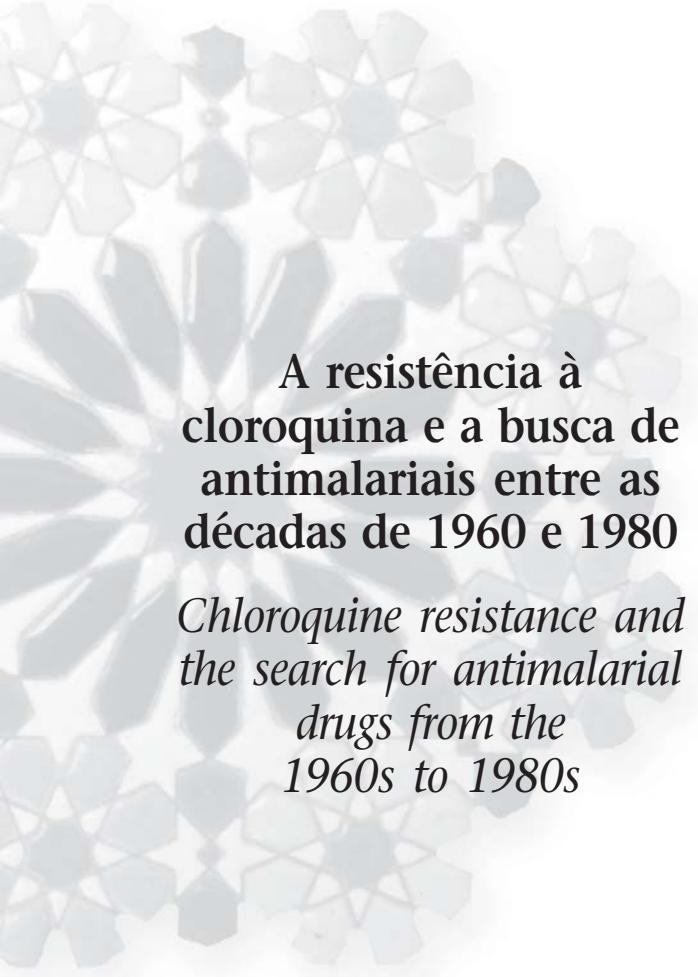


Manzali de Sá, Ivone

A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980
História, Ciências, Saúde - Manguinhos, vol. 18, núm. 2, abril-junio, 2011, pp. 407-430

Fundação Oswaldo Cruz
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=386138055008>



A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980

Chloroquine resistance and the search for antimalarial drugs from the 1960s to 1980s

Ivone Manzali de Sá

Pesquisadora-colaboradora do Museu Nacional/
Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Museu Nacional
Quinta da Boa Vista, s.n.
20940-040 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil
ivmanzali@gmail.com

Recebido para publicação em junho de 2010.
Aprovado para publicação em dezembro de 2010.

MANZALI DE SÁ, Ivone. A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.18, n.2, abr.-jun. 2011, p.407-430.

Resumo

Em 1961, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a resistência de cepas de *Plasmodium* à cloroquina, o que estimulou programas de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas sintéticas que pudessem substituí-la no combate à malária. Analiso o processo de pesquisa científica relativo à produção de antimalariais nos contextos nacional e internacional, em especial nos EUA e na China, entre as décadas de 1960 e 1980. Pontos de convergência e distanciamento são marcados pelas dinâmicas próprias de cada país e pelos interesses envolvidos nas relações internacionais, em relação aos quais fica evidente o papel central da OMS.

Palavras-chave: malária; resistência; cloroquina; artemisinina; antimaláricos.

Abstract

In 1961, the World Health Organization (WHO) recognized that strains of *Plasmodium* are resistant to chloroquine, which consequently stimulated R&D programs aimed at finding new synthetic drugs to replace this substance in the fight against malaria. The article analyzes the process of scientific research into the production of antimalarial drugs from the 1960s to the 1980s in both the Brazilian and international contexts, especially the USA and China. The dynamics specific to each country and the interests tied to questions of international relations engendered points of agreement and of disagreement, with WHO playing a key role.

Keywords: malaria; resistance; chloroquine; artemisinin; antimalarial drugs.

Olha o mosquito borrachudo nos meus ouvidos, Primo!... É a zoeira do quinino... Você está tomando demais... Vem soturno e sombrio. Enquanto as fêmeas sugam, todos os machos montam guarda, psalmodiando tremido, numa nota única, em tom de dó. ... quando o quinino zumbe na cabeça do febreiro, é para consolar. Sopra, aqui e acolá, um gemido ondulado e sem pouso... Parece que se ausenta, mas está ali mesmo: a gente chega a sentir-lhes os feixes de coxas e pernas, em linhas quebradas, fazendo cócegas, longas, longas... Arrasta um fio, fino e longínquo, de gonzo, fanho e ferrenho, que vem do longe e vai dar no longe... Estica ainda mais o fiapo amarelo de surdina. Depois o enrola e desenrola, zonzo, ninando, ninando... E, quando a febre toma conta do corpo todo, ele parece, dentro da gente, uma música santa, de outro mundo.

Guimarães Rosa, "Sarapalha", 1969, p.119.

Em "Sarapalha", Guimarães Rosa ilustra a realidade do interior do Brasil acometido pela malária, na primeira metade do século XX. Com sua marca original de hibridizar palavras formando neologismos, Guimarães nos leva a vivenciar os acessos febris da malária, os ambientes de reprodução e o comportamento do vetor *Anopheles*, o modo de transmissão do protozoário, bem como os sintomas da doença e do medicamento utilizado para combatê-la, a quinina. O conto, datado de 1946, reflete a desesperança da população exposta à malária, a padecer dos sintomas da doença e dos efeitos iatrogênicos das altas doses dos sais de quinina, substância isolada de algumas espécies do gênero *Cinchona*.

Alguns anos depois, no início da década de 1950, uma molécula sintética análoga à quinina, a cloroquina, dominaria o combate à malária nos cenários internacional e nacional. Em 1955, quando o Programa Global de Erradicação da Malária foi adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) havia um clima de grande otimismo em virtude das novas tecnologias no campo da química, tanto para medicamentos quanto para inseticidas, a exemplo do diclorodifeniltricloroetano (DDT), viabilizado principalmente pelas técnicas de síntese de moléculas. Além disso, campanhas estruturadas de forma vertical apresentavam bons resultados, expressos nos dados epidemiológicos (Hochman, 2008). A conjunção de cloroquina, sal cloroquinado¹, DDT e ações do governo brasileiro junto com a Fundação Rockefeller gerou expectativas muito favoráveis, não somente para a saúde pública brasileira, como também para outros países onde a malária era endêmica (Silva, 2008).

No entanto, frustaram-se as esperanças depositadas na cloroquina como peça de erradicação da malária quando, a partir da década de 1960, surgiram relatos de recidivas de algumas cepas do *Plasmodium falciparum* em áreas nas quais a droga havia sido utilizada em massa. Rosenthal (2001) atribui a resistência à cloroquina ao programa do sal cloroquinado, concebido pelo governo brasileiro e disseminado em países do Terceiro Mundo. Tal afirmação demanda análise mais apurada das causas da resistência do parasito à substância.

O Programa Global de Erradicação à Malária foi encerrado pela OMS em 1969 (Packard, 2007). Alguns laboratórios de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos lançaram-se na busca de compostos sucedâneos da cloroquina e de novas moléculas com atividade

antimalarial, com baixo índice de recidivas e reduzidos efeitos colaterais, sem que isso significasse sua retirada dos protocolos de tratamento da malária indicados pela OMS (WHO, 2010).

Na historiografia nacional e internacional sobre a malária no século XX, as abordagens mais usuais são aquelas ligadas à saúde pública, às pesquisas laboratoriais de clínica e diagnóstico, como os trabalhos de Hochman (2009), Benchimol e Silva (2008), Packard (2007) e Cueto (2007). Do ponto de vista da terapêutica, Rocco (2004) e Honigsbaum (2002), entre outros, vêm pesquisando mais detidamente o período de vigência do antimalárico natural a partir de extratos de espécies de *Cinchona* e da molécula isolada desses extratos, a quinina (séculos XVII ao XX). Mais recentemente, a história dos antimaláricos sintéticos tornou-se tema de interesse para historiadores nacionais e estrangeiros (Silva, 2008; Slater, 2009).

O presente artigo tem por objetivo compreender o processo de pesquisa científica visando ao desenvolvimento de medicamentos antimaláricos nos contextos internacional e nacional, desde o momento em que surgem os primeiros relatos sistematizados da resistência à cloroquina. Com base em fontes como artigos científicos publicados em periódicos de fitoquímica, farmacologia, medicina tropical e saúde pública, relatórios da Comissão de Malária da OMS (1947-1989) e relatos orais de pesquisadores da área, tomo como marco histórico inaugural de minha análise a década de 1960. Foi nesse período que o consenso sobre a resistência à cloroquina entre pesquisadores de vários países estimulou novos programas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) para a síntese de novas drogas antimalariais. Nas duas décadas subsequentes prossegue a busca de alternativas à cloroquina. Nessa época foi anunciada por pesquisadores chineses o isolamento da artemisinina a partir da planta *Artemisia annua*, sendo essa droga adotada pela OMS como alternativa promissora à cloroquina.

Para melhor entender o encerramento do programa de erradicação da malária pela OMS e a busca de novos antimalariais, recuo até o florescimento da síntese de medicamentos, no século XIX, e o desenvolvimento dos antimalariais sintéticos no entreguerras (1918-1939).

Da indústria de corantes alemães à cloroquina: Kina Bureau e a Liga das Nações no desenvolvimento dos antimaláricos sintéticos

A técnica para o desenvolvimento de moléculas sintéticas baseadas na estrutura da quinina² (Figura 1) teve início no século XIX, quando alguns químicos investigavam os resíduos da queima do carvão. A destilação de alcatrão de carvão resultava principalmente em boa concentração de hidrocarbonetos como o benzeno, composto aromático que contém seis átomos de carbono e seis de hidrogênio. Em 1850, o químico August Wilhelm von Hofmann, então diretor do Royal College of Chemistry (1845-1864), sugeriu a possibilidade de um derivado de alcatrão de carvão ser convertido em quinina. Posteriormente, verificou-se que o alcatrão de carvão é rico em isoquinolina e quinolina³ (Figura 2), a partir das quais vários compostos de alcaloides podem ser sintetizados. Essas moléculas têm estruturas básicas a partir das quais outras moléculas podem ser formadas, por meio de sucessivas reações químicas (Allinger et al., 1978; Bensaude-Vicent, Stengers, 1996).

