

" PESQUISAS E INOVAÇÃO SOBRE MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA CONTROLE DE MALÁRIA"

As atividades de pesquisa do autor em relação ao objetivo do trabalho, a saber, o desenvolvimento de métodos alternativos de controle da malária, se iniciaram em meados de 1976, no Instituto Pasteur de Paris quando o então Diretor, *Jacques Monod*, Prêmio Nobel de Medicina 1965, convidou o autor a dirigir a Unidade de Parasitologia Experimental, de pesquisas em malária, uma das doenças negligenciadas, segundo a OMS. O autor trabalhara no Brasil sobre a doença de Chagas e, depois de 1964, demitido da USP pelo Governo militar, assumira funções no Instituto Pasteur e dedicou-se a pesquisas em Biologia Molecular (lisogenia) e em Diferenciação Celular. Tendo aceito o honroso convite de *Jacques Monod*, o autor organizou a partir de 1978 uma equipe de pesquisas em malária, com objetivo de desenvolver vacinas contra *Plasmodium falciparum*. Nesse sentido, constituiu equipe de jovens pesquisadores franceses em Imunologia e Biologia Molecular, enriquecida com pesquisadores alemães como Artur Scherf e ingleses como Gordon Langsley. Estagiários brasileiros (Erney Camargo, Denise Mattei, Marta Teixeira, Luiz Osaki, Franco da Silveira, Paulo Nogueira e Hernando del Portillo) estagiaram em seu laboratório no Instituto Pasteur e, a partir deles originou-se a equipe de pesquisa em malária do Departamento de Parasitologia da USP, altamente conceituada atualmente. Durante sua permanência em Paris, de 1978 a 1996, o autor publicou 69 trabalhos sobre Imunologia da malária e sobre estrutura molecular de antígenos de *Plasmodium falciparum* candidatos a vacinantes. Importantes contribuições foram publicadas em revistas selecionadas, como Nature, PNAS, Embo Journal, Journal of Immunology, Experimental Parasitology entre outras. As pesquisas permitiram a produção de antígenos recombinantes candidatos a vacinantes e resultados promissores foram obtidos na imunização experimental de primatas.

Ao deixar o Instituto Pasteur, em 1996, o autor deixou organizadas três unidades de pesquisa em malária, dirigidas por ex-colaboradores: a Unidade de Parasitologia Biomédica, dirigida por Pierre Druilhe, a Unidade de Relações Parasita Hospedeiro, dirigida por Artur Scherf e a Unidade de Imunoparasitologia dirigida por Odile Mercereau. Dois ex-colaboradores foram chamados a organizar laboratórios de malária no Institut Cochin de Paris (Dr Gordon Langsley) e na Universidade de Marselha (Dr Jurg Gysin). As publicações recentes destes ex colaboradores demonstram o sucesso de suas atividades de pesquisa que ocupam atualmente posição de alto destaque internacional.

As pesquisas do autor sobre malária no Brasil haviam começado no início da década dos 90, através de colaboração com a equipe do Professor Erney Camargo no Departamento de Parasitologia da USP. O autor orientou teses de doutorado dos estudantes brasileiros Caudio Alexandre e Luiz Marcelo Camargo entre 1992 e 1995. Em 1997, aposentado no Instituto Pasteur, o autor prestou concurso para professor titular de Parasitologia da USP e instalou-se em Porto Velho, Rondonia, trabalhando no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical, da Secretaria de Saúde. No curso dos últimos anos, o autor criou e desenvolveu uma equipe de pesquisas em malária que iniciou suas atividades em estudos de terreno para caracterizar o perfil epidemiológico de malária em Rondônia, introduzindo novas metodologias imunológicas e moleculares para estudos de imunologia e fisiopatologia da malária na região. Estes estudos levaram a identificação de duas situações particulares da endemia:

1) a malária de terra firme, observada em assentamentos agrícolas e periferia de cidades, com perfil hipoendêmico, sazonalidade sucedendo o período de chuvas, maior incidência de malária vivax, ausência de formas assintomáticas e população de risco identificada como adultos masculinos, expostos a transmissão pelas atividades profissionais;

2) a malária de áreas ribeirinhas, onde criadouros de anofelinos multiplicam-se durante as chuvas, em igapós produzidos pelas cheias dos grandes rios. Nesse tipo de malária a população de risco foi identificada como sendo as crianças, enquanto adultos são frequentemente imunes apresentando malária assintomática.

