

Casa de Oswaldo Cruz – FIOCRUZ
Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde

IVONE MANZALI DE SÁ

**RESIGNIFICANDO A NATUREZA: A P&D DE MEDICAMENTOS
ANTIMALÁRICOS A PARTIR DA *ARTEMISIA ANNUA* -1960 A 2010.**

Rio de Janeiro
2013

IVONE MANZALI DE SÁ

**RESIGNIFICANDO A NATUREZA: A P&D DE MEDICAMENTOS DE
MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS A PARTIR DA *ARTEMISIA ANNUA* -1960
*A 2010***

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-Fiocruz, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor. Área de Concentração: História das Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Ana Teresa Acatauassu Venâncio

Co-orientador: Prof. Dr. Jaime Larry Benchimol

Rio de Janeiro
2013

Ficha catalográfica

S111 Sá, Ivone Manzali de
Resignificando a natureza: a história da P&D de medicamentos antimaláricos a partir da *Artemisia annua* – 1960 a 2010 / Ivone Manzali de Sá – Rio de Janeiro : s.n., 2013.

264 f .

Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) -
Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz, 2013.

Bibliografia: f. 228-264

1. Malária. 2. Antimaláricos. 3. Preparações Farmacêuticas.
4. Plantas Medicinais. 5. Pesquisa. 6. História.

CDD 616.9362

IVONE MANZALI DE SÁ

RESIGNIFICANDO A NATUREZA: A P&D DE MEDICAMENTOS DE MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS A PARTIR DA *ARTEMISIA ANNUA* - 1960 A 2010

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-FIOCRUZ, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor. Área de Concentração: História das Ciências.

Aprovado em de .

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ana Teresa Acatauassú Venâncio (PPGHCS – COC/Fiocruz) – Orientador

Prof. Dr. Jaime Larry Benchimol (PPGHCS – COC/Fiocruz) – Co-orientador

Prof. Dr. Magali Romero de Sá (PPGHCS – COC/Fiocruz)

Prof. Dr. Luiz Fernando Dias Duarte (PPGAS - Museu Nacional/UFRJ)

Prof.Dr. Elaine Elisabetsky (Departamento Farmacologia - UFRGS)

Prof. Dr. Simone Petraglia Kropf (PPGHCS – COC/Fiocruz)

Suplente:

Prof. Dr. Olival Freire Jr. (UFBA)

Prof. Dr. Lorelai Kury (PPGHCS – COC/Fiocruz)

Rio de Janeiro
2013

Dedicatória

Meus amores Jano, Daniel e Caio
My love Paul

Às [pessoas] visionárias e românticas que teimam em viver seus sonhos.

Agradecimentos

Na busca de um programa onde pudesse desenvolver o estudo sobre a resignificação da ideia de natureza na P&D de medicamentos, e na trajetória da minha pesquisa, encontrei pessoas às quais sou devedora e profundamente grata. Muitos poderiam jamais imaginar a importância que tiveram na minha trajetória intelectual. A estes, presto homenagens silenciosas, mas nem por isso menos valorosas.

Dizem que todo processo de doutoramento é acompanhado de crises mais ou menos graves, o que torna tudo doloroso. Tive minha cota de dor, para não fugir à regra, mas confesso uma profunda alegria de ter tido encontros maravilhosos com intelectuais de grande quilate no meu caminho. Entre dores e alegrias, busquei viver intensamente esta experiência única e especial da minha vida.

Amorosamente, irei nomear aqueles que me marcaram e inspiraram a realizar este trabalho. A estes não só agradeço mas também dedico a minha tese.

Ana Teresa A. Venâncio e Jaime Benchimol: foi um privilégio intelectual e pessoal tê-los como meus orientadores. Perfeita sinergia!

Ana, obrigada por me acompanhar em todas as etapas da pesquisa, por me ajudar a dar formato às minhas ideias, pelos muitos *insights* e por toda confiança e apoio na finalização da tese. Muito obrigada!!!!

Ao professor Luiz Fernando Dias Duarte, que tem sido meu mentor intelectual desde que, inadvertidamente, me inscrevi no seu curso sobre “Natureza”, como aluna de mestrado em Botânica no Museu Nacional. Sou grata pelo acolhimento, generosidade, paciência e estímulo intelectual ao fazer minha transição para as ciências sociais. Salve o mestre!

À Elaine Elisabestky, a quem muito admiro e respeito, por sempre acreditar e valorizar meu trabalho, minhas ideias e pela sua generosidade. Tenho muito orgulho de tê-la como minha mentora, parceira e amiga.

No dia em que anunciei que desistiria do processo de seleção para o programa de Pós-Graduação em História da Ciência na COC/Fiocruz, contei com o estímulo mais que generoso da professora Alda Heizer, ao me convencer a participar da seleção, criticando meu projeto e recomendando leituras. Serei sempre grata pela sua ajuda. Procuro me orientar pelo seu exemplo de competência e generosidade.

À Tania Fernandes por me aceitar em seu grupo de estudos e debate, me iniciar nas leituras de história oral pelas críticas meu projeto. Também por ter sido a pioneira

no campo do estudo histórico das pesquisas em plantas medicinais, do qual me beneficiei neste trabalho.

Aos professores Luis Antonio Teixeira, Ilana Lowi, M. Rachel Fonseca, Lorelai Kury, Magali Romeiro e Jaime Benchimol. Foram fantásticas e particularmente importantes cada uma das disciplinas que cursei. Ao Luiz sou devedora do uso de Roy Porter; da Lorelai, do Bakhtin; da Rachel, do tratamento das fontes; e de Magali e Jaime, da medicina tropical.

Aos meus companheiros de doutorado Raquel, André, Rodrigo, Juliana, Ivoneide e Agostinho: foi muito bacana a caminhada ao lado de vocês.

À minha irmã de coração, Carmen, por me ouvir horas a fio discursando sobre Bakhtin, Latour, filosofia da natureza... E mais, por segurar minha “onda” sempre que pedi por socorro. Obrigada pelo apoio, força, carinho e por compartilhar também suas dores e alegrias de seu processo de doutorado.

Ao querido Ilídio por desenhar as estruturas químicas dos compostos de artemisinina, cloroquina, etc.

Às minhas amigas Glaucia e Neide, que, cada uma a seu modo, me apoiaram e estimularam na minha trajetória. Também agradeço à Neide Manzali, pelo enorme apoio em meus momentos difíceis.

Queridas Yara e Luiza, por me persuadirem a ingressar no doutorado em História da Ciência ao me apresentarem Alda Heizer. Bom *timing*!

Ao director de Far-Manguinhos, Hayne Felipe, por autorizar meu livre acesso aos arquivos da Instituição.

Aos pesquisadores Antonio Siani, Benjamin Gilbert, Nubia Boechat, Eloan Pinheiro, Antoniana Krettli, Renato Cordeiro, André Gemal, Eduardo Martins, Elaine Elisabetsky, Mary Ann Foglio, Vera Redher e Pedro Melillo de Magalhães. Serei sempre grata pelas horas a mim dispensadas e generosidade pelo envio de material e orientação.

À Pós-Graduação por todo apoio recebido nas pessoas de Paulo Henrique Chagas e Maria Claudia (secretaria), Wanda (biblioteca), Nelson (xerox), Jean Maciel e Nathacha (DAD COC/Fiocruz) e Marta, por iluminarem os tortuosos caminhos das citações de documentos em arquivos não catalogados. À Fiocruz pela bolsa de doutorado. Sonia Eveline, por sua gentileza e competência ao me abrir os caminhos dos arquivos de Far-Manguinhos.

SUMÁRIO

Introdução	15
Capítulo 1- Natureza e Ciência: uma revisão bibliográfica sobre a ideia de natureza	39
Da ideia de natureza no Ocidente.....	41
A Natureza no mundo Moderno.....	44
A Natureza Romântica.....	48
A Natureza no mundo Contemporâneo: <i>New Age</i> e o pensamento ecológico ocidental	53
A ideia de natureza no Oriente: China.....	63
Capítulo 2 - Resistência à cloroquina e o papel central da Organização Mundial de Saúde (OMS) – 1960 a 1980	68
Da indústria de corantes alemães à cloroquina: o desenvolvimento dos antimaláricos sintéticos.....	71
Da euforia à frustração: a resistência à cloroquina.....	77
A resistência à cloroquina e a busca de antimaláricos no cenário internacional.....	89
Artemisinina e derivados na China.....	89
Artemisinina e derivados nos EUA.....	99
O papel central da OMS: atenção primária à saúde e a artemisinina	103
A busca de antimaláricos no cenário brasileiro.....	108
Capítulo 3 - <i>East meets West</i>: O desenvolvimento de derivados de <i>Artemisia annua</i> - 1980 a 2000	120
Relação dialógica entre o conhecimento tradicional e científico.....	121
O Simpósio Brasil-China: as relações de cooperação científica internacional	130
A artemisinina na OMS e <i>Roll Back Malaria</i>	139
A resistência como norteadora das estratégias terapêuticas.....	141
Eficácia, segurança e... patentes na P&D de antimaláricos.....	146
Capítulo 4 - A Pesquisa e Desenvolvimento da <i>Artemisia annua</i> no Brasil	151
A aclimação da <i>Artemisia annua</i> e o isolamento de artemisinina no CPQBA	152
A Fiocruz e o desenvolvimento do artesunato-mefloquina.....	160
A parceria da ONG Médicos Sem Fronteiras-DNDi e a Fiocruz.....	163
Capítulo 5 - A natureza revisitada: O uso do chá de <i>Artemisia annua</i>	175
Uma visão geral dos movimentos sociais.....	176
Os movimentos sociais que atuam na P&D do chá de <i>Artemisia annua</i> para malária ...	181
A dupla resistência ao chá.....	191

Os novos paradigmas na P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais.....	197
Os ensaios clínicos com o chá de <i>Artemisia annua</i>	201
Em busca da preparação original: os registros de <i>QingHao</i> na China ancestral	214
Considerações finais	223
Referências Bibliográficas e Fontes	228

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig.1 – Estrutura da molécula de quinino	73
Fig.2 – Núcleo quinolínicico	74
Fig.3 – Estrutura molecular da anilina purpúrea ou mauveína	74
Fig.4 – Estrutura molecular da plasmocina	76
Fig.5 – Estrutura molecular da atebrina	77
Fig.6 – Estrutura molecular da cloroquina	78
Fig.7 – Estrutura molecular da primaquina	79
Fig.8 – Diagrama que mostra o ciclo de vida do <i>Plasmodium sp.</i> e os estágios onde as drogas antimaláricas atuam	81
Fig.9 – Resistência cruzada entre drogas antimaláricas	84
Fig.10– Combinações possíveis de drogas no combate à malária	86
Fig.11– Gráfico representando o movimento de formação da MTC	94
Fig.12– Estruturas de arteannuim e de artemisinina.....	99
Fig.13– Estrutura molecular da mefloquina	103
Fig.14– Estrutura da artemisinina com o grupo endoperóxido.....	104
Fig.15– Foto de Wallace de Oliveira no campus do CPQBA	135
Fig.16– Comitativa chinesa em visita ao campus da Fiocruz- Manguinhos	137
Fig.17– Capa do Programa e Resumos do Simpósio Brasil-China	141
Fig.18– Pedro Melillo Magalhães no campo de cultivo experimental do CPQBA, Campinas.....	166
Fig.19– Blisters de ASMQ uso pediátrico	178
Fig.20– Mesa da cerimônia de abertura do simpósio de lançamento oficial do ASMQ	180
Fig.21– Sachê contendo folhas secas de <i>A. annua</i>	213

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Principais espécies de protozoários causadores da malária e seus hospedeiros.....	21
QUADRO 2 – Quadro demonstrativo da correlação entre as drogas antimalariais e seus locais de atuação no ciclo de vida do parasito.....	82

RESUMO

Analiso a história da pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos oriundos de plantas medicinais, utilizando como estudo de caso o desenvolvimento de antimaláricos a partir da planta *Artemisia annua*, no período de 1960 a 2010. Observo as resignificações da ideia de natureza produzidas pelos diferentes atores sociais envolvidos em todas as etapas do processo de pesquisa e desenvolvimento destes medicamentos. Como fontes documentais, utilizei artigos científicos, relatórios de pesquisa, livros, sites na internet elaborados por grupos envolvidos na pesquisa do novo medicamento, *Treatment guidelines* e boletins da Organização Mundial de Saúde (OMS), anais de congressos e arquivos de Far-Manguinhos (Artemisia, artemisinina e FACT). Narrativas extraídas de entrevistas com cientistas, cujas especialidades integram a P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais, são levadas a dialogar com as fontes documentais apresentadas acima. Com base nestes materiais, analiso o modo como este evento – o desenvolvimento de antimaláricos oriundos da planta *Artemisia annua* - se deu em distintos contextos - China, Estados Unidos e Brasil -, tendo a OMS um papel de destaque como mediadora de parcerias científicas e de divulgação de seus resultados. No Brasil as pesquisas sobre *Artemisia annua* e seus derivados tiveram início em 1987, coincidindo com a abertura da política externa chinesa, a busca de parcerias internacionais e a valorização de P&D a partir de conhecimentos tradicionais. A P&D de antimaláricos a partir da *A. annua* foi fortemente influenciada pela propriedade do parasito de desenvolver resistência a drogas antimaláricas, e por programas de atenção primária à saúde com foco no acesso a medicamentos. Organizações não governamentais juntaram-se às redes de pesquisa para viabilizar medicamentos eficientes em duas vertentes, ambas seguras e de fácil acesso aos pacientes: sintéticos e fitoterápicos, que remetem a paradigmas distintos na P&D de medicamentos e a controvérsias científicas analisadas também no presente trabalho.

ABSTRACT

I analyze the history of research and development (R & D) of medicine from medicinal plants, using as a case study, the development of antimalarial drugs from the plant *Artemisia annua* from 1960 to 2010. Special attention is given to the developing and accumulating ideas of the many actors along the production chain. To conduct this research, my methodology centers on a documentary source analysis of materials facilitating scientific dissemination: articles of leading journals, research reports, books, websites developed by research groups, treatment guidelines and bulletins of the World Health Organization (WHO), and archives of Far-Manguinhos (*Artemisia*, artemisinin and FACT). I also employ oral narratives to better contextualize discussion. These include interviews with scientists whose specialties were part of the production chain of herbal medicine. The arena of this research is international and includes China, United States and Brazil, with the WHO functioning as mediator in the dissemination of research and facilitator of scientific partnerships. As illustrated, research initiatives on *Artemisia annua* and its derivatives in Brazil began in 1987 against the backdrop of an open Chinese foreign policy, a desire to seek international partnerships, and new approaches to the incorporation of traditional knowledge into R & D. Necessity informed these actions: the inherent quality of the malarial parasite made it essential to combat increasing resistance to preexisting antimalarial drugs. Along the way, non-governmental organizations joined research networks seeking to develop efficient, safe and easily accessible antimalarial therapy consistent with primary health care. Inevitably issues arose pitting synthetic medicines against their herbal counterparts and with these, the competing paradigms of research and development.

The History of Medicine (Anônimo)

200B.C. – Here, eat this root.

A.D. 1.000 – That root is heathen. Here, say this prayer.

A.D. 1.850 – That prayer is superstition. Here, drink this potion.

A.D. 1.940 – That potion is snake oil. Here, swallow this pill.

A.D. 1.985 – That pill is ineffective. Here, take this antibiotic.

A.D. 2.011 – That antibiotic doesn't work anymore. Here, eat this root.

Introdução



Fonte: Wikipedia

A malária tem se mostrado historicamente um dos grandes desafios da história da medicina nos últimos séculos. Associadas a esta doença somam-se milhares de vidas perdidas, milhões de dólares em investimento nas tentativas de controle e da cura, muitas dezenas de grupos de pesquisas em diversos países, milhares de publicações científicas em diferentes áreas, sem que se tenha encontrado uma solução definitiva para debelar a mazela. Dentre as estratégias para se controlar a doença, a utilização de substâncias medicamentosas, seja na forma dos chás, poções, pílulas, injeções, dentre outras (usadas preventiva ou curativamente) tem lugar de destaque.

Analiso nesta tese a história da pesquisa e desenvolvimento (P & D) de medicamento a partir de plantas medicinais, utilizando como estudo de caso o desenvolvimento de antimaláricos a partir da planta *Artemisia annua* L. (Asteracea) desde os anos de 1960, observando as resignificações da ideia de natureza produzidas pelos diferentes atores sociais envolvidos nas redes deste desenvolvimento. Busquei analisar mais detalhadamente os seguintes temas: como antimaláricos de base quinolínica, isto é, derivados do quinino, deram lugar aos derivados da *Artemisia annua* no combate à malária; o modo como o desenvolvimento de substâncias antimaláricas baseadas na planta *Artemisia annua* colocam em diálogo conhecimentos da medicina tradicional e da biomedicina; como a biomedicina realiza a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos antimaláricos a partir de plantas com conhecimento tradicional associado, observando as culturas epistêmicas e as controvérsias científicas e finalmente as resignificações da ideia de natureza produzidas no processo de P&D de medicamentos antimaláricos a partir de plantas medicinais.

Meu interesse por este objeto advém de minha carreira profissional marcadamente norteadada pelo tema das plantas medicinais. O desejo de tornar-me pesquisadora nesta área levou-me a cursar a graduação em farmácia nos anos de 1982 a 1987. Uma vez que no início dos anos 1980 a síntese de moléculas com fins terapêuticos era hegemônica nas pesquisas de produtos naturais, optei por fundar a farmácia de manipulação Caminhoá (nome dado em homenagem ao médico botânico Joaquim Monteiro Caminhoá, 1858-1896), atuando como diretora técnica e desenvolvendo trabalhos em fitoterapia por 14 anos.

Após me formar em Medicina Tradicional Chinesa – Fitoterapia, em 2000, no Instituto de Acupuntura do Rio de Janeiro (IARJ), busquei aprofundar meus estudos sobre a

utilização de plantas medicinais associada ao conhecimento tradicional. Este interesse culminou no desligamento da empresa e ingresso no mestrado em botânica, com um projeto de etnobotânica, no período de 2004/2006.

A opção de cursar o mestrado em etnobotânica no Museu Nacional deveu-se, sobretudo, à expectativa de uma aproximação entre botânica e antropologia, que sob o meu ponto de vista seria fundamental para minha formação profissional em Etnobotânica. Neste sentido, cursei a disciplina oferecida pelo professor Luiz Fernando Dias Duarte, “A ‘Natureza’ na Cultura Ocidental Moderna: características cosmológicas e implicações epistemológicas” do Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, também do Museu Nacional (PPGAS/MN/UFRJ), oferecida no ano de 2005. Este curso foi um marco fundamental na minha formação, pois alterou consideravelmente minha percepção sobre como pesquisar meu objeto de interesse, influenciando profundamente meu projeto de mestrado, assim como meu processo profissional.

Após a defesa de minha dissertação em fevereiro de 2007, busquei fortemente um redirecionamento em direção à antropologia social, acompanhando outros cursos oferecidos neste programa de Pós-Graduação do Museu Nacional, como os ministrados pelos professores Luiz Fernando Dias Duarte e Eduardo Viveiros de Castro, além de buscar aprofundamento em leituras da área da história das ciências. Este processo culminou numa proposta de doutorado ainda ligada ao tema das plantas medicinais, mas numa abordagem ampliada que somente minha aproximação com as áreas das ciências sociais e da história poderia proporcionar. Considero que as ciências sociais e a história abriram os meus horizontes, abastecendo-me de ferramentas metodológicas e conceituais para analisar como, historicamente, se dá o processo de pesquisa e desenvolvimento do medicamento a partir de plantas medicinais, tendo em vista o caso dos antimaláricos.

Segundo a história consagrada (Viegas Jr. e cols, 2006; Pierpoint, 1997), o grande marco diferencial no desenvolvimento de medicamentos com base em plantas medicinais se deu no século XVIII, quando o reverendo inglês Edmund Stone anunciou a casca do salgueiro como um poderoso febrífugo. Baseado nesta informação, grupos de pesquisadores da França e Alemanha disputaram o anúncio do isolamento da molécula biologicamente ativa (princípio ativo) da *Salix alba*, que resultou na publicação do pesquisador alemão Johann A. Buchner, em 1828, sobre o isolamento da substância chamada salicina. Este foi

um primeiro passo no caminho para o desenvolvimento de medicamentos a partir do isolamento de uma substância.

Nos anos de 1860, o químico alemão Herman Kolbe e seus alunos, obtiveram sucesso na síntese de uma molécula similar à salicilina, buscando um aumento de desempenho desta substância, que derivou na descoberta do ácido salicílico e seu sal sódico. Este grupo de substâncias derivadas sinteticamente da salicilina passou a ser chamado de salicilatos. Em 1898, o químico alemão Felix Hofmann, buscando uma alternativa aos salicilatos já existentes que provocariam efeitos colaterais indesejáveis, sintetizou o ácido acetil salicílico, que foi colocado no mercado pela indústria Bayer com a intenção de competir com os salicilatos de origem natural. Esta substância é largamente utilizada até os dias atuais e é conhecida como Aspirina® (Viegas Jr. e cols, 2006).

Esta história expressa o início da química medicinal¹ e de alterações profundas na medicina (Yunes e Calixto, 2001). Pode-se considerar que a ideia de aprimoramento e construção de novas moléculas por meio da síntese permeou todo o desenvolvimento tecnológico de medicamentos nas décadas subsequentes ao longo do século XX, dando origem à hegemonia do medicamento sintético. O medicamento sintético é fruto da construção de novas moléculas, inspiradas em modelos moleculares naturais e aprimoradas pela tecnologia moderna.

No Brasil, o crescimento da produção de medicamentos sintéticos levou a uma profunda transformação nas práticas oficiais de saúde. As mudanças observadas desde a década de 1940 no setor farmacológico industrial brasileiro redirecionaram, também, a formação de vários profissionais da área médica ligados ao conhecimento, produção e utilização dos princípios ativos, afastando-os do conhecimento de medicamentos de origem vegetal, num forte processo de desvalorização desta prática (cf. Fernandes, 2004:17).

No entanto, a partir do fim da década de 1970, por influência de fatores de ordem econômica, técnica, cultural e social, os medicamentos naturais, principalmente aqueles associados ao conhecimento tradicional, passaram a ser o foco da atenção de indústrias de medicamentos, de pesquisadores e da própria Organização Mundial de Saúde (OMS), o que se verifica na declaração de Alma Ata (OPAS/OMS, 1978)². O sucesso e a legitimidade de

¹ Para complementar este assunto, conferir os trabalhos: de Pinto e cols (2007) e Dossantos (2005).

² A declaração do diretor geral da OMS, na conferência de Alma Ata em 1978, é vista como um marco na busca de alternativas terapêuticas ao modelo biomédico ocidental, indicando a utilização de modelos médicos

um medicamento, incluindo o fitoterápico, estão articulados a uma série de injunções históricas e sociológicas.

A partir dos anos 1970, num contexto de orientação nacionalista e dos governos militares brasileiros, abriu-se caminho para a pesquisa de medicamentos a partir de plantas nacionais, por intermédio da recém criada Central de Medicamentos (CEME), que tinha o objetivo de fomentar grupos de pesquisas nesta área (Fernandes, 2004). Duas décadas mais tarde, como marco regulatório das ações governamentais, foi publicada a portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995, que além das regras para fabricação, registro e comercialização de medicamentos fitoterápicos, estabeleceu algumas definições de termos utilizados neste segmento. A esta publicação seguiram outras como a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RES-RDC nº17 de fevereiro de 2000 (Brasil, 2000), e a RES - RDC nº 48, de 16 de março de 2004 (Brasil, 2004), atualmente em vigor.

Após diversas reivindicações das áreas científicas e de natureza social junto ao Conselho Nacional de Saúde, o Ministério da Saúde publicou o decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Brasil, 2006). Essa política tem como diretriz incentivar a formação e a capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos. Atualmente alguns grupos de trabalho estão sendo mobilizados, com a coordenação de Far-Manguinhos/Fiocruz, organizando-se em redes de pesquisa, com o objetivo de implantar e fomentar laboratórios de pesquisas para desenvolvimento e produção de medicamentos fitoterápicos.

A atual legislação define o medicamento fitoterápico como aquele obtido empregando-se exclusivamente matérias primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por intermédio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos *in vivo*. Já o princípio ativo de medicamento fitoterápico é a substância, ou classes químicas (alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.), quimicamente

tradicionais para garantir a atenção à saúde de 2/3 da humanidade que continuavam sem acesso à biomedicina (OPAS/OMS, 1978).

caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento (Brasil, 2004).

O que se pode observar é que a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um medicamento a partir de plantas medicinais pressupõe uma abordagem multidisciplinar ou interdisciplinar. Neste sentido, as práticas científicas envolvidas neste cenário requerem divisões de trabalho em etapas sucessivas que envolvem atores distintos, como especialistas de diferentes áreas e seus laboratórios que, por sua vez, envolvem suas próprias redes de conhecimento. Trata-se de uma complexa cadeia que se realiza por intermédio das seguintes fases: colher dados de natureza **etnofarmacobotânica** ou **etnofarmacológica** de plantas de uso medicinal; seguir a etapa subsequente de identificação do material vegetal junto ao **botânico**; estabelecer critérios **agronômicos** de cultivo e beneficiamento; analisar sua composição **química** e isolar sua fração biologicamente ativa no laboratório de **fitoquímica**; e realizar sua avaliação **farmacológica**, que possui 3 etapas: *in vitro*; *in vivo* (cobaias) e *in vivo* (humanos), sendo esta última também chamada de **ensaios clínicos**. O estabelecimento da **farmacotécnica**, define a apresentação do medicamento (cápsulas, xaropes, supositórios, etc.) que passa então a ser considerado um “produto” pela indústria farmacêutica, para então ser prescrito pelos médicos e utilizado pelos pacientes.

