



SAÚDE

Leon Rabinovitch
Instituto Oswaldo Cruz,
Departamento de Bacteriologia,
Rio de Janeiro, RJ.

SAÚDE PÚBLICA

Situação atual e necessidade de pesquisa de controle biológico de vetores de importância para a saúde pública



presente artigo quer deixar para o leitor uma idéia, a mais realista, acerca de algumas observações relativas ao controle de vetores da Ordem

Díptera, feito com princípios ativos bacterianos, sobretudo aqueles vetores transmissores corriqueiros de doenças para o homem, e, portanto, de interesse para a Saúde Pública no Brasil.

Para se entender melhor a importância e o papel inseticida de algumas bactérias, faz-se necessária uma rápida recapitulação e descrição de algumas doenças humanas transmitidas por dípteros vetores (Culicidae e Simuliidae).

Malária

O Informe da Organização Mundial da Saúde, relativo ao tratamento da malária grave e complicada, publicado em Brasília em 1995, dá conta de que a “malária continua sendo um grande problema de saúde no mundo, com mais de 40% de sua população, isto é, mais de 2 bilhões de pessoas, expostas em vários graus de risco de contrair malária em cerca de 100 países”.

“Além disso, com os mais variados meios de transporte, grande número de pessoas, provenientes de áreas onde não existe a malária, fica exposto à infecção, que talvez só venha a afetá-lo depois que regressar ao seu país de origem”.

“O *Plasmodium falciparum* causa a forma mais grave da doença e é encontrado comumente nas regiões tropicais. As infecções provocadas por este tipo de parasita podem ser fatais, a não ser que a doença e suas complicações sejam imediatamente identificadas e que o paciente seja submetido a um tratamento

apropriado. Esta situação complica-se ainda mais com o aumento de parasitas do *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina e outras drogas antimaláricas”.

Outras fontes apontam que a cloroquina é a droga de escolha para o tratamento de pacientes portadores do *Plasmodium vivax*. Tanto o *Plasmodium falciparum* como o *Plasmodium vivax* são endêmicos como ocorre, por exemplo, na região de Costa Marques, uma cidade pequena e fronteira com a Bolívia, territórios separados pelo Rio Guaporé.

O *Anopheles darlingi* é uma das espécies transmissoras da malária humana, sendo, no entanto, um vetor primário na região Amazônica, e a espécie que se mostrou naturalmente infectada com os três *Plasmodium* (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium maláriae* e *Plasmodium falciparum*). Outras espécies, *Anopheles deaneorum*, *Anopheles oswaldocruzi* e *Anopheles neneztovari*, são vetores secundários e ocasionais.

O uso de inseticidas bacterianos, principalmente à base de *Bacillus sphaericus*, são admitidos por pesquisadores de modo limitado, restrito às áreas peridomiciliares, ficando difícil o controle em grandes volumes de águas como rios por exemplo, além dos criadouros de difícil acesso, como os das bromélias existentes em árvores altas.

Dengue e dengue hemorrágico - febre amarela

Por ocasião de recente reunião da Organização Pan-Americana da Saúde, ocorrida no período de 16 a 18 de abril de 1996, no Rio de Janeiro, foi apresentado um documento-relatório versando sobre programas de dengue e *Aedes* nas

Américas. O objetivo foi o de “estudar a factibilidade, oportunidade e conveniência da erradicação do *Aedes aegypti*”. Tal documento foi originado de um questionário respondido por 28 países, não ficando incluídos Belize, Brasil, Guatemala e Haiti, porque a organização não recebeu a resposta destes membros.

O relatório mostra que nos últimos cinco anos ocorreram gradativamente aumentos de casos de dengue, dengue hemorrágico e disfunções por dengue hemorrágico.

Foram apontados um total de 220.885 casos de dengue (118.687 no México), 7.300 casos hemorrágicos (5.380 na Venezuela) e 92 disfunções (43 na Venezuela). Sabe-se, no entanto, que no Brasil 120.000 casos ocorreram somente no ano de 1955. Entre 1986 e 1987 foram notificados 135.764 casos de dengue e levantamentos sorológicos, neste biênio, estimaram a ocorrência de 1 milhão de infecções somente no Rio de Janeiro.

Curiosamente, o questionário permitiu retirar a informação de que 174 casos de febre amarela silvestre foram registrados em 1995, dos quais 154 casos confirmados foram relatados pelo Peru.