Baseados nestes estudos foram realizadas experiências piloto de inovação em métodos de controle levando a resultados promissores. Em área de assentamento agrícola, a introdução de agentes de saúde capacitados ao diagnóstico e tratamento precoce de malária foi possível reduzir consideravelmente a incidência de malária falciparum. Ao contrario, tais medidas, introduzidas em área de malária ribeirinha não tiveram resultados

positivos, revelando o papel fundamental dos reservatórios sãos de parasitas na manutenção da endemia. Experiência piloto em pequena amostra de população residente em comunidade ribeirinha foi realizada com tratamento de portadores sãos de malária levavam ao desaparecimento da malária *falciparum* autóctone na comunidade, nos 12 meses seguintes ao tratamento. Experiência em larga escala em população ribeirinha suburbana e rural, ao longo de 5 Km das margens do Rio Madeira está sendo programada atualmente. Nos últimos 8 anos, além de dirigir cinco teses de doutorado e 8 teses de mestrado de jovens pesquisadores do CEPEM, o autor publicou 26 artigos científicos sobre malária em revistas internacionais de vanguarda como Nature, Lancet, Blood, American Journal of Tropical Medicine, Journal of Infectious Diseases, Journal of Medical Entomology, Acta Tropica, Research Immunology e nacionais como Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

Resumo das principais publicações do Prof. Dr. Luiz Hildebrando Pereira da Silva
Links - Relativos ao Tema do Trabalho

De 1982 a 1997

Trabalhos realizados com sua equipe da “ Unité de Parasitologie Expérimentale ” no Instituto Pasteur de Paris

De 1994 a 1997

Trabalhos efetuados no Brasil em colaboração entre sua Unidade no Instituto Pasteur e o Departamento de Parasitologia do ICB2 da Universidade de São Paulo.

De 1997 a 2005

Trabalhos realizados no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (CEPEM) do Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais de Rondônia (IPEPATRO)

Urban malaria in the Western Amazon Region of Brazil . I. High prevalence of asymptomatic carriers in a urban riverside neighborhood is associated with high malaria incidence.

Luiz Herman S. Gil ^a, Mauro S. Tada ^{ab}, Tony H. Katsuragawa ^a, Paulo E. Martins Ribolla ^c & Luiz H. Pereira da Silva ^{ab} Submitted to Trans R. Soc. Trop. Méd. Hyg

^a Instituto de Pesquisa em Patologias Tropicais – IPEPATRO – e, ^b Centro de Pesquisa em Medicina Tropical – CEPEM/SESAU – 78900-000, Porto Velho, RO. Brazil

A malaria longitudinal survey was performed from January 2001 to April 2004 in Vila Candelária, an urban riverside area of Porto Velho, capital of Rondônia, in Brazilian Western Amazon. Vila Candelária is a lower middle class neighborhood, provided with electricity, water supply and basic sanitation. Previous preliminary surveys indicated high malaria incidence in this community. At the end of year 2000 regular diagnostic and treatment measures for malaria were introduced, with active search of febrile cases among residents. In spite of both rapid treatment of cases and relative good sanitary and housing conditions, malaria incidence persisted at high levels during the following years with annual parasite index (API) of 150 to 300 per 1000 inhabitants. Cross-section parasite surveys in 2001, 2002 and 2004 using microscopy and PCR to diagnose malaria showed a constant high prevalence of asymptomatic carriers for both *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasites. It was concluded that asymptomatic carriers represent important reservoirs of parasites that contributes to the high level of transmission. Comparing our findings to similar geo-demographic situations found in other important urban communities of the Brazilian Amazon, we propose that asymptomatic carriers could explain malaria outbreaks like the one recently observed in Manaus.

Urban malaria in Rondônia (Western Amazon Region). II. Perennial transmission with high Anopheline densities are associated with human environmental changes Tada MS, Marques RP, Mesquita E, Dalla

Martha R, Rodrigues JÁ, Costa JDN, Papelascov RR e Pereira da Silva LH S ubmitted to Trans R Soc Trop Med Hyg a Instituto de Pesquisa em Patologias Tropicais – IPEPATRO – Porto Velho – RO. Brazil . b Centro de Pesquisa em Medicina Tropical – CEPEM – Porto Velho – RO.

78 900-000 Brazil . c Instituto de Biociências da Universidade do Estado de São Paulo – IB UNESP – Depto. de Parasitologia – Botucatu – SP. Brazil .