No processo de P&D de síntese total de uma substância, há uma total independência da planta original, pois parte-se de estruturas químicas outras que são modeladas para formar uma nova molécula, mas semelhantes a moléculas naturais, que são biologicamente ativas. A agronomia e a botânica são desconsideradas neste processo, cabendo ao químico especializado em **síntese orgânica**, estudar modelos e rotas de reações químicas para realizar a construção ou alteração da estrutura original, criando assim uma nova molécula, artificialmente. Uma vez elaborada a nova molécula, as etapas seguintes são iguais às descritas no parágrafo acima. Por outro lado, no caso de um medicamento **semi-sintético**, há uma dependência da matéria-prima vegetal, pois a molécula natural é utilizada como ponto de partida para futuras alterações em sua estrutura molecular

Na P&D de medicamentos antimaláricos outros campos de saber são incorporados, tais como a **parasitologia**, a **imunologia** e mais recentemente a **biologia molecular**, de maneira a atender às peculiaridades desta enfermidade e a orientar o desenvolvimento de novas drogas.

A malária é uma das doenças cujas terapêuticas medicamentosas também têm historicamente refletido o desenvolvimento da química medicinal. Esta doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitido por vetor, o mosquito do gênero *Anopheles*, a humanos e outros animais. Ao gênero *Plasmodium* atribuem-se espécies que são identificadas como as responsáveis pela ocorrência de malária em diferentes hospedeiros, como podem ser visualizadas algumas mais conhecidas no quadro abaixo (quadro 1). Entre as espécies que afetam humanos, destacam-se o *P. falciparum* e *P. vivax* como os de ocorrência majoritária no Brasil.

Protozoário	Hospedeiro
<i>Plasmodium aviarium</i>	aves
<i>Plasmodium berghei</i>	roedores
<i>Plasmodium cynomolgi</i>	macacos
<i>Plasmodium knowlesi</i>	macacos
<i>Plasmodium falciparum</i>	humanos
<i>Plasmodium malariae</i>	humanos
<i>Plasmodium ovale</i>	humanos
<i>Plasmodium vivax</i>	humanos

Quadro 1: Principais espécies de protozoários causadores da malária e seus hospedeiros.

A malária está presente no mundo tropical, sendo uma importante causa de morte, na ordem de dois milhões por ano, especialmente em crianças, na África sub-Sahariana, sendo também endêmica em outras regiões como o sudeste da Ásia, a América do Sul, a América Central e a Oceania (Krettli et al., 2001).

No Brasil, sua presença é notada através de registros médicos desde o século XVI (Camargo, 2003). Inicialmente a malária, considerada endêmica em algumas regiões do país, como o sertão e pequenas cidades, tomou outro rumo a partir das construções de ferrovias, na segunda metade do século XIX, tendo sido registrados surtos epidêmicos desta doença em relatório de Adolf Lutz de 1897 (Benchimol e Silva, 2008). O impacto das endemias na primeira década do século XX começava a ameaçar projetos de grande importância para o desenvolvimento do país, como a ampliação do porto de Santos, a

construção de ferrovias no sertão mineiro e a construção da adutora de água para o Rio de Janeiro, na serra fluminense (Silva, 2003). Portanto, ações sistemáticas foram organizadas para buscar o controle de tais epidemias, envolvendo as principais instituições de pesquisa e saúde do país.

Tomando como base a experiência decisiva no combate à febre amarela, pesquisadores do Instituto de Manguinhos, especialmente Adolfo Lutz, Carlos Chagas e Oswaldo Cruz tiveram papel relevante na atuação e estabelecimento de campanhas e procedimentos de profilaxia e de tratamento da malária. A partir de 1905, foi implantada a estratégia de utilização de quinino na prevenção e no tratamento de infectados, bem como ações de eliminação de larvas e proteção de casas (Benchimol e Silva, 2008). Em função da grande quantidade de doentes infectados houve a adoção da administração extensiva de quinino, tanto curativa como preventiva, com o intuito de combater as recidivas da doença (Benchimol e Silva, 2008).

O quinino é a principal substância ativa da casca da árvore *Cinchona* spp., que ocorre em altitudes elevadas da América do Sul, e foi isolado em 1820 por Pelletier e Caventou (Viegas Jr e cols, 2006). A preparação obtida pelas cascas dessa árvore era tradicionalmente utilizada pela população nativa da região andina, entre Peru e Equador, para amenizar sintomas de febre. O nome do gênero é atribuído à Condessa de Chinchón, espanhola, que supostamente teria se curado do impaludismo após ser tratada com o infuso das cascas dessa planta. No século XVII, as cascas e sementes desta planta foram levadas à Europa pelos jesuítas e utilizadas por séculos para tratar a malária humana com eficácia. Até a Segunda Guerra Mundial, a *Cinchona* spp. foi a principal fonte de quinino (Rocco, 2004).

Com o avanço da química medicinal em direção à síntese de medicamentos durante a II Guerra Mundial, a molécula do quinino inspirou a modelagem de vários derivados sintéticos, entre elas a cloroquina, sintetizada por Hans Andersag em 1934 (Woje & Thesen, 2007), tornando-se a droga antimalárica de referência e substituindo o quinino de origem natural. Esta droga foi utilizada por décadas, por sua baixa toxicidade, baixo custo e alta aceitabilidade (Van Geldre et al., 1997).

Ao final da segunda guerra constituiu-se outra abordagem para a erradicação das doenças endêmicas. Percebendo que o controle destas doenças poderia ser interessante para

a saúde dos soldados em áreas de conflito, o governo norte-americano, através de agências e organismos internacionais de saúde como a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e a OMS, passaram a empreender ações globais de erradicação destas doenças (Silva, 2003). Neste sentido, a OMS fez uma proposta ambiciosa para a erradicação da malária em todo o mundo em 1955. As estratégias foram baseadas em vigilância sanitária, no uso de inseticidas e em tratamento com drogas antimaláricas, isto é, os derivados sintéticos do quinino (Woje & Thesen, 2007).

A Campanha de Erradicação da Malária coordenada pela OMS teve um relativo sucesso, na medida em que as áreas costeiras conseguiram extinguir o endemismo de seus territórios. No entanto, a partir dos anos 1970, com a imigração para a Amazônia por colonos do sul e com o desenvolvimento econômico daquela região, houve um incremento dos casos de malária, comprometendo o sucesso de erradicação no país (Silva, 2003). Além disso, também foi identificada a resistência de duas espécies de *Plasmodium* – *P. falciparum* e *P. vivax* – ao derivado sintético do quinino, isto é, a cloroquina, principal antimalárico utilizado até a década de 1980 (Krettli et al., 2001).

É interessante observar que a ineficácia do quinino frente a alguns casos de malária já havia sido relatada por pesquisadores ainda na primeira década do século XX, como o trabalho publicado por Arthur Neiva em *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, em 1910, e também por Oswaldo Cruz, no relatório à Madeira-Mamoré. Este último, além de endossar a resistência de alguns plasmódios frente ao quinino, fez considerações a respeito da toxidez do medicamento (Benchimol e Silva, 2008). Mesmo assim, as estratégias adotadas nas campanhas desde 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 e Silva, 2008).

No início dos anos 1970, pesquisadores chineses isolaram a substância artemisinina a partir da planta *Artemisia annua* L., utilizada na Medicina Tradicional Chinesa por muitos séculos para o tratamento de febres e outros sintomas da malária, segundo descrito na farmacopéia chinesa. Esta substância e seus derivados semi-sintéticos têm sido alvos de inúmeras pesquisas em diversos países nas últimas décadas, inclusive o Brasil, e é apontada como de menor toxicidade que o quinino e a cloroquina.

Entretanto, é notável que, mais recentemente, alguns pesquisadores vêm investigando a possibilidade da utilização do chá da planta *Artemisia annua*, segundo a preparação do uso tradicional chinês, como antimalárico mais eficiente que a artemisinina. Diversos trabalhos têm sido publicados por grupos de pesquisadores, buscando “validar” a utilização deste preparado, através de estudos comparativos com os princípios isolados e seus derivados: artemisinina e artesunato (Räth e cols, 2004).

Cabe ressaltar que durante o século XX, a química medicinal utilizou plantas medicinais como ponto de partida para a pesquisa de novos medicamentos. Primeiramente elaborava-se primeiramente a purificação dos extratos vegetais, visando o isolamento de moléculas, para depois desenvolver a síntese de novas moléculas, inspiradas em modelos naturais, tomando o princípio ativo como a expressão máxima de um produto natural. No entanto, no início do século XXI podemos perceber novos rumos neste tipo de pesquisa, que apontam para uma revalorização do extrato bruto da planta, ou seus preparados, segundo o conhecimento tradicional de origem.

Para analisar o processo de P & D dos medicamentos antimaláricos baseados na *Artemisia annua L.* o presente trabalho se alinha com a nova tendência na abordagem utilizada pelos historiadores da ciência, que têm se afastado de análises mais descritivas sobre a ciência ou sobre a dimensão biográfico-institucional de cientistas ilustres e de instituições de pesquisa. A história buscou se alinhar ao movimento já em andamento dos estudos sociais desde a década de 1970, utilizando conceitos formulados pela sociologia nas análises de contexto em que se inscreve a construção da ciência (Dantes, 2001). Estudos a respeito da formação das instituições científicas e grupos de pesquisadores, dentro de um contexto sócio-político, derivaram em valiosas produções acadêmicas sobre pontos até então negligenciados na historiografia em torno da produção da ciência. Neste contexto, trabalhos a respeito da trajetória e formação de grupos de pesquisa em torno das plantas medicinais no Brasil, como o de Fernandes (2004), por exemplo, contribuem para ampliar o olhar a respeito da construção do estudo sobre as plantas medicinais no Brasil.

Na historiografia nacional e internacional da malária no século XX, as abordagens mais usuais são aquelas ligadas à saúde pública, às pesquisas laboratoriais da clínica e diagnóstico, como os trabalhos de Packard (2007), Cueto (2007), Benchimol & Silva (2008) e Hochman (2009). Do ponto de vista da terapêutica, o período de vigência – século

XVII ao início do século XX – do antimalárico natural a partir de extratos de espécies de *Cinchona* e da molécula isolada destes extratos, a quinina, vem sendo pesquisado mais detidamente, como nas publicações de Honigsbaum (2002), Rocco (2004), entre outros. Por outro lado, a história dos antimaláricos sintéticos começa a ser tema de interesse mais recente por parte de historiadores nacionais e estrangeiros com publicações de Silva (2008) e Slater (2009), enquanto do ponto de vista das relações de cooperação científica internacional destacam-se as pesquisas de Paiva *et al.* (2008), de Sá *et al.* (2009) e Hochman (2010). Já no que diz respeito às ações da OMS no tocante à Medicina Tradicional e suas repercussões na saúde pública brasileira, especialmente no âmbito da atenção primária à saúde, estas têm sido discutidas em trabalhos de pesquisadores da saúde pública como Madel Luz (Luz, 2007).

Como já mencionado, a recente implantação da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, a partir de junho de 2006, fomentou a articulação de grupos de pesquisa de áreas afins à P&D de fitoterápicos, como botânica, agronomia, fitoquímica e farmacologia, sob a coordenação de Far-Manguinhos/Fiocruz. Avalio assim que esta pesquisa poderá contribuir para a ampliação do olhar sobre a P&D de medicamentos fitoterápicos, ao se inscrever no campo da história da ciência e investigar temas como a construção do saber científico, a história de medicamentos antimaláricos, e a relação do conhecimento tradicional com outras práticas científicas.

Além disto, a análise a respeito da relação cultura e natureza tratada neste estudo no viés da P & D de medicamentos a partir de plantas medicinais, traz nova contribuição à discussão deste tema, que vem sendo feita por muitos pesquisadores da área das ciências sociais, mas que está longe de se esgotar. O imbricamento destas várias abordagens num mesmo tema de estudo, isto é, as plantas medicinais, traz a dimensão da complexidade e pertinência de pesquisas nesta área de conhecimento também pelo olhar da história das ciências.

A antropologia, a sociologia, a filosofia e a história têm participado dos debates sobre ciência, num primeiro momento buscando esclarecer questões sobre o que distingue ciência de outras formas de conhecimento e crenças; e, mais recentemente, buscando uma postura mais reflexiva, com uma abordagem crítica, considerando os fatores sócio-culturais

que influenciam o saber científico, isto é, como uma ciência é histórica e socialmente construída (Hochman, 1994; Nader, 1996; Shapin, 2008).

Um dos marcos fundamentais que expressa uma mudança no olhar sobre a ciência, e sobre como ela é constituída, é o trabalho dos anos 1960 do epistemólogo e filósofo da ciência Thomas Kuhn, no livro “A estrutura das revoluções científicas”, onde ele estabelece uma ruptura com a visão até então vigente de uma ciência autônoma e produtora de verdades. Kuhn traz como contribuição o conceito de comunidade científica como a unidade produtora e legitimadora do conhecimento científico, e estabelece a noção de paradigma como expressão do dispositivo de construção do fazer científico, a partir do qual se cria uma tradição e se constrói um referencial de identificação de uma determinada comunidade científica. Somente através da aceitação e da utilização de um paradigma, isto é, um fato científico constituído, é que se poderia considerar que a produção da comunidade de pesquisadores é científica. Neste caso, verificar-se-ia um processo de ciência normal, enquanto que a superação de um paradigma por outro, através de um trabalho de construção que envolve atores exclusivos da comunidade científica, seria conhecido então como revolução científica.

Kuhn descreve uma dinâmica de disputas de paradigmas (o antigo e o novo), que envolveria resistências e conversões nos grupos de pesquisa (Kuhn, 1972). A questão fundamental seria, então, como e por que os grupos se convertem ao novo paradigma. Ele aposta na eficiência do novo paradigma, em detrimento do antigo, para a resolução dos problemas científicos (Kuhn, 1972; Hochman, 1994). Este ciclo se completaria quando o novo paradigma se impõe como uma tradição que irá orientar a ciência normal, num novo momento, e estabelecendo novas comunidades científicas (Kuhn, 1972).

Para entender as controvérsias presentes nos espaços de debates científicos, a respeito da emergência de novos paradigmas na pesquisa de drogas antimaláricas a partir de plantas medicinais, irei me valer das categorias “estilo de pensamento” (*denkstil*) e “coletivo de pensamento” (*Denkkollektiv*) delineadas pelo imunologista e filósofo da ciência Ludwik Fleck (Fleck, 1979)³. Esse autor, juntamente com o filósofo Alexander Koyré, imprimiu forte influência no trabalho de Kuhn.

³ Sobre o tema das controvérsias em pesquisas de desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais, fiz o exercício analítico de aplicar os conceitos de Fleck nas observações etnográficas de debates científicos em congressos temáticos, resultando em uma apresentação de trabalho intitulado “A inovação

Fleck elabora estas duas categorias como categorias cognitivas, onde um determinado “estilo de pensamento” não seria um fenômeno individual, mas antes um fenômeno coletivo, coerente com o que ele chamou de “spirit of age” (Fleck, 1979:45).

What actually thinks within a person is not the individual himself but his social community. The source of his thinking is not within himself but is to be found in his social environment and in the very social atmosphere he “breathes”. His mind is structured, and necessarily so, under the influence of this ever-present social environment, and he *cannot think in any other way*. (Fleck, 1979:47)

Ele esclarece que todo indivíduo pertence a vários “coletivos de pensamentos”, e que o cientista é parte daquele com o qual trabalha. Por outro lado, o “coletivo de pensamento” consiste em indivíduos que dificilmente estão conscientes do seu “estilo de pensamento”, o que levaria a uma dificuldade de percebê-lo e incorporá-lo a um determinado coletivo do qual não faz parte. O “estilo de pensamento” por sua vez é construído pela incorporação de conhecimentos prévios, pela realização de experimentos bem sucedidos ou não, pela prática e treinamento (Fleck, 1979:98).

Para Fleck, o fato científico não poderia ser provado como um experimento de laboratório isolado. Por ser parte de uma construção social, só poderia ser entendido como um “estilo de pensamento” especial, que seria consolidado após o consenso entre pesquisadores (Fleck, 1979:98).

Diferente de Kuhn que descreve a superação de um paradigma antigo por um novo como revolução científica, indicando uma ruptura de pensamento, Fleck acredita que os “estilos de pensamentos” são transformados, mas que permanecem como “vestígios” do desenvolvimento histórico de vários elementos do estilo de pensamento antigo. Além disso, o novo estilo de pensamento poderá não se tornar hegemônico, pois comunidades isoladas permaneceram aderidas ao estilo antigo, gerando a coexistência de dois diferentes pensamentos científicos simultaneamente (Fleck, 1979:100).

Os conceitos elaborados por Bruno Latour & Steve Woolgar (1997) e Karin Knorr-Cetina (1982) sobre a construção do conhecimento científico, e a forma como os grupos de

metodológica e o debate científico na pesquisa de plantas medicinais: etnografia de um Congresso de Etnofarmacologia” na VIII Reunião de Antropologia do Mercosul realizada em Buenos Aires em 2009.

pesquisa se organizam nos direcionam à ideia de uma ciência contextualizada, articulada, que leve em conta linhas de forças sociais e econômicas. Diferentemente de uma ciência atribuída de uma neutralidade intrínseca, podemos falar de uma ciência como fruto de uma construção coletiva, que utiliza redes de conhecimento, incluindo atores de dentro e de fora do laboratório.

Latour e Woolgar, valendo-se da proposta de uma microanálise do laboratório de pesquisa, construíram importantes conceitos no âmbito dos estudos sociais das ciências, como o da credibilidade ou de “ciclo de credibilidade”, desenvolvido através do processo de estabelecimento da ciência, onde a construção do trabalho científico transcende o ambiente técnico-laboratorial e ganha outra dimensão por intermédio de artigos, referências, prestígio, etc.

Utilizo a noção de ciclo de credibilidade nos moldes de Latour e Woolgar (1997), tendo estes baseado suas análises na noção de capital simbólico de Bordieu. Latour e Woolgar (1997) e Knorr-Cetina (1982) fizeram uma aplicação direta desta ideia nos estudos da ciência. Segundo Latour e Woolgar (1997), a credibilidade científica e o reconhecimento funcionam articulados, porém com significados diferentes. No primeiro há uma ação direta entre o sucesso acadêmico e o acúmulo de lucro simbólico, que pode ser traduzido em investimentos de laboratório, financiamentos de pesquisa, etc. No segundo, haveria uma relação mais pessoal como a indicação a um prêmio ou convites para posições em instituições de status elevado no mundo científico. Ambos são importantes para se entender a trajetória da legitimação das pesquisas da artemisinina, assim como do chá de *A. annua* como antimalárico.

Para discutir a construção e as práticas envolvidas no conhecimento científico, utilizei o conceito em Knorr-Cetina (1982), de “arenas transepistêmicas”, com o intuito de aprofundar o aspecto contingente e contextual do fazer científico, que envolve linhas de força das mais distintas naturezas, que determinam os caminhos da pesquisa e desenvolvimento do medicamento fitoterápico. Esta autora segue alinhada ao trabalho de Latour e Woolgar, porém sustenta que o aspecto contingente dos produtos científicos é permanentemente descontextualizado e transformado em inovações, ou ainda invenções de caráter universal. Ela nos aponta outras fronteiras para além do laboratório, por onde o pesquisador trafega para construir seu “produto científico”, ao analisar a forma como estas

relações de naturezas diversas à especialidade técnica-científica influenciam os resultados da pesquisa (Knorr-Cetina, 1982).

Estes autores têm sido chamados a dialogar sobre as questões pertinentes à construção do fazer e/ou do saber científico, especialmente Knorr-Cetina (1982); Latour e Woolgar (1997) e Fleck (1979), pois partem do pressuposto do caráter contingente da ciência.

A história de P&D de medicamentos antimaláricos a partir de *Artemisia annua*, e o estudo do chá da própria planta – segundo o conhecimento tradicional chinês – demonstram a inclusão e a apropriação pelo mundo da ciência de objetos e conhecimentos muito diversos, de cunho tradicional, que em outra leitura teórica, poderiam ser considerados como “pseudocientíficos”. Desta forma, é pertinente uma discussão analítica que analise como vêm se articulando estes dois campos de saberes distintos, porém, historicamente relacionados.

A tentativa de correlacionar os paradigmas da terapêutica tradicional e da biomedicina é refletida no discurso de pesquisadores da área (fitoquímicos e farmacólogos) e seguida em seus protocolos de pesquisa, conforme observado em conferências e artigos. Lei (1999), da Universidade de Chicago, é um dos antropólogos da atualidade que vem trabalhando sobre este tema, porém com um enfoque mais central nas questões relacionadas à cooperação científica, dominação profissional e fronteiras profissionais. No que se refere à história da ciência no Brasil, podemos citar o trabalho de Santos et al. (2008), que tem se dedicado a este tema, investigando correlações do conhecimento tradicional e do saber científico, na dimensão do processo do que podemos chamar de “tradução” destes saberes e seus mecanismos de transformação e incorporação pela biomedicina.

No entanto, após análise de parte das fontes documentais que tive acesso, das entrevistas com pesquisadores da área, e de observação participante em eventos científicos da área de P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais, percebi a necessidade de lançar mão de um aporte conceitual que melhor expressasse o processo histórico-social que eu observava, tendo em vista que as relações entre os diferentes saberes envolvidos na P&D de antimaláricos estavam longe de se constituir como traduções de um campo de científico para outro, ou de um contexto nacional para outro. Desta forma, utilizei os conceitos de dialogismo e polifonia de Mikhail Bakhtin (1975; 1981; 2008), por considerá-

los mais adequados para a construção da narrativa histórica a respeito da P&D de medicamento antimalárico a partir de planta medicinal com conhecimento tradicional associado.

O dialogismo é definido por Bakhtin como toda e qualquer relação que emerge a partir da interação das enunciações expressas por dois sujeitos. Há uma aproximação do sujeito em Bakhtin com o sujeito kantiano, pois há uma recusa na objetificação deste sujeito, atribuindo-lhe autonomia de pensamento; porém, diferentemente de Kant, tal sujeito é construído ou conhecido no discurso do outro, isto é, dialógico (Holquist, 1990:17-18).

Não podemos perceber e estudar o sujeito enquanto tal, como se fosse uma coisa, já que ele não pode permanecer sujeito não tendo voz; por conseguinte, seu conhecimento só pode ser dialógico⁴ (Bakhtin, 1975:363 *apud* Todorov 1981:34).

O momento verbal bakhtiniano é intrinsecamente dialógico; no qual nenhuma significação se instaura, em nenhum evento concreto, sem a presença de, no mínimo dois centros de valor. Influenciado pela teoria da relatividade de Einstein, Bakhtin entende que todo e qualquer evento acontece em um tempo-espaco definido, ao qual ele atribuiu o termo *cronotopo* (Bakhtin, 1998:84). No entanto, se na teoria de Einstein a posição do observador é fundamental, no momento bakhtiniano o observador é ainda um participante ativo, percebido e experienciado (Holquist, 1990:21). Além disso, no dialogismo a alteridade faz parte do sujeito, que não pode ser considerado isoladamente, modificando o seu discurso em função de intervenções de discursos reais (externos) ou imaginados (internos). A ideia de simultaneidade funcionaria como um pilar no dialogismo, sendo condição para que qualquer relação aconteça (Holquist, 1990:157).

A aplicação do conceito dialógico se mostrou fundamental para compreender e construir a minha narrativa a respeito da relação entre o conhecimento tradicional e o científico, e na análise do desenvolvimento de um medicamento antimalárico por

⁴ *Seule une chose sans voix se trouve en face de lui. Mais on ne peut percevoir et etudier le sujet en tant que tel comme sil était une chose, puisquil ne peut rester sujet sil est sans voix ; par conséquent, sa connaissance ne peut être que dialogique* (grifo do autor) (Bakhtin, 1975 *apud* Todorov, 1981 :34).

pesquisadores representantes da ciência moderna, mas que tem como ponto de partida saberes da medicina tradicional chinesa.

Para analisar e construir a narrativa histórica dos diversos atores no desenvolvimento destas novas drogas, utilizei a ideia de polifonia, de Bakhtin, como elemento harmonizador das múltiplas vozes de cada ator pertencente a este momento histórico. Além disso busquei marcar os pontos de simultaneidade, justaposição e contraposição entre os principais sujeitos da minha narrativa histórica. Estes princípios são caros ao pensamento bakhtiniano, que segundo Bakhtin não consistem em vozes hierárquicas, mas antes uma “multiplicidade de vozes e consciências independentes e imiscíveis e a autêntica polifonia de vozes plenivalentes” (Bakhtin, 1975 *apud* Todorov 1981:04).

As personagens são apresentadas de forma a não serem objetos do autor, mas como sujeitos que se tornam donos de seus próprios discursos, demonstrando por meio destes sua cosmovisão do mundo. Para Bakhtin o elemento definidor da polifonia é “a unificação das matérias mais heterogêneas e mais incompatíveis” e a existência de “centros-consciências não reduzidos a um denominador ideológico” (Bakhtin, 1975 *apud* Todorov 1981:12). Ou seja, a polifonia é o elemento que harmoniza a diversidade de vozes independentes produzindo diferentes efeitos de sentidos repercutindo múltiplas ideologias.

Do ponto de vista das fontes para o desenvolvimento desta pesquisa, utilizei fontes secundárias e primárias, estas últimas compreendendo documentais impressos e narrativa oral (entrevista com pesquisadores), além de observação no ambiente de congressos e simpósios científicos sobre o tema.

Com relação à história do período precedente ao objeto desta pesquisa, do início do séc. XX até o ano de 1960, consultei fontes secundárias, dentre as quais algumas já citadas. Fontes primárias também foram utilizadas, desde que corroborassem e complementassem as informações e análises colocadas nas fontes secundárias, tais como relatórios da Comissão de Malária da Liga das Nações e artigos do periódico e *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, publicada desde 1909.