No combate ao vetor *Aedes aegypti*, os inseticidas mais utilizados nos programas são o Temephos (Abate) para tratamento focal dos criadouros e Malathion para aplicação a ultrabaixo volume, para controle do mosquito adulto, especialmente durante os períodos de transmissão da dengue.

O relatório aponta que o emprego de piretróides está aumentando para o combate a esse mosquito. Quanto ao inseticida biológico à base de bactéria, somente o *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis foi empregado na

Argentina de 1991-1995, sendo 400 litros contra 16.000kg de inseticidas químicos convencionais, mas não se sabe que apreciações técnicas foram feitas sobre o uso deste tipo de inseticida.

Nos programas assinalados no já mencionado relatório da OPAS, a resistência do *Aedes aegypti* a inseticidas convencionais foi registrada em países do Caribe, sendo apontados o Temephos, Malathion, Fenitrothion e Fenthion (o piretróide 1-cyhalothrin).

É conveniente lembrar que dengue e febre amarela são arboviroses e os vírus pertencem à família Flaviviridae. Os vírus DEN-I e DEN-II predominam em muitos estados do Brasil. Dengue e dengue hemorrágico vêm se constituindo cada vez mais num grave problema nas Américas, e em algumas áreas com frequência se observam epidemias extensas e explosivas. Em 1994, foram reportados mais de 26.000 casos de dengue hemorrágico nas Américas.

O controle biológico de dengue clássico e dengue hemorrágico, com o emprego de inseticidas bacterianos com princípio ativo tipo pró-toxinas de *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis, parece não ter sido outrora muito considerado pelos experimentados técnicos no assunto, que deram preferência aos inseticidas químicos, quando se tornava necessário utilizar inseticida.

Todavia, no presente, quando nova epidemia de dengue é vista ocorrer na maioria dos estados brasileiros, 25 até agora, e ocorrendo o dengue hemorrágico no Ceará, Rio de Janeiro e Mato Grosso, o Ministério da Saúde se volta para o problema, apresentando um programa de erradicação da doença e, no que se refere ao *Aedes aegypti* o programa prevê o emprego de inseticida bacteriano do tipo *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis em combinação com inseticidas químicos. Também é bom lembrar que o *Aedes aegypti* é uma espécie do subgênero *Stegomyia*, originária talvez da África, onde existem linhagens silvestres e domésticas. Nas Américas, existe somente linhagens com hábitos domésticos. Também do subgênero *Stegomyia* é o *Aedes albopictus* - o chamado "tigre asiático" - que possui hábitos comuns aos apresentados pelo *Aedes aegypti*. Este mosquito existe na Ásia e no Pacífico, desde as regiões temperadas até os trópicos, tendo sido recentemente encontrado no sul da África, Nigéria e Itália. Nos países do Pacífico e na Ásia, se demonstrou que *Aedes albopictus* é um vetor da dengue, mas permaneceu em segundo lugar em importância se comparado com o *Aedes aegypti*.

Todavia, no Brasil não se detectou nenhuma transmissão da dengue pelo

"tigre asiático", ainda que este mosquito tenha sido encontrado em zonas endêmicas da doença. Em zonas do país onde existe *Aedes albopictus*, mas não *Aedes aegypti*, não se detectou nenhuma transmissão da dengue, conforme informa a OPAS. Convém lembrar que o *Aedes albopictus* é sensível ao *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis.

Oncocercose

A *Onchocerca volvulus* é transmitida por simulídeos, o nematódeo pode atingir o globo ocular e determinar um tipo de cegueira também conhecida como "cegueira dos rios". Esta parasitose possui distribuição por alguns países da África, da América Central e América do Sul. No Brasil, já existem casos de oncocercose registrados como ocorrentes na região Amazônica. Estima-se que uma tribo de índios Yanomamis esteja com a doença, e a preocupação dos técnicos é a de evitar que o mal se expanda para outras regiões do país. O chamado borrachudo ou black-fly é o vetor deste tipo de nematódeo, e é sensível ao *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis como o *Simulium damnosum*. Simulídeos não transmissores da *Onchocerca volvulus*, como o *Simulium pertinax* tem suas larvas sensíveis a inseticidas à base de *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis.