Longitudinal entomological surveys were performed in Vila Candelária and adjacent rural locality of Bate Estaca concomitantly with a clinical epidemiologic malaria survey (Tada et al, this issue). Vila Candelária is a riverside periurban neighborhood of Porto Velho , capital of Rondônia State in Brazilian Amazon. High anopheline densities were found, following the peak of rainfall, as in rural areas of the region (Alves et, 2002). In contrast , second peaks were recorded at the end of the dry season with irregular continuity to the following rainy season. These second peaks were related to permanent anopheline breeding sites resulting from human activities. Malaria transmission is, therefore, observed all over the year. The risk of malaria in Vila Candelária was calculated as being 2/3 and 10/15 infecting bites per year per inhabitant exposed indoors or outdoors, respectively and 3 time more in Bate Estaca . Urban malaria in riverside areas was associated with two factors : (1) high prevalence of asymptomatic carriers in a stable human population (Tada et al, this issue) and (2) high anopheline densities related to human environmental changes. This association is probably found in other Amazonian urban communities and calls for implementation of control measures, including active search and treatment of asymptomatic carriers and environmental sanitation .

Separatas

[Blood. 2005 Nov 15;106\(10\):3632-8. Epub 2005 Jul 26.](#)

[J Med Entomol. 2005 Sep;42\(5\):777-9.](#)

[Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005Jul-Aug;47\(4\):195-201Epub 2005 Aug 29.](#)

[Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005 Oct;100\(6\):475-506. Epub 2005 Nov 8.](#)

[J Med Entomol. 2003 Sep;40\(5\):636-41.](#)

[Exp Parasitol. 2002 Jun-Jul;101\(2-3\):111-20.](#)

[Am J Trop Med Hyg. 2002 Jun;66\(6\):641-8.](#)

[Nature. 2001 Apr 12;410\(6830\):839-42.](#)

[Res Microbiol. 2001 Mar;152\(2\):141-7.](#)

[Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000 Mar-Apr;95\(2\):139-45.](#)

[Lancet. 1999 Apr 24;353\(9162\):1415-6.](#)

[Mol Biochem Parasitol. 1997 Aug;87\(2\):169-81.](#)

[Infect Immun. 1997 Aug;65\(8\):3003-10.](#)

[Am J Trop Med Hyg. 1996 Jul;55\(1\):32-8.](#)

[Res Immunol. 1996 Jul-Aug;147\(6\):397-401.](#)

[Res Immunol. 1995 May-Jun;146\(4-5\):263-75.](#)

[J Immunol Methods. 1995 Feb 13;179\(1\):1-12.](#)

[J Immunol Methods. 1994 Aug 1;173\(2\):165-73.](#)

[Am J Trop Med Hyg. 1994 Jul;51\(1\):16-25.](#)

[Am J Trop Med Hyg. 1994 Aug;51\(2\):123-37.](#)

[Acta Trop. 1994 Jun;57\(1\):35-46.](#)

[Parasitol Today. 1993 Mar;9\(3\):92-6.](#)

[J Immunol Methods. 1993 Feb 26;159\(1-2\):209-19.](#)

[Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Oct 15;89\(20\):9647-51.](#)

[EMBO J. 1992 Jun;11\(6\):2293-301.](#)
[Exp Parasitol. 1992 Jun;74\(4\):452-62.](#)
[Res Immunol. 1991 Mar-Apr;142\(3\):199-210.](#)
[Res Immunol. 1990 Oct;141\(8\):743-55.](#)
[Parasite Immunol. 1989 Nov;11\(6\):603-13.](#)
[Nature. 1988 Mar 31;332\(6163\):457-9.](#)
[Exp Parasitol. 1988 Dec;67\(2\):247-56.](#)
[Ann Inst Pasteur Immunol. 1988 Sep-Oct;139\(5\):557-67.](#)
[Rev Prat. 1988 Jun 16;38\(18\):1173-7.](#)
[Biol Cell. 1988;64\(2\):223-31.](#)
[Mol Biochem Parasitol. 1987 Nov;26\(1-2\):77-85.](#)
[Am J Trop Med Hyg. 1987 Jul;37\(1\):9-16.](#)
[Eur J Immunol. 1987 May;17\(5\):599-603.](#)
[Mol Biochem Parasitol. 1986 Jul;20\(1\):33-43.](#)
[Parassitologia. 1985 Jan-Aug;27\(1-2\):31-53.](#)
[Nature. 1984 Sep 27-Oct 3;311\(5984\):382-5.](#)
[Parasite Immunol. 1984 Nov;6\(6\):529-43.](#)
[Mol Biochem Parasitol. 1984 Jan;10\(1\):11-23.](#)
[Proc Natl Acad Sci U S A. 1984 Jan;81\(1\):229-32.](#)
[Exp Parasitol. 1983 Feb;55\(1\):147-51.](#)
[Parasite Immunol. 1982 Nov;4\(6\):421-30.](#)
[Mol Biochem Parasitol. 1982 Jul;6\(1\):55-65.](#)
[Ann Immunol \(Paris\). 1982 Jul-Aug;133D\(1\):95-102.](#)
[Ann Immunol \(Paris\). 1982 Jan-Feb;133C\(1\):57-67.](#)