Com relação ao período após os anos de 1960, relativo à descoberta e produção do novo medicamento artemisinina, utilizei como fonte documental artigos científicos originais e de revisão dos principais periódicos, relatórios de pesquisa, livros, sites na

internet elaborados pelos grupos de investigação envolvidos na pesquisa do novo medicamento, “Treatment guidelines” e boletins da OMS, anais de congressos e simpósios de plantas medicinais realizados desde 1967, e dos congressos de Etnofarmacologia (International Society of Ethnopharmacology).

Em função do caráter multidisciplinar da P&D de antimaláricos, utilizei-me de palavras-chave como antimalárico, malária, *Artemisia annua* e artemisinina, por exemplo, para fazer busca nos principais portais de periódicos científicos como Pubmed, Medline e Scienedirect. Como destaque, cito o periódico *The Lancet*, onde pude apreciar uma sequência temporal de publicações no ano de 2004 para analisar a controvérsia científica a respeito da recomendação da artemisinina pela OMS.

As narrativas orais, isto é, as entrevistas com cientistas cujas especialidades integram a rede de P & D de fitoterápicos e antimaláricos, foram levadas a dialogar com as fontes documentais apresentadas acima, de forma a elaborar as análises das questões às quais se propõe esta pesquisa. A história oral como ferramenta metodológica vem sendo utilizada por muitos historiadores da ciência num contexto de história contemporânea e é corroborada na historiografia da ciência desde os anos de 1980, como podemos verificar no trabalho de Fernandes (2004), aplicado à pesquisa de tema sobre plantas medicinais.

Estas narrativas se constituem em três conjuntos de fontes orais: entrevistas realizadas entre 2010 a 2012 com pesquisadores ligados à P&D, levantamento de entrevistas veiculadas na mídia e consultas ao acervo de história oral COC/FIOCRUZ.

As entrevistas, entendidas como fontes orais, são ferramentas fundamentais da pesquisa de campo, que me permitiu aprofundar temas e preencher lacunas que não foram possíveis acionando as fontes documentais. Foram entrevistados 12 pesquisadores das áreas de etnofarmacologia, farmacologia, fitoquímica, agronomia, síntese, gestão de P&D de medicamentos fitoterápicos, clínica médica, além de ex-diretores de instituições que desempenharam papel central na P&D de antimaláricos a partir da *A. annua*. Uma vez que a garantia de confidencialidade exigido pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fiocruz foi cumprida, não foi possível explorar este material em toda a sua dimensão e potencialidade historiográfica. No entanto, as informações das entrevistas a mim concedidas puderam ser utilizadas como guias de informação, que me orientaram na busca

de fontes documentais e/ou entrevistas publicadas veiculadas na mídia de forma a legitimar a informação originalmente fornecida pelos entrevistados.

Ainda como fonte oral, foram realizados levantamento e análise dos acervos de depoimentos de pesquisadores relacionados à malária no Acervo da Casa de Oswaldo Cruz, Departamento de Arquivo e Documentação. Foram também utilizadas as transcrições de depoimentos do projeto de pesquisa Plantas medicinais: história e memória da pesquisa e da política científica no Brasil, coordenado por Tânia Fernandes, entre 1995 e 1999, depositadas no acervo da Casa de Oswaldo Cruz. Esse projeto, que analisa a constituição da área de pesquisa científica e a subsequente aplicação industrial das plantas medicinais no cenário brasileiro, traz subsídios enriquecedores que dialogam com uma abordagem diferenciada que foi feita a partir de fontes orais comuns, isto é, os depoimentos dos pesquisadores na década de 1990. Além disso, esse mesmo acervo e análises produzidas por Fernandes mostraram-se importantes interlocutores quando articulados com as novas fontes apresentadas neste texto.

Numa reflexão a respeito das implicações de se trabalhar com fontes orais transcritas de entrevistas, estarei necessariamente abordando uma fonte construída a partir do resultado da relação entre entrevistador e entrevistado (Mattos, 1998:5). E mais, tais transcrições expressariam a memória do depoente naquele exato momento e contexto histórico vivido pelo entrevistado no ato da entrevista, provocada por questões colocadas pelo entrevistador. Tais considerações devem ser feitas de antemão, no acesso a fontes orais dessa natureza, de forma a melhor entender os contextos sob os quais essas foram construídas, uma vez que não utilizei outras fontes para complementar as informações dos depoentes a respeito do panorama brasileiro.

A busca de fontes documentais primárias foi realizada no acervo digital da Organização Mundial de Saúde (OMS), no arquivo intermediário Far-Manguinhos, no fundo Gilbert na Casa de Oswaldo Cruz (COC) - Departamento de Arquivo e Documentação; e no acervo pessoal de pesquisadores.

O acervo digital da Organização Mundial de Saúde (OMS) contém importantes fontes documentais que me permitiram entender o complexo cenário internacional no âmbito da saúde pública mundial, em especial no campo do combate à malária. Destaco o papel central desempenhado por esta instituição, como articulador nas ações de prevenção e

combate à malária, pode ser revelador, quando tais documentos são postos a dialogar com fontes de outras naturezas como depoimentos de pesquisadores e artigos científicos, entre outras.

Realizei o levantamento e a análise dos seguintes documentos: Relatórios da “Comissão de Malária” nos arquivos *on line* da OMS: 1947 a 1988; Resoluções das Assembléias Mundiais de Saúde assim como os relatórios da Comissão Executiva da OMS que tratam sobre a medicina tradicional (1969-2009); *Guidelines* da OMS para a pesquisa de plantas medicinais com conhecimento tradicional associado: 2000 a 2006; *Guidelines* da OMS para a malária (2010); Monografias de Seleção de Plantas Mediciniais da Organização Mundial de Saúde, Volumes 1 a 3; e artigos científicos publicados nos boletins da OMS, que considereirei como artigos originais ou de revisão, sendo referenciados pelos nomes dos autores.

As fontes documentais disponíveis no *site* da OMS (WHO, 2010), que dizem respeito à medicina tradicional, encontram-se organizadas numa página específica que contém as resoluções das Assembléias Mundiais de Saúde (1969-2009), assim como as resoluções do Conselho Executivo da OMS no mesmo período. Tais documentos encontram-se organizados de tal forma, através de uma pré-seleção da própria instituição, que pode ser entendida como um facilitador para a análise de como o *status* da medicina tradicional vai se transformando no tempo. Aspectos específicos dessa matéria ganham abordagens especiais, tais como as plantas medicinais e as questões de *validação*.⁵ Por outro lado, trabalhar com documentos previamente organizados numa pré-seleção pode ser, sob certos aspectos, limitante.

Os documentos que compõem o arquivo intermediário Far-Manguinhos são constituídos de memórias de reuniões, relatórios de pesquisa, trocas de mensagens por carta ou email entre pesquisadores, projetos de pesquisa, entre outros. Tais documentos são oriundos de diferentes setores de Far-Manguinhos, e são organizados por caixas segundo a tipologia arquivística do objeto. As caixas analisadas foram aquelas que atendiam ao critério das palavras chaves: *Artemisia annua*, artemisinina, antimaláricos e artesunato. Elas

⁵ O termo validação é utilizado na área de P & D de medicamentos a partir da medicina tradicional para legitimar drogas segundo os critérios da ciência moderna como segurança, eficácia e reprodutibilidade. Desta forma, uma planta medicinal utilizada tradicionalmente para uma determinada patologia ou sintoma, como febre, por exemplo, poderia ser recomendada pela OMS e utilizada na atenção primária à saúde como um recurso terapêutico válido.

foram previamente selecionadas pela arquivista do arquivo de Far-Manguinhos e por mim analisadas.

Analisei a documentação do Fundo Benjamin Gilbert (ainda não organizado), enviados pelo arquivo de Far-Manguinhos à COC no ano de 2010. Desse fundo constam cartas, relatórios de pesquisa, memórias de reuniões, recortes de jornal e artigos científicos, vindos do acervo pessoal do pesquisador, até o década de 1980.

O acervo pessoal dos cientistas Mary Ann Foglio, Pedro Melillo de Magalhães, Renato Cordeiro e André Gemal a mim doados, é composto por fotos, cartas, recortes de jornal, relatórios de pesquisa, memória de reunião, relatórios de viagem e memorial do pesquisador.

O período estudado tem como ponto de partida a década de 1960 finalizando no final de 2010. A década de 1960 é fundamental para compreender o processo de pesquisa científica no desenvolvimento de medicamentos antimaláricos nos contextos internacional e nacional, pois foi nesta década que surgiram os primeiros relatos sistematizados da resistência à cloroquina. Foi também neste período que o consenso da resistência à cloroquina, formado pela rede de pesquisadores de vários países, estimulou novos programas de P&D de síntese de novas drogas com atividades antimaláricos.

As décadas subsequentes, de 1970 e 1980, são expressivas na busca de alternativas à utilização da cloroquina, e pelo anúncio do isolamento da artemisinina a partir da planta *Artemisia annua* por pesquisadores chineses, adotada pela OMS como uma promissora alternativa à cloroquina. Por outro lado, desde as décadas de 1960 e 1970, por influência do movimento europeu e norte-americano da contracultura, houve um retorno às práticas médicas de saúde ligadas à natureza. Este movimento está inserido num contexto histórico em que havia uma orientação, por parte da química medicinal, quanto à utilização do princípio isolado de plantas assim como das moléculas sintetizadas como arsenal terapêutico de excelência e preleção. A partir das décadas de 1980 e 1990, novos produtos utilizando plantas medicinais como matérias-primas, foram apresentados ao público leigo e ao especializado. Abordagens de sensibilização do público médico e consumidor para estas medicações “naturais” explicitam a ideia da oposição entre as categorias “medicamentos sintéticos” e “medicamentos naturais”.

As décadas de 1990 e 2000 são marcadas pela chamada medicina pós-genômica, que possibilitou o desenvolvimento do conceito de sinergismo, deixando vulnerável o paradigma do princípio ativo, com reflexos na pesquisa; com publicações científicas investigando extratos totais de plantas e a busca de corroboração do conhecimento tradicional (Wagner, 1999; Williamson, 2001). Este momento histórico é marcado por controvérsias no mundo científico.

Neste período, observa-se uma busca, por parte de alguns grupos de cientistas, de outros modelos de desenvolvimento de medicamentos advindos do conhecimento tradicional, privilegiando o desenvolvimento de extratos de plantas, em detrimento da substância isolada (princípio ativo) da planta. Neste contexto, alguns grupos de pesquisa começaram a testar o chá de *Artemisia annua*, segundo a técnica de preparo tradicional, descrita na Farmacopéia Chinesa (Räth, 2004; Ereno, 2005).

Tomando como premissa a ideia de natureza como estruturante na sociedade do mundo ocidental (Duarte, 2004), a questão central da tese é qual concepção de natureza estava presente entre os cientistas das gerações subsequentes à década de 1960, e como esta se traduziu nas suas abordagens epistemológicas no desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais.

De forma a fundamentar as análises pertinentes a este processo na história da P&D de antimaláricos a partir da *A. annua*, apresento como primeiro capítulo da tese uma revisão histórica de como culturas diferentes apreendem os fenômenos naturais. Pode-se então perceber como tal conhecimento gerado é sistematizado segundo a cosmovisão histórico-cultural dos atores. Tanto no mundo ocidental como no mundo oriental, a discussão a respeito da natureza está presente nos discursos e concepções de mundo de indivíduos e grupos, sendo um componente importante na formatação de conceitos norteadores do conhecimento e comportamento humanos.

Para tentar circunscrever este complexo tema do desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais num prisma das ressignificações da natureza, em que são identificadas continuidades e rupturas na historiografia, torna-se necessário o diálogo com os autores que se debruçaram sobre este assunto. Na filosofia da ciência e da natureza no Ocidente busquei nas obras de Collinwood (1945) e Koyré (1991a,1991b) as discussões que refletem os períodos desde a antiguidade grega até o mundo moderno, enquanto que em

Gusdorf (1985) e Safranski (2010), a abordagem do pensamento romântico nos séculos XVIII e XIX.

Para discutir sobre o comportamento da sociedade frente ao tema da natureza a partir dos anos 1960, foram utilizadas as obras de Campbell (1997, 2005), Heelas (1996) e Von Dirke (1997), além de Franco e Drummond (2009a, 2009b) no caso da ecologia no Brasil.

Busquei a ideia de natureza na cosmologia oriental, que neste texto faz referência à cultura chinesa, dois contextos bem distintos: primeiro, para entender o status da natureza na contracultura nas décadas de 1960 e 1970, que de alguma forma está referenciado ao movimento chamado orientalismo (Safranski, 2010; Campbell, 2005); e segundo, para melhor fundamentar a discussão posterior neste texto a respeito do conhecimento tradicional chinês no âmbito da medicina e do medicamento. A este respeito utilizei principalmente os trabalhos de Sivin (1995), Needham (1956) e Summers (2008) como meus referenciais historiográficos.

O capítulo 2 apresenta uma sucinta retrospectiva histórica do desenvolvimento da química medicinal nos séculos XVIII e XIX. Mostra como os paradigmas desta disciplina influenciaram o desenvolvimento de drogas antimaláricas na direção da síntese de novas moléculas, distanciando-se da molécula natural – quinino⁶, até se chegar à cloroquina, a principal, mas não a única, substância utilizada na Campanha de Erradicação à Malária, proposta pela OMS entre os anos 1955 e 1969⁷. No entanto, demonstro que em 1961 a OMS reconheceu pela primeira vez a resistência de cepas de *Plasmodium* à cloroquina, o que estimulou programas de P&D de novas drogas sintéticas para o combate à malária. Analiso ainda neste capítulo o processo de pesquisa científica tanto nos contextos internacional, em especial nos Estados Unidos e na China, como no Brasil, no período relativo à produção de antimaláricos (1960 e 1980). Pontos de convergência e distanciamento são marcados pelas dinâmicas próprias a cada país e pelos interesses envolvidos nas relações internacionais, onde fica nítido o papel central da OMS.

No capítulo 3 assinalo a presença e os pontos de convergência dos diversos atores (ONGs, OMS, pesquisadores, formuladores de políticas de saúde pública, indústrias,

⁶ As categorias “molécula natural” e “molécula artificial” foram discutidas no capítulo 1.

⁷ Versão preliminar desse capítulo foi publicada como artigo na revista *História, Saúde – Manguinhos*.

exército norte-americano) nos Estados Unidos, China e Brasil, no que se refere a P&D de antimaláricos a partir do anúncio no mundo ocidental do isolamento dos princípios ativos da *Artemisia annua* por pesquisadores chineses em 1982. Analiso as relações desenvolvidas entre EUA-China e Brasil-China na forma de parcerias em cooperação científica internacional.

No capítulo 4 analiso as trajetórias da utilização da espécie *Artemisia annua* e desenvolvimento de antimaláricos a partir desta planta no Brasil. Nas duas primeiras trajetórias analisei os movimentos de aproximação e afastamento dos atores sociais envolvidos, e as tensões inerentes às relações multidisciplinares da pesquisa de medicamentos. Considerei como atores sociais não somente os pesquisadores, mas também as instituições nacionais e internacionais que atuaram na P&D de artemisinina e do artesunato-mefloquina, com destaque para o Centro de Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas Biológicas e Agrônômicas (CPQBA), Far-Manguinhos e a ONG Médicos Sem Fronteiras.

A proposta do uso do chá, ou a terceira trajetória da *A. annua* no Brasil é analisada no capítulo 5, onde também examino o papel atribuído às ONGs que apoiam tal iniciativa. Neste capítulo incorporei, além das entrevistas e acompanhamentos das publicações em periódicos científicos, registro etnográfico do debate entre pesquisadores em simpósio internacional, como estratégia para melhor compreensão da natureza das controvérsias surgidas pela proposição do uso do chá de *Artemisia annua*.

Capítulo 1 – Natureza e Ciência: uma revisão bibliográfica sobre a ideia de natureza

“Em toda série de credos e movimentos agrupados sob o mesmo nome, e em cada um deles separadamente, é necessário ir além da aparência superficial de unicidade e identidade, para quebrar a concha que mantém a massa unida, se quisermos ver as unidades reais, as ideias que operam efetivamente e que estão presentes em qualquer caso dado” (Lovejoy, 2005, p. 16).

Alguns autores como Lenoble (1990) e Strathern (1992), a partir de campos de trabalhos diversos, defendem o fato de que a ideia de natureza esteve desde sempre presente no mundo ocidental, permeando vários momentos históricos e intelectuais. Lenoble (1990) considera que a ideia de uma natureza “salvadora”, “sábua”, “original” é anterior a Rousseau, sendo observada na sociedade ocidental, tanto quanto em qualquer outra civilização, como uma espécie de “sintoma”. No entanto, Strathern (1992), ao tomar como objeto o tema do parentesco britânico, busca demonstrar a existência concomitante de “mudanças” e “continuidades” nos sentidos conferidos ao conceito de natureza, demonstrando como este pôde ser modificado por alterações impressas pela cultura sem, contudo, perder seu valor intrínseco.

Duarte, por sua vez, considera que “a categoria *natureza* é crucial para a ordenação dos horizontes modernos, sob diferentes roupagens e através de diferentes tradições de conhecimento” (Duarte et al., 2006).

a representação cientificista e iluminista de *natureza* foi retomada pelo Romantismo – sobretudo sob a forma do valor da *vida*, assumindo as características principais pelas quais passou a se apresentar e difundir como uma ‘crença’ estruturante do Ocidente (aquém de qualquer dogma ou preceito religioso) (Duarte et al., 2006:22).

A ideia de natureza como estruturante no pensamento ocidental, defendida por Duarte (2004), perpassa a análise dos diversos grupos científicos e sociais que aqui realizo. Os paradigmas adotados pelos grupos de pesquisa no desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais estão alicerçados na ideia de natureza, que é por onde eles se articulam e definem seus propósitos.

Pude observar em meu estudo de caso a presença de uma diversidade de sentidos da ideia de natureza, muitas vezes articulada de forma contraditória dentro do mesmo domínio de conhecimento, como se observa na história das ciências médicas e da química medicinal.

A mudança de hábitos de consumo no âmbito da sociedade é também um fator a ser considerado, uma vez que o diálogo entre produção/desenvolvimento científico e sociedade está presente em estudos de autores da sociologia da ciência, como por exemplo, Knorr-Cetina (1982), Latour (1983) e Shapin (2008), por exemplo.

Para melhor compreender a dinâmica da ideia de natureza no mundo ocidental, tomo como ponto de partida concepções gregas, que fundamentaram o conhecimento formal europeu durante séculos, e tiveram seu momento de inflexão com a inauguração da ciência moderna. O romantismo, movimento de reação à ciência moderna, será também abordado, para melhor iluminar as influências das concepções de natureza na formação do espírito científico farmacêutico, voltado para o desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas nos séculos XIX e XX. A partir dos anos 1960, o movimento da contracultura revisita os pressupostos românticos a respeito da natureza, participando de uma construção conceitual-filosófica setecentista, tanto nos ambientes acadêmicos quanto nas sociedades ocidentais. Soma-se a isto a presença do pensamento ecológico que marcou o quadro social-acadêmico no momento histórico tratado no presente trabalho (1960-2000), influenciando instituições como a OMS, e as políticas públicas no âmbito da saúde e de P&D de medicamentos.

A ideia de natureza no Ocidente

Para os gregos da Antiguidade clássica⁸ a natureza era permeada pela mente, e por isso era possível pensar numa ordem e regularidade atribuída às coisas da natureza. Aristóteles foi a principal fonte filosófica de que o mundo ocidental se serviu para estudar o mundo natural até pelo menos a Idade Média. Para este filósofo grego, o mundo era um conjunto ordenado e hierarquizado de “naturezas”, autônomo, estável, possuidor de existência própria e imanente (Koyré, 1991a). Além disso, trata-se de uma natureza animada, dotada de inteligência própria, onde animais e vegetais participavam do processo vital do mundo, não só fisicamente, mas também “intelectualmente”. A ideia de uma natureza provida de inteligência pressupunha a analogia entre o macrocosmo e microcosmo (Collinwood, 19453).

⁸ Observar que como “gregos”, estarei me referindo aos pensadores gregos da Antiguidade clássica.

O mundo natural aristotélico é móvel e temporal. Nele o devir dos seres independe de força externa pois a mudança é espontânea, intrínseca ao ser. No entanto, a natureza obedece também a um princípio de permanência: as mudanças se dão segundo a potência do ser, que é onde reside a verdade (Collinwood, 1945; Koyré, 1991a).

No aristotelismo, a apreensão das coisas da natureza passa necessariamente pelo domínio do sensível. O conhecimento humano principia pela sensação e pelo contato com o ser natural, ocorrendo a subsequente elaboração dessa experiência sensorial (Koyré, 1991a). Neste processo cognitivo, corpo e mente humanas, numa relação imanente, observam a natureza para poderem compreendê-la.

Outra vertente do pensamento grego, importante para o presente trabalho, é aquela associada a Platão, que guarda afinidades e divergências com o pensamento aristotélico. Enquanto a filosofia platônica está focada na noção de alma, a aristotélica dirige o foco na noção de natureza. O mundo platônico é um mundo ideal, abstrato, permeado de formas perfeitas, que não pode ser encontrado na fisicalidade, só na abstração. Para Platão, as formas são transcendentais, não podem ser percebidas, pois a percepção pela sensorialidade só permitiria conhecer o mundo físico, da matéria. O mundo verdadeiramente real, das formas perfeitas, é conhecido pela inteligência e revelado pela matemática (Collinwood, 1945; Koyré, 1991a). Segundo Collinwood (1945), a física-matemática moderna é tributária de Platão, ao passo que as ciências biológicas da filosofia de Aristóteles.

Contemporâneo de Platão, o médico grego Hipócrates (460-377 a.C.) deixou um legado, que influenciou por séculos a medicina ocidental. Compartilhando a crença da relação entre o microcosmos e o macrocosmos, a medicina hipocrática acreditava que os humanos são regidos pelas mesmas leis físicas do cosmos, e por isso, influências do meio externo poderiam causar desequilíbrios que levariam à manifestações de enfermidade. Para explicar os mecanismos de saúde e doença e orientar a terapêutica, Hipócrates sistematizou a “teoria dos humores”, que mostrava como os quatro humores do corpo humano (sangue, bile amarela, bile preta e fleuma) se relacionavam com os quatro elementos (ar, fogo, terra e água), com as quatro estações do ano, e com as quatro qualidades (quente, frio, seco e úmido). A desarmonia destas relações provocada por miasmas, deriva em manifestações de doenças, e estas por sua vez para serem reestabelecidas, haveria a necessidade de cuidados

médicos, que dariam “a helping hand to the ‘healing power of nature’ (*via medicatrix naturae*)” (Porter, 1999:59),

A doutrina hipocrática foi perpetuada na europa medieval e renascentista, e reinterpretada por Galeno (129dC – 216dC), que manteve a estrutura da teoria humoral. No entanto, divergia quanto a abordagem terapêutica, a respeito do reestabelecimento dos miasmas, que deveriam ser purificados pela prática das sangrias. (Porter, 1999; Jouanna, 2012:128).

Nos séculos XVI e XVII, a cosmovisão da natureza foi realinhada em sentido diferente daquele dado pelos gregos. Deixou-se de atribuir uma organicidade atribuída à natureza, que também foi destituída de inteligência própria. A visão aristotélica de que o mundo natural é um organismo animado foi englobada por outra: a da máquina. O que anima e ordena a natureza não é mais a sua inteligência intrínseca, mas outra, exterior ao sistema natural, a inteligência divina (Lovejoy, 2005).

Nomes como Francis Bacon (1561-1626), Galileo Galilei (1564-1642), René Descartes (1596-1650) e Johannes Kepler (1571-1630) introduziram novo olhar sobre o mundo natural, tendo em sua base uma forte oposição às premissas aristotélicas presentes nos estudos da natureza do período renascentista. Matemática, física e astronomia formam o tripé dos estudos da natureza, que alinham estes pensadores como precursores de conceitos que irão fundamentar a ciência moderna a partir do século XVII.

Foi ainda no século XVII que emergiu o dualismo de Descartes, observado na separação de corpo e mente e, na cosmologia, de natureza e Deus. Combinada à última cisão, está a ideia de uma natureza como máquina precisa, um relógio, animado por um ser externo a ela - “o divino relojoeiro”, Deus (Collinwood, 1945; Porter, 1999). A ideia mecanicista da natureza teria fortes implicações de caráter epistemológico para a ciência ocidental nos anos subsequentes. Além disso, a ideia de Descartes que será adotada na modernidade é de que a ciência é universal e matemática na sua forma (Colinwood, 1945:107).

Somado ao mecanicismo cartesiano, a cosmovisão de Bacon deu o tom utilitarista à natureza, refutando a abordagem aristotélica da utilização dos sentidos como método de apreensão dela (Porter, 1999). No pensamento baconiano a natureza deve ser subjugada e servil ao homem, e que para ser conhecida deve ser manejada e servir aos propósitos

humanos, os quais, por seu lado, teriam a obrigação moral de trazer ordem e uniformidade à terra (Porter, 1999).

Na Europa setecentista reverberava o pensamento utilitarista de Bacon a respeito da natureza, que segundo Porter (1988), foi a chave para o iluminismo. Porter (1988), para ilustrar o pensamento iluminista britânico no século XVIII, cita o discurso do dr. Samuel Johnson a respeito do amor que se deverá ter pela natureza a domesticar: “That was the best Garden [...] which produced most root and fruits; and that water was most to be prized which contained most fish [...] nature was good provided it was conquered and cultivated” (Porter, 1988:14). A crença na natureza como fruto da ação civilizatória do homem era uma ideia difundida na Europa do século XVIII – essa era a natureza desejável, isto é, a natureza controlada e organizada, segundo a estética e necessidades humanas (Kury, 1990; Porter, 1988; Thomas, 1988).