Filariose

A microfilária do nematódeo *Wuchereria bancrofti*, continua sendo de grande importância para a Saúde Pública. O verme, fazendo a obliteração mecânica da luz interna de vasos linfáticos, determina o transbordamento de linfa, o que provoca o aumento do volume dos membros, sobretudo os inferiores. No homem, pode também induzir o aumento do saco escrotal. A doença também é conhecida como elefantíase.

A Organização Mundial da Saúde contabilizou no início da década de 90 cerca de 300 milhões de pessoas portando a *Wuchereria bancrofti*, no mundo.

No Brasil a filariose existe sobretudo na Região Nordeste, onde a filária é transmitida pelo *Culex quinquefasciatus*. A filariose linfática apresenta altos níveis de prevalência em várias regiões, e um inquérito realizado em 31 distritos da cidade de Recife mostrou uma prevalência média de 6,5% chegando a atingir 14,9% num destes distritos. Nesta cidade, "no bairro do Coque, cuja prevalência da doença em 1990 foi de cerca de 10%, detectou-se uma densidade média de adultos capturados em ambiente intradomiciliar, de 60 a 120 mosquitos/quarto/noite". "O *Culex quinquefasciatus* ocorre no meio urbano e as formas imaginárias se desenvolvem, preferencialmente, em águas poluídas com matéria orgânica".

O *Culex quinquefasciatus* é muito sensível a certas linhagens de *Bacillus sphaericus* e a ação residual desta bactéria é mais longa do que a do *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis. Portanto, a primeira bactéria é utilizada no preparo de inseticidas dirigidos para o controle de *Culex quinquefasciatus*.

As larvas da espécie de mosquito citada são controladas em Recife, e seus distritos, com inseticida à base de *Bacillus sphaericus* 2362.

O quadro, a seguir, mostra dados sobre operações ao nível de campo e registros de resistência de larvas de *Culex* à toxina binária de 51kDa e 42kDa, e neste momento cabe a seguinte indagação:

São ainda de importância prática o *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis e o *Bacillus sphaericus* entomopatogênicos?

A resposta a esta pergunta pode ser apresentada da seguinte maneira:

A partir da época em que o *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis foi considerado como um novo candidato à luta biológica contra mosquitos, isto se deu há uns vinte e um anos, os interesses empresariais tiveram a sua atenção desviada para esta subespécie, à semelhança do que ocorreria com *Bacillus thuringiensis* subespécie kurstaki, que já existia industrializado, para emprego como procedimento alternativo nos programas de controle e manejo de pragas de vegetais de importância econômica.

No campo da Saúde Pública, que é o que mais interessa, existem várias provas de que a utilização de pró-toxina de bactérias do tipo *Bacillus thuringiensis* subespécie israelensis, como princípio ativo de inseticidas, não esgotou todas as possibilidades de aproveitamento destes produtos, e, até certo ponto, o mesmo pode ser dito para os poucos e tímidos produtos industrializados que exploram as toxinas de *Bacillus sphaericus* (linhagens 2362 e 1593) e outras espécies de *Bacillus*. São constantes e persistentes os investimentos que buscam:

a - Novas linhagens de *Bacillus thuringiensis* e *Bacillus sphaericus* entomotóxicas dotadas de pró-toxinas mais ativas ou esta propriedade somada à de outra célula bacteriana, objetivando a uma maior adaptabilidade ao meio ambiente onde proliferam as larvas dos insetos-alvo.

b - Melhoria e aperfeiçoamento de estratégias técnicas visando a clonagem com expressões de genes de proteínas larvicidas em seres ingeridos por larvas de culicídeos e simulídeos.

c - Desenvolvimento de formulações sólidas e líquidas, visando preservar por longos tempos as pró-toxinas no meio ambiente de proliferação das lar-

vas dos insetos-alvo.

d - Conhecimento mais detalhado dos mecanismos fisiológicos e bioquímicos de ação das toxinas nos insetos sensíveis, visando descobrir "pontos fracos" nestes insetos, como a sensibilidade prévia de células epiteliais e, inversamente, estudar o aparecimento de resistência às toxinas.

Além disso, uma outra evidência do não-esgotamento do uso de inseticidas bacterianos é representada pelas patentes requeridas e concedidas para grandes empresas do ramo. Por exemplo, há poucos meses foi concedida uma patente à Companhia Monsanto, referente à tecnologia que permite modificar vegetais como milho com proteínas de *Bacillus thuringiensis*, de modo a proteger a planta contra lagartas e Lepidoptera.

