiros em Missões de Paz da ONU no Timor Leste e Haiti (Figura 2B). Em 2007 o aumento no número de exames foi motivado pela ocorrência de dois importantes focos autóctones, um em Jquitiba, SP, e outro no município de São Paulo, SP, no Bairro de Parelheiros. Em 2013 os números sofreram a influência de exames realizados em viajantes provenientes da África, além de triagem em doadores de sangue, com deslocamentos por áreas de transmissão.

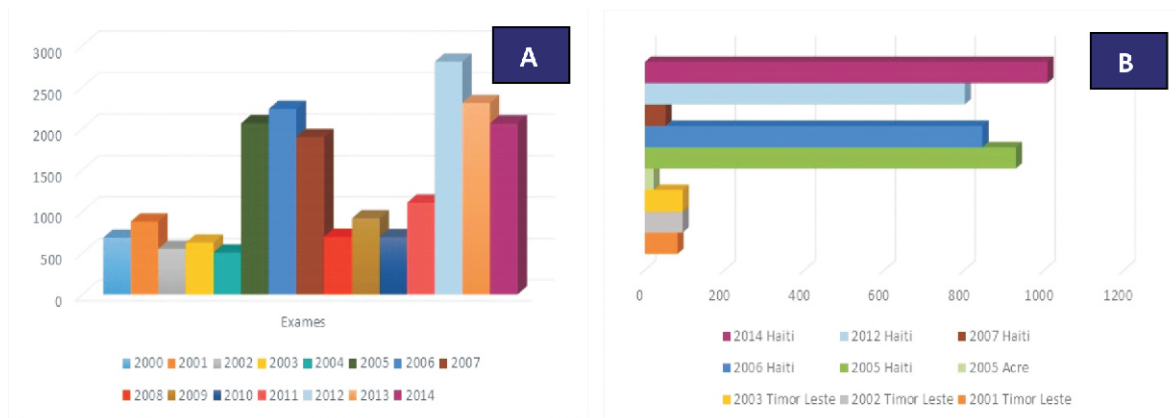


Figura 2. Exames para diagnóstico de malária entre 2000 e 2014 (A) e atendimentos a militares brasileiros em Missões de Paz da ONU no Timor Leste e Haiti (B).

Com relação ao controle de qualidade do diagnóstico das Unidades de Referência em Malária do Estado de São Paulo, dados disponíveis no período de 2007 a 2014 registraram 7.418 exames de revisão hemoscópica.

Com referência à formação de recursos humanos, entre 1984 e 2014 o Núcleo de Estudos em Malária ofereceu treinamento a 290 profissionais com diferentes formações (Figura 3).

O Núcleo de Estudos em Malária, desde sua criação, busca viabilizar a intersecção entre pesquisa científica, vigilância epidemiológica e formação de recursos humanos. Deste modo, pretende contribuir para a compreensão dos instigantes mecanismos da transmissão de malária e de seu controle.

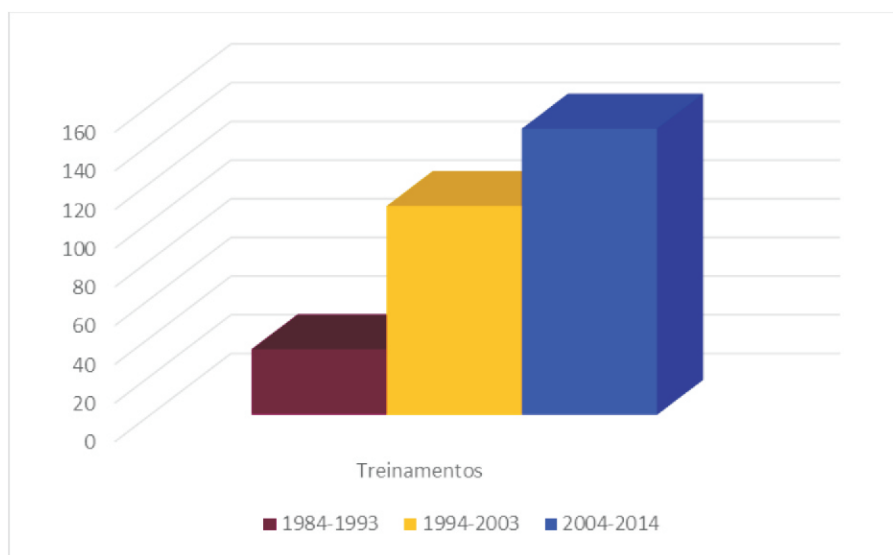


Figura 3. Número de treinamentos realizados pelo Núcleo de Estudos em Malária, em períodos distintos, 1984 a 2014.