A natureza no mundo moderno

O modelo newtoniano inaugura uma nova cosmologia, em que o mundo natural é percebido como um organismo em que a lógica das partes explicam o todo (Kury, 1990). Este pensamento será seguido por outros pesquisadores para explicar a ordem da vida, e passará a ser seguido para a descrição dos sistemas naturais, o que se fará notar também nas ciências biológicas, o que pode ser observado na citação do anatomista e paleontólogo francês Georges Cuvier (1769-1832): “At the sight of a single bone, of a single piece of bone, I recognize and reconstruct the portion of the whole from which it would have been taken. The whole being to which this fragment belonged appears in my mind's eye” (Cuvier *apud* Bourdieu, 1969:44).

No entanto, com o desenvolvimento das teorias evolutivas de Cuvier, de Charles Darwin (1809-1882) e Alfred Wallace (1823-1913), haveria uma mudança revolucionária na visão da natureza. Esta passaria a ser entendida como mundo em constante mudança, sob o novo conceito da “evolução”, e não mais como complexo de organismos pertencentes a categorias fixas e hierárquicas (Pinna, 2008). No conceito moderno evolucionário da natureza, a mudança não seria mais percebida como cíclica, mas progressiva; a natureza não seria mais entendida como uma máquina, isto é, poderiam existir “máquinas” nela, mas em seu todo não poderia ser descrita como tal pois uma máquina é uma sistema acabado,

fechado, que se contrapõe à ideia de mudança. Observa-se também um enfraquecimento da conotação utilitária da natureza, pois as estruturas passariam a agregar significados em função do processo evolutivo dos organismos (Collinwood, 1945:12-17).

A partir da segunda metade do século XIX, por efeito das teorias e experiências de Louis Pasteur (1860-64), Robert Koch (1880s) entre outros cientistas pertencentes à tradição iluminista, inaugurou-se nova forma de apreensão do mundo natural-biológico, especialmente no campo da medicina – a chamada revolução bacteriana. Esta forma inovadora de se pensar a etiologia das doenças contrapunha-se às crenças que nortearam a medicina hipocrática até o século XIX⁹, segundo as quais as doenças estavam ligadas a agentes externos como variações climáticas, alimentos ou mesmo questões de ordem moral, como melancolia; manifestando-se em doenças pelo desequilíbrio dos humores no enfermo.

A teoria dos germes arrebatou com entusiasmo pesquisadores como Adolfo Lutz, e muitos outros, que passariam a buscar micróbios específicos como agentes etiológicos das doenças (Benchimol & Romero Sá, 2003; Benchimol, 2000). É interessante observar que nesse período histórico intensificou-se, por um lado, a busca pelo agente único causador de uma doença específica na medicina (Benchimol & Romero Sá, 2003), enquanto que por outro, no campo da química, buscava-se a substância que atuasse como princípio único e biologicamente ativo na cura da doença, capaz de neutralizar o agente patológico.

Os esforços para isolar, purificar, selecionar e nomear entidades específicas permeavam o campo científico nos séculos XIX e XX como estratégias de apreensão das coisas da natureza. O isolamento do princípio ativo das plantas medicinais traz consigo a combinação de duas ideias: primeiro, existe uma substância elementar, primordial do ser natural (a planta); segundo, esta substância possui a propriedade de ativar o movimento de cura biológica (a ação medicinal). Uma vez localizada e purificada (isolada) esta substância, o material restante do qual foi isolado torna-se desprovido de valor, sendo considerado “impureza”. Separando o puro do impuro, torna-se possível a afirmação do Uno, expresso na equação do princípio único curador que neutraliza o princípio etiológico único.

⁹ Do final do século XIX ao início do século XX a teoria miasmática ainda conviveu com a medicina bacteriana, em vários países, como nos mostra a historiografia (Porter, 1999; Benchimol, 2000; Edler, 2002).

Faço aqui a ressalva de que a interpretação dos termos “princípio” e “purificação” está referenciada na química moderna, sabendo-se que seu uso no contexto alquímico não corresponde aos termos científicos modernos, conforme expõe Kuhn quando explora a questão da interpretação e tradução no âmbito da incomensurabilidade (Kuhn, 2000:57-60). A química moderna nasceu sob o signo das ideias de separação, purificação e isolamento de substâncias. A busca do “puro”, já evocada na alquimia pode ser considerada como uma proto-ideia no sentido fleckiano¹⁰ (Fleck, 1979). Ela passa a ser mais elaborada na segunda metade do século XVIII com as experiências de Lavoisier a respeito de decomposição da matéria e a busca da substância [isolada] pura ou original¹¹ (Bensaude & Stengers, 1996).

A química, submetendo os diferentes corpos da natureza à experiência, tem como objetivo decompô-los. [...] caminha então para o seu objetivo e para a sua perfeição dividindo, subdividindo e resubdividindo (Lavoisier, t.I, pp.136-137 In Bensaude & Stengers, 1996:133).

Parece haver aí uma combinação das ideias do Um (perfeito), de Platão, e da propriedade-qualidade de um corpo (aristotélica), remetendo ao princípio que age e explica, isto é, a ação medicinal, que daria sentido à classificação de determinada planta como pertencente à categoria de plantas medicinais, capaz de curar sintomas e doenças específicas. Portanto, a ideia-paradigma “princípio ativo”, como outras ideias perpetuadas no corpo social, parece assim, ter atravessado gerações de químicos, fitoquímicos, a nortear e a moldar metodologias e objetivos na química dos produtos naturais e medicinais, nos séculos XIX e XX.

A relação de unicidade também repercute na farmacologia, com o estabelecimento do conceito droga-receptor, que utiliza a imagem “chave-fechadura” para explicar como a droga se liga a um receptor químico fisiológico para realizar a sua ação medicinal (Prüll et al., 2009). Tanto na química quanto na farmacologia, a ideia de unicidade era representada por modelos lineares binários, que relacionavam a estrutura com uma função determinada.

¹⁰ Este autor trabalhava com a hipótese de que fatos científicos estabelecidos estão conectados com o que ele denominou proto-ideias num período pré-científico.

¹¹ Segundo Kelin (2005) a química de Lavoisier garantiu uma nova abordagem da análise dos constituintes químicos presentes nas plantas, ao buscar os elementos químicos presentes, ao contrário dos antigos boticários e químicos, que analisavam os grupos químicos segundo suas propriedades físicas ou medicinais. Conferir em Klein, Ursula. Contexts and Limits of Lavoisier's Analytical Plant Chemistry: Plant Materials and their Classification. *AMBIX*, Vol. 52, No. 2, July 2005, 107–157.

No entanto, foi no desenvolvimento da síntese de produtos, que houve uma inflexão no pensamento químico em relação às coisas da natureza. Outra ideia passou a dominar a pesquisa no campo da química: a modificação e a construção de moléculas baseadas naquelas já existentes na natureza, sem, no entanto, romper com a linearidade do modelo estrutura-função. A química do século XIX voltou-se para a produção de novas moléculas, fortemente alicerçada no contexto da produção industrial: no caso alemão principalmente, “Havia uma verdadeira cooperação entre o mundo do saber e do mundo industrial” (Bensaude & Stengers, 1996:155). Os químicos do século XIX adotaram padrões que pudessem garantir a passagem da produção artesanal para a industrial. “A química cria seu objeto. Esta faculdade criadora, semelhante à da própria arte, distingue-a essencialmente das ciências naturais e históricas” (Berthelet, 1870:275 apud Bensaude & Stengers, 1996:205).

À síntese da uréia, em 1828, pelo químico alemão Wöhler, remonta o mito da síntese das moléculas artificiais. Segundo Bensaude & Stengers (1996), este fato iria enfraquecer o dogma metafísico estabelecido pelo vitalismo, e exaltaria o poder da química, ao possibilitar a construção de substâncias similares àquelas existentes não somente na natureza, mas pertencentes ao domínio da fisiologia humana (Bensaude & Stengers, 1996). A partir dos anos 1860, a síntese se tornou um programa sistemático de pesquisa e, como será visto posteriormente, será acompanhado de um valor científico intelectual nos meios acadêmicos ligados à química medicinal e industrial. Vale notar que, até o início do século XX, a distinção entre moléculas artificiais e naturais não parecia ser uma questão a ser pontuada (Bensaude & Stengers, 1996). A legitimização da molécula artificial era dada pela própria ideia de uma natureza passível de modificação e aprimoramento¹².

No entanto, tal percepção não era de todo consensual, pois o movimento romântico passaria a questionar esses valores, influenciado pela ideia de artificialidade do filósofo suíço Jean-Jacques Rousseau (1712-1778). Segundo Dent (1996), este autor entendia como artificial tudo aquilo que era produto do trabalho e artifício humano, mas com uma conotação crítica bem específica, significando algo fraudulento, suspeito ou ainda como

¹² Weeks (2007) afirma que no pensamento baconiano, por exemplo, não haveria distinção essencial entre objetos naturais e artificiais. Conferir em Weeks, 2007.

um desvio impróprio do que é natural, que por sua vez é o que seria legítimo e bom (Dent 1996:42).

A natureza romântica

O Romantismo pode ser definido como movimento cultural que exerceu forte influência entre os séculos XVIII e a primeira metade do século XX, esvanecendo-se após a II Guerra Mundial (Safranski, 2010). Este movimento surge em resistência aos ideais iluministas, tendo sido expressivo entre alguns segmentos intelectuais britânicos, franceses e particularmente alemães (Duarte, 2004). As tensões entre as cosmovisões iluministas e românticas partilham o mesmo período histórico, num movimento dialógico nos termos de Bakhtin, mas também de englobamento¹³ como demonstrado por Duarte (2004), já que o romantismo surge em reação ao iluminismo, mas imerso neste universo da modernidade, tornando-se dependente desta relação dialógica entre iluminismo e romantismo. Nesse sentido, as oposições que forem expostas aqui entre iluminismo e romantismo devem ser lidas não como oposições simétricas, mas como oposições hierárquicas, seguindo as categorias trabalhadas por Duarte (2004).

Característica fundamental da cosmovisão romântica é a percepção de uma natureza valorizada, mas só revelável através da reconciliação do sujeito e do objeto na comunhão com o absoluto (Gusdorf, 1985). Além disso, havia a ideia totalizante, na qual o “todo” se impõe às partes, além da ideia do singular, individual e particular em oposição ao ideal universalista e igualitário do iluminismo (Duarte, 2004; Gusdorf, 1985; Campbell, 2005; Lenoble, 1990; Safranski, 2010). Somam-se a isto as crenças do Romantismo nas particularidades, a ênfase na existência de um *Self* criativo único, na espontaneidade e no “não convencional”.

Reagindo ao iluminismo desde fins do século XVIII, a cosmovisão romântica espraia-se ao campo da ciência fundando a *Naturphilosophie*. Esta expressão científica do romantismo alemão idealizada pelo filósofo Friedrich Wilhelm Joseph Schelling (1775 – 1854) teve a adesão de médicos, físicos, químicos, biólogos, poetas e artistas de vários países, dando origem a um movimento único de saber (Safranski, 2010).

¹³ Duarte se utiliza da expressão “englobamento” baseando-se ideia de Dumont do “englobamento do contrário”, para explicar a relação hierárquica e contrária do romantismo e iluminismo (Duarte, 1988:40-41).

Autores expressivos da *Naturphilosophie*, como Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832) e Johann Wilhelm Ritter (1776-1810), apresentam suas investigações sobre a natureza, mostrando os fundamentos holísticos da arte e ciência. No romance intitulado “Afinidades Eletivas” publicado em 1809, Goethe (1992) buscou expor uma visão particular do magnetismo e da química, uma manifestação biológica/social envolvendo atração, repulsão e combinação de elementos para formar um terceiro corpo (Benjamin, 2009). No ensaio de 1810 “A doutrina das cores”, Goethe dialoga criticamente com a física newtoniana (Goethe, 1993; Duarte, 2004; Benjamin, 2009). Afirma o autor que a cor é formada na relação que se estabelece entre olho e luz (Kestler, 2003), ou seja, quando experienciada aos olhos do observador pelo estímulo de elemento externo. Sustenta Goethe que somente com o encontro dos dois - observador e objeto observado -, seria possível identificar as cores, opondo à unilateralidade da análise newtoniana a concepção romântica de uma natureza totalizante (Goethe, 1993). Pode-se dizer que na ciência romântica a experiência subjetiva, sensorial, individual é parte integrante do processo de conhecimento do mundo natural.

Por sua vez Ritter, químico, físico e poeta, publicou textos e estudos sobre como esta força física atua no magnetismo, na biologia e na química (Osterd, 1804; Martins, 2007; Holland, 2010). Influenciado pela filosofia de Schelling assim como pela observação goethianista da natureza, Ritter considera a obra publicada por Goethe em 1799, “Metamorfose das Plantas” (Goethe, 1986), um modelo da relação orgânica entre homem e natureza (Holland, 2010). Seus trabalhos sobre magnetismo e química fundamentaram o desenvolvimento da bateria elétrica, da descoberta da eletricidade animal e dos raios ultravioleta (Gusdorf, 1985; Martins, 2007; Holland, 2010). A ciência romântica, ou *Naturphilosophie*, influenciou a evolução de todas as ciências ao longo do século XIX (Duarte, 2004; Gusdorf, 1985).

Para o pensamento romântico, a aceitação do mundo como ele é combina-se com o ideal de transformá-lo em perfeita realidade, no mundo que deveria ser, idealmente (Campbell, 2005, p.183-186). Subjacente a esta ideia, conforme nos mostra Kury (1990), estava o duplo movimento do pensamento de Rousseau, que valorizava o mundo natural ao

mesmo tempo em que buscava a “perfectibilidade”¹⁴, isto é, “a faculdade de aperfeiçoamento pessoal” (Dent, 1992:180), que envolvia a maneira como o ser humano se relacionava com a natureza.

A *Naturphilosophie* influenciou a química orgânica na Alemanha, entusiasmando jovens que viam nesta disciplina a chave para o entendimento da natureza. A química de produtos naturais, por exemplo, é em parte tributária desta abordagem filosófica (Hufbauer, 1982; Löw, 1980). Alguns historiadores alegam que uma revisão da história da química poderia oferecer visão menos positivista de seu desenvolvimento, considerando a influência do pensamento romântico nas ciências dos séculos XVIII e XIX (Hufbauer, 1982; Löw, 1980, Holland, 2010, Deeney, 1983). Mesmo com a resistência ideológica dos químicos românticos às teorias iluministas de Lavoisier, estas tornaram-se hegemônicas, alterando a orientação epistemológica da química alemã, a qual, por outro lado, não abandonaria a influência romântica (Hufbauer, 1982).

Parece-me que a impressão causada pelo duplo movimento rousseuniano, da valorização da natureza enquanto busca da perfectibilidade, continua a ecoar entre as gerações seguintes de pesquisadores que investigam a química das plantas medicinais, como irei mostrar em minha narrativa.

Outra ideia associada ao movimento romântico é a busca do original, da forma original, associada à valorização da cultura de *folk* e ao sentimento de que o indivíduo não pode ser dissociado da natureza – unidade, verdade, identidade e território. Nas artes, por exemplo, partiu-se para a investigação de lendas, músicas e costumes tradicionais germânicos, como a literatura dos irmãos Grimm, ou a música de Wagner “O anel de Nibelumbos” (Safranski, 2010).

A ideia do “Uno” primordial, tão clara ao pensamento romântico alemão, manifestou-se nas artes, no romance e nas ciências. Goethe buscava a planta original (*Urpflanze*), no seu estudo sobre a metamorfose das plantas (Duarte, 2004; Gusdorf, 1985), enquanto Ritter buscava a *Urpolarität*, isto é, princípio universal da vida que perpassava a natureza fluindo do cristal para o homem, baseado na ideia de Schelling (Wetzels, 1971).

¹⁴ O pensamento rousseuniano causou forte impressão nos viajantes naturalistas do século XVIII, influenciando as suas descrições e investigações científicas a respeito da natureza do novo mundo (Kury, 1990).

O objetivo da epistemologia romântica é alcançar o *Urphaenomen*, isto é, a unidade primordial dos fenômenos naturais (Gusdorf, 1985), partindo da premissa de que este princípio é onipresente, de modo que a distinção entre orgânico e inorgânico; entre humanos e o restante da criação é meramente de grau¹⁵ (Wetzels, 1971).

A busca do original ligado à natureza reflete-se no fascínio dos europeus românticos pelo Oriente. Há um interesse pela cultura, pelos mitos e pela sabedoria oriental, em especial da Índia, China e Egito antigos. Alguns românticos partem para países do Oriente e escrevem obras sobre tais experiências, encantados com a sabedoria ancestral destes povos. Friedrich Schlegel, por exemplo, aprende sânscrito e publica extensa obra sobre mitos, língua e sabedoria da Índia. “No Oriente temos de buscar o romântico mais elevado”, declara Schlegel (Safranski, 2010:146). Para alguns intelectuais europeus, o paisagismo chinês, por exemplo, refletia uma natureza respeitada em suas linhas assimétricas, sua diversidade, seus padrões livres selvagens, em contraste com o jardim europeu, que deturpava a natureza em sua expressão original. (Lovejoy, 1955).

A moda do orientalismo, em especial da China, na Europa do século XVIII, prolonga-se no século XIX, associada a um ideal das formas puras, naturais, livres de artificialidades (Lovejoy, 1955), uma filosofia, enfim, que buscava conciliar o mundo natural, e a dinâmica civilizatória. Segundo Said (1978:13/14), o Oriente ajudou a definir o Ocidente, e parte da civilização e da cultura material européia¹⁶.

As noções de singularidade, unidade, e totalidade apareciam nos discursos científico-políticos, como programa de afirmação de identidades nacionais, como nos casos alemão e brasileiro (Kury, 1990; 1998; Schama, 1995; Hufbauer, 1982). No caso alemão, a recém-formada comunidade de químicos do final do século XVIII, por exemplo, estava imbuída de forte sentimento nacionalista, o que dificultava a aceitação das teorias de Lavoisier. Valorizava-se uma ciência química, que refletisse a intelectualidade científica na Europa germânica, buscando um sentimento de “Nação” (Hufbauer, 1982). Já no Brasil - consideram Kury (1998) e Duarte (2005) - os viajantes naturalistas estrangeiros como Carl

¹⁵ Os românticos utilizavam o prefixo *Ur* para nomear a unidade original. Já a categoria *Geist* também é utilizada para expressar o “espírito” de um determinado tempo histórico/cultural, sempre ligada à conotação da identidade de um povo.

¹⁶ Para maior aprofundamento, conferir Barroso, Maria Macedo. A construção da pessoa “oriental” no ocidente: um estudo de caso sobre o Siddha Yoga. Dissertação de mestrado PPGAS/UFRJ. Cap.1, 1999.

F.P.von Martius (1794-1868), Alexander von Humboldt (1769-1859) e Augustin de Saint-Hilaire (1779-1853), impregnados pelo olhar romântico vêem sob esta ótica a natureza da América tropical, e assim ajudaram a desenhar um projeto científico-cultural específico de elaboração da identidade da nação brasileira.

Se a física e a matemática foram as musas da ciência moderna, a *Naturphilosophie* teve como principal área de interesse a biologia. Ernest Haeckel, biólogo alemão romântico, cunhou o termo ecologia na primeira metade do século XIX, definindo-o como o estudo das relações entre organismos e ambiente (Duarte, 2005; Gusdorf, 1985).

Inspirados pelos valores dos romantismos alemão e britânico, os escritores norte-americanos Ralph Waldo Emerson (1803-1882) e Henry David Thoreau (1817-1862) influenciaram o pensamento a respeito da natureza no Estados Unidos do século XIX, formulando uma ética romântica transcendentalista. Para Emerson, a natureza era como “um templo onde se podia estar em comunhão com Deus”. Thoreau argumentava por sua vez que a civilização vinha degradando e enfraquecendo o espírito humano. Como Rousseau, afirmava Thoreau que o caráter humano poderia ser revigorado e purificado pelo contato com a natureza na sua forma primordial (Van Dyke, 2003:7-8).

O cronista e conservacionista escocês-americano John Muir (1838-1914), compartilhando as crença de Emerson e Thoreau, ajudou a informar os grupos ambientalistas que emergiriam nos Estados Unidos. Sua campanha pela preservação das montanhas de Sierra Nevada na Califórnia ganhou dimensões nacionais, ampliando o projeto de “conservação da natureza” (Van Dyke, 2003:8-9). As relações entre o movimento ecológico de cunho “romântico” e a academia iriam se tornar mais estreitas a partir do trabalho desenvolvido pelo engenheiro agrícola norte-americano (de ascendência alemã) Aldo Leopold (1887-1948), que conjugou os valores éticos “românticos” de Emerson, Thoreau e Muir, com os objetivos da ciência aplicada, mais explicitamente, no manejo de recursos (Van Dyke, 2003:12).

Nos anos 1960, com o incremento da poluição industrial, a utilização de pesticidas em larga escala associada ao avanço das áreas cultiváveis, no período que ficou conhecido como revolução verde, o olhar crítico recrudescer entre biólogos e agrônomos sobre o uso/manejo utilitário do meio ambiente (Van Dyke, 2003; Lutzemberg, 1994; Hazell, 2002).

Disciplines are not logical constructs; they are social crystallizations which occur when a group of people agree that association and discourse serve their interests. Conservation biology began when a critical mass of people agree that they were conservation biologists (Soulé, 1986:3 *apud* Van Dyke, 2003:15).

Nesse contexto, o pensamento ecológico organizou-se como disciplina acadêmica - Biologia da Conservação - e em forma de organizações não governamentais ou movimentos sociais ligados à ecologia. Estas organizações instauraram debate social que ajudou a reconfigurar a ideia de natureza, disseminando no âmbito da sociedade conceitos a respeito de conservação e natureza, que influenciaram políticas públicas e pesquisas científicas, como na química de produtos naturais. Segundo Von Dirke (1997), o movimento ecológico influenciou o modelo evolutivo social, instalando parceria entre os seres humanos e a natureza. A natureza não seria mais percebida como algo a serviço da humanidade, tal como previsto na concepção de mundo da ciência moderna baconiana. O ser humano deveria se integrar aos ciclos pré-determinados da natureza. Esse movimento que vem se disseminando no mundo ocidental desde os anos 1950, muito se assemelha aos ideais românticos do século XVIII/XIX, ou mesmo presentes na cosmovisão da antiguidade chinesa, como será discutido posteriormente neste capítulo.

A Natureza no mundo contemporâneo: a *New Age* e o pensamento ecológico ocidental

Partia-se mais uma vez para o Oriente. Os opostos tradicionais entram novamente na ordem do dia: comunidade contra sociedade, o espiritual contra o domínio do dinheiro, espontaneidade contra convenção, natureza contra artificialidade (Safranski, 2010:352).

Para Safranski, nos anos 1970 houve uma “recaída romântica”, mas com características diferentes, apesar de se observar neste novo movimento as tradições de rejeição à sociedade industrial (Safranski, 2010:352). Isto pode ser verificado, por exemplo, nos vigorosos movimentos ecológicos que emergiram na sociedade moderna e que serão discutidos neste capítulo.

Neste movimento que ficou conhecido como contracultura, que Duarte (2004) e Safranski (2010) qualificam de neo-romântico, as ideias de ligação espiritual entre ser

humano e natureza, de holismo e ecologia, entre outras, foram popularizadas e tornadas ambíguas por agregarem valores da modernidade (Campbell, 2005:1-6)¹⁷.

Também podemos entender este movimento sob a perspectiva de Campbell (1997:5) que identifica no Ocidente, desde o século XVIII, a ocorrência de um processo de “orientalização”¹⁸ caracterizado pelo deslocamento da teodicéia tradicional por outra, essencialmente oriental¹⁹. Para Campbell (1997), nos anos 1960s emergiram valores associados ao romantismo como a reação ao *establishment*, identificado à sociedade moderna, fruto do iluminismo e do capitalismo. Desta forma, o processo de orientalização da cultura ocidental, no contexto de contracultura das décadas 1960 e 1970, estaria vinculado a uma “ética romântica”, cujos contornos já eram nítidos à época da revolução industrial, influenciando, a sociedade em diversos aspectos, inclusive nos hábitos de consumo (Campbell, 2005).

A filosofia da libertação de Herbert Marcuse, deu o mote à contracultura, oferecendo nova leitura da natureza humana e redefinindo as relações dos humanos com o seu meio ambiente. Marcuse recusava tudo aquilo que oprimisse na sociedade, inclusive a racionalidade da ciência moderna e a tecnologia. A liberdade humana somente poderia ser alcançada no reencontro com a natureza. Ciência e tecnologia deveriam ser utilizadas para este fim, o de libertar os humanos para que pudessem priorizar tudo o que é importante, a saber, paz, criatividade e realização (Schlottmann, 2002; Alford, 1985). Em entrevistas publicadas originalmente na revista semanal alemã *Der Spiegel* em 1967 e 1969, Marcuse (2008) exemplificava como a filosofia da liberdade deveria ser aplicada:

Nós temos aqui e agora algo historicamente novo, desde que o desenvolvimento técnico e científico da produtividade alcançou um novo nível, no qual este novo homem não é mais uma coisa da especulação mais ou menos arbitrária, porém - quase diria - pode ser deduzida do estado das forças produtivas. Por exemplo: mesmo a economia conservadora concorda que se a técnica fosse desenvolvida realmente até a fronteira da racionalidade hoje possível, então seria possível o que Marx chamou de abolição do trabalho. [...] logo um novo tipo humano que tem

¹⁷ A este respeito, conferir os trabalhos de Sayd (1999), Martins (1999) e Nogueira & Camargo Jr (2007).