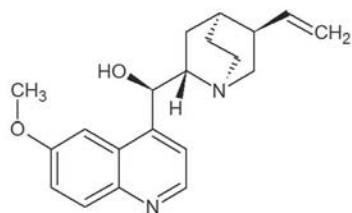


Figura 1: Estrutura da molécula de quinina.

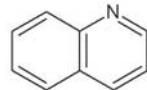


Figura 2: Núcleo quinolínico

Um assistente de Hoffmann, o químico inglês William Henry Perkins, após tentativa frustrada de sintetizar a quinina, em 1856, acabou por descobrir a síntese de uma substância corante a partir da anilina, chamada anilina púrpura ou mauveína (Figura 3). Isso foi decisivo para a expansão das indústrias químicas de produção de corantes, que abasteciam o mercado das indústrias têxteis em expansão na Europa e no ultramar (Bensaude-Vicent, Stengers, 1996). O desenvolvimento de corantes sintéticos, como o azul de metileno, desempenhou um duplo papel no avanço da pesquisa farmacêutica e médica: por um lado, esses corantes foram fundamentais para a visualização de microrganismos, incluídos os da malária⁴; por outro, deram origem a moléculas-chave que possibilitaram sínteses ou modificações de moléculas capazes de ampliar o arsenal quimioterapêutico, inaugurando um novo segmento na pesquisa de medicamentos (Slater, 2009; Bensaude-Vicent, Stengers, 1996). Algumas das indústrias criadas então transformaram-se em empresas mundialmente conhecidas, como Basf, Bayer, Agfa e Hoechst e, na Suíça, Geigy, Ciba e Sandoz. Muitas delas estavam associadas a proeminentes nomes da pesquisa química, a exemplo dos próprios Hoffmann e Perkins. A indústria de corantes sintéticos floresceu na Alemanha e contribuiu para a implantação do sistema de patentes naquele país (1877), que visava proteger comercialmente seus produtos nos mercados externos (Travis, 2007).

No início do século XX, a Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. (Bayer), já então uma sociedade anônima, tornou-se uma das líderes na fabricação de medicamentos, com numerosos projetos de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas sintéticas. Na mesma época uma equipe de químicos tentava desenvolver a molécula de quinina por via sintética a partir do azul de metileno. Em 1925, com a intenção de competir com a quinina, a Bayer⁵ desenvolveu a plasmoquina ou pamaquina (Figura 4), utilizada no tratamento da malária causada por *P. vivax* (Rosenthal, 2001; Slater, 2009).

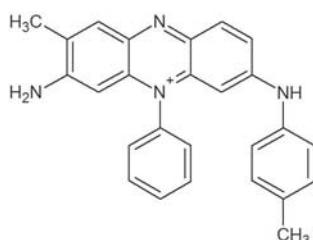


Figura 3: Estrutura molecular da anilina púrpurea ou mauveína

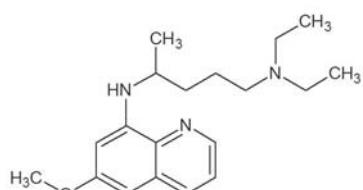


Figura 4: Estrutura molecular da plasmoquina

A produção mundial de quinina dependia do monopólio das plantações de *C. ledgeriana* em Java. Visando administrar esse comércio junto às empresas europeias que produziam a substância, o governo holandês criou o Kina Bureau, em 1913 (Taylor, 1965). Como qualquer produto protegido por monopólio, as cascas da quina estavam sujeitas a elevações de preço em períodos de alta demanda. Durante a Primeira Guerra Mundial, houve problemas no abastecimento aos soldados e às populações afetadas. No entreguerras (1918-1939), os programas de apoio à pesquisa e à síntese de substâncias antimaláricas receberam grande impulso em diversos países (LON, 1931, 1932). A maioria das drogas desenvolvidas na ocasião era composta de base quinolínica, utilizando como modelo a molécula de quinina (Krettli, 2001; Rosenthal, 2001).

No início da década de 1930 foi desenvolvida a mepacrina ou atebrina (Figura 5), eficaz contra a malária por *P. falciparum*. A substância foi amplamente utilizada pelos norte-americanos na Segunda Guerra Mundial, uma vez que a conquista de territórios de produção de cascas de quinino, em Java, por tropas japonesas comprometeu seriamente o abastecimento da substância às tropas aliadas. Conforme comentários do químico britânico Henry Hallet Dale (1875-1968), teria sido impossível vencer a guerra no Pacífico sem a quinina (Schulemann, 1967), que, anos mais tarde, seria retirada de uso por acarretar graves efeitos colaterais (Rosenthal, 2001; Slater, 2009).

No entreguerras, a Bayer (As Farbenfabriken Bayer AG) esteve à frente da pesquisa de antimalariais. Em um de seus laboratórios, o químico alemão Hans Andersag desenvolveu e patenteou, em 1934, a molécula conhecida como *resochin* e um derivado que chamou de *sontochin*. Suas estruturas químicas tinham uma base comum – 4-amino-quinolina –, apontada como responsável pela ação terapêutica na fase esquizonte do plasmódio⁶ (Rosenthal, 2001). Durante a Segunda Guerra Mundial, a molécula sintética *resochin* ganhou outro nome, cloroquina (Figura 6), e foi testada clinicamente pelos americanos em 1946, mostrando-se mais eficiente e segura do que a atebrina. No mesmo período, outra substância marcou fortemente a história dos medicamentos antimalariais: a primaquina (Figura 7), desenvolvida por pesquisadores norte-americanos. No entanto, prevaleceria o uso da cloroquina, em virtude de sua baixa toxidez e grande eficácia em comparação com a primaquina, que causa efeitos colaterais indesejáveis quando administrada em altas doses curativas (Rosenthal, 2001).

A instalação do Comitê de Especialistas em Malária (CEM) na OMS, em 1947, deveu-se ao alarme do Comitê de Epidemiologia e Quarentena⁷, com o agravamento da malária (WHO, 1948). O setor técnico do CEM teria, entre outros objetivos, o de analisar as propriedades

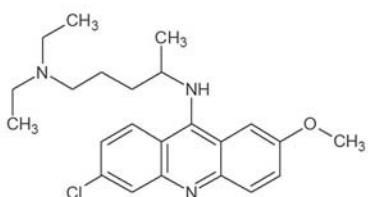


Figura 5: Estrutura molecular da atebrina

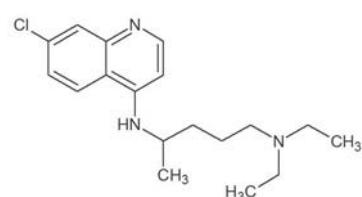


Figura 6: Estrutura molecular da cloroquina

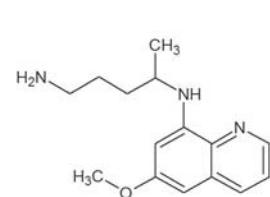


Figura 7: Estrutura molecular da primaquina

e a eficácia das novas drogas sintéticas e inseticidas recém-incorporados ao combate da doença. O relatório da primeira sessão, em 1947, aludia a quatro grupos de drogas antimaláricas sintéticas: os 4-amino-quinolinas (cloroquina), os 8-amino-quinolinas (plasmoquina), as biguanidas e a paludrina (também chamada de proguanil) (WHO, 1948).

É interessante notar que, nos relatórios da CEM e nos artigos científicos de malariologistas, o termo 'sintético' acompanhava invariavelmente a referência a medicamentos antimalariais. Ao analisar a disputa de mercado entre os produtores de quinina e os de atebrina, nos anos 1930, Slater (2009) ressalta a tensão quanto às ideias de medicamento sintético em oposição ao natural. A controvérsia ocorrida na ocasião motivou, por exemplo, a distribuição de um folheto pelos produtores de quinina, no qual indagavam: "Pode a natureza ser equiparada à síntese da malária?" (p.78).⁸

Na primeira metade do século XX, o desenvolvimento de antimalariais foi marcado pela disputa de mercado entre os produtores da molécula natural – quinina – e os das moléculas sintéticas análogas a ela.

A quinina, a despeito de seus efeitos colaterais – como visão turva, náuseas e zumbido nos ouvidos –, tinha séculos de lendária tradição e uso, por isso os agentes da Bayer tinham de convencer médicos e pacientes de que seu novo medicamento sintético era tão bom ou melhor quanto o remédio tradicional natural. Os novos produtos químicos, plasmoquina e atebrina, precisavam ser seguros, mais eficazes ou melhores em outros sentidos também – preço, disponibilidade e assim por diante –, ou não conseguiram competir com a quinina (Slater, 2009, p.72).

A história do desenvolvimento técnico e científico, que caracteriza a tão falada 'revolução química' nos campos farmacêutico e agrícola, nos leva a outras dinâmicas relacionadas às exigências de segurança e eficácia dos novos medicamentos. Tais exigências foram formuladas como programa após a chamada Reforma Científica e Terapêutica, que, segundo Harry Marks (2000), ocorreu nos EUA no início do século XX. Na base desse programa estava a ideia de que a ciência dos homens se poderia equiparar às criações da natureza por meio de substâncias artificiais – ou mesmo superá-las.

Da euforia à frustração: a resistência à cloroquina

A pressão por novas moléculas sintéticas após a Segunda Guerra Mundial foi tamanha, que se estima em 16 mil o número de novos compostos sintetizados e testados por grupos de pesquisa dos EUA, Inglaterra e Austrália, nessa época (Rosenthal, 2001). No início da década de 1950, o sucesso terapêutico da cloroquina, primaquina e da pirimetamina – esta última desenvolvida pelo Laboratório Burroughs-Wellcome a partir da paludrina – e os resultados do DDT no combate ao vetor insuflaram os planos que resultariam, por força de outros fatores, no Programa Global de Erradicação da Malária, aprovado pela OMS em 1957 (Rosenthal, 2001; Slater, 2009).