Essa patente cobre uma classe de genes sintéticos incorporados em plantas modificadas, tornando-as resistentes a pragas, sem contudo prejudicar outras formas de vida. Esta resistência, como esperam os especialistas no assunto, permitirá reduzir o emprego de inseticidas químicos para o mesmo fim. A Companhia Mosanto tem utilizado a sua tecnologia de modificação genética para o fim de desenvolver batatas e algodoeiros resistentes às pragas. Anos atrás, o

Plant Genetic System, da Bélgica, inseriu e expressou genes de *Bacillus thuringiensis* subespécie *kurstaki* em tomateiros. É claro que a área agrícola apresenta maior apelo econômico.






Na área de vetores de interesse para a Saúde Pública, são ingentes os esforços técnicos visando a clonagem e expressão de genes de toxinas de *Bacillus thuringiensis* subespécie *israelensis* em algas azul-verdes e algas unicelulares do plancton. A empresa ECOGEN possui patente de linhagem de *Bacillus thuringiensis* subespécie *israelensis* contendo pró-toxinas de *Bacillus sphaericus* ativas contra *Culex* sp., muito embora a ECOGEN não seja a única neste tipo de pesquisa.

Acrescenta-se, ainda, que uma outra forma de estímulo às indústrias de inseticidas bacterianos, que se refere a constatações expressas em livros leigos como *Our Stolen Future - How We Are Threatening Our Fertility, Intelligence & Survival - A Scientific Detective Story*, dos autores T. Colborn, D. Mumanoski & J.P. Myers (Business Week, March 18, 1996) o qual resume os perigos potenciais que agentes químicos apresentam como interferentes dos hormônios da reprodução, uma vez que se suspeita fortemente que o DDT, PCBs, dioxina e

centenas de outras substâncias podem imitar o estrogênio e a testosterona, alterando assim o sistema endócrino regular da reprodução. O articulista lembrou que, após a contaminação do Lago Apopka com um pesticida na Flórida, os jacarés passaram a nascer com o pênis reduzido no tamanho, ou que ratos em laboratórios desenvolviam alterações na genitália quando ingeriam DDT, peixes e pássaros expostos a pesticidas convencionais nos Grandes Lagos tornaram-se incapazes de se reproduzir. Relatos como estes, causadores no mínimo de desconfiança e apreensão, aliados ao crescente número de constatações de resistência dos insetos-alvo, têm estimulado cada vez mais a busca de procedimentos alternativos para o controle de pragas e vetores. Esta busca se dá também no Brasil, com intensidade crescente, sobretudo no campo de inimigos naturais de insetos que possam vir a se constituir em princípios ativos de novos inseticidas.

Assim, há a forte sugestão de que os chamados inseticidas biológicos, sobretudo os preparados com microrganismos do tipo *Bacillus*, terão longa vida, e esta será continuamente fornecida pelas pesquisas básicas feitas aos níveis de laboratório e de campo.

Ensaio ao nível de campo com diferentes produtos à base de *Bacillus sphaericus* (*)

PAÍS	VETOR	PRODUTO COMERCIAL	LOCAL E TIPO DE CRIADOUROS	REFERÊNCIAS
	<i>Anopheles gambiae</i>	-	Pântanos, campos de arroz	Karch <i>et al.</i> 1992
	<i>Culex quinquefasciatus</i>	-	Áreas urbanas (***)	Hougard <i>et al.</i> 1993
	<i>Culex quinquefasciatus</i>	Spherimos	Áreas urbanas	Sinegre <i>et al.</i> 1993
	<i>Culex quinquefasciatus</i>	Spherimos	Áreas urbanas	Regis <i>et al.</i> 1995
	<i>Culex quinquefasciatus</i>	Biocide-S	Áreas urbanas	Rao <i>et al.</i> 1995

(*) *Apud* Rao *et al.*, JAMCA, II (1) 1-5, 1995, *apud* Silva Filha, Tese, 1994

(**) Alto nível de resistência de larvas de *Culex quinquefasciatus*, 35 aplicações/2 anos.

LC50 e LC90 149 e 180 vezes mais resistência respectivamente do que em larvas não tratadas.

(***) Coleção d'água.