¹⁸ Orientalização é um termo utilizado por Campbell no sentido de uma incorporação de paradigmas próprios das culturas ocidentais, como alguns sistemas religiosos como o hinduísmo e budismo, práticas alimentares e de atividade física e de saúde que, no entanto, não afetaram significativamente a essência (natureza básica – Campbell) do sistema cultural Ocidental (Campbell, 1997).

¹⁹ Campbell utiliza a noção de teodicéia nos termos de Weber, como a explicação dos caminhos de Deus para o homem, e especialmente a solução do “problema do mal” (Campbell, 1997:5).

a boa consciência para a felicidade, que não precisa ganhar a vida, mas que pode verdadeiramente gozar a vida. Isso não é algo que nós imaginamos. Isso é algo que hoje nós podemos ver pela primeira vez como possibilidades técnicas. Graças às máquinas. Mas – agora vem o decisivo – máquinas, que são construídas e controladas por homens, que querem recriar o mundo num mundo pacificado e – no sentido estritamente científico – experimentá-lo com as máquinas para descobrir quais possibilidades as coisas e as pessoas possuem para instituir tal sociedade pacificada. São hoje as possibilidades técnico-científicas (Marcuse, 2008: 100,101).

Num movimento paradoxal, com a ajuda da ciência e tecnologia, cresceu vertiginosamente nas décadas de 1960 e 1970 o desenvolvimento de substâncias sintéticas. Num período em que a contracultura ambicionava o retorno a um mundo mais “natural”, algumas moléculas sintéticas tornaram-se ícones da geração ligada a este movimento: a pílula anticoncepcional e o LSD – ambas socialmente expressivas como libertadora das mulheres e da mente criativa, respectivamente.

Em palestra proferida em 1979, Marcuse fala de duas naturezas a valorizar: a natureza humana (interna) e a natureza externa ao humano. A crítica de Marcuse à sociedade moderna, inicia sobre o impulso destrutivo voltado para as coisas da natureza, fruto da repressão imposta pela sociedade. A libertação individual da força de Eros poderia pacificar o ímpeto de destruição dos humanos, reestruturando ambas as naturezas – interna e externa (Marcuse, 1992). Assim via Marcuse,

The ecology movement reveals today itself in the last analysis as a political and psychological movement of liberation. It is political because it confronts the concerted power of big capital, whose vital interests the movement threatens. It is psychological because (and this is a most important point) the pacification of external nature, the protection of the life-environment, will also pacify nature within men and women. A successful environmentalism will within individuals, subordinate destructive energy to erotic energy (Marcuse, 1992: 36).

A consciência ecológica que surge neste período, nesse contexto histórico-social específico, o da guerra do Vietnã, da corrida armamentista, dos traumas dos efeitos devastadores das bombas nucleares de Hiroshima e Nagasaki, e ainda das mazelas do

antisemitismo nazista, iria influenciar posteriormente políticas públicas e o campo científico, como veremos adiante ao longo do texto.

Em alguns aspectos, elementos da contracultura foram absorvidos por outro movimento historicamente contíguo a este: o movimento conhecido como *New Age*. Sua crença crucial é a auto-espiritualidade, o questionamento à autoridade, a busca do saudável e natural, expondo raízes que se confundem com os da contra-cultura ou mesmo do romantismo do século XVIII (Heelas, 1996).

Menos radical em suas proposições e não se contrapondo ao mundo capitalista, o movimento *New Age*, - ou “alternativo” -, aparece como fenômeno cultural, com marcas mais acentuadas a partir do declínio do movimento da contracultura e que se estende até o momento atual. Heelas (1996) e Von Dirke (1997) consideram que o estudo deste movimento pode ser uma chave para o entendimento da sociedade contemporânea, de suas crenças e hábitos de consumo.

O *New Age* apropria-se de conceitos caros à contracultura como a percepção da natureza e das tradições ancestrais como valores de verdade e autenticidade (Heelas, 1996; Von Dirke, 1997). No entanto, tem como característica principal a “destradiconalização”. Este termo, utilizado por Heelas, designa a aversão do movimento *New Age* às tradições, dogmas, doutrinas e moralidades, marcando uma diferença em relação a busca do original, do puro, da natureza e sabedorias ancestrais, características da contracultura e do romantismo (Heelas, 1996). A destradiconalização permite que o sujeito esteja em contato com o que parece ser essencial ou a ideia de uma natureza original das coisas, de um conhecimento ancestral, mas sem ter de se comprometer necessariamente com os ritos, fundamentos e regras que regem estas tradições. Por isso mesmo, a destradiconalização seria o facilitador da difusão dos valores do *New Age* a maior número de pessoas, em culturas diversas (Heelas, 1996).

Não há como negar o impacto social do movimento da contracultura na sociedade ocidental, no entanto, o movimento *New Age*, adentra fronteiras culturais mais amplas, e torna-se ativo em cenários distintos da Europa e Estados Unidos, como também no Brasil, Índia, Filipinas, Rússia, e parte da África (Heelas, 1996). Além disso, o movimento *New Age*, como descrito por Heelas (1996), está melhor caracterizado nas décadas posteriores a 1970, sendo bem expressivo nos dias atuais. Sob o signo do *New Age* o indivíduo não é um

outsider como um *hippie* ou um ativista da contracultura. Ele estabelece um diálogo legítimo com o *mainstream*, participando de negócios lucrativos, e bem incorporados pela sociedade ocidental.

O estilo de vida do movimento *New Age*, ou alternativo, chama para si a responsabilidade pela proteção da natureza e, nutridos pelo pensamento ecológico estabelece um estilo de vida “verde”, orientado por ações que refletem uma visão holística do ser humano em conjunção com a natureza. Nesse contexto, amplia-se um mercado de consumo de produtos “naturais” como alimentos não industrializados, orgânicos e, na medicina, observa-se a valorização das plantas medicinais, que combina a ideia de natureza e ancestralidade.

O pensamento ecológico foi incorporado às sociedades ocidentais, implicando no surgimento nas décadas de 1970 a 2000 de diversos movimentos sociais de caráter ambientalista. No entanto, como esclarece Naess (1973), a ideia de ecologia incorporada pela sociedade não é aquela definida pela ciência, e sim uma “filosofia” que circula em vários fóruns de debates fundamentais da sociedade, inclusive o político.

A disciplina *Conservation Biology* (biologia da conservação) foi concebida em 1978, nos Estados Unidos, concomitante à fundação da sociedade científica que leva o mesmo nome durante o *First International Conference on Conservation Biology*, tendo no biólogo californiano Michael Soulé seu mentor filosófico. (Van Dyke, 2003:3). A nova disciplina foi pensada sob a perspectiva de uma iminente “crise” mundial, crença esta fortalecida pelos trabalhos publicados pelo biólogo americano Paul Ehrlich, a quem Soulé tem sua filiação intelectual.

Entre as ideias principais que norteiam a disciplina, destaca-se: todos os seres vivos têm valor intrínseco; o ambiente físico dos organismos vivos no ecossistema natural produz serviços vitais e bens essenciais para a continuação das civilizações humanas, onde as espécies assim como os ecossistemas são vitais para a manutenção de sua função e estrutura; o ambiente físico e suas criaturas agregam valor, conhecimento e significado à experiência do ser humano, inclusive seus valores e virtudes mais elevados (Van Dyke, 2003:5).

O termo “verde” expressa bem este fenômeno social das últimas décadas. Dá nome a um movimento na Alemanha, no final da década de 1970 e início de 1980, que resultaria

na criação de partido político chamado “Partido Verde”. Seus primeiros representantes chegaram ao Parlamento a partir de 1983, levando como bandeira a proteção do meio ambiente, com implicações nas políticas públicas. Tal partido era fundamentado em quatro princípios básicos: ecologia, responsabilidade social, democracia e a não-violência (Von Dirke, 1997).

O ecólogo brasileiro José A. Lutzemberger (1994) em artigo intitulado *NGOs as a driving force* (ONGs como força motriz), alertou para a importância do papel desempenhado pelas ONGs na construção de consciência ecológica, com maior liberdade e agilidade para implementar programas ecológicos do que agências governamentais. O autor considerava o partido Verde alemão uma exceção a seu argumento.

Entre as várias organizações de cunho ecológico surgidas no mundo ocidental no século XX, é importante destacar as que tiveram grande impacto ideológico-cultural nos Estados Unidos, Europa e Brasil, sobretudo no que concerne à discussão de como a ideia de natureza presente no corpo social ganhou espaço nas políticas de pesquisa e no campo da saúde pública e da produção de medicamentos. Darei, portanto, destaque a International Union for Conservation of Nature (IUCN), World Wildlife Fund (WWF), Greenpeace, Fundação Brasileira para a Conservação da Natureza (FBCN), Associação Gaúcha de Proteção ao Ambiente Natural (AGAPAN/Gaia) e SOS Mata Atlântica.

A IUCN foi fundada em 1948, durante sua conferência em Fontainebleau, na França. Pode ser considerada a organização ecológica internacional mais antiga no mundo ocidental. Originalmente chamada de *International Union for the Protection of Nature* (IUPN), tem fortes relações com a UNESCO. Ator fundamental na difusão da ideia de conservação da natureza, a IUCN está diretamente envolvida tanto com as ações com este objetivo como com a produção e a circulação de conceitos, que definem, a ideia de conservação, sendo por isso considerada por Mc Donald (2003) como ator ideológico. A partir de 1963, a IUCN passou a elaborar e divulgar a lista de espécies ameaçadas e em risco de extinção no mundo, a chamada *Red List*, definindo as categorias assim como os critérios de inclusão e exclusão das espécies (McDonald, 2003). Tais relatórios e listas são utilizados na formulação de políticas públicas de conservação e manejo da natureza em dimensões mundiais. Mais recentemente, o conceito de desenvolvimento sustentável foi desenvolvido e difundido pela mesma entidade, propiciando uma conciliação entre as ideias

de proteção da natureza e a produção de ativos – o chamado *green business* (McDonald, 2003).

Ao que parece, além das questões ideológicas ligadas à concepção romântica da natureza, inspiraram a fundação e as instituições de conservação da natureza, o uso cada vez mais indiscriminado de agrotóxico na agricultura, o crescimento da atividade industrial poluente, e o impacto destruidor da bomba atômica (IUCN, 1948). A IUCN, por exemplo, foi criada três anos após os Estados Unidos detonarem as primeiras bombas nucleares em situação de guerra, em Hiroshima e depois na cidade de Nagasaki no Japão (IUCN, 1948). Na passagem dos anos 1950 para os 1960, ganhou força um discurso de caráter alarmista a respeito de catástrofes iminentes que pendiam sobre a humanidade e o mundo (Safranski, 2010).

Debates a esse respeito resvalaram para o movimento estudantil. Havia uma simultaneidade de acontecimentos entre estudantes da Europa, especialmente em Berlin, Paris, e Berkley, nos Estados Unidos que foram às ruas protestar contra o sistema capitalista e burgueses, sua postura autoritária e a guerra no Vietnã. A variante brasileira dos movimentos estudantis nas décadas de 1960 e 1970 trazia concomitantemente aspectos caros à contracultura e a resistência à ditadura militar, expressos no movimento tropicalista e de militância de esquerda²⁰.

A ONG *World Wild Foundation* (WWF) foi fundada em 1961 por pequeno grupo de biólogos e leigos conservacionistas da França, Alemanha, Suíça, Bélgica, Suécia, UK, Polónia, Estados Unidos, África do Sul e Sudão (WWF, 2011). Foi escrito e assinado um manifesto intitulado “We must save the world’s wild life”, ou mais sinteticamente, o “Morges Manifesto”²¹.

O primeiro parágrafo já deixa claro o estatuto concedido pela instituição a natureza e à civilização, em muito lembrando os textos românticos do século XVIII:

²⁰ Os jovens brasileiros, diferentemente dos norte-americanos e europeus, tiveram que lidar com a restrição à liberdade de expressão e abusos do poder capitalista em seu próprio território, especialmente com a decretação do Ato Institucional nº5 (AI-5), em dezembro de 1968. O ativismo político passou para clandestinidade e, na universidades professores e estudantes militantes foram perseguidos e exilados. O movimento tropicalista buscava o novo pela afirmação da identidade brasileira nas artes, como, por exemplo, na música com Caetano Veloso, Gilberto Gil, Tom Zé, entre outros, e no paisagismo de Burle Marx (Barbosa, 1983).

²¹ Morges é o nome de um cantão localizado na Suíça, onde foi elaborado o documento.

All over the world today vast numbers of fine and harmless wild creatures are losing their lives, or their homes, in an orgy of thoughtless and needless destruction. In the name of advancing civilization they are being shot or trapped out of existence on land taken to be exploited, or downed by new dams, poisoned by toxic chemicals, killed by poachers for game, or butchered in the course of political upheavals. In these senseless orgies the nineteen-sixties promise to beat all past records for wiping out the world's wild life. Doubtless feelings of guilt and shame will follow, and will haunt our children, deprived of nature's rich inheritance by ignorance, greed and folly. (WWF, 1961)

Entre outras observações, fica patente a omissão imposta à vida vegetal, e o meio ambiente é percebido como “casa” da vida selvagem, isto é, dos animais selvagens, revelando uma abordagem hierárquica do mundo natural, ou seja, o fundamento no pensamento aristotélico de categorização da natureza (Lovejoy, 2005). É interessante notar a presença de zoólogos no grupo fundador enquanto os botânicos estavam ausentes. O tom crítico superlativo, antagônico mesmo ao processo civilizatório, configura um posicionamento que poderíamos chamar de neo-romântico do grupo fundador.

O *Greenpeace* é o terceiro grupo internacional conservacionista considerado importante no presente texto, pelo impacto que teve e ainda tem sobre a mídia internacional e a brasileira desde sua fundação em 1970. Foi originalmente formado por um grupo de ecologistas canadenses preocupados com os testes de bombas nucleares na Ilha Amchitka no arquipélago Aleutas, Alasca (Greenpeace, 2011). O ativismo do Greenpeace foi marcado por ações radicais, midiáticas e independentes a princípio, muito diferentes das outras instituições mencionadas (IUCN e WWF). Com fracas ligações institucionais com governos e instituições de pesquisadores, o *Greenpeace* caracterizou-se desde o início por forte independência ideológica e prática.

Na Alemanha Ocidental, o movimento ecológico ampliou o nível de consciência da população, revertendo a preservação da natureza como uma das prioridades sociais. O movimento tomou a forma de partido político nos anos 1980 – Partido Verde –, forçando os partidos tradicionais a tornar suas políticas ambientalistas mais amistosas em relação à natureza (Von Dirke, 1997). Do contexto histórico-social de formação do Partido Verde fazem parte a crise do petróleo, o medo de uma catástrofe nuclear baseado na memória de Hiroshima e Nagashaki, o ambiente da Guerra Fria e uma consciência global articulada à ideia de responsabilidade social – que incluía ajuda a países em desenvolvimento (Von

Dirke, 1997). Subjacente a este e outros movimentos ambientalistas, estavam as filosofias de Marcuse, Max Horkheimer (1895-1973) e Theodor Adorno (1903-1969), que correlacionavam as estruturas de dominação da natureza e das classes sociais na sociedade capitalista moderna. “The more humankind gained control over nature [...], the more humankind became alienated from it” (Von Dirke, 1997:189).

O Brasil não esteve à margem dessas iniciativas, como pode ser percebido pelos movimentos emergentes de intelectuais brasileiros, muitos deles pertencentes ao Museu Nacional do Rio de Janeiro, que culminaram na primeira Conferência de Proteção da Natureza, em 1934, no Rio de Janeiro. Franco e Drummond (2009a; 2009b) descrevem esta geração de naturalistas com uma visão própria de natureza brasileira. Havia nesta abordagem uma combinação da sensibilidade romântica que pode ser observada nas menções feitas pelos naturalistas brasileiros a Humboldt, Goethe, Schelling, e outros, com uma visão pragmática da ciência ecológica (Franco e Drummond, 2009b). A influência do programa romântico pode ser percebida na concepção estética do mundo natural e no projeto da construção de uma identidade nacional.

A geração de 1930, que inclui nomes como o botânico Alberto J. Sampaio (Museu Nacional do Rio de Janeiro - MNRJ), e o ilustrador Armando Magalhães (Escola de Belas Artes e MNRJ), por exemplo, ambicionou uma melhor integração entre humanos e o mundo natural, propiciada por programas educacionais que promoveriam o amor do povo pela natureza de seu país (Franco & Drummond, 2009a).

Nos anos 1958 foi fundada uma das primeiras instituições ecológicas brasileiras não governamental chamada Fundação Brasileira para a Conservação da Natureza (FBCN), por um grupo de agrônomos preocupados com a erosão do solo provocada pelo desmatamento das florestas. Um dos nomes mais representativos da instituição é do almirante Ibsen de Gusmão Câmara. Na década de 1980, ele levou a instituição a um elevado nível de influência na implantação de unidades de conservação e de programas de preservação por iniciativa do governo. Além disso, a FBCN tornou-se parceira da ONG internacional WWF no Brasil (Mittermeier, 2005).

O agrônomo José Antônio Lutzenberger é outro nome emblemático na história do movimento ecológico brasileiro. Com alguns amigos, fundou em 1971 a Associação Gaúcha de Proteção ao Ambiente Natural (Agapan), que presidiu até 1987. Deixou esta

função para formar outro organismo, Fundação Gaia, que presidiu até a sua morte em 2002. Nascido no Brasil, sofreu influências culturais germânicas, que podem ser percebidas em vários de seus discursos e em sua biografia (Gaia, 2011). Como agrônomo, adotou posições extremamente críticas ao uso indiscriminado de agrotóxico nas áreas de cultivo brasileiras. Foi militante ativo do cultivo de orgânicos, das hortas familiares, do estímulo à consciência ecológica na população, e contundente opositor à política de incentivo do Banco Mundial ao chamado *agrobusiness* no Brasil (Gaia, 2011). Para Lutzemberger,

Most important and certainly most difficult of all is the necessary rethinking of our cosmology. The antropocentric worldview we inherited from our remote Judeo-Christian past has allowed our technocrats and bureaucrats and most simple people too, to look at Planet Earth as if it were no more than a free storehouse of unlimited resources to be used, consumed and wasted for even the most absurd or stupid whims of ours. We have no respect for Creation. Nothing in Nature is sacred. Nothing, except us humans, has sufficient inherent value not to have to yield when "economic" or other human interests dictate it. Mountains can be razed, rivers turned around, forests flooded or annihilated, unique life forms or whole living systems can be eliminated without qualms, or patented for personal or institutional power (Lutzemberger, 1994:8).

A década de 1980 foi marcada pelo surgimento de número cada vez maior de ONGs relacionadas à conservação da natureza como Fundação SOS Mata Atlântica (1983), Funatura (1986), Sociedade de Pesquisa em Vida Selvagem e Educação Ambiental (SPVS) (1984), SOS Amazonia (1988) e Fundação Biodiversitas (1988). Na década de 1990, outras ONGs surgiram como, por exemplo, o Instituto de Pesquisas Ecológicas (IPÊ) (1992), Instituto Sócio Ambiental (1994), Instituto de Pesquisa Ambiental da Amazonia (IPAM – 1995), entre outras (Mittermeier, 2005). Ao que parece, a maior parte destas instituições estabeleceram parcerias com ONGs internacionais como a WWF, por exemplo, beneficiando-se de financiamentos para projetos e trocas científicas e ideológicas para a execução de seus projetos.

A ligação entre UNESCO, IUCN e o Brasil fica evidente por ocasião dos preparativos da Conferência do Rio, em junho de 1992, conhecida como Eco-92. Segundo Assis (1991), a UNESCO participou do assessoramento técnico a mesas redondas sobre educação ambiental e a exposições apresentadas no Fórum Global e na Universidade Federal do Rio

de Janeiro (UFRJ). No tocante a políticas para o meio ambiente, a UNESCO participou da elaboração de documentos científicos para orientar o comitê responsável pela programação do evento (temas e subtemas e todos os conteúdos científicos), e colaborou na “Agenda 21”, o programa de ação futura a ser debatido e aprovado na Conferência.

O forte movimento de cunho ecológico após a II Guerra Mundial e, especialmente a partir da década de 1970, ampliou as fronteiras dos conceitos relacionados à conservação da natureza, passando a ocupar as agendas de outros setores da sociedade em países da Europa e América. A resolução WHA 41.19 da Assembléia Mundial de Saúde, de 1988, por exemplo, incorporou a discussão a respeito da sustentabilidade (WHO, 1988), levantando questões que seriam tratadas quatro anos mais tarde na Convenção da Biodiversidade – Rio 92. Tal Convenção pode ser considerada o marco de uma nova abordagem do acesso à natureza, entre outras razões porque introduziu a discussão ecológica da ideia de garantia de propriedade intelectual para os povos dos países de origem do conhecimento tradicional associado à P&D de medicamentos a partir de produtos naturais.

As ideias de preservação do meio ambiente, de biodiversidade e mais tarde de sustentabilidade passaram a fazer parte das iniciativas sobre o desenvolvimento de medicamento a partir da flora nacional por pesquisadores brasileiros, movimento que teve consequências também nas políticas de desenvolvimento científico. A associação de biodiversidade com o ganho financeiro tornou-se inevitável, gerando legislações como a Lei de acesso à biodiversidade, Medida Provisória (MP) 2186, de agosto de 2001, que instituiu o Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) e regulamentou o acesso a recursos genéticos da biodiversidade brasileira (Brasil, 2001).

A ideia de natureza no Oriente: a China

A historiografia tem mostrado uma percepção da natureza no Ocidente que levou à criação de parques naturais e reservas biológicas em reação à forma destrutiva com que as forças capitalistas de produção avançavam sobre as áreas naturais. Na China, segundo Coggins (2002), a dinâmica foi diversa. As diferenças entre as concepções e mentalidade no Ocidente e Oriente, em especial da China, podem ser percebidas, a partir dos diferentes significados dados aos termos “natureza”, “meio ambiente”, “recursos naturais”, que nada

têm de universais. Por outro lado, não se deve ter uma visão ingênua da questão, sob o risco de ignorar a complexidade das relações sociais humanas e destas com o ambiente, incorrendo em análise simplista e dicotômica da relação entre humanos e natureza no mundo oriental, supostamente harmônica, e em aberto contraste com o que tem caracterizado o mundo ocidental, a relação de dominação dos seres humanos em relação à natureza (Coggins, 2002; Ti-Fu, & Yi-Fu, 1970).

Autores têm atribuído papel importante à filosofia taoísta e à tradição budista na relação adaptativa com a natureza na China. Em períodos remotos como 300 a.C. encontram-se referências a manejo e à fiscalização de espécies arbóreas em áreas de florestas (Ti-Fu & Yi-Fu, 1970). Registros feitos no período da dinastia Ming (1368–1644 d.C.) falam da importância estratégica das montanhas e suas árvores tanto do ponto de vista estético como de proteção no sentido físico e espiritual. Nas crenças animistas e na filosofia taoísta está alicerçada a atitude adaptativa do povo chinês em relação ao meio ambiente (Ti-Fu & Yi-Fu, 1970).

O termo *Tao*, que de uma forma rudimentar pode ser traduzido como “caminho”, corresponde à ideia de uma ordem na natureza. O taoísmo é o conhecimento dos caminhos da natureza pela observação. As origens deste conhecimento remontam aos xamãs, que faziam uso de crenças populares ainda mais antigas (Needham, 1956).

O que conhecemos hoje como filosofia taoísta baseia-se nas obras de dois filósofos, Lao-Tzu e Chuang-Tzu (25-220 d.C.), que mais tarde sofreu influências da tradição budista (Hindu), mas sem deixar de mostrar historicamente as tensões entre as duas correntes filosóficas (Sivin, 1995).

Os fundamentos básicos da filosofia chinesa ancestral, as forças Ying e Yang, e as cinco fases (wu hsing) - madeira, fogo, terra, metal e água -, estão presentes na cosmologia chinesa desde a China neolítica, segundo Sivin (1995).

The Zhou dynasty (1122 - 256 BCE) was characterized by the development of the dominant philosophical schools of traditional Chinese thought: Daoism, Confucianism, Moism, and Legalism. By the Han dynasty (206 BC - 220 CE) comprehensive cosmological views of the universe had been developed by the Daoists based on a few universal principles: yin and yang complementarity, the relations and correspondences of wu xing (the five phases of the universe: wood, fire, earth, metal, and water), together with notions of qi (vital force, or

“matter-energy”) and li (natural order, or organizing principle). (Summers, 2008:7)

Needham (1956) localiza as origens dessas ideias no trabalho do intelectual chinês Tsou Yen (350-ca. 270 a.C.) a quem ele denomina “o verdadeiro fundador de todo o pensamento científico chinês”. Para Sivin (1995), no entanto, Tsou Yen limitou-se a sistematizar e a estabilizar conceitos que flutuavam por séculos na cultura chinesa (Sivin, 1995:43). Foi com a obra conhecida como “Os Cânones da Medicina Interna do Imperador Amarelo” – *Huang-ti nei ching* – datada, provavelmente, do primeiro século a.C. que aqueles conceitos foram organizados e formalizados como conhecimento intelectual.

As cinco fases não são estáticas, ao contrário, estão em movimento e transformação. Tais categorias são utilizadas para classificar as coisas e os fenômenos da natureza. O corpo humano, sua fisiologia e patologia, estão inscritos na mesma estratégia classificatória, assim como as substâncias (drogas) que ajudam a transformar o estado patológico em saudável (Summers, 2008). Estas categorias se assemelham àquelas da teoria dos humores preconizada por Hipócrates.