Uma das primeiras menções à resistência aos antimaláricos sintéticos foi feita no relatório da OMS de outubro de 1950, a respeito das terapêuticas utilizadas no tratamento dessa doença no continente africano.⁹ O documento ressaltava o fato de haver resistência, em certas regiões daquele continente, do *Plasmodium falciparum* ao proguanil e observava ainda

alguns indícios de possível resistência à mepacrina e cloroquina (Covell, 1950, p.4).¹⁰ Em 1954 foram publicados artigos que informavam sobre a resistência do *Plasmodium falciparum* à pirimetamina e ao proguanil no leste africano (Kouznetsov, 1979).

Em 1953 a OMS publicou nota técnica relativa à quimioterapia na malária, analisando o *status* dos antimalariais em uso pelos países-membros. É notável o fato de que nesse texto já se admitia que a atuação dos quimioterápicos variava conforme as cepas dos parasitas em cada região geográfica e a imunidade do hospedeiro. A elucidação da fase pré-eritrocítica no fígado do hospedeiro, que resultou em melhor compreensão do ciclo do parasita, também iluminou a quimioterapia da malária e indicou novos alvos a considerar no desenvolvimento de novas drogas antimalariais (Covell, 1953). O quinino, o proguanil, a pirimetamina, a mepacrina e a cloroquina atuavam na fase eritrocítica do *Plasmodium*. Na nota técnica da OMS de 1953, já era conhecida a resistência ao proguanil e à pirimetamina, assim como o fato de a resistência a certas drogas, no combate à malária, ter-se tornado um dos maiores problemas na clínica da doença, problema este associado a doses irregulares e inadequadas administradas em sua profilaxia. Até então não havia casos significativos que indicassem a resistência à cloroquina (p.3-4).

Posteriormente, falhas observadas na interrupção da transmissão da malária em países africanos levaram a OMS a adotar o sal cloroquinado na profilaxia em larga escala, estratégia desenvolvida pelo médico brasileiro Mario Pinotti, em 1950. Com a adoção do método Pinotti na África e na América Latina (Rosenthal, 2001; Silva, 2008), a cloroquina passou a ser adotada nos esquemas de administração em massa de antimalariais, tornando-se, juntamente com o inseticida DDT, a principal ferramenta do Programa Global de Erradicação da Malária em países subdesenvolvidos, entre 1957 e 1969 (Kouznetsov, 1979).¹¹

Cabe observar, no entanto, que a resistência do plasmódio à cloroquina já era relatada em relatórios da OMS na Tailândia, em 1957 e 1960, na Colômbia, em 1960, e em diversas localidades da África e da Ásia, nos anos subsequentes (Packard, 2007). A análise desses relatórios demonstra as controvérsias a respeito da possível resistência à cloroquina e revela o relativo desconhecimento de tal mecanismo, tendo em vista as considerações, neles presentes, sobre a inadequação das doses do medicamento e as dificuldades de viabilizar programas de quimioprofilaxia em massa, devido a características socioculturais de cada localidade.

Em 1961 a OMS promoveu a primeira reunião técnica sobre quimioterapia na malária, na qual foi reconhecida a emergência de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (WHO, 1961). Isso representava uma ameaça ao Programa de Erradicação da Malária, uma vez que a quimioprofilaxia tinha nele papel central. A OMS passou, então, a estimular o desenvolvimento de novos antimalariais sintéticos. Uma reunião do grupo científico da entidade em 1964 dedicou-se exclusivamente a discutir questões relativas a essa resistência (WHO, 1965; Peters, 1967).

As notícias a respeito das baixas de soldados americanos acometidos de malária na Guerra do Vietnã – a despeito da administração sistemática de cloroquina –, a padronização de cepas de protozoários resistentes e o desenvolvimento de testes laboratoriais como os do parasitologista britânico Wallace Peters e do americano Richard Jacobs teriam ajudado a consolidar a ideia da existência de recidiva da doença e de mecanismos de resistência do

protozoário. Dessa forma, foi-se formando este último conceito, tendo como base, sobretudo, testes laboratoriais e observações clínicas.

No relatório de 1965 a OMS propôs a seguinte definição para a resistência aos antimaláricos: “A habilidade da cepa do parasito de sobreviver e/ou multiplicar-se, a despeito da administração e da absorção da droga, dada em doses iguais ou maiores que aquelas normalmente recomendadas, mas dentro dos limites de tolerância dos indivíduos” (WHO, 1965).

Entre 1959 e 1966 diversas publicações indicavam a ligação entre as cepas resistentes de *P. berghei* não apenas à cloroquina, mas a substâncias pertencentes ao grupo químico 4-amino-quinolinas (Peters, 1967, p.12). O modelo de estudo utilizando *Plasmodium berghei* foi importante no avanço dos testes *in vivo*, por ser possível sua inoculação em ratos e devido a suas características semelhantes às do *P. falciparum*.

No mesmo período investigou-se o sinergismo entre drogas antimalariais em uso e a resistência cruzada. Diante da inexistência de nova droga a que o protozoário não fosse resistente, os pesquisadores passaram a investigar a possibilidade de administrar as drogas disponíveis em função das características das cepas de protozoários locais, utilizando testes laboratoriais como balizadores dessa escolha. A estratégia da conjugação de drogas sinergicamente baseia-se no fato de elas terem mecanismos diferenciados de ação, o que evitaria a resistência.

Os artigos científicos da época mostram um redirecionamento dos alvos das pesquisas no tocante à quimioterapia como peça fundamental na cura da doença, e uma eventual mudança na estratégia de interrupção do ciclo do parasito. Outros grupos de fármacos foram introduzidos nos protocolos de pesquisa, de modo a evitar os possíveis mecanismos de resistência do plasmódio. As indústrias testavam associações entre drogas em cooperação com institutos de pesquisas dos EUA e de outros países, entre eles o Instituto René Rachou no Brasil (Krettli, Brener, 1968). Na segunda metade da década de 1960, a OMS começou a publicar relatórios de pesquisas a respeito de associações de medicamentos, especialmente sulfadoxinas e pirimetaminas, e passou a recomendá-las (Verdrager, Riche, Chhoeun, 1967; Rieckmann et al., 1967).

Concomitantemente, grupos de pesquisas buscavam novas fontes de matéria-prima para obtenção de moléculas com ação antimalária. É significativa a recomendação feita pelo farmacologista alemão Werner Schulemann (1967) de que os pesquisadores não se restringissem aos rígidos padrões dos protocolos de pesquisas, pois estes teriam sido desenvolvidos à luz do paradigma dos derivados de grupos quinolínicos, inspirado na molécula da quinina. Os fracassos dessa série de medicamentos na quimioprofilaxia em massa levaram Schulemann a defender a liberdade de alteração de planejamentos visando a novas descobertas, a partir da qual o pesquisador teria “prazer em adquirir novos conhecimentos, desenvolvendo novas ideias” (p.18). Tal apelo aparentemente não se traduziu em mudanças entre os pesquisadores da rede ligada à OMS, no mundo ocidental. Adiante, veremos que as novidades no desenvolvimento dos antimalariais emergiriam por iniciativas de pesquisadores chineses no período maoísta, informados por paradigmas construídos em contextos bem distintos.

Ressalte-se que, nos relatórios da OMS, também circulavam notícias sobre a resistência do *Anopheles* ao DDT, fragilizando ainda mais o papel da quimioterapia nos planos e

programas de erradicação mundial. Após insistentes anúncios àquela organização, de casos de resistência à cloroquina e da inadequação das estratégias prescritas pelo programa em regiões como Tailândia, Colômbia, sul e sudeste asiático, bacia amazônica e vários países da África subtropical, impôs-se uma reavaliação dos protocolos e das ações de combate à malária (Packard, 2007).

A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais no cenário internacional: EUA e China

No que concerne ao cenário internacional, convém lembrar que, naquele período, o mundo estava entregue à Guerra Fria, o que reforçava a tensão nas negociações entre China e EUA, também no terreno da cooperação científica, já que ambos tinham papel de destaque na pesquisa e no desenvolvimento de antimaláricos. Nos anos 1960 e 1970, o ambiente no mundo ocidental é marcado pela contracultura, a influenciar corações e mentes, até mesmo nos circuitos acadêmicos.

No início da década de 1940, os EUA intensificaram o programa de síntese de medicamentos antimalariais, com o objetivo de proteger suas forças armadas. As relações desse programa com os laboratórios farmacêuticos trouxeram para primeiro plano os interesses político-comerciais nas redes de cooperação norte-americanas, especialmente em relação ao segredo comercial para proteção da propriedade intelectual dos novos compostos desenvolvidos (Slater, 2009). A rede de cooperação envolvia o Comitê de Pesquisas Médicas, a Fundação Rockefeller e cerca de trinta escolas superiores de medicina e áreas afins, e o alvo era o desenvolvimento de novos componentes antimalariais por processos de síntese. No entanto, conforme mencionei, todo o esforço de pesquisa estava orientado pelo modelo químico inspirado na estrutura molecular da quinina, ou seja, compostos de base quinolínica¹², o que resultou em centenas de novos compostos sintetizados na série das naftoquinonas¹³ (p.112).

Para Shapin (2008), os padrões da ciência industrial norte-americana do início do século XX foram moldados na Alemanha, em particular na área de novos fármacos desenvolvidos com fins de patenteamento. As relações entre pesquisa e indústria estreitaram-se de tal modo, que “o espaço normal da pesquisa científica, em meados do século [XX], não era a academia, mas sim a indústria” (p.110). No caso da pesquisa de antimaláricos, o papel do exército também foi importante; o braço científico das forças armadas norte-americanas, Walter Reed Army Institute for Research (WRAIR), tem sido uma das lideranças na pesquisa de drogas antimalariais desde a Segunda Guerra Mundial (Qigui, Milhous, Weina, 2007, p.3).

Entre 1945 e 1950, o químico Russel Marker, que fora pesquisador da Fundação Rockefeller, fundou uma pequena empresa farmacêutica no México, a Syntex, para produzir esteroides – especialmente progesterona – sintetizados a partir de matérias-primas naturais, com o intuito de torná-los mais competitivos financeiramente do que as moléculas naturais. Após a saída de Marker, dois químicos de origem húngara, George Rosenkranz e Carl Djerassi, assumiram a direção da empresa e orientaram as pesquisas para o desenvolvimento da molécula noretindrona, que seria a base da futura pílula anticoncepcional oral (Kleiche-

Dray, 2008; Mandy, 2005). O químico Carl Djerassi ganhou notoriedade com a linha de pesquisa que o transformaria no ‘pai da pílula anticoncepcional’, inovação fundamental para a contracultura nas décadas de 1960 e 1970. O episódio liga-se à história dos medicamentos antimaláricos sintéticos, ao abordarmos o desenvolvimento da química medicinal no Brasil, que tem como um de seus protagonistas o mesmo Carl Djerassi.