Agradecimentos:

A todos os funcionários e alunos que contribuíram com seu trabalho, em qualquer tempo.

Aos pacientes pela confiança no nosso desempenho.

A Antônio Guilherme de Souza (*in memoriam*) e a Marcos Boulos, cuja proposta visionária permitiu a criação do Núcleo de Estudos em Malária da Sucen.

Referências Bibliográficas

1. Wanderley DMV, Andrade JCR, Alves MJCP, Alves MCGP, Mattos MR, Gurgel SM, Igreja RP. Malária no Estado de São Paulo: Avaliação de Aspectos da Vigilância Epidemiológica. *Cad Saúde Pública*. 1989; 5(3):296-304.
2. Boulos M, Di Santi SM, Barata LCB, Segurado AAC, Dutra AP, Neves VLFC. Some aspects of treatment, prophylaxis and chemoresistance of *Plasmodium falciparum* malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1986;81(II):255-7.
3. Di Santi SM, Neves VLFC, Boulos M, Dutra AP, Ramos AMSV, Santos M et al. Avaliação da resposta do *Plasmodium falciparum* à cloroquina, quinino e mefloquina. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1988;30(3):147-52.
4. Segurado AAC, Di Santi SM, Shiroma M. In vivo and in vitro *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine, amodiaquine and quinine in the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1997;39(2):85-9.
5. Di Santi SM, Boulos M, Vasconcelos MA, Oliveira S, Couto A, Rosário V. Caracterização de cepas de *Plasmodium falciparum* do Estado de Rondônia, Brasil, utilizando microtestes de sensibilidade aos antimaláricos, tipificação enzimática e anticorpos monoclonais. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1987;29(3):142-7.
6. Kirchgatter K, del Portillo H. Molecular Analysis of Relapses Using the MSP1 Molecule as a Genetic Marker. *JID*. 1998;177:511-5.
7. Peterson DS, Di Santi SM, Póvoa MM, Calvosa VS, Rosário V, Wellems TE. Prevalence of DHFR ASN-108 mutation as the basis for pyrimethamine-resistant *falciparum* malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45(4):492-7.
8. Inoue J, Lopes D, Rosário V, Machado M, Hristov AD, Lima GFMC et al. Analysis of polymorphisms in *Plasmodium falciparum* genes related to drug resistance: a survey over four decades under different treatment policies in Brazil. *Malar J*. 2014;13:372.
9. Kirchgatter K, Nogueira SL, Padilha A, Curado I, Boulos M, Di Santi SM. Lethal malaria caused by *Plasmodium malariae* in an asplenic patient in Brazil. *BMJ*. 2005;331:576b.
10. Scuracchio P, Vieira SD, Dourado DA, Bueno LM, Colella R, Ramos-Sanchez EM et al. Transfusion-transmitted malaria: case report of asymptomatic donor harboring *Plasmodium malariae*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2011;53(1):55-9.
11. Lima GFMC, Levi JE, Geraldi MP, Sanchez MCA, Segurado AAC, Inoue J et al. Malaria diagnosis from pooled blood samples: comparative analysis of real-time PCR, nested PCR and immunoassay as a platform for the molecular and serological diagnosis of malaria on a large-scale. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106:691-700.
12. Di Santi SM, Kirchgatter K, Brunialti KCS, Oliveira AM, Ferreira SRS, Boulos M. PCR-based diagnosis to evaluate the performance of malaria reference centers. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2004;46(4):183-7.
13. Chagas CRF, Valkiunas G, Nery CC, Henrique PC, Gonzalez I, Monteiro EF et al. *Plasmodium* (*Novyella*) *nucleophilum* from an Egyptian Goose in São Paulo Zoo, Brazil: microscopic confirmation and molecular characterization. *Intern J Parasitol: Paras Wildlife*. 2013;2:286-91.
14. Guimarães LO, Bajay MM, Wunderlich G, Bueno MG, Röhe F, Catão-Dias JL et al. The genetic diversity of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium brasilianum* from human, simian and mosquito hosts in Brazil. *Acta Tropica*. 2012;124:27-32.
15. Pina-Costa A, Brasil P, Di Santi SM, Araújo MP, Suárez-Mutis MC, Santelli AC et al. Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(5):618-33.