A ideia de um mundo natural dinâmico é fundamental para entender a cosmologia chinesa. Termos como “reação” (*fan*) e “retorno” (*huan*) indicam processos cíclicos na natureza, ao passo que *pian* - “mudança gradual”, “transformação”, ou “metamorfose” - e ainda *hua* - “rápida ou profunda transmutação” – são utilizados por filósofos taoístas para designar a mudança de estado das coisas da natureza, como a neve que se transforma em água (Needham, 1956). Entendendo ou conhecendo o caminho pelo qual a natureza faz suas transformações, o alquimista chinês pôde atuar, alterando as coisas da natureza, mas sem se contrapor ao *Tao*. As ideias de contraposição e dominação da natureza não estão inscritas na cosmologia chinesa (Needham, 1956:80).

Sivin (1995) e Needham (1956) compararam os sistemas cosmológicos da antiguidade grega e chinesa, no que concerne à relação microcosmos x macrocosmo, e encontraram diferentes relações. Primeiramente, os chineses e gregos da antiguidade compartilhavam a crença de que a relação entre macrocosmo e microcosmo reflete ideias políticas. No entanto, para os chineses, a sociedade e o corpo humano eram réplicas miniaturizadas da natureza, e a ideia de relação entre os dois mundos era de que eles mantinham-se unificados num movimento centrípeto, enquanto que para os gregos, havia a

visão de um cosmos que seguia um ordem simples, direta. Em segundo lugar, na cosmologia grega há a ideia do elemento que está numa realidade não visível, escondido, enquanto na cosmologia chinesa antiga, não há contraparte para esta teoria. Por outro lado, há na cosmologia chinesa o conceito de *cheng ming* – retificação dos nomes – que aborda situações relativas a cognição, quando os nomes e as coisas nomeadas não correspondem em significado, discussão esta ausente na cosmologia grega antiga.

Um dos eminentes alquimistas taoístas chineses deste período, conhecido como Ge Hong (ou Ko Hung) deixou o registro de seu trabalho em algumas obras importantes, entre elas *Bao pu tzi* e o *Zhou hou bei ji fang* (ca. 317 d.C.), que serão melhor analisadas no capítulo 4. O objetivo de Ge hong era o de desenvolver técnicas para obter a longevidade ou a imortalidade. A busca da transformação das matérias, a imaterialidade e a transcendência eram valores caros à alquimia chinesa, que foram inscritos nas técnicas deixadas nos tratados de medicina (Summers, 2008).

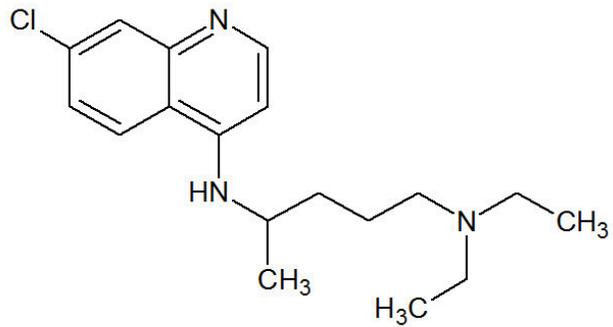
Segundo a teoria de Ge Hong: “nós mortais obteremos a longevidade ou mesmo a imortalidade se nos esforçarmos para desenvolver nossa natureza humana; a natureza está cheia de exemplos. O cultivo da vida pode ser obtido por três meios: primeiro por medicamentos; segundo, pela arte da respiração; terceiro, pelos pensamentos metafísicos” (Chikashige, 1936).

A ideia de natureza, tanto no mundo ocidental como no oriental, aparece como referencial da cosmovisão das diferentes culturas, e em períodos históricos distintos. A ideia de natureza dos gregos se aproxima daquela do mundo oriental taoísta pela percepção da relação macrocosmo-microcosmo, assim como concepções de conceitos como saúde e doença e sistemas de curas que trazem similaridades. Há uma descontinuação desta cosmovisão no mundo ocidental com o advento da ciência moderna, inicialmente no renascimento e marcadamente no iluminismo. Houve um afastamento das formas sensíveis da natureza, e busca pelas formas perfeitas abstratas. Esta nova concepção repercutiu na forma como a natureza era apreendida e utilizada, e pavimentou o caminho da ciência moderna, traduzindo-se na matematização da natureza, na elaboração de modelos universais de conhecimento e na possibilidade de se construir substâncias artificiais.

Contíguo a esta nova concepção de mundo, havia o movimento de oposição aos paradigmas da ciência moderna, retomando preceitos da natureza grega e valorizando o

mundo oriental: o romantismo. A ciência fundada por esse movimento influenciou as ciências biológicas e químicas no século XIX. No século XX, o romantismo influenciou o movimento da contracultura, chamados por alguns autores como neo-romântico. Verifica-se nos anos 1970 e 1980 uma retomada da ideia de natureza, valorizando a relação holística entre o humano e o mundo natural, refletindo no campo das ciências e políticas públicas e criando condições para que se desenvolvessem novos conceitos na farmacologia, biologia, hábitos de consumo e saúde pública.

Capítulo 2



Molécula de cloroquina

Resistência à cloroquina e o papel central da Organização Mundial de Saúde (OMS) – 1960 a 1980

Capítulo 2 - Resistência à cloroquina e o papel central da Organização Mundial de Saúde (OMS) – 1960 a 1980

“ Olha o mosquito borrachudo no 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: agente 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, zonzozinho, 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, 1946:119.

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

Alguns anos depois, no início da década de 1950, uma molécula sintética análoga ao quinino, a cloroquina, dominaria o combate à malária. Em 1955, quando a Campanha Global de Erradicação da Malária foi adotada 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) - viabilizados principalmente por técnicas de síntese de moléculas. Além disso, campanhas estruturadas de forma vertical apresentavam bons resultados (Hochman, 2008). A conjugação de cloroquina, sal cloroquinado²², DDT e ações do governo brasileiro junto com a Fundação Rockefeller gerou expectativas muito

²² Preparado que consistia na mistura de cloroquina ou pirimetamina com o sal comum (NaCl) (Hochman, et al., 2002).

favoráveis, não somente para a saúde pública brasileira, como também para outros países onde a malária era endêmica (Silva, 2008).

No entanto, frustraram-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, no entanto, demanda análise mais apurada das causas da resistência do parasito à substância.

O Programa Global de Erradicação da Malária foi encerrado pela OMS em 1969 (Packard, 2007). Alguns laboratórios de P&D de medicamentos lançaram-se na busca de compostos sucedâneos da cloroquina, com baixo índice de recidivas e reduzidos efeitos colaterais, sem que isso significasse a retirada da cloroquina dos protocolos de tratamento da malária indicados pela OMS (WHO, 2010).

O presente capítulo tem por objetivo compreender o processo de pesquisa científica visando o desenvolvimento de medicamentos antimaláricos nos contextos internacional e nacional, desde o momento em que surgem os primeiros relatos sistematizados da resistência à cloroquina. Na década de 1960, o consenso sobre a resistência à cloroquina entre pesquisadores de vários países estimulou novos programas de P&D para a síntese de novas drogas antimaláricas. Nas duas décadas subsequentes prossegue a busca de alternativas à cloroquina. Nessa época pesquisadores chineses anunciaram o isolamento da artemisinina a partir da planta *Artemisia annua*, sendo a 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 antimaláricos, recuo até o florescimento da síntese de medicamentos, no século XIX, e o desenvolvimento dos antimaláricos sintéticos no entreguerras (1918-1939).

Da indústria de corantes alemães à cloroquina: o desenvolvimento dos antimaláricos sintéticos

A técnica para o desenvolvimento de moléculas sintéticas baseadas na estrutura do quinino²³ (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 que um derivado de alcatrão de carvão fosse convertido em quinino. Posteriormente, verificou-se que o alcatrão de carvão é rico em isoquinolina e quinolino²⁴ (Figura 2), a partir das quais vários compostos de alcalóides 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).

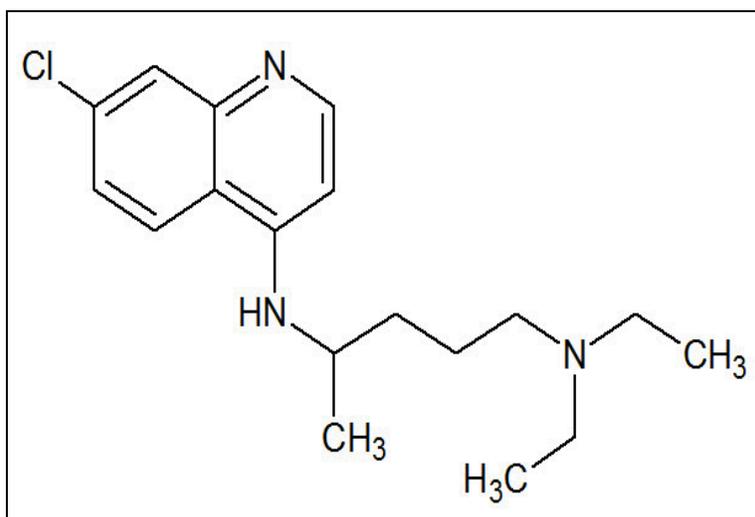


Figura 1: Estrutura da molécula de quinino.

²³ A estrutura básica característica da molécula natural do quinino é o anel quinolinico. Os componentes antimaláricos desenvolvidos a partir da síntese orgânica eram, inicialmente, baseados em tais anéis.

²⁴ A quinolina (C₉H₇N) 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 o quinino (Allinger et al., 1978; Merck, 1952).

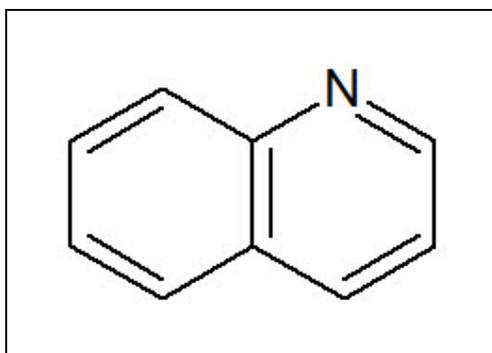


Figura 2: Núcleo quinolínico.

O químico inglês William Henry Perkins, assistente de Hoffmann, após tentativa frustrada de sintetizar o quinino, em 1856, acabou por descobrir a síntese de uma substância corante a partir da anilina, chamada anilina púrpura ou mauveína (Figura 3).

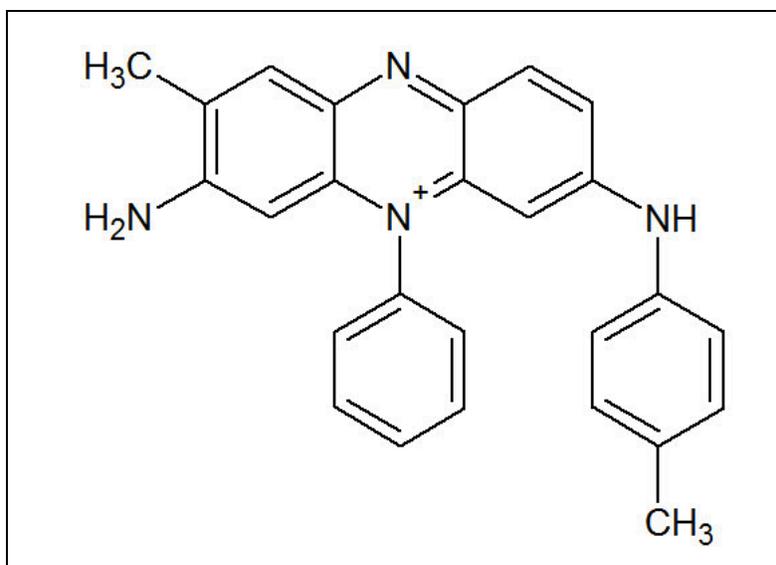


Figura 3: Estrutura molecular da anilina purpúrea ou mauveína

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 malária²⁵; por outro, deram origem a moléculas-chave que possibilitariam 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 então criadas iriam se transformar 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 de um 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. Friedrich Bayer & Co.* (Bayer), já então uma sociedade anônima, tornou-se uma das líderes na fabricação de medicamentos, com numerosos projetos de P&D de novas drogas sintéticas. Na mesma época uma equipe de químicos tentava sintetizar a molécula de quinino a partir do azul de metileno. Em 1925, com a intenção de competir com o quinino, a Bayer²⁶ desenvolveu a plasmocina ou pamaquina (Figura 4), utilizada no tratamento da malária causada por *P. vivax* (Rosenthal, 2001; Slater, 2009).

A produção mundial de quinino dependia do monopólio das plantações de *Cinchona ledgeriana* em Java. Visando administrar o comércio formado pelas empresas européias 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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 (Bayer, 2012).

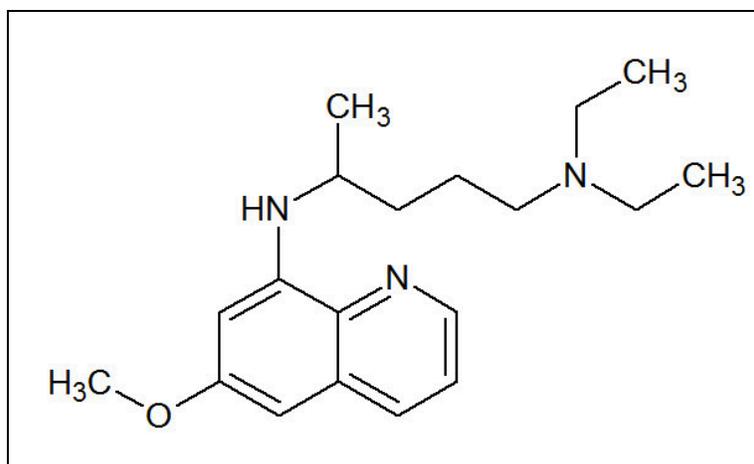


Figura 4: Estrutura molecular da plasmoquina.

Durante a Primeira Guerra Mundial, houve problemas no abastecimento aos soldados e às populações afetadas pela malária. 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 então era compostos de base quinolínica, utilizando como modelo a molécula de quinino (Krettli, 2001; Rosenthal, 2001).

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 Estados Unidos 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.

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. Na opinião do químico britânico Henry Hallet Dale (1875-1968), teria sido impossível vencer a guerra no Pacífico sem a mepacrina (Schulemann, 1967, p.10), que, anos mais tarde, seria retirada de uso por acarretar graves efeitos colaterais (Rosenthal, 2001; Slater, 2009).

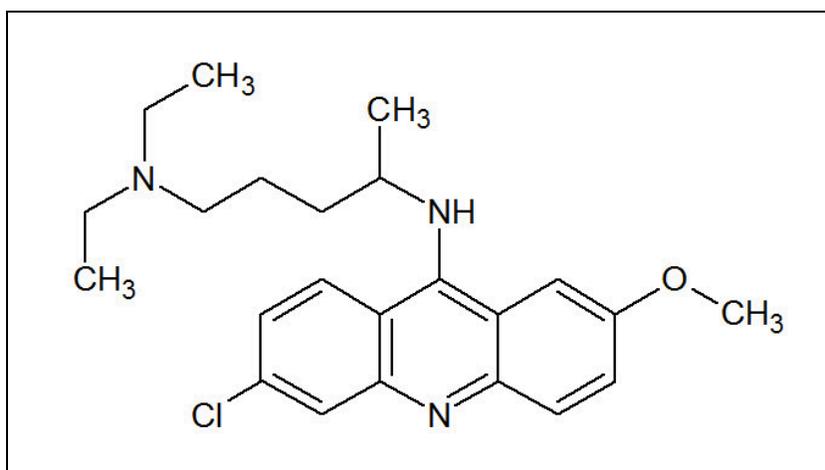


Figura 5: Estrutura molecular da atebrina

Ao analisar a disputa de mercado entre os produtores de quinino 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 quinino, no qual indagavam: “Pode a natureza ser equiparada à síntese na malária?” (Slater, 2009:78)²⁷. Na primeira metade do século XX, o desenvolvimento de antimaláricos foi marcado pela disputa de mercado entre os produtores da molécula natural – quinino – e os das moléculas sintéticas análogas a ela.

O quinino, a despeito de seus efeitos colaterais – como visão turva, náuseas e zumbido nos ouvidos –, tinha 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, plamoquina e atebrina, precisavam ser seguros, mais eficazes ou melhores em outros sentidos também – preço, disponibilidade e assim por diante –, ou não conseguiriam competir com a quinino (Slater, 2009:72).

No entreguerras, a Bayer (*As Farbenfabriken Bayer AG*) esteve à frente da pesquisa de antimaláricos. 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-

²⁷ Nesta e nas demais citações de textos em outros idiomas, a tradução é livre.

quinolina –, apontada como responsável pela ação terapêutica na fase esquizonte do plasmódio²⁸ (Rosenthal, 2001). Durante a Segunda Guerra Mundial, a molécula sintética resochin ganhou outro nome, cloroquina (Figura 6), e foi testada clinicamente pelos norte-americanos em 1946, mostrando-se mais eficiente e segura do que a atebrina. No mesmo período, outra substância marcou fortemente a história dos medicamentos antimaláricos: 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 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 Estados Unidos, Inglaterra e Austrália, nessa época (Rosenthal, 2001).

A instalação do Comitê de Especialistas em Malária (CEM)²⁹ na OMS, em 1947, deveu-se ao alarme do Comitê de Epidemiologia e Quarentena³⁰ com o agravamento da malária (WHO, 1948). O setor técnico do CEM teria, entre outros objetivos, o de analisar as propriedades e a eficácia das novas drogas sintéticas e inseticidas recém-incorporados ao

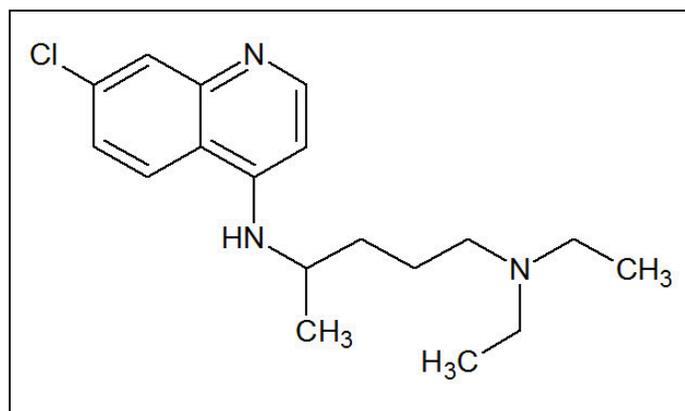


Figura 6: Estrutura molecular da cloroquina

²⁸ Fase do ciclo de vida do *Plasmodium* em que está presente na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado.

²⁹ *Expert Committee on Malaria/WHO – Interim Commission*

³⁰ *Committee on Epidemiology and Quarantine*, que passou a ser denominado *Committee on Technical Questions* (WHO, 1948).

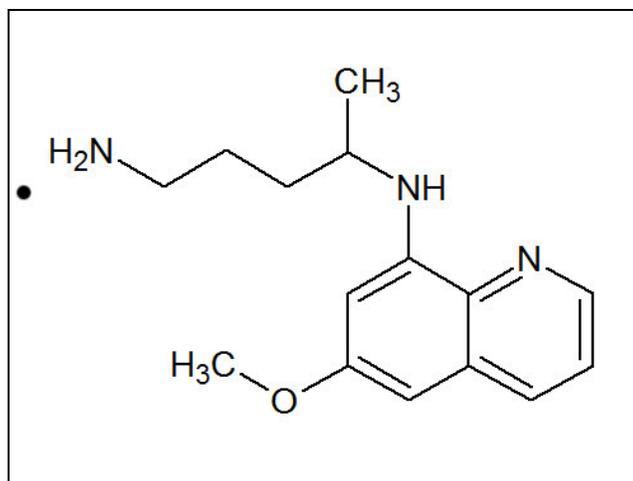


Figura 7: Estrutura molecular da primaquina

arsenal contra a doença³¹. O relatório da primeira sessão realizada em 1947, aludia a quatro grupos de drogas antimaláricas sintéticas: os 4-amino-quinolinas (cloroquina), os 8-amino-quinolinas (plasmaquina), as biguanidas e a paludrina (também chamada de proguanil) (WHO, 1948).

É interessante notar que, nos relatórios da CEM/OMS e nos artigos científicos de malariologistas, o termo droga ou composto “sintético” acompanhava invariavelmente a referência a medicamentos antimaláricos, marcando a distinção entre a molécula artificialmente desenvolvida pelos cientistas e a molécula natural de referência, isto é, o quinino (WHO, 1948; Covell, 1950, 1953). Vale notar que neste momento os antimaláricos sintéticos eram percebidos como muito superiores ao quinino, que neste momento, segundo Covell (1950), era raramente utilizado no continente africano.

Da euforia à frustração: a resistência à cloroquina

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

³¹ Os membros do CEM eram Dr. A. Gabaldón - Chefe da Divisão de Malária do Ministério da Saúde da Venezuela, Major-General Sir Gordon Covell – Consultor do Ministério da Saúde Britânico e do Laboratório de Malária do Horton Hospital, Epsom, UK; Dr. P.F. Russel – Fundação Rockefeller; Dr. M.A. Vaucel – Diretor do Serviço Colonial da França; Dr. D.K. Viswanathan – Diretor Assistente de Saúde Pública, Poona, Índia; e Dr. E.J.Pampana – Secretária da Comissão Interina/OMS, que foram indicados pelo professor N.Hamilton Fairley do London School of Hygiene and Tropical Medicine na primeira sessão do CEM (WHO, 1948).

resultariam, por força de outros fatores, na Campanha Global de Erradicação da Malária, aprovado pela OMS em 1955 (Rosenthal, 2001; Slater, 2009:179).

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. O documento elaborado pelo malariologista britânico Sir Gordon Covell (1887-1975) ressaltava o fato de haver resistência do *Plasmodium falciparum* ao proguanil em certas regiões daquele continente, e observava ainda alguns indícios de possível resistência à mepacrina e cloroquina (Covell, 1950).

The drugs of choice for prophylaxis are proguanil, 0.1g daily or chloroquine 0.3g once weekly. Reports received from certain áreas in Africa that overt attacks of falciparum malária have occurred in persons said to be taking proguanil regularly. This may be due to the existence of naturally resistant strains of the parasite, or even to the eventual development of acquired resistance. (Covell, 1950:4).

Em 1953 a CEM/OMS publicou nota técnica também de autoria de Covell relativa à quimioterapia na malária, analisando o status dos antimaláricos 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, além do papel desenvolvido pela imunidade adquirida por alguns biótipos humanos. A elucidação durante a década de 1940 e início de 1950 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 antimaláricas (Covell, 1953; Covell et al., 1955).

Na quarta sessão do CEM em dezembro de 1950, foi indicado um novo comitê para elaborar uma monografia com as informações disponíveis até aquele momento a respeito das propriedades das drogas antimaláricas. Sir Covell foi nomeado o chefe do comitê, que reuniu o Dr. G. Robert Coatney, Dr. John W. Field e o Coronel Jaswant Singh, tendo este último mantido contato com os demais apenas por correspondência (Covell et al., 1955). A monografia intitulada “Chemotherapy on Malaria” foi publicada em 1955, contendo vários dados que já haviam sido publicados por Covell (1950, 1953). Os autores esclarecem no prefácio que os pesquisadores da malária deveriam ter em mente duas abordagens para

desenvolver as drogas antimalárias: a química e a biológica (Covell et al., 1955). Desta forma, a monografia foi dividida em duas sessões, que refletiam as vertentes química, isto é, a sistematização de dados das drogas disponíveis no mercado; e a biológica, que expunha o ciclo do parasito, e a farmacologia, onde discutia-se a relação da atividade das drogas nos diferentes estágios do ciclo de vida do *Plasmodium* (Figura 8) (Covell et al., 1955).

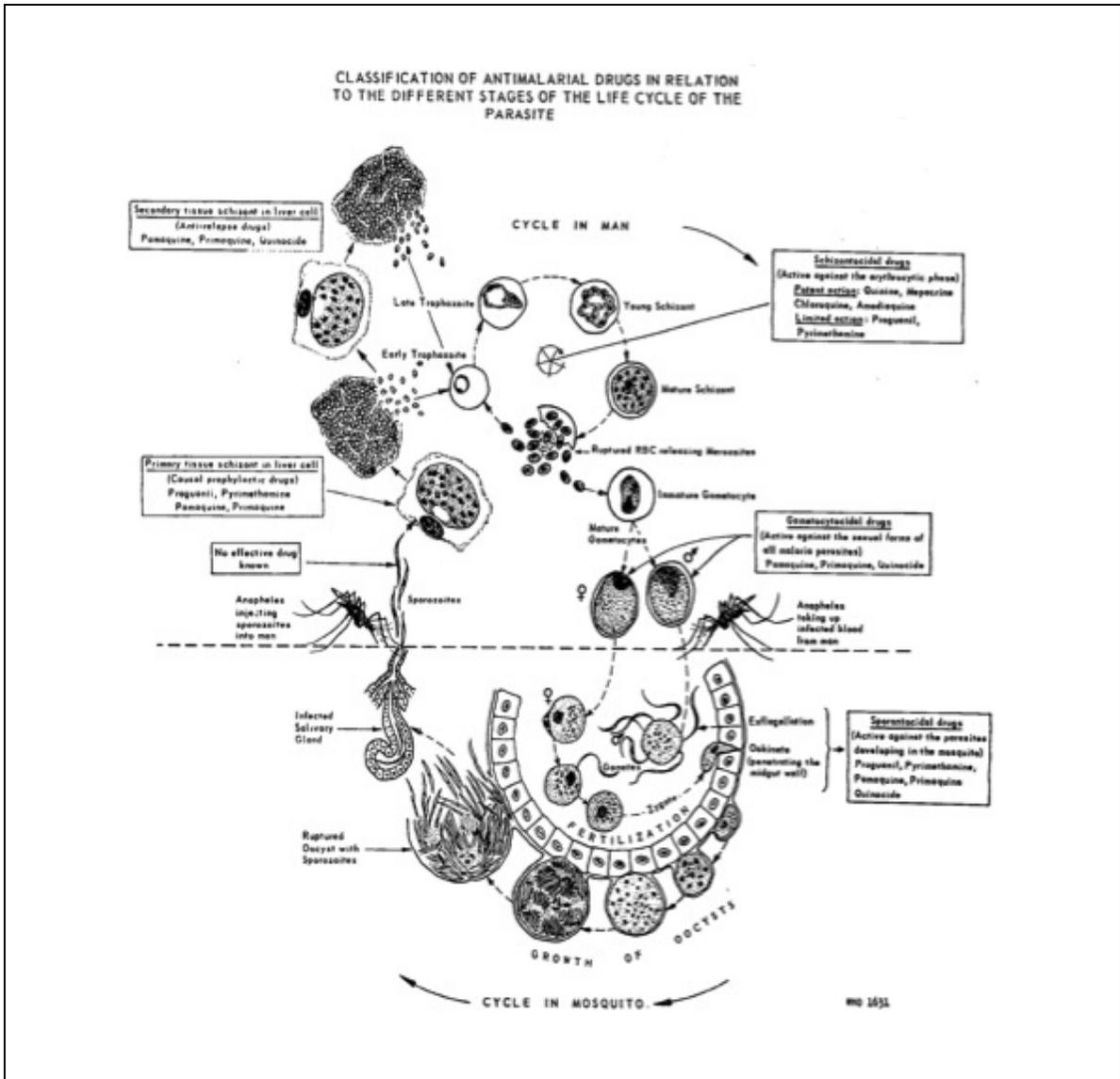


Figura 8: Diagrama que mostra ao ciclo de vida do *Plasmodium* sp. e os estágios onde as drogas antimalárias atuam. O diagrama foi proposto pelo malariologista L.J. Bruce-Chwatt, chefe da pesquisa e inteligência técnica da divisão da erradicação da Malaria da OMS, baseado na publicação de Covell et al. de 1955 (WHO, 1961).