Nos anos 1970 e 1980, o WRAIR prosseguia investindo na pesquisa de novas drogas antimalariais, diretamente ou por meio de apoio a laboratórios ocidentais, dos quais vieram medicamentos como o fansidar, a mefloquina e a atovaquona/proguanil. No entanto, muito rapidamente todos eles geraram a resistência do protozoário. Por outro lado, após o isolamento de derivados da artemisinina pelos chineses – publicado no relatório da OMS de 1982 –, a pesquisa e o desenvolvimento de antimalariais nos EUA mudam de foco, isto é, da síntese de substâncias de base quinolínica para moléculas baseadas na estrutura da artemisinina, chegando-se a patentear uma droga análoga a essa molécula chamada arteether (Qigui, Milhous, Weina, 2007).

É indiscutível o papel crucial da China na história da pesquisa e do desenvolvimento de medicamentos antimaláricos na segunda metade do século XX, uma vez que as principais drogas preconizadas pela OMS na virada para o século seguinte são oriundas de uma planta de uso milenar naquela tradição – *qinghaosu* ou *Artemisia annua* – e valorizada pelo programa político-científico da China comunista.

Nos anos 1910 e 1920, médicos chineses formados em universidades japonesas ou europeias recusavam práticas tradicionais de saúde como a acupuntura e o tratamento com plantas medicinais, chegando mesmo a propor sua repressão. O estabelecimento da medicina ocidental era parte do projeto nacionalista, e o alinhamento com ideias estrangeiras ganhou força depois que a China se aproximou da Liga das Nações (Taylor, 2005, p.6-7). No entanto, durante o período maoísta (1949-1976), tal tendência alterou-se radicalmente, sendo colocado em marcha o projeto de construção de uma medicina emblemática da cultura chinesa, autossuficiente e moderna, que agregasse saberes da medicina ocidental aos da medicina praticada pelos curadores chineses.

Entre 1954 e 1956, foi criada a Academia de Pesquisa de Medicina Tradicional Chinesa¹⁴, cujo objetivo era sistematizar essa medicina e o conhecimento das fórmulas tradicionais fitoterápicas, por meio da compilação de textos ancestrais (Taylor, 2005). Na perspectiva dessa instituição, a medicina tradicional chinesa (MTC) seria um saber que agregaria conhecimentos e práticas de tradição milenar aos conhecimentos científicos da biomedicina ocidental.¹⁵ Em 1963 a China comunista institucionalizou e padronizou a MTC (p.9).

Durante a Guerra do Vietnã (1959-1975), a China registrou baixas expressivas de soldados no *front*, vitimados pela malária, o mesmo sendo observado no Exército norte-americano. Após 1967, por demanda do governo central chinês, o Instituto de Ciência da China reuniu pesquisadores militares e civis da área médica e deu início ao Projeto 523, que tinha por objetivo a busca de medicamentos antimalariais, uma vez que já era notória a resistência à cloroquina. Foram efetuados *screenings*¹⁶ das fórmulas fitoterápicas compiladas nos livros de medicina tradicional (Hsu, 2006), e a planta medicinal *qinghaosu* (*Artemisia annua*) foi escolhida para ser objeto de investigação detalhada (Hsu, 2006; Qigui, Milhous, Weina, 2007; Zhou, 2009).

É interessante notar que, na China, já se buscara antimalariais no início da década de 1940 – antes, portanto, da era maoísta –, tendo sido pesquisada outra planta de uso milenar, a *changshan* (*Dichroa febrifuga*), que não se mostrou viável. Apesar de a molécula biologicamente ativa ser cem vezes mais potente do que a quinina, seus efeitos colaterais eram muito expressivos (Lei, 1999; Burns, 2008).

A história do isolamento do princípio ativo da *Artemisia annua* tem duas versões que envolvem dois pesquisadores do Projeto 523. De acordo com uma delas, Zhenxing Wei teria utilizado extratos da planta fresca com solventes aquosos, seguindo as indicações do uso tradicional – o que o levou a resultados promissores –, mas não conseguiu isolar seu princípio ativo. Somente em 1970, Wei teria obtido a artemisinina, na forma de cristais e em pequenas quantidades. Conforme a outra versão, no início dos anos 1970 o grupo da pesquisadora Tu Youyou teria conseguido preparar um extrato da planta seca utilizando o éter como solvente, que demonstrou grande eficácia na cura da malária em cobaias. Em 1972 o grupo publicou, na China, o primeiro artigo com o relato oficial da descoberta do novo e promissor antimalárico (Hsu, 2006; Qigui, Milhous, Weina, 2007).

Ao tomar conhecimento disso, o chefe do departamento de química do WRAIR, Dan Kalyman, mostrou-se muito interessado naquela novidade que apontava outra direção para a pesquisa de antimalariais. A estrutura molecular da artemisinina (endoperóxido¹⁷), ainda não completamente elucidada, era um composto de natureza diferente das demais substâncias de referência (quinolínicos) (Qigui, Milhous, Weina, 2007).

Fica evidente o papel da OMS, naquele momento, como mediadora de redes de cooperação científica. Conforme relato de pesquisadores da WRAIR, a organização propôs o compartilhamento de detalhes técnicos da pesquisa, o que foi recusado pelos chineses. Tal atitude refletia o contexto político-comercial do período, em que as relações entre EUA e China não eram amistosas, tendo o WRAIR assento na Comissão de Quimioterapia para Malária da OMS. Além disso, a pesquisa norte-americana de medicamentos era, como vimos, marcada por estreito relacionamento com a indústria farmacêutica, o que gerava a suspeita, entre os chineses, de que sua descoberta pudesse resultar em patentes que beneficiassem esses laboratórios (Qigui, Milhous, Weina, 2007). De fato, em 1977 foi registrado o primeiro pedido de patente para a síntese de artemisinina, por um grupo de pesquisa canadense (Latipat-esp@cenet, s.d.).

Entre 1976 e 1978 foi identificada a estrutura molecular da artemisinina, o que deflagrou uma corrida por sintéticos análogos da substância, uma vez que a molécula isolada não poderia mais ser patenteada, pois havia sido objeto de publicação (Zhou, 2009).¹⁸

Mesmo após o encerramento do Programa de Erradicação da Malária, em 1969, e a radical diminuição do orçamento dedicado a essa doença, a OMS continuou a desempenhar papel central. A Comissão da Malária vem produzindo relatórios que favorecem a circulação e o compartilhamento de informações a respeito dessa doença. Nas décadas de 1950 a 1970, tais relatórios continham artigos de malariologistas sobre a resistência (ou não) à cloroquina, protocolos de pesquisa, divulgação de novas terapêuticas desenvolvidas por grupos de pesquisa etc. A partir do início da década de 1980, a OMS passou a publicar, em inglês, resumos de artigos de pesquisadores chineses sobre antimalariais (WHO, 1980)¹⁹

Segundo Zhou Yiqing, a importância da OMS vai além do compartilhamento de informações. Ela teve papel crucial no desenvolvimento do antimalárico de origem chinesa, ao intermediar a relação do grupo de pesquisa do professor Yiqing com organismos internacionais de fomento como o Banco Mundial, tendo como meta o apoio financeiro à pesquisa e ao desenvolvimento da artemisinina (Zhou, 2009). Em 1979, a OMS e o Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), um programa ligado ao Banco Mundial, mostraram interesse em trabalhar em cooperação com a China, o que acabou não acontecendo. Após a desarticulação do Projeto 523 pelo governo daquele país, em 1981 (Zhou, 2009), um novo comitê para o desenvolvimento do *qinghaosu* e seus derivados foi implantado. Nessa nova fase, os pesquisadores chineses passaram a trabalhar em conformidade com as recomendações da OMS, promovendo também intercâmbios de pesquisadores e treinamento nas metodologias ocidentais. Em 1988 o comitê foi dissolvido. No intuito de obter verbas para a finalização do produto, estabeleceu-se uma parceria do grupo de pesquisa do professor Yiqing com a empresa suíça Novartis, patenteando-se o medicamento Coartem®, com base na *Artemisia annua* (Zhou, 2009).

A busca de antimaláricos no cenário nacional

Após o encerramento do Programa Global de Erradicação da Malária da OMS, houve redução drástica nos orçamentos para ações contra a malária, o que deixou os países em desenvolvimento mais vulneráveis à doença. Num período de paz entre as grandes potências, havia pouco interesse dos financiadores ligados à OMS e aos governos em manter programas intensivos e caros no controle da malária (Packard, 2007; Nájera, 2001).

Observa-se no Brasil, ao final dos anos 1960, uma mudança na estratégia de combate à doença. Naquela década, o país apresentou o número mais baixo de casos, ao passo que ao longo da década de 1980 houve um constante incremento, com 97,5% dos casos na região amazônica (Barata, 1995). Entre os fatores apontados por epidemiologistas, destaca-se a ocupação desordenada da região por efeito da política de assentamentos do Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária (Inca) e de ações de outros órgãos governamentais, que resultaram em consolidação de áreas de garimpo, com grandes alterações no meio ambiente (desmatamento, queimadas, introdução de monoculturas de arroz e pecuária). Os deslocamentos populacionais dificultavam o controle da doença (Barata, 1995), que, ademais, era prejudicado pela resistência tanto do plasmódio à cloroquina (em debate na ocasião) quanto do *Anopheles* ao DDT.

Devido a esse cenário, Barata (1995) identifica a emergência de dois campos científicos com orientações distintas, a partir da década de 1970: a intensificação de pesquisas clínicas e biológicas visando refinar o conhecimento dos mecanismos de transmissão da doença; e, por outro lado, a revisão dos conceitos que alicerçavam as estratégias de combate à malária, levando a novas abordagens que substituíam a ação verticalizada por uma ação horizontalizada ou focal (Barata, 1995; Packard, 2007).