A elucidação do ciclo da malária no hospedeiro também ajudaria no entendimento de algumas peculiaridades da clínica da doença, como o processo de recaída ou recrudescência. Segundo Covell et al. (1955:81), a recaída acontece quando os sintomas da malária, numa aparente cura, desaparecem durante o tratamento, mas reaparecem logo após. Há uma distinção entre os mecanismos do *P. falciparum* e *P. vivax*, em função do momento do ciclo em que ocorria tal fenômeno³².

As drogas seguiam a classificação segundo a sua atuação nos estágios do ciclo de vida das espécies de *Plasmodium*, como está exposto no quadro 2 abaixo:

<i>Plasmodium</i> spp. (forma)	Ciclo do Plasmódio	Drogas
Esquizonte	Pré eritrocítico - tec. Primário	Proguanil; Pirimetamina
Esquizonte	Eritrocítico (assexual)	Cloroquina e demais 4-aminoquilinas; mepacrina; quinino
Esquizonte	Exo-eritrocítico tardio – tec. Secundário	8-aminoquinolinas (pamaquina e primaquina)
Gametas	Sangue	Pamaquina e outras 8-aminoquinolinas; quinino, mepacrina; cloroquina
Esporogonio	No mosquito	Proguanil e pirimetamina

Quadro 2: Quadro demonstrativo da correlação entre as drogas antimalariais e seus locais de atuação nas formas do parasito no seu ciclo de vida. As informações constam na monografia “Chemotherapy on Malaria” publicada pela OMS em 1955 (Covell et al., 1955).

³² É importante ressaltar as diferenças conceituais entre os processos de resistência, dos de recaída, recidiva, recrudescência e reinfeção, que são relacionados com o hospedeiro. A recaída é o reaparecimento ou recrudescimento dos sintomas de uma doença, antes do doente apresentar-se completamente curado. No caso da malária, recaída significa nova aparição de sintomas depois do ataque primário. A recidiva é o reaparecimento do processo mórbido após sua cura aparente. No caso da malária, recidiva significa recaída na infecção malárica entre a 8^a e a 24^a semanas posteriores ao ataque primário. A recrudescência é a exacerbação das manifestações clínicas ou anatômicas de um processo mórbido. No caso da malária, recrudescência é a recaída na infecção malárica nas primeiras 8 semanas posteriores ao ataque primário. Já a reinfeção, trata-se de de uma nova infecção, após a cura do paciente, através de nova picada do mosquito infectado (Brasil/MS, 2009).

Além disso Covell reconhece a resistência ao proguanil e à pirimetamina, e declara que a ocorrência da resistência a certas drogas tornou-se um dos maiores problemas na clínica da doença e, conseqüentemente, no combate à malária. Em relação ao quinino, Covell relata que a resistência adquirida a esta molécula é rara, e que quando ocorre requer a administração de doses de aproximadamente oito vezes superiores das usualmente utilizadas³³ (Covell, 1953, pp.3-4; 1955, p. 65). Em 1954 teriam sido publicados artigos que informavam sobre a resistência do *Plasmodium falciparum* à pirimetamina e ao proguanil no leste africano (Kouznetsov, 1979)³⁴, confirmando as publicações de Covell a respeito da condição dos antimaláricos neste continente.

Para Covell, a resistência estaria associada ao uso de doses irregulares e inadequadas administradas na profilaxia da malária ou mesmo pela existência de resistência cruzada pela utilização de outro medicamento. A localização geográfica de diferentes cepas de espécies de *Plasmodium* que poderiam ter resistência aos medicamentos também iria influenciar a escolha da droga e da dose a ser utilizada (Figura 9) (Covell, 1953:3-4; 1955:65). Nesta publicação, Covell et al. sugerem a seguinte definição para a resistência como:

The ability of the parasite species to withstand the action of drugs which, 'administered to the vertebrate host in adequate and safe doses, normally destroy or contribute to the destruction of malária parasites at some stage or other in their life-cycle'. (Covell et al., 1955:55).

Como indicado por Covell, os casos não eram suficientes para considerar o estabelecimento da resistência à cloroquina, que era considerada a droga de eleição por reunir características outras como ser um poderoso supressor da malária e possuir baixa toxidez (Covell et al., 1955:71).

³³ 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).

³⁴ O artigo de referência é 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.

TABLE III. CROSS-RESISTANCE BETWEEN ANTIMALARIAL DRUGS

Species	Bib. No.	Primary acquired resistance	Associated resistance	Resistant strain still sensitive to
<i>P. gallinaceum</i>	134, 136, 137	sulfadiazine	proguanil other sulfonamides	quinine mepacrine pamaquine
"	168	proguanil	—	quinine mepacrine sulfadiazine
"	138, 157	proguanil	sulfadiazine (slow)	
"	139	pamaquine	pentaquine quinine (slight)	proguanil mepacrine sulfadiazine chloroquine
<i>P. berghei</i>	48	sulfadiazine	proguanil (slight)	
"	48	proguanil	pyrimethamine (slight)	
<i>P. lophurae</i>	166	proguanil		pamaquine quinine mepacrine chloroquine amodiaquine
<i>P. cynomolgi</i>	147, 160	proguanil		chloroquine mepacrine pentaquine sulfadiazine
"	127	pyrimethamine	proguanil	chloroquine
<i>P. knowlesi</i>	165	proguanil	pyrimethamine	
<i>P. falciparum</i>	125, 149	proguanil	pyrimethamine	
<i>P. vivax</i>	141	proguanil		chloroquine
"	122	pyrimethamine	proguanil	chloroquine

Figura 9: Quadro indicando a resistência cruzada entre drogas antimaláricas, retirado da monografia “Chemotherapy on Malaria”, publicado pela OMS em 1955 (Covell et al., 1955).

As 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 antimaláricos preventivamente, tornando-se, juntamente com o inseticida DDT, a principal ferramenta dos Programas de Erradicação da Malária em países subdesenvolvidos entre 1957 e 1969 (Kouznetsov, 1979)³⁵.

³⁵ Sobre o desenvolvimento e a implantação do chamado método Pinotti e o contexto no qual se deu esse processo, ver Renato Silva, 2008.

Cabe observar, no entanto, que a resistência do plasmódio à cloroquina já teria sido relatada por grupos de malariologistas locais em relatórios e artigos publicados pela OMS na Tailândia, em 1957 e 1960; na Colômbia, em 1960; e em diversas localidades da África e Ásia, nos anos subsequentes ao início da Campanha de Erradicação à Malária em 1955 (Packard, 2007). A análise desses relatórios revela as controvérsias a respeito da possível resistência à cloroquina e 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 reconhecido o agravamento dos casos de resistência especialmente em relação à pirimetamina, e a emergência de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (WHO, 1961). Isso representava uma ameaça à Campanha Global de Erradicação da Malária, uma vez que a quimioprofilaxia tinha nele papel central. Coatney foi o presidente deste evento, que contou com a participação de membros do *Expert Advisory Panel on Malaria*, pesquisadores independentes, funcionários de campo da OMS, membros da secretaria geral da OMS, além de contar como relator o malariologista D.F. Clyde. Foram reunidos mais de 50 artigos de especialistas, contando com as informações mais recentes sobre a quimioterapia em malária. Como medidas preventivas para prevenir a resistência, a OMS sugeria a seleção correta da droga e da dose para cada caso específico de malária e o uso combinado de drogas com diferentes tipos de ação para evitar o desenvolvimento da resistência (Figura 10) (WHO, 1961).

Uma reunião do grupo científico da entidade em 1964 dedicou-se exclusivamente a discutir questões relativas à 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 vários testes laboratoriais, como, por exemplo, os do parasitologista britânico Wallace Peters e do americano Richard Jacobs, teriam ajudado a elaborar a ideia da existência de recidiva da doença e de mecanismos de resistência do protozoário (Peters, 1967).

TABLE 2. MIXTURES OF ANTIMALARIAL DRUGS

Name and approximate date of introduction	Composition and dosage of combined tablets	Manufacturer and country
"Plasmoquine" Compound (1927)	Pamaquine hydrochloride 10 mg Quinine sulfate 125 mg	Bayer, Germany
"Quinoplasmine" (1930)	Pamaquine hydrochloride 10 mg Quinine sulfate 300 mg	Bayer, Germany
"Quino-Pamaquine"	Pamaquine base 8 mg Quinine sulfate 300 mg	ICI, United Kingdom
Pamaquine Compound	Pamaquine base 8 mg Quinine sulfate 125 mg	ICI, United Kingdom
"Quinoplasmine"	Pamaquine naphthoate 10 mg Quinine sulfate 300 mg	Winthrop-Stearns, USA
"Atépé" (1935)	Pamaquine 5 mg Mepacrine 100 mg	Bayer, Germany
"Rodopréquine" (1936)	Pamaquine 5 mg "Rhodoquine" (Fourneau 710) 5 mg	Specia, France
"Prémaline" (1936)	"Rodopréquine" 10 mg Mepacrine 100 mg	Specia, France
"Prémaline N" (1947)	"Rodopréquine" 10 mg Chloroquine base 100 mg	Specia, France
"Chloroprim" * (1957)	Primaquine base 5 mg Chloroquine base 150 mg	Specia, France
"Chloroprim" (1958)	Pyrimethamine 16.5 mg Chloroquine base 200 mg	Sarawak Government Chemist
"Paludrine" + pamaquine	Pamaquine 20 mg Proguanil dihydrochloride 100 mg	ICI, United Kingdom
"Primaquinol" * (1952)	Primaquine base 30 mg Hydroxychloroquine base 300 mg	Winthrop-Stearns, USA
"Palumex" ("Pyrimetaprim") (1957)	Primaquine base 10 mg Pyrimethamine 25 mg	Antibióticos de México (AMSA)
"Camoprim" (1957)	Primaquine base 15 mg Amodiaquine base 150 mg	Parke, Davis & Co., USA
"Camoprim Infatabs" (1959)	Primaquine base 15 mg Amodiaquine base 75 mg	Parke, Davis & Co., USA
"Quiniplex"	Primaquine diphosphate 4.5 mg Quinine sulfate 150.0 mg	N. V. Amsterdamsche Chininfabriek, Netherlands
"Daractor" (1958)	Pyrimethamine 15 mg Chloroquine base 150 mg	Burroughs-Wellcome, United Kingdom
"Lapaquine" (1957)	Chlorproguanil-HCl 20 mg Chloroquine base 150 mg	ICI, United Kingdom
"Daraprim" Compound	Pyrimethamine 5 mg Quinine dihydrochloride 300 mg	Burroughs-Wellcome, India
	Plasmocide 20 mg Mepacrine 100 mg (For children) 10 mg 50 mg	USSR
"A B P" ("Troichatka")	Plasmocide 20 mg Mepacrine 100 mg Proguanil 100 mg 50 mg	USSR
	Plasmocide 20 mg Proguanil 100 mg	USSR

* Drug mixture used for preliminary trials only.

Figura 10: Quadro indicativo com as combinações possíveis de drogas no combate à malária a partir da sua primeira utilização em 1927, publicado pela WHO em 1961 (WHO, 1961).

Dessa forma, foi-se consolidando o conceito de resistência³⁶, que vinha se formando há mais de uma década, tendo como base, sobretudo, testes laboratoriais e observações clínicas. No relatório da reunião do grupo científico de 1964, 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 da espécie *P. berghei* não apenas à cloroquina, mas a substâncias pertencentes ao grupo químico 4-amino-quinolinas (Peters, 1965, 1967). Em 1967, o relatório do Grupo Científico em Quimioterapia para Malária da OMS classificava as gradações de sensibilidade e resistência do parasito, parâmetro fundamental para monitorar as áreas geográficas onde estariam sendo desenvolvidas resistências ao medicamento (WHO, 1967).

O modelo de estudo utilizando *Plasmodium berghei* foi importante no avanço do teste *in vivo*, também chamado macroteste, por tornar possível sua inoculação em ratos, além de possuir características semelhantes às do *P. falciparum*. Mais tarde, Karl Rieckman, diretor do Instituto de Malária do Exército Australiano e Francisco López Antuñano, parasitologista da OPAS-OMS, descreveram em publicações em 1971, 1978 e 1979, a técnica *in vitro* para detecção de resistência do *P. falciparum*. Utilizavam metodologia de microscopia em malária anteriormente desenvolvida por Sandosham & Fong, em 1963, e pelo próprio Rieckmann, em 1968 (Rieckmann et al., 1968; Rieckmann & López Antuñano, 1971, Rieckmann et al., 1978; López Antuñano & Wernsdorfer, 1979; Wernsdorfer, 1981). A pesquisa publicada em 1971 foi desenvolvida no Brasil, em Mato-Grosso, a partir de 1968, fruto de parceria entre a OPAS-OMS, o Ministério da Saúde do Brasil e o Comando Médico de Pesquisa e Desenvolvimento do Departamento de Defesa dos Estados Unidos, além da Universidade de Chicago³⁷ (Rieckmann & López Antuñano, 1971).

O método descrito em 1971 e 1978, também chamado micrométodo, tornou-se o teste padrão para avaliar a interação de drogas e o *P. falciparum*, como 4-aminoquinolinas,

³⁶ Benchimol e Silva (2013) observam que a ideia de resistência do plasmódio ao quinino foi debatida primeiro pelo brasileiro Arthur Neiva e depois por pesquisadores alemães, no início do século XX.

³⁷ Contrato número DA-49- 193-MD-2413.

quinino, mefloquina e artemisinina (Wernsdorfer, 1981). O método era simples, rápido, econômico, e podia ser utilizado *in loco* no monitoramento da sensibilidade e/ou resistência de linhagens de plasmódios (Rieckmann & López Antuñano, 1971; Wernsdorfer, 1981).

O método descrito por Rieckmann (1971) utilizava uma pequena amostra de sangue do paciente (8 ml) em tubos onde era adicionada glucose. Em um dos tubos adicionava-se cloroquina e o outro seria o controle, isto é, sem a droga. Após serem homogeneizados em banho-maria por 24 horas (período de incubação), tomava-se pequena quantidade em lâmina de vidro, formando um filme de sangue sobre a placa. Fazia-se a avaliação da “maturação” dos parasitas pela contagem de anéis formados pelos esquizontes, diferenciando entre as cepas sensíveis à cloroquina e daquelas resistentes (Rieckmann, 1971).

A introdução do microteste foi fundamental para a mudança de rumos no controle da malária, que a OMS visava empreender, pois possibilitou o monitoramento de cepas de parasitos resistentes em determinadas regiões geográficas, orientando assim a escolha do antimalárico mais adequado e acompanhar o potencial aparecimento de resistência (Wernsdorfer, 1981). Este fato evidencia a importância da articulação entre as pesquisas laboratorial/biológica e quimioterápica no combate à malária, como foi defendida por pesquisadores ligados à OMS como Covell (1955) e Schulemann (1967).

Diante da inexistência de nova droga que substituísse a cloroquina, os pesquisadores intensificaram as investigações no sentido de combinar drogas já disponíveis, além de intensificar a busca de novas moléculas com atividade antimalárica. A partir da segunda metade da década de 1960, a OMS começou a publicar relatórios de pesquisas a respeito de associações de medicamentos, passando a recomendá-las (Verdrager et al., 1967; Rieckmann et al., 1967, Krettli, Brener, 1968; Al Tawil, 1978; Baeles, 1981). A combinação pirimetamina + sulfadoxina, por exemplo, passou a ser utilizada para cepas de espécies do plasmódio resistente à cloroquina, utilizando os testes laboratoriais como balizadores dessa escolha³⁸. Esta droga passou a ser comercializada pelo laboratório Roche, conhecida como Fansidar. A estratégia de conjugação tem como foco num primeiro momento, a ação sinérgica, atuando as duas drogas na mesma fase do ciclo, e assim,

³⁸ O uso de compostos sulfonamidas no tratamento da malária foi reportado pela primeira vez por Van der Wielen em Junho de 1937 (Schwartz et al., 1941).

reforçando a ação medicinal. Segundo Verdrager et al. (1967), tal estratégia já se anunciava em 1948, com a proposição de Greenberg et al., do uso de Sulfadiazina + Proguamil contra *Plasmodium galinaceum*, e da combinação de sulfadiazina + pirimetamina em publicações posteriores (Hurly, 1959; McGregor et al., 1963; DeGowin & Powell, 1964).

A ideia do uso combinado de drogas para combater a malária e evitar a resistência foi forjada nesse período histórico, estimulando debates e conferências científicas, cujas conclusões eram veiculadas nas publicações da OMS. Tal procedimento, recomendado desde 1955 por Covell e Coatney, e mais tarde pelo parasitologista britânico Wallace Peters, que continua sendo um dos grandes divulgadores deste conceito até os dias atuais, foi endossado e difundido pela OMS (Cf. Cap.3). O entusiasmo de Peters não esmoreceu mesmo após ter registrado a possibilidade de desenvolvimento de resistência às drogas antimaláricas combinadas, como, por exemplo, a combinação pirimetamina + cloroquina, que em áreas de cepas resistentes à pirimetamina, não se mostrou eficiente (Peters, 1973, 1974; Baeles, 1981).

Por outro lado, no que diz respeito à busca de novas moléculas antimaláricas, é significativa a recomendação feita pelo farmacologista alemão Werner Schulemann (1967). Ele recomendava aos pesquisadores a não se restringirem 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 quinino. 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” (Schulemann, 1967:18). 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 de antimaláricos deveram-se a iniciativas de pesquisadores chineses no período maoísta, informados por paradigmas construídos em contextos bem distintos.

Ressalte-se que, nos relatórios da OMS, nos anos 1960, também circulavam notícias sobre a resistência do vetor *Anopheles* ao DDT, fragilizando ainda mais o papel da quimioterapia nos programas de erradicação mundial. Após insistentes anúncios àquela organização, de casos de resistência à cloroquina e de inadequação das estratégias

prescritas em diversas regiões - 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).

No Congresso de Malariologia em Paris, 1981, o chefe de Pesquisa e Inteligência Técnica do Programa de Ação da Malária da OMS, o alemão Walther Helmut Wernsdorfer, recomendou que se fizesse uso das ferramentas já existentes e investissem em novos instrumentos e abordagens, para superar as crescentes dificuldades de ordem técnicas, financeiras e de altos níveis de casos de malárias no mundo. Uma abordagem multidisciplinar, que envolvesse pesquisas biológicas (parasitologia) *in vitro* e *in vivo*, quimioterapia, epidemiologia, imunologia e zoologia eram recomendadas como fundamentais para o desenvolvimento de novas metodologias (Wernsdorfer, 1981). Portanto, além do desenvolvimento de novas drogas, a melhor compreensão da biologia do parasito e dos mecanismos de ação dos medicamentos, poderia ajudar na estratégia de combinação de drogas que atuassem diferentemente, e evitassem a resistência.

Em 1982 a OMS publicou relatório baseado na conferência realizada em Kuala Lumpur em 1981, editado por Wernsdorfer, em que foram apresentadas medidas para combater e prevenir a resistência às drogas. O relatório propunha limitar o acesso às drogas, numa oposição aos preceitos da saúde pública, inclusive com restrições a quimioprofilaxia; administrar a droga após confirmação de testes diagnósticos, e fazer uso de drogas combinadas (Wernsdorfer, 1982).

As combinações de drogas até o início dos anos 1980 eram definidas segundo estratégias farmacodinâmicas complementares, aditivas e potencializadoras. Do ponto de vista da prevenção da resistência à droga, a combinação complementar seria a ideal, pois dificultaria a mutação do parasito (Wernsdorfer, 1982).

Com os avanços da biologia molecular a partir dos anos 1980, buscou-se entender os mecanismos de resistência do parasito à luz deste novo campo de saber, que se tornou referência para ajudar a orientar o desenvolvimento de novos antimaláricos (Baeles, 1981; Cortes & Teixeira, 2003). Neste momento, a resistência do parasito às drogas era dada como inevitável, considerando-se a sua facilidade em fazer mutações genéticas (Baeles, 1981; Wernsdorfer, 1982).

O relatório de 1982 destacava ainda alguns pontos como sendo fundamentais para controlar a resistência, como minimizar a administração em massa da droga, na profilaxia, com o objetivo de diminuir a exposição dos parasitas à droga; evitar a transmissão pela utilização de drogas gametocíticas; e limitar a distribuição de antimaláricos sem controle pelas agências de saúde. Dever-se-ia também evitar administração de monodrogas; monitorar a ocorrência de resistência, ao aplicar testes *in vitro* para a escolha da droga a ser administrada (Wernsdorf, 1982). Chama atenção um outro ponto, que dizia respeito a “não aceitar necessariamente a sugestão de formulações combinadas de antimaláricos por empresas farmacêuticas, como aconteceu no passado” (Wernsdorf, 1982), sugerindo a influência das corporações farmacêuticas nos processos anteriores de controle à malária, nem sempre favorecendo as ações da OMS.

Neste contexto, nos anos 1970 e 1980, foi reintroduzido o quinino na terapêutica, marcando um retorno da molécula natural, por muitos anos referência no combate à malária e outras febres tropicais. Em entrevista ao jornal Sarasota Herald-Tribune em novembro de 1980 Peters adverte que as drogas que usualmente combatiam a malária estão perdendo a efetividade por causa da resistência e declara: “We are getting back to quinine as the only drug to treat malaria, and there are serious problems with that”. (Peters *apud* Seabrook, 1980).

A resistência à cloroquina e a busca de antimaláricos no cenário internacional

Artemisinina e derivados na China

É indiscutível o papel crucial da China na história da P&D 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 na tradição chinesa – *qinghao* ou *Artemisia annua* – planta valorizada pelo programa político-científico da China comunista. No entanto, vale lembrar que já se buscavam antimaláricos 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. A molécula biologicamente ativa era vista como cem vezes mais potente do que a quinino, mas ressaltava-se a existência de efeitos colaterais muito expressivos (Lei, 1999; Burns, 2008).

Em 1954 Mao Zedong anunciou a criação de Academias de Pesquisa de Medicina Tradicional Chinesa³⁹, cujo objetivo era sistematizar essa medicina e o conhecimento das fórmulas tradicionais fitoterápicas, por meio da compilação de textos ancestrais (Taylor, 2005).

Immediately establish an organ for the research of Chinese medicine, enlist the services of good Chinese medical practitioners to perform the research, send good doctors of Western medicine to study Chinese medicine, and together they will share the research work (Mao Zedong, 1954 *apud* Taylor, 2005:87).

Em 1956, quatro Academias foram inicialmente criadas em Beijing, Shanghai, Guanzhou e Chegdu, chegando ao número de 20 instituições no ano de 1960. Na perspectiva dessas instituições, a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) seria um saber que agregaria conhecimentos e práticas de tradição milenar aos conhecimentos científicos da biomedicina ocidental. Em 1963 a China comunista finalizou o processo de institucionalização e a padronização dos processos da MTC, iniciados na metade dos anos 1950⁴⁰ (Taylor, 2005:8/9). Para um melhor entendimento político e acadêmico que permeava a China no período em que se pesquisou a artemisinina, vale adentrar um pouco na história local dos campos da química e da MTC.

A historiografia estabelece que foi durante o século XVI, com a chegada dos missionários jesuítas, que a medicina ocidental adentrou a China. No entanto, foi somente no início do século XX que esta ciência ocidental tomou corpo num movimento de assimilação da biomedicina (Scheid, 2002, Sivin, 1995). Foram implantadas escolas de química e medicina ligadas às tradições da biomedicina e das ciências ocidentais, sob a orientação japonesa, alemã, inglesa, e mais acentuadamente americana, pela atuação da Fundação Rockefeller. Consta que entre os anos de 1915 e 1933 esta entidade investiu mais de US\$38 milhões na reorganização das escolas de biologia, química e medicina (Reardon-Anderson, 1991).