Apesar do incremento da doença, principalmente na região Norte, e da constatação das cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (Rodrigues, 1961; Silva, Almeida Lopes, 1961, 1966), a estratégia de controle da malária, no Brasil, passava menos pela busca

de novos antimalariais do que pelo acesso ao medicamento e combate ao vetor. Um dos poucos centros de referência em malária a manter pesquisas sobre antimalariais, no período, foi o Instituto René Rachou. Desde a segunda metade dos anos 1960, a instituição passou a publicar trabalhos nessa área, considerando ‘ideal’ o ‘modelo’ da malária para o desenvolvimento de pesquisas e o treinamento de pessoal em práticas de laboratório. Por isso, afirma Krettli (2007), essa linha de pesquisas sobreviveu nas décadas de 1960 e 1970 no referido instituto não com a intenção propriamente de desenvolver antimalariais, mas sim por se mostrar mais segura para o treinamento de pessoal nas práticas de laboratório do que o *Trypanosoma* da doença de Chagas, considerado muito perigoso pelo chefe de laboratório, professor Zigman Brener (1928-2002).

Vale a pena nos determos nas considerações a respeito do controle da malária no Brasil, feitas pelo então diretor-geral do Departamento de Erradicação e Combate de Endemias da Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (Sucam), Pedro Tauil, em entrevista veiculada em 1985, quase vinte anos após a publicação dos casos análogos de resistência e de investigações:

Nós temos cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina, que é a única medicação disponível para uso em massa, com segurança, pelo nosso guarda. Temos outras drogas que atuam no *Plasmodium falciparum* resistente, ou que ainda não criaram um grau de resistência suficiente, mas essas drogas não podem ser usadas em uma distribuição maciça, através do pessoal não médico ... temos ainda, vamos dizer assim, autoridade para continuar usando a cloroquina, uma vez que 70% dos casos são sensíveis ... Nós estamos aguardando a liberação de um produto ... que poderá resolver esse problema (Tauil et al., 1985, p.81).

Em 1985 o medicamento de primeira instância ainda era a cloroquina. Havia pesquisas para acompanhar os graus de resistência e a utilização de outras drogas de resistência menos expressiva, em geral não indicadas na distribuição em grande escala por falta de acompanhamento médico às populações. Como prioridades, Tauil elencou ações em vários setores da malariologia. Quanto às drogas antimaláricas, ele revela:

Estudo de novas drogas antimaláricas – isto é fundamental, uma vez que estamos encontrando resistência de *Plasmodium falciparum* às drogas atuais, e essas novas drogas precisam unir o custo à operacionalidade. A mefloquina é a droga que está mais avançada nesse momento, no mundo. A mefloquina é muito operacional porque é usada em dose única, via oral, e bastante eficaz. Está sendo testada em Zâmbia, na Tailândia e no Brasil, já em fase final de ensaios clínicos, no Hospital Barros Barreto, em Belém. Essa droga promete muito, em termos de eficácia (Tauil et al., 1985, p.85).

Em entrevista publicada na mesma ocasião, Paulo Sabroza, da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), referiu-se com esperança às perspectivas das duas linhas de pesquisa em curso na década de 1980:

Novas drogas antimaláricas – como a mefloquina – e a vacina. As duas trariam contribuições importantes [ao controle da malária], mas limitadas: às novas drogas o *Plasmodium falciparum* tem respondido com o rápido desenvolvimento de resistência, e de nada adianta para as populações periféricas a disponibilidade de novos medicamentos, se a estes os doentes não tiverem acesso quando necessitarem (Tauil et al., 1985, p.98).

A mefloquina (Figura 8) é uma molécula da série estrutural dos quinolínicos, desenvolvida durante a Guerra do Vietnã para atuar nas cepas de *P. falciparum* resistentes (Silva, 2005).

Chamo atenção para o fato de que, até meados dos anos 1980, o Brasil apostava no desenvolvimento de antimáláricos quinolínicos, apesar de a OMS já disponibilizar informações sobre o novo antimarial de origem chinesa, considerado promissor pelos pesquisadores norte-americanos por pertencer a outra série química. Um dos possíveis motivos do desinteresse dos brasileiros por novos antimalariais é o fato de a cloroquina, a mefloquina e drogas como a primaquina e a sulfadoxina já estarem estabelecidas como medicamentos de referência pelos laboratórios estrangeiros, tornando desnecessário investir na pesquisa e no desenvolvimento de novas substâncias.

No final dos anos 1980 teve início, no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agronômicas (CPQBA), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), a pesquisa sobre a *Artemisia annua* com o objetivo de isolar a artemisinina. Após viagem de uma comitiva brasileira à China, em 1987, para estabelecer cooperação tecnocientífica na pesquisa de produtos naturais, foi formulado e aprovado, naquele mesmo ano, o primeiro projeto brasileiro com fins de isolamento de artemisinina, intitulado “Obtenção de fármacos antimaláricos de *A. annua*” (Zanchetta, 2006; Foglio, 2011). As fontes de que disponho permitem afirmar, por ora, que foi financiado inicialmente pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e coordenado pelo professor Wallace de Oliveira.²⁰

Julgo relevante analisar outros fatores que levaram o Brasil a adotar, como diretriz, a busca de antimalariais sintéticos já desenvolvidos por outros países, em vez de investigar plantas medicinais de uso tradicional no país.

É factível pensar que, na história da química de produtos naturais e medicinais no Brasil após a década de 1960, as linhas de pesquisa sofreram influências de eventos de natureza política e econômica como o golpe militar de 1964 e o subsequente alinhamento do país com as políticas internacionais de saúde da OMS e da United States Agency for International Development (Usaid) (Hochman, 2008).

Dois anos antes do golpe militar, em 1962, foi extinto o Instituto de Química Agrícola²¹, de grande importância na história da química orgânica no Brasil, no qual trabalharam os ‘fundadores’ da química medicinal moderna do país: Walter B. Mors (1920-2008), Benjamin Gilbert (1929-) e Otto Gottlieb (1920-). Os três são considerados atores fundamentais na implantação dos núcleos de pesquisa em química de produtos naturais (Pinto et al., 2002). Dois deles, Walter Mors e Benjamin Gilbert, foram alunos do proeminente químico húngaro-americano Carl Djerassi, que também teve relevante papel nos programas de intercâmbio de pesquisadores entre Brasil e EUA (Espínola, 2007). Djerassi exerceu grande influência nas linhas de pesquisa brasileiras nas décadas de 1960 e 1970, não somente por seu sucesso acadêmico no desenvolvimento de esteroides sintéticos e da pílula anticoncepcional, mas por seu apoio aos ex-colaboradores Walter Mors e Benjamin Gilbert, com modernos equipamentos de laboratórios e bolsas de doutorado na Universidade de Stanford. A contrapartida do apoio fornecido pela universidade de Djerassi era a colaboração nas fases

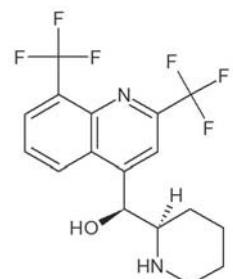


Figura 8: Estrutura molecular da mefloquina

preliminares das pesquisas sobre produtos naturais brasileiros, uma vez que o pesquisador estava interessado em determinado grupo químico, os alcaloides, presentes em muitas espécies nativas, conforme relatado na entrevista de Gilbert (1995, fita 3, lado A):

Cheguei ao Brasil e comecei a trabalhar com Walter Mors porque as minhas instruções, dadas por Djerassi no México, eram trabalhar com alcaloides ... uma área, no Brasil, pouco tocada, pouco mexida ...

Nos primeiros anos, eu tinha bolsas pagas pela Universidade de Stanford, Califórnia, que eram bolsas a partir de auxílios que Carl Djerassi tinha levantado ...

Nossa combinação era a seguinte: cada substância que eu isolava, eu prosseguiria com aquela substância o máximo que pudesse, com os recursos que eu tivesse. A Universidade de Stanford forneceria todos os espectros, de massa, ressonância magnética nuclear, infravermelho e outros ... tudo que era apoio instrumental eles forneceriam.

Ainda de acordo com Benjamin Gilbert (1995, fita 3, lado A), nos casos em que não se pudesse dar continuidade à pesquisa, por falta de recursos técnicos, a substância e o extrato da planta seriam enviados para Stanford, pois “a evidência simplesmente do espectrômetro não era considerada, na época, suficiente ... Poder-se-ia dizer que a estrutura era ... compatível com aqueles espectros. Mas não era uma prova absoluta. Em alguns casos, na base dos espectros, cheguei à estrutura mas sem poder provar. Então, os pesquisadores de Stanford completavam o trabalho”.

Tais modelos de cooperação entre pesquisadores estrangeiros de renome e grupos de brasileiros foram bastante comuns entre a década de 1960 e o início dos anos 1980. No período, os projetos de pesquisa foram marcados pela busca de novas moléculas a partir de matérias-primas naturais, visando à obtenção de amostras promissoras para a atuação medicamentosa devido a suas características químicas. Buscavam-se também rotas de síntese para a produção de substâncias análogas aos medicamentos oferecidos pela indústria estrangeira.

O Brasil acompanhava a tendência metodológica das linhas de pesquisa internacionais de produtos naturais, que seguiam o seguinte roteiro: isolamento e identificação de compostos a partir de extratos de plantas; testes em cobaias, avaliando-se as atividades farmacológicas e toxicológicas; desenvolvimento de análogos sintéticos das moléculas naturais de interesse medicinal; e testes farmacológicos das novas moléculas sintetizadas. A etapa seguinte, de ensaios clínicos, era em geral coordenada por pesquisadores de corporações farmacêuticas estrangeiras. No Brasil, eram fracos os elos entre a pesquisa acadêmica e a indústria farmacêutica nacional ou multinacional.

Aqui ... a indústria é de tal maneira baseada em processos importados e companhias internacionais que trazem seus processos do exterior, que ela não interage muito; interage com a academia mais como um tipo de propaganda – vamos dizer, o dinheiro de relações públicas que é alocado por qualquer indústria, mas não porque necessita tanto. Se a nossa indústria fosse mais independente, seria mais necessário a interação com a universidade. No exterior, não é o caso (Gilbert, 1995, fita 2, lado A).

Durante o governo de Garrastazu Médici, foi criada a Central Única de Medicamentos (Ceme), pelo decreto 68.806, de 25 de junho de 1971, com o intuito de garantir a produção

de medicamentos recorrendo-se à infraestrutura estatal, já existente, dos laboratórios oficiais, especialmente os militares. Conforme o texto do decreto, o objetivo final era a distribuição de medicamentos – prioritariamente aqueles oriundos de síntese – à população de baixa renda. Só em 1981, pela portaria 212, o Ministério da Saúde deu ênfase ao estudo de medicamentos que tivessem como matéria-prima as plantas medicinais brasileiras. O papel da Ceme foi fundamental nesse sentido, coordenando e fomentando programas de pesquisa que tinham como diretriz o desenvolvimento de terapêutica alternativa aos medicamentos sintéticos, e agregando embasamento científico àqueles oriundos do conhecimento popular (Brasil, 2006).

Num segundo momento, pretendia-se que tais ações ajudassem a desenvolver medicamentos sintéticos a partir de recursos naturais nativos, visando ao fim da dependência de matérias-primas importadas. Em 1973 a Escola Paulista de Medicina iniciou o primeiro projeto de pesquisa dentro do escopo da Ceme, contemplando o *screening* farmacológico de plantas medicinais brasileiras (Brasil, 2006). O farmacólogo responsável, José Lapa, em entrevista realizada na comemoração dos 75 anos da Escola Paulista de Medicina, expôs o ambiente adverso a esse projeto na comunidade científica:

Naquele ano de 1977, foi aprovado o Primeiro Projeto Nacional de Plantas Medicinais da Ceme, com a esperança forte de desenvolver medicamentos no país. Para alguns, as plantas serviam de fonte abundante para novos fármacos; outros achavam que talvez a planta pudesse ser o próprio medicamento; mas, sempre, o motivo eram as plantas. As plantas não eram bem vistas na década de 1970, nem muito aceitas, pois, na época, os análogos sintéticos as substituíam com vantagens. Até hoje isso é verdade! Foram necessários vinte anos para que novos análogos sintéticos começassem a ser cada vez mais raros e houvesse o retorno à investigação de plantas. O divisor de águas foi a reunião da OMS em Alma-Ata, na Rússia, em 1977 (Lapa, 2009).

A título de balanço do programa brasileiro de maior expressão em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais, vale notar que, em 1997, ano de extinção da Ceme, das 47 plantas estudadas apenas três espécies brasileiras foram testadas como antimaláricos potenciais contra o *Plasmodium berghei*: abóbora (*Cucurbita maxima*); caapeba do norte (*Pothomorphe peltata*); e caapeba (*Pothomorphe umbellata*) (Brasil, 2006). Ao contrário da China e dos EUA, o programa coordenado pela Ceme não tinha orientação específica para antimalariais, apesar do número crescente de casos da doença nas décadas de 1970 e 1980. O foco era o desenvolvimento de medicamentos baseados no conhecimento popular brasileiro e a obtenção de matérias-primas de baixo custo, de maneira a garantir o acesso da população carente ao tratamento de patologias inscritas na atenção primária à saúde (Fernandes, 2004; Brasil, 2006).

A declaração do diretor-geral da OMS na conferência de Alma-Ata, em 1978, é considerada um marco na busca de alternativas terapêuticas ao modelo biomédico ocidental – por meio de modelos médicos tradicionais –, tendo como objetivo garantir a atenção à saúde de 2/3 da humanidade ainda sem acesso à biomedicina (Declaration..., 1978; Luz, 2007). Em 1970, logo após o encerramento do Programa de Erradicação da Malária, a OMS recomendou que os futuros programas de controle da doença fossem integrados à assistência primária à saúde, com apoio dos governos locais. Naquela década, com a redução dos

recursos financeiros para programas de controle, os países em desenvolvimento tiveram dificuldades para custear os medicamentos antimaláricos sintéticos (Packard, 2007).

A pesquisa de plantas medicinais associadas a conhecimentos tradicionais ganhou novo *status* no final dos anos 1980. Segundo pesquisadores da área, dois eventos foram determinantes na reorientação das linhas de investigação de alguns grupos: a referida Declaração de Alma-Ata e a divulgação das pesquisas chinesas concernentes à artemisinina. Krettli (1988) indica uma mudança na percepção dos pesquisadores que trabalhavam com plantas medicinais e uma revalorização dos conhecimentos antigos, até então considerados ultrapassados, cientificamente inválidos. Tal mudança é visível em matéria da autora publicada na revista *Ciência Hoje*, em 1988, sobre pesquisa e desenvolvimento de antimaláricos a partir de plantas medicinais brasileiras. Nela, consta que as pesquisas realizadas no Instituto René Rachou entre o final da década de 1970 e início da seguinte, visando à validação de substâncias antimalariais a partir de produtos naturais, usaram plantas sem indicação de uso tradicional que se mostraram praticamente ineficazes como antimalariais. Já em pesquisa posterior, partindo de amostragem de plantas de uso tradicional, os resultados foram relevantes: dos 22 estratos testados, seis mostraram-se ativos como antimalariais. Cechinel Filho e Yunes (2001) refletiram sobre o desenvolvimento de medicamentos pela ‘síntese orgânica ao acaso’, considerando-a problemática e cara, uma vez que são muito baixas as chances de ser encontrada uma nova droga por meio dos *screenings*. Citam o caso da cloroquina, em que foi necessária a análise de 14 mil compostos até se chegar a essa molécula.

Há evidente tensão entre os grupos de pesquisa de plantas medicinais e aqueles dedicados ao desenvolvimento de medicamentos sintéticos, sendo o primeiro deles desvalorizado no campo acadêmico por supostamente desenvolver uma pesquisa ‘menor’. Em oposição a essa ideia, a elaboração de nova molécula a partir de fragmentos de outros compostos é duplamente valorizada, por se tratar de atividade criativa, própria do intelecto humano, e de maior valor comercial, que envolveria a indústria farmacêutica e lhe permitiria a produção em larga escala. Tal ideia, que remete aos primórdios da síntese química, aos laboratórios de Liebig e Hofmann no século XIX (Bensaude-Vincent, Stengers, 1996), ganha maior expressão no século XX.

Outro aspecto da diferenciação entre as duas linhas de pesquisa diz respeito a valores objetivos, isto é, a ganhos financeiros relativos a patentes, e subjetivos, qual seja, o *status* intelectual de uma inovação, agregados ao processo de síntese e presentes nas declarações de diferentes atores da rede. Em entrevista, o professor Gilbert (1995, fita 2, lado A) comenta:

Trabalhei bastante em síntese e acho fascinante. É uma área simplesmente fascinante. Do ponto de vista intelectual, é mais fascinante do que o isolamento... Vamos dividir a ciência em duas partes: uma parte da ciência é catalogar o que existe, basicamente isto; o resultado vai sair de qualquer maneira. Investiga-se uma planta, isolam-se as substâncias químicas, existem métodos para isolamento, e vai se publicar o quê? Então, isso não envolve descoberta. Apesar do fato de que fulano de tal descobriu tal substância... era inevitável que ele ia descobrir o que estava na planta, porque separou as substâncias e determinou as estruturas.

As décadas de 1970 e 1980 foram marcadas por movimentos institucionais expressivos para a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos a partir da flora brasileira, com incremento na pesquisa e no ensino de produtos naturais, especialmente em relação às plantas medicinais (Fernandes, 2004). No entanto, em sentido antagônico, Calixto (2001) observa, quanto ao mesmo período, um relativo desinteresse da indústria farmacêutica pelas pesquisas com plantas medicinais, principalmente nos EUA.

Considerações finais

A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos são atividades complexas, que podem ser mais bem compreendidas como um processo em rede, que envolve atores sociais de naturezas diversas. No caso do desenvolvimento de novas drogas antimalariais, tal rede é formada por grupos de pesquisas motivados por questões próprias dos países de origem, animados pela dinâmica dos contextos sociais, políticos, econômicos e culturais de cada nação, no período histórico em questão.

O papel da OMS se mostrou central na articulação dessa rede, mesmo após o encerramento do Programa de Erradicação da Malária, a despeito das tensões políticas intrínsecas ao período da Guerra Fria.

As dinâmicas que envolvem a pesquisa científica de P&D de antimalariais nos três países analisados possuem pontos de convergência e de afastamento. Um ponto de convergência entre China e EUA é o impacto provocado pelas baixas de soldados em suas respectivas tropas na Guerra do Vietnã, decorrentes da resistência dos protozoários à cloroquina. Esse evento acionou um esforço de pesquisa por parte dos dois países, mas com orientações científicas muito distintas: os EUA foram norteados pela triagem de moléculas sintéticas, inspirados no modelo da quinina, a passo que a China, fundamentada em paradigmas científicos forjados no período maoísta, adotou linha de pesquisa que agregava o conhecimento tradicional daquele país, com base em plantas medicinais, e desenvolveu um medicamento que se tornaria a nova referência de droga antimalarial para a OMS, no final da década de 1980.

Em contexto muito distinto da China e dos EUA, o Brasil seguiu as prescrições da OMS para países em desenvolvimento, privilegiando questões relacionadas ao acesso aos medicamentos e às ações de atenção primária à saúde. As iniciativas no campo de P&D de medicamentos antimaláricos, no final da década de 1960 e durante a seguinte, não tinham caráter prioritário. Consistiam em programas de colaboração com instituições internacionais, com uso de drogas desenvolvidas em laboratórios estrangeiros e, ao final dos anos 1980, na investigação de plantas brasileiras com base no uso popular. Esta última linha de pesquisa foi claramente influenciada pela reunião da OMS de Alma-Ata, ocorrida em 1978, e pelo sucesso das pesquisas chinesas, fundamentadas em sua medicina tradicional, a respeito do antimalarial artemisinina. A pesquisa sobre *Artemisia annua* inaugurada no CPQBA, da Unicamp, em 1987 foi precursora e teve efeitos de longo alcance, que incluem a obtenção de padrão genético da planta com alto teor de artemisinina e uma patente sobre o processo de obtenção do principal princípio ativo da espécie vegetal que se impôs como a mais promissora

alternativa aos antimaláricos em uso. Analisarei, em outro trabalho, os desdobramentos desse projeto de pesquisa, mas os dados disponíveis permitem afirmar desde já que, ao surgir, estava inteiramente à margem dos estudos e tendências dominantes em âmbito nacional.

AGRADECIMENTOS

A Gláucia Saad, por me presentear com o conto “Sarapalha”, de Guimarães Rosa, quando ingressei no doutorado; a Ilídio Afonso, pelos desenhos inéditos das moléculas dos compostos; a Tânia Fernandes, pelas valiosas sugestões a respeito dos depoimentos dos pesquisadores; e a Ana Teresa Venâncio e Magali Romeiro Sá, pela leitura cuidadosa do texto e sugestões.

NOTAS

¹ Preparado que consistia na mistura de cloroquina ou pirimetamina com o sal comum (NaCl) (Hochman, Mello, Santos, 2002).

² A estrutura básica característica da molécula natural da quinina é o anel quinolínico. Os componentes antimalariais desenvolvidos a partir da síntese orgânica eram, inicialmente, baseados em tais anéis.

³ A quinolina (C_9H_7N) e a isoquinolina têm estruturas moleculares semelhantes ao naftaleno e são compostas por um anel benzênico e um anel de piridina fundidos. Podem ser sintetizadas a partir da anilina, mas são encontradas na natureza em diversas formas correlatas. A estrutura básica desses anéis conjugados, chamada anel da isoquinolina, constitui a unidade ou base estrutural de centenas de alcaloides, cuja molécula mais importante encontrada na natureza é a quinina (Allinger et al., 1978; Merck, 1952).

⁴ O corante azul de metileno foi desenvolvido pelo eminente químico alemão Paul Ehrlich, que trabalhou com Robert Koch no desenvolvimento de corantes para células e tecidos, entre 1890 e 1904.

⁵ As fábricas Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. foram integradas à I.G. Farbenindustrie AG. Leverkusen, tornando-se a fábrica principal da I.G. Baixo Reno. Como empresa química mais importante da Alemanha, a I.G. Farben (Bayer) esteve envolvida na ascensão do Terceiro Reich. Após a Segunda Guerra Mundial, a I.G. Farben (Bayer) foi confiscada por decisão dos aliados e, mais tarde, desmantelada (Grupo Bayer, s.d.).

⁶ Fase do ciclo de vida do *Plasmodium* em que está presente na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado.

⁷ Committee on Epidemiology and Quarantine, que passou a ser denominado Committee on Technical Questions (WHO, 1948).

⁸ Nesta e nas demais citações de textos em outros idiomas, a tradução é livre.

⁹ Cabe observar que a ineficácia do quinino em alguns casos de malária havia sido relatada por pesquisadores ainda na primeira década do século XX, como é o caso do trabalho publicado em 1910 por Neiva, em *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, e também do relatório à Madeira-Mamoré de Oswaldo Cruz. Este último, além de endossar a resistência de alguns plasmódios ao quinino, fez considerações a respeito da toxidez do medicamento. Mesmo assim, as estratégias adotadas nas campanhas realizadas a partir de 1940 para o combate e a prevenção à doença incluíam, prioritariamente, a utilização dos derivados do quinino e o combate aos mosquitos nas residências (Benchimol, Silva, 2008).

¹⁰ O artigo de referência, neste caso, é o de D.F. Clyde (1954).

¹¹ Sobre o desenvolvimento e a implantação do chamado método Pinotti e o contexto no qual se deu esse processo, ver Renato Silva, 2008.

¹² Compostos que contêm a porção quinolínica são bem conhecidos, devido ao amplo espectro de atividades biológicas, com destaque para os fármacos antibacterianos, antivirais e antifúngicos, além dos antimaláricos (Silva, 2006).

¹³ Naftoquinonas são grupos químicos caracterizados por possuírem anéis de naftaleno que contêm duas partes cetona em qualquer posição, presentes no gênero *Tabebuia* da família Bignoniaceae, como a substância conhecida como lapachol.

¹⁴ Em inglês, Research Academy of Traditional Chinese Medicine.

¹⁵ Sobre o processo de construção da medicina chinesa e de centros de pesquisa em saúde na China durante o período maoísta, ver Taylor, 2005.

¹⁶ A técnica de *screening* consiste em um sistema de análise rápida de ‘coleções’ de substâncias químicas (Cechinel Filho, Yunes, 2001).

¹⁷ Os endoperóxidos são estruturas instáveis quando expostas ao ar. No entanto, os pesquisadores chineses insistiam no fato de os cristais de artemisinina serem estáveis e continuarem biologicamente ativos (Qigui, Milhous, Weina, 2007).

¹⁸ A legislação internacional relativa a patentes pressupõe que a pesquisa siga em sigilo até a autorização de patente. Esse mecanismo provoca uma tensão entre pesquisadores acadêmicos e aqueles cujo objetivo é o desenvolvimento de produtos (Fernandes, 2004). No Brasil, o decreto-lei 7.903, de 1945, fez restrições às patentes de produtos farmacêuticos, deixando abertura, no entanto, para a possibilidade de se patentearem processos de obtenção ou modificação de produtos. Na década de 1970, a regulamentação a respeito da propriedade industrial tornou-se mais restrita no setor farmacêutico, e não mais se concederam patentes sob qualquer modalidade para medicamentos e correlatos, num movimento relacionado ao programa desenvolvimentista do período militar brasileiro, com o objetivo de proteger os laboratórios nacionais. O Brasil passou a aceitar patentes de medicamentos a partir de 1996, com a aprovação da Lei de Propriedade Industrial, 9.279/96 (Fernandes, 2004; Kubrusly, Lage, Vasconcellos, 2009).

¹⁹ A partir de 1980, com a publicação WHO/Mal 80.924 – na qual foi divulgado o resumo do primeiro artigo a fazer referência ao trabalho de desenvolvimento do *qinghaosu* (Qinghaosu Antimalaria..., 1979) –, a OMS passou a publicar sistematicamente traduções de resumos de artigos chineses que faziam referências à malária. Assim justificou a iniciativa: “Pretende-se fornecer na série WHO/Mal resumos ou traduções em inglês de *papers* sobre malária publicados na imprensa médica e científica chinesa, uma vez que esse material não está facilmente disponível fora da China a leitores interessados” (WHO, 1980, p.1).

²⁰ Quando concluía a redação do presente artigo, em visita ao CPQBA obtive novas fontes primárias a respeito da pesquisa sobre a *Artemisia annua* no Brasil, na década de 1980. Apresentarei análise mais pormenorizada sobre a evolução e os desdobramentos desse projeto em trabalho posterior e na tese de doutoramento que desenvolvo no Programa de Pós-graduação da Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, intitulada “Da planta ao medicamento: história de um medicamento antimalárico a partir da *Artemisia Annua*”.

²¹ Em entrevista, Walter Mors fala a respeito da extinção do Instituto de Química Agrícola (IQA): “Porque o IQA foi extinto em 1962 em decorrência da reforma estrutural que o Ministério da Agricultura sofreu pela lei delegada 9. As razões que determinaram a extinção até hoje ainda não foram esclarecidas. A equipe dedicada ao estudo químico de plantas foi surpreendida com a notícia quando se encontrava em plena excursão de coleta na Amazônia. A falta de transparência na expedição do ato legal gerou diversas versões... As mais diversas versões, mais ou menos absurdas, procurando explicar sua origem. Dizia-se que as atividades de natureza não suficientemente aplicadas não seriam do interesse do Ministério. Que a colaboração com instituições estrangeiras e a presença de vários cientistas estrangeiros visitantes seriam contrárias aos interesses nacionais. Que rivalidades internas em certos escalões do Ministério teriam levado à derrocada” (Mors, 1995, fita 4, lado A).

REFERÊNCIAS

- ALLINGER, Norman L. et al. *Química orgânica*. Rio de Janeiro: Guanabara Dois. 1978.
- BARATA, Rita. Malária no Brasil: panorama epidemiológico na última década. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.11, n.1, p.128-136. 1995.
- BENCHIMOL, Jaime Larry; SILVA, André Felipe Cândido. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.719-762. 2008.
- BENSAUDE-VINCENT, Bernadette; STENGERS, Isabelle. *História da química*. Lisboa: Instituto Piaget. 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos*. Brasília: Ministério da Saúde. 2006.
- BURNS, William. East meets West: how China almost cured malaria. *Endeavour*, Oxford, v.32, n.3, p.101-106. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endeavour.2008.07.001>. Acesso em: 21 fev. 2010. 2008.
- CALIXTO, João B. Estudo farmacológico pré-clínico de plantas medicinais. In: Yunes, Rosendo A.; Calixto, João B. (Org.). *Plantas medicinais sob a ótica da*

- química medicinal moderna. Santa Catarina: Argos. p.77-99. 2001.
- CECHINEL FILHO, Valdir; YUNES, Rosendo Augusto. Estudo químico de plantas medicinais orientado para a análise biológica, obtenção, determinação e modificação estrutural de compostos bioativos. In: Yunes, Rosendo A.; Calixto, João B. (Org.). *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Santa Catarina: Argos. 2001.
- CLYDE, D.F. Observations on monthly pyrimethamine ("daraprin") prophylaxis in East African village. *East African Medical Journal*, Nairobi, v.31, n.2, p.41-46. 1954.
- COVELL, Gordon. Chemotherapy of malaria. WHO/Mal/100. Geneva: World Health Organization. Disponível em: http://libdoc.who.int/malaria/WHO_Mal_100.pdf. Acesso em: 23 dez. 2010. 1953.
- COVELL, Gordon. The therapeutics of malaria in Africa. WHO/Mal/53. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 6 abr. 2011. 1950.
- CUETO, Marcos. *Cold War, deadly fevers: malaria eradication in Mexico, 1955-1975*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 2007.
- DECLARATION... Declaration of Alma-Ata. International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. Disponível em: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf. Acesso em: out. 2009. 1978.
- ESPÍNOLA, Aída. Impacto do acordo de cooperação do Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) com a National Academy of Sciences (NAS). *Química Nova*, São Paulo, v.30, n.6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000600006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 30 maio 2010. 2007.
- FERNANDES, Tania M.D. *Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2004.
- FOGLIO, Mary Ann. Memorial Mary Ann Foglio (Coordenadora da Divisão de Fitoquímica). Campinas: CPQBA/Unicamp. Mimeo. 2011.
- GILBERT, Benjamin. [Entrevista]. Documento BP/PI/TP90002040. Projeto Plantas Medicinais: História e Memória da Pesquisa e da Política Científica no Brasil. (Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz). 1995.
- GRUPO BAYER. História no mundo. Disponível em: http://www.bayer.com.br/scripts/pages/pt/grupo_bayer/bayer_no_mundo/histria_no_mundo/index.php. Acesso em: 18 out. 2010. s.d.
- GUIMARÃES ROSA, José. Sarapalha. In: *Sagarana*. Rio de Janeiro: José Olympio. 1.ed., 1946. 1969.
- HOCHMAN, Gilberto. O Brasil não é só doença: o programa de saúde pública de Juscelino Kubitschek. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.16, sup.1, p.313-331. 2009.
- HOCHMAN, Gilberto. Malária, políticas nacionais e saúde internacional: Brasil, 1939-1964. In: Almeida, Marta; Vergara, Moema de Rezende (Org.). *Ciência, história e historiografia*. São Paulo: Via Lettera. p.65-80. 2008.
- HOCHMAN, Gilberto; MELLO, Maria Teresa Bandeira de; SANTOS, Paulo Roberto Elian dos. A malária em foto: imagens de campanhas e ações no Brasil da primeira metade do século XX. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.9, sup.1, p.233-273. 2002.
- HONIGSBAUM, Mark. *The fever trail: in search of the cure for malaria*. New York: Farrar, Strauss and Giroux. 2002.
- HSU, Elisabeth. Reflections on the 'discovery' of the antimalarial Qinghao. *British Journal of Clinical Pharmacology*, London, v.61, n.6, p.666-670. 2006.
- KLEICHE-DRAY, Mina. Institutionalization of chemistry in Mexico during the twentieth century (1934-1970). In: International Conference on the History of Chemistry, 6.: Neighbors and territories. The evolving identity of Chemistry, (1) Territories – Building a disciplinary identity – Making a base for chemistry. *Proceedings*. p.739-749. Disponível em: http://www.euchems.org/binaries/79_Kleiche_tcm23-139437.pdf. Acesso em: 29 mar. 2011. 2008.
- KOUZNETSOV, R. Review of past and present experience in the use of drugs for malaria control in tropical Africa. WHO/Mal/79.912. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 29 abr. 2010. 1979.

- KRETTLI, Antoniana. História falada... SBI na Rede, São Paulo, n.64-65, 2.parte. Disponível em: <http://www.sbimunologia.com.br/sbinared64/Entrevista.html>. Acesso em: 25 maio 2010. 2007.
- KRETTLI, Antoniana. A malária e as plantas medicinais. *Ciência Hoje*, São Paulo, v.8, n.44, p.8-9. 1988.
- KRETTLI, Antoniana; BRENER, Zigman. Therapeutic activity of some sulfonamide compounds on normal and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium berghei*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*, São Paulo, v.10, n.6, p.389-393.1968.
- KRETTLI, Antoniana et al. The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria or plants randomly selected: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.96, n.8, p.1033-1042. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762001000800002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 nov. 2008. 2001.
- KUBRUSLY, José Cristovam Sauáia; LAGE, Liane Elisabeth Caldeira; VASCONCELLOS, Alexandre Guimarães. A pressão exercida sobre os países em desenvolvimento para concessão de patentes de fármacos e suas consequências. Trabalho apresentado no Seminário da Asociación Latino-iberoamericana de Gestión Tecnológica, 2009, Cartagena de Índias. Disponível em: http://64.65.44.107index.html?modulo=5&documento_id=276. Acesso em: 2 abr. 2011. 2009.
- LAPA, António José [Depoimento]. Banco de Memória e Histórias de Vida da EPM. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Disponível em: http://www.unifesp.br/centros/cehfi/bmhv/index.php/documentos-e-objetos-biograficos/search_result. Acesso em: 24 abr. 2010. 2009.
- LATIPAT-ESP@CENET. Disponível em: 2009 http://lp.espacenet.com/?locale=pt_LP. Acesso em: out. 2009.
- LEI, Sean Hsiang-lin. From *Changshan* to a new anti-malarial drug: re-networking chinese drugs and excluding chinese doctors. *Social Studies of Science*, London, v.20, n.3, p.323-58. 1999.
- LON. League of Nations. Health Organization. Malaria Commission. [Note on Conference on Quinine]. C.H./Mal./187. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: nov. 2009. 1932.
- LON. League of Nations. Health Organization. Malaria Commission. [Quinine]. C.H./Mal./169. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: nov. 2009. 1931.
- LUZ, Madel T. *Novos saberes e práticas em saúde coletiva*: estudo sobre racionalidades médicas e atividades corporais. São Paulo: Ed. Hucitec. 2007.
- MANDY, Redig. Yams of fortune: the (uncontrolled) birth of oral contraceptives. *Journal of Young Investigators*, v.6, n.7. Disponível em: <http://www.jyi.org/features/ft.php?id=540>. Acesso em: 24 abr. 2010. 2005.
- MARKS, Harry. *The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States, 1900-1990*. New York: Cambridge University Press. 2000.
- MERCK. *Merck and Co. Inc. The Merck index*. Rahway: The Merck Publishing Group. 1952.
- MORS, Walter. [Entrevista]. Documento BP/PI/TP90002040. Projeto Plantas Medicinais: História e Memória da Pesquisa e da Política Científica no Brasil. (Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz). 1995.
- NÁJERA, José A. Malaria control: achievements, problems and strategies. *Parassitologia*, Roma, v.43, n.1-2, p.1-89. 2001.
- PACKARD, Randall. *The making of a tropical disease, a short history of malaria*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 2007.
- PETERS, Wallace. A review of recent studies on chemotherapy and drug resistances in malaria parasites of birds and animals. WHO/Mal/67.610. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 3 maio 2010. 1967.
- PINTO, Antonio Carlos et al. Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. *Química Nova*, São Paulo, v.25, supl.1, p.45-61. 2002.

- QIGUI, Li; MILHOUS, W.K.; WEINA, Peter J. *Artemisinins in malaria therapy*. New York: Nova Science Publishers. 2007.
- QINGHAOSU ANTIMALARIA...
Qinghaosu Antimalaria Coordinating Group. Antimalaria studies on qinghaosu. *Chinese Medical Journal*, Beijing, v.92, n.12, p.811-816. 1979.
- RIECKMANN, Karl et al. Gametocytocidal and sporontocidal efects of primaquine ans of sulfadiazine/pyrimethamine in chloroquine-resistant strain of Plasmodium falciparum. WHO/Mal/67.641. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 7 mar. 2010. 1967.
- ROCCO, Fiametta. *Quinine: malaria and the quest for a cure that changed the world*. New York: Perennial. 2004.
- RODRIGUES, D.C. Casos de malária por Plasmodium falciparum resistentes ao tratamento pela cloroquina. *Arquivos de Higiene e Saúde Pública*, São Paulo, v.26, p.231-235. 1961.
- ROSENTHAL, Philip J. *Antimalarial chemotherapy: mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery*. Totowa: MD Humana Press. 2001.
- SCHULEMANN, Werner. Retrospections and perspectives of chemotherapy of malaria. WHO/Mal/67.108. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 10 maio 2010. 1967.
- SHAPIN, Steven. *The scientific life: a moral history of a late modern vocation*. London: The University of Chicago Press. 2008.
- SILVA, Luiz Everson. *Heterociclos aromáticos nitrogenados: síntese e potencial quimioterápico*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2006.
- SILVA, Renato. *Malária e desenvolvimento: a saúde pública no governo JK (1956-1961)*. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em História das Ciências e da Saúde, Casa de Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro. 2008.
- SILVA, J.R.; ALMEIDA LOPES, P.R. Resistência ao P. falciparum aos antimaláricos de síntese. *O Hospital*, Rio de Janeiro, v.69, n.5, p.91-103. 1966.
- SILVA, J.R.; ALMEIDA LOPES, P.R. Resistência ao P. falciparum à cloroquina. *O Hospital*, Rio de Janeiro, v.60, n.5, p.581-594. 1961.
- SILVA, Thais Horta Álvares da et al. Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricas: proposta de um farmacóforo. *Química Nova*, São Paulo, v.28, n.2, p.244-249. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000200015&lng=en&nrm=iso. Acesso em: maio 2010. 2005.
- SLATER, Leo. *War and disease: biomedical reasearch on malaria in the twentieth century*. Piscataway: Rutgers University Press. 2009.
- TAUIL, Pedro et al. A malária no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.1, n.1, p.71-111. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1985000100009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: mar. 2010. 1985.
- TAYLOR, Kim. *Chinese medicine in early communist China, 1945-63: a medicine of revolution*. London: Routledge Curzon. 2005.
- TAYLOR, Norman. *Plant drugs that changed the World*. New York: Dodd Mead and Company. 1965.
- TRAVIS, Anthony. 19th century high-tech. TFOT: the Future of Things. Disponível em: <http://thefutureofthings.com/column/1002/19th-century-high-tech.html>. Acesso em: 1 dez. 2009. 2007.
- VERDRAGER, J.; RICHE, A.; CHHOEUN, Mun Chheang. Traitement du paludisme a Plasmodium falciparum par l'association sulformethoxine-pyrimethamine. WHO/Mal/67.629. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 7 mar. 2010. 1967.
- WHO. World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria, second edition*. Geneva: WHO. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/-9789241547925/en/index.html>. Acesso em: 20 maio 2010. 2010.
- WHO. World Health Organization. Abstracts of recent chinese publications on malaria. WHO/Mal./80.924. Geneva: WHO. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 23 nov. 2009. 1980.
- WHO. World Health Organization. Scientific Groupe on Resistance of Malaria Parasites to Drugs.

Resistance of malaria parasites to drugs. Geneva: WHO. (World Health Organization Rechnical Report Series, v.296). 1965.

WHO.

World Health Organization. *Chemotherapy of malaria: report of a technical meeting.* Geneva: WHO. (World Health Organization Rechnical Report Series, v.226). 1961.

WHO.

World Health Organization. Interin Commission. Expert Committee on Malaria. Extract from the Report on the First Session: Geneva, Palais des Nations, 22-25 April 1947. *Bulletin of the World Health Organization,* Geneva, v.1, n.1, p.21-28. 1948.

ZANCHETTA, Luciene.

Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas: livro de comemoração aos 20 anos de criação do CPQBA. Campinas: Labgraf. 2006.

ZHOU YIQING.

Ancient chinese anti-fever cure becomes panacea for malaria: an interview with Zhou Yiqing. *Bulletin of World Health Organization,* Geneva, v.87, n.10, p.733-804. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/10/09-051009/>. Acesso em: 3 abr. 2010. 2009.