A incorporação da medicina ocidental fazia parte do projeto nacionalista chinês, e o alinhamento com ideias estrangeiras ganhou força com a aproximação do país com a Liga

³⁹ Em inglês, *Research Academy of Traditional Chinese Medicine*.

⁴⁰ Sobre o processo de construção da medicina chinesa e de centros de pesquisa em saúde na China durante o período maoísta, ver Taylor, 2005.

das Nações (Taylor, 2005:6-7). Nos anos 1910 e 1920, médicos chineses formados em universidades japonesas ou européias recusavam práticas tradicionais de saúde como a acupuntura e o tratamento com plantas medicinais, chegando mesmo a propor sua repressão (Taylor, 2005:6-7). Nesse mesmo período a pesquisa local na área da química adotou os modelos da ciência ocidental. Segundo Reardon-Anderson (1991), tal aproximação incluía a adoção da ideia de que riqueza e poder eram produtos do entendimento e do comando da natureza, distanciando-se da milenar cosmovisão chinesa. O desejo de se apropriar das ferramentas científicas para o estudo do mundo natural, representava também uma reação aos estrangeiros que “capturavam” os conhecimentos da natureza da China (Reardon-Anderson, 1991).

No entanto, durante o período maoísta (1949-1976), tal tendência alterou-se radicalmente, e teve início um segundo período nas pesquisas químico-medicinais. Foi colocado em marcha o projeto de construção de uma medicina emblemática da cultura chinesa, autossuficiente e moderna, que agregasse saberes da medicina ocidental aos daquela praticada pelos curadores chineses e tinha como objetivos principais a identidade nacionalista de uma nova China e a sua divulgação junto a comunidade internacional (Taylor, 2005). Foi determinado pelo regime maoísta que médicos de formação ocidental passariam a receber formação em medicina ancestral chinesa por práticos nesta área, estudando os textos clássicos chineses, enquanto que num movimento reverso, estes mesmos práticos, passariam a receber formação segundo a racionalidade médica ocidental.

A declaração da pesquisadora chinesa Youyou Tu⁴¹ é um exemplo dessa trajetória acadêmica:

I graduated from the Beijing Medical University School of Pharmacy in 1955. Since then, I have been involved in research on Chinese herbal medicine in the China Academy of Chinese Medical Sciences (previously known as the Academy of Traditional Chinese Medicine). From 1959 to 1962, I was released from work to participate in a training course in Chinese medicine that was especially designed for professionals with backgrounds in Western medicine. The 2.5-year training guided me to the wonderful treasure to be found in Chinese medicine and toward

⁴¹ Como veremos, Youyou Tu, farmacêutica-fitoquímica da Qinghaosu Research Center, Institute of Chinese Materia Medica and China Academy of Chinese Medical Sciences em Beijing, se tornaria a personagem central na história de P&D de antimaláricos a partir da *A. annua* na China, laureada em 2011 pelo instituto Lasker-DeBakey, por suas pesquisas com artemisinina (Lasker Foundation, 2011), além de recentemente considerada à indicação ao prêmio Nobel de Medicina por seu trabalho com artemisinina e derivados como antimaláricos (McNeil Jr, 2012).

understanding the beauty in the philosophical thinking that underlies a holistic view of human beings and the universe. (Tu, 2011:1217)

Como resultado dessa iniciativa, foi inaugurado um novo campo de saber chamado Medicina Tradicional Chinesa que poderia ser representado segundo a figura 11, abaixo:

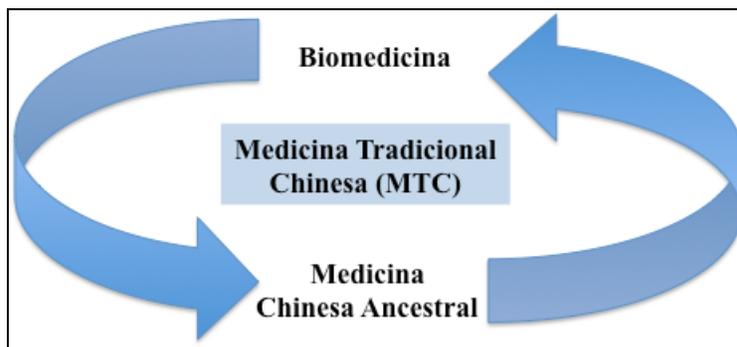


Figura 11: Gráfico representando o movimento de formação da MTC, a partir da relação dialógica entre a biomedicina e a Medicina Ancestral Chinesa.

Segundo Scheid, houve forte busca de uma nova medicina que refletisse a China do período pós-Imperial. Tanto durante a revolução cultural, como depois perseguiu-se o objetivo de integrar tão diferentes racionalidades (Scheid, 2002). Fato interessante concernente ao encontro e tensões subsequentes da ciência biomédica ocidental e dos pesquisadores de formação tradicional, é que cientistas da biomedicina encontraram neste projeto uma proteção da perseguição política gerada pelas ações militantes da Revolução Cultural (1966 – 1976) (WHO, 2010).

Várias fórmulas da Medicina Chinesa ancestral foram reelaboradas nos anos 1950 e 1960, tornadas “clássicas”, isto é, rerepresentadas como tradicionais, mesmo após sofrer influência da biomedicina, especialmente na Escola de Xangai, considerada a mais modernista na China (Scheid, 2002). Havia ainda o interesse do aquecimento do mercado de plantas medicinais, visando os produtores e empresas ligadas à produção de medicamentos fitoterápicos chineses, como a Kunning Pharmaceutical Company⁴² (Taylor, 2005).

⁴² A Kunning Pharmaceutical foi fundada em 1951 com o objetivo de produzir medicamentos advindos dos esforços de P&D chineses, tanto moléculas sintéticas como fitoterápicos baseados na MTC. Esta empresa que participou do processo de desenvolvimento da artemisinina, e se estabeleceu como uma grande corporação no

Com relação especificamente ao combate à malária na China, observou-se durante a Guerra do Vietnã (1959-1975), baixas expressivas de soldados no front, vitimados por essa doença, o mesmo sendo registrado no Exército norte-americano. Em 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 523⁴³, que tinha por objetivo a busca de medicamentos antimaláricos, uma vez que já era notória a resistência à cloroquina. Considerado estratégico do ponto de vista militar, o projeto envolveu mais de 500 médicos militares e diversos especialistas chineses e reuniu em torno de 50 instituições em toda a China (Krishna, 2011; Liu, 2012). Sua coordenação estava sediada em Beijing. Participaram do projeto diversas instituições de Matéria Médica Tradicional Chinesa de Beijing, Jinan, Xangai, Chongqing, Guangzhou, assim como da ciência ocidental, como o Instituto de Biofísica, Instituto de Doenças Parasitárias, Instituto de Química Orgânica, além da empresa chinesa Kunming Pharmaceutical (Krishna, 2011).

Segundo indicado pelas fontes a que tive acesso, o projeto foi classificado como ultra-secreto, segredo de Estado (OMS, 2010; Tu, 2011; Liao, 2009; Lihm, 2008; OMS, 2010; Krishna, 2011).

De acordo com Qigui Li et al. (2007) a história do isolamento do princípio ativo da *Artemisia annua* tem duas versões que envolvem dois pesquisadores do Projeto 523. Em 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 isolado a artemisinina, na forma de cristais e em pequenas quantidades.

A versão mais conhecida, por sua vez, conta que no início dos anos 1970 o grupo liderado pela pesquisadora Youyou Tu teria conseguido preparar um extrato da planta seca utilizando o éter como solvente, que mostrou grande eficácia na cura da malária em cobaias (Li et al. , 2007).

setor de medicamentos, incorporando em seu status cultural o slogan: 'From Nature but Superiority to Nature' (KPC, 2012)

⁴³ A história detalhada sobre o Projeto 523 foi publicada em 2006 com autoria de Jianfang Zhang, mas infelizmente sem tradução disponível em qualquer outro idioma, conforme atestam Lihm (2008) e Tu (2011). Portanto, utilizei trechos e citações do livro em artigos e blogs como fontes possíveis a respeito do Projeto 523. A versão traduzida para o inglês foi finalmente publicada em fevereiro de 2013, após a término do texto e defesa da minha tese.

O Projeto 523 era dividido segundo dois focos: fitoquímico e farmacológico, este com o grupo liderado por Youyou Tu (Tu, 2011; Liao, 2009). O médico militar Zhou Yiqing, integrante de outro grupo do Projeto 523, completa a ideia sobre como eram organizados as pesquisas do projeto: enquanto um grupo examinava medicinas químicas, que poderiam ser entendidas como *screening*⁴⁴ químico, o outro grupo investigava registros da Medicina Ancestral Chinesa (WHO, 2010), apontando para a utilização das estratégias ocidentais e chinesas conjuntamente, na descoberta de novos fármacos.

Estes textos tradicionais levaram a mais de 2.000 preparações, sabendo-se que 640 extratos mostraram-se promissores quanto à ação antimalárica. Desse conjunto foram obtidos 380 extratos de 200 plantas chinesas, que foram então avaliados em roedores inoculados com cepas de *Plasmodium berghei*. Os resultados, no entanto, não foram animadores (Liao, 2009). *Screenings* químicos das fórmulas compiladas nos livros de medicina tradicional, levaram à escolha da planta medicinal conhecida como *qinghao* (*Artemisia annua*) para ser objeto de investigação detalhada (Hsu, 2006; Li et al., 2007; WHO, 2010). O relato dos pesquisadores chineses não deixa claro o critério de escolha da espécie *Artemisia annua* entre tantos extratos de diferentes plantas medicinais.

Youyou Tu explica que em 1971 o extrato dessa espécie de *Artemisia* foi separado em duas frações não tóxicas: ácida e neutra. Testadas em camundongos infectados com o parasito, apresentaram 100% de atividade contra o *Plasmodium berghei*, sendo o mesmo resultado obtido em macacos infectados com *P. cynomolgi* (Tu, 2011).

Posteriormente, ainda segundo o relato de Tu (2011), as amostras do extrato foram testadas clinicamente nos próprios pesquisadores de seu grupo (inclusive a própria Youyou Tu), pois os ensaios clínicos para novas drogas teriam sido dificultados pelos agentes da Revolução Cultural Chinesa⁴⁵. A partir dos resultados obtidos nos testes clínicos em humanos, foi formulada uma triagem clínica, isto é, testes controlados com pacientes infectados com *P. vivax* e *P. falciparum*. Os resultados foram positivos em comparação aos pacientes tratados com cloroquina. Partiu-se então para o isolamento e purificação dos extratos, em busca dos componentes ativos da *Artemisia annua*.

⁴⁴ A técnica de screening consiste em um sistema de análise rápida de ‘coleções’ de substâncias químicas (Cechinel Filho, Yunes, 2001).

⁴⁵ A revolução cultural é citada com frequência por pesquisadores chineses de forma negativa, em virtude das dificuldades impostas às pesquisas naquele período histórico.

Em 1972 foram isolados cristais incolores os quais foram considerados como o componente ativo da planta, nomeado então de artemisinina ou *qinghaosu* - onde *qinghao* significa Artemisia e *su* significa “elemento básico” (Tu, 2011; Liao, 2009). Este evento se deu simultaneamente à publicação de um resumo do fitoquímico iugoslavo Milutin Stefanovic e sua equipe, em 1972, no *8th International Symposium on the Chemistry of Natural Products*, em que foi descrito o isolamento de uma substância a partir da *Artemisia annua* que nomeou erroneamente arteannuin⁴⁶ (Figura 12), e que teria sido reconhecido posteriormente pelo pesquisador como sendo a artemisinina (Todorovic et al., 1996; Lihm, 2008; Krishna, 2011). Em 1973, Stefanovic publicou novamente a estrutura, mas desta vez num periódico científico britânico chamado *Tetrahedron Letters*. Tratava-se de estudo fitoquímico, sem menção ao uso medicinal da substância (Krishna, 2011). O fato da molécula da artemisinina ser completamente diferente daquelas estruturas características dos antimaláricos quinolínicos até então utilizados pela química medicinal, limitou a percepção do pesquisador a respeito da descoberta do antimalárico, diferentemente dos pesquisadores chineses que orientaram a pesquisa segundo a informação ancestral do uso da planta.

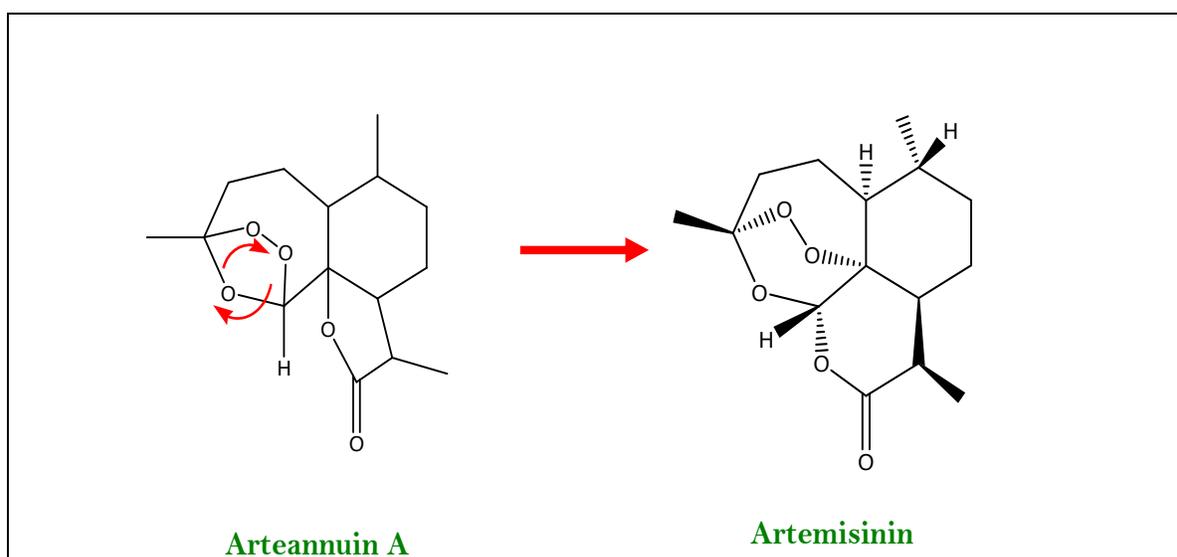


Figura 12: Estrutura de arteannuin, segundo a publicação de Stefanovic, e a molécula de artemisinina, identificada pelo grupo 523 (Krishna, 2011).

⁴⁶ Stefanovic e sua equipe reconheceram a estrutura como um novo tipo de sesquiterpeno lactone, mas a estrutura não estava devidamente identificada, levando-os a nomeá-la de forma equivocada (Krishna, 2011).

Por causa das restrições impostas por agentes da Revolução Cultural (1966-1976), a equipe do Projeto 523 enfrentou dificuldades para publicar suas pesquisas no mundo acadêmico internacional. Publicações em periódicos estrangeiros eram proibidas, assim como a identificação dos nomes dos autores em artigos, tornando frágil a posição dos pesquisadores face à questão da propriedade intelectual da descoberta do novo antimalárico (Lindahl et al., 1998; Lihm, 2008; Tu, 2002; Krishna, 2011).

A análise de algumas publicações mais recentes, de 2005 em diante, mostra que existe uma tensão entre pesquisadores chineses a respeito da propriedade intelectual sobre a “descoberta” da artemisinina. Os blogs de discussão científica na China, de Lihm (2008) e Liu (2012), a entrevista de Yiqing (WHO, 2010), e o manifesto anônimo chamado *The Insiders* (2010), criticam a atribuição de descoberta da artemisinina a somente um pesquisador, que seria Youyou Tu. No entanto, é visível o esforço no teor de alguns artigos e entrevistas que se preocupam em documentar a originalidade da pesquisa de Youyou Tu (Rao, 2011; Tu, 2011; Tu, 2002, Liao (2009).

Tu, por sua vez, credita o sucesso da descoberta da artemisinina ao conhecimento ancestral chinês e a MTC, como fez em conferência proferida durante evento da *World Intellectual Property Organization* (WIPO) realizado em Beijing, em 2002: “The invention of Qinghaosu can be credited to TCM, and it is a good illustration of the treasure that is the essence of TCM and its potential for contributing to world medicine”⁴⁷ (Tu, 2002:3).

Em 1973, a equipe liderada por Youyou Tu conseguiu sintetizar a dihidro-artemisinina, confirmando o fato de que a estrutura da substância ativa da *Artemisia annua* era composta de um grupo cetona (Hsu, 2006; Tu, 2002). No entanto, este novo composto sintético foi considerado mais eficaz que a substância natural artemisinina, e ao contrário desta era solúvel em água, embora tenha sido classificada como muito tóxica. Mais tarde, verificou-se que a dihidro-artemisinina é a substância resultante da hidrólise do artesunato *in vivo*, combatendo a febre num curto período de tempo (Hsu, 2006; Tu, 2011). A síntese da dihidro-artemisinina abriu caminho para a segunda etapa para elaboração de duas outras moléculas derivadas da artemisinina, igualmente solúveis na água de, mais efetivas e com

⁴⁷ Segundo Taylor (2005, p.120), a expressão “Chinese Medicine is a great treasure-house” foi cunhada por Mao Zedong em 1958, e imortalizada no livro vermelho da Revolução Cultural. É interessante observar essa ideia perpetuada nas falas dos pesquisadores chineses como Youyou Tu e Yiqing.

menor efeito colateral: Artemether, em 1976; e Artesunato, no ano seguinte (Haydes, 2009; Krishna, 2011).

A estrutura estereoquímica⁴⁸ da artemisinina foi determinada em 1975, mas publicada somente dois anos depois no periódico científico chinês *Kexue Tongbao*. Esta seria a primeira publicação científica que define a estrutura da artemisinina, que tem como autor o Grupo de Colaboração de Pesquisa para *Qinghaosu* (Collaboration research group for Qinghaosu, 1977; Tu, 2011; Haynes, 2010; Liao, 2009). Em 1979, o Comitê Nacional de Ciência e Tecnologia da China concedeu ao grupo de pesquisas da artemisinina pertencente ao Projeto 523, o Certificado de Invenção Nacional, em reconhecimento à identificação e da artemisinina e o seu uso como antimalárico (Liao, 2009).

É importante ressaltar que, no final dos anos 1970 e início dos 1980, além da continuidade do projeto da artemisinina, outra seção do Projeto 523 cuidou de pesquisar o desenvolvimento de drogas sintéticas como a pironaridina em 1973, lumefantrina em 1976, que inclui o grupo quinolínico nitroquina e a naftoquina em 1986 (Neill, 2011). Ao final do Projeto 523 foram desenvolvidos no total pelo menos 25 derivados semi-sintéticos análogos à artemisinina (WHO, 1981a, 1981b), entre elas o artemether (derivado metil da artemisinina), o b-artether (também conhecido como artemotil), e ainda o artesunato (WHO, 2002).

Com o projeto de reaproximação política entre China e Estados Unidos ao longo da década de 1970, culminando com o reestabelecimento das relações diplomáticas entre estes países em 1979 (Kissinger, 2011), houve uma aproximação entre os integrantes do Grupo de Quimioterapia em Malária da OMS (CHEMAL) e os pesquisadores chineses envolvidos no projeto da *Artemisia annua*. Se, por um lado, a OMS estava sendo pressionada para encontrar uma alternativa ao problema da resistência aos antimaláricos em uso, os chineses, por outro, buscavam viabilizar e reconhecer internacionalmente o desenvolvimento do produto antimalárico por eles pesquisado e desenvolvido. Neste momento, os chineses aspiravam participar com mais relevância do jogo político-comercial internacional, e para tanto se fazia necessário um forte redirecionamento para o desenvolvimento científico-tecnológico que dialogasse com a o mercado internacional (Kissinger, 2011).

⁴⁸ A estereoquímica é o estudo das estruturas químicas no espaço, isto é, tridimensional.

Em 1981, cinco anos após a morte de Mao Zedong, o Projeto 523 foi desarticulado pelo Estado chinês. No mesmo ano, foi realizado em Beijing o 4º encontro do *Working Group on the Chemotherapy of Malaria*, apoiado pela Nações Unidas, TDR/OMS⁴⁹ e Banco Mundial. Nesse evento foram apresentados diversos trabalhos sobre artemisinina. Propostas de parcerias entre instituições internacionais e chinesas foram sugeridas para dar seguimento às pesquisas sobre a nova droga, mas permaneceram no plano das intenções, pois não havia mais comando do antigo Projeto 523 para liderar as negociações (Tu, 2011; WHO, 2010; McNeil Jr., 2012).

Mesmo assim, no início da década de 1980, a OMS traduziu e divulgou resumos de publicações chinesas em vários boletins da Comissão de Malária, inclusive trabalho datado de 1979, de autoria do Grupo de Colaboração de Pesquisa para *Qinghaosu* em que são descritos o isolamento da substância *qinghaosu*, em 1972, e os resultados de observação clínica favoráveis em casos *P. falciparum* e *P. vivax*, inclusive de malária cerebral resistente à cloroquina (WHO, 1980). A primeira publicação em periódicos estrangeiros pelo grupo de Youyou Tu foi em 1982, na revista *Planta Medica*, dez anos após o isolamento dos cristais de artemisinina (Tu et al., 1982).

Segundo o depoimento de Yiqing (WHO, 2010), as negociações com o TDR e a OMS floresceram em pelo menos um acordo para que o Ministério da Saúde da China apoiasse a continuação do projeto da artemisinina, agora com o nome de “Comissão Nacional Chinesa de Coordenação para o Desenvolvimento de *Qinghaosu* e seus derivados” (National Chinese Steering Committee for Development of *Qinghaosu* and its Derivatives). A cooperação foi suspensa, mas pouco tempo depois a OMS/TDR continuou a dar apoio às pesquisas feitas na China. Os pesquisadores chineses passaram a trabalhar em conformidade com as recomendações da OMS, promovendo também intercâmbios e treinamentos nas metodologias ocidentais, fornecendo aos pesquisadores chineses os *guidelines* de pesquisa em malária da OMS, de forma a atender à padronização ocidental (WHO, 2010). Dessa forma, pôde haver interação entre os dados das pesquisas chinesas e os de outros países. Apesar disso, o comitê referido acima foi dissolvido em 1988, por motivos não revelados nos documentos aos quais tive acesso.

⁴⁹ TDR é a sigla do chamado *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, surgido na OMS, mas com identidades institucionais e financeiras independentes, como será abordado no capítulo 3.

A partir da década de 1980, parcerias com pesquisadores ocidentais pareciam ser desejadas, pois possibilitariam publicações em revistas científicas europeias e americanas. Na percepção da TDR/OMS, os pesquisadores chineses estariam ávidos para divulgarem seus dados a respeito da artemisinina e derivados, em busca de reconhecimento junto à comunidade científica internacional (TDR, 2010). Por outro lado, verifica-se também um movimento de pesquisadores ocidentais em direção à China na busca de conhecimentos desenvolvidos pelos chineses. Como resultado da cooperação, diversas publicações a respeito da nova terapêutica passaram a circular na literatura científica internacional, tendo como autores pesquisadores chineses e renomados malariologistas de outras regiões.

Uma das primeiras parcerias realizadas envolveu o químico americano Keith Arnold. Este pesquisador desenvolvia mefloquina com apoio do Walter Reed Army Institute for Research (WRAIR), braço científico das forças armadas norte-americanas – WRAIR, em conjunto com TDR/OMS e o Laboratório Roche⁵⁰, e Guoqiao Li do Guangzhou College of Traditional Chinese Medicine, que vinha desenvolvendo ensaios clínicos com artemisinina (Strauss, 2012; McNeill Jr., 2012; Neill, 2011). Em parceria com o pesquisador chinês publicou dois artigos no *The Lancet*: o primeiro em 1982, comparando mefloquina e artemisinina; o segundo em 1984, considerado a primeira proposta de combinação (ACT) de mefloquina, fansidar e artemisinina (Jiang et al., 1982; Li et al., 1984). Neste mesmo período foram publicados, em 1983, dois artigos de Wallace Peters e Hao-Ming Gu, farmacologista do Instituto de Materia Médica de Xangai, a respeito da avaliação *in vitro* da eficácia de artemisinina e seus derivados (Gu et al., 1983; Li et al., 1983).

Artemisinina e derivados nos Estados Unidos

Para Shapin (2008), os padrões da ciência industrial norte-americana do início do século XX foram moldados com base no exemplo da 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” (Shapin, 2008:110). No

⁵⁰ Roche Far East Research Foundation, Hong Kong (Strauss, 2012).

caso dos antimaláricos, o papel do exército também foi importante já que o WRAIR tem sido uma das lideranças na pesquisa de drogas antimaláricas desde a Segunda Guerra Mundial (Li et al., 2007:3).

No início da década de 1940, durante a Segunda Guerra Mundial, os norte-americanos intensificaram o programa de síntese de antimaláricos, com o objetivo de proteger suas forças armadas. As relações desse programa com os laboratórios farmacêuticos trouxeram a primeiro plano os interesses políticos e comerciais nas redes de cooperação norte-americanas, especialmente no tocante ao segredo comercial para proteção da propriedade intelectual dos novos compostos desenvolvidos (Slater, 2009). A rede de cooperação envolvia o Comitê de Pesquisas Médicas do governo norte-americano, a Fundação Rockefeller e cerca de 30 escolas superiores de medicina e áreas afins. O alvo era o desenvolvimento de novos componentes antimaláricos por processos de síntese (Slater, 2009:112).

A estratégia de busca de novas drogas antimaláricas nos centros de pesquisa norte-americanos passava pela técnica de *screening* químico e farmacológico. Das mais de 300.000 moléculas obtidas pelo WRAIR, por exemplo, somente 3% mostraram alguma atividade biológica, e um número ainda muito reduzido foi conduzido as fases de pesquisa pré-clínica e clínica, tendo chegado ao estágio mais avançado somente a mefloquina (Wernsdorfer, 198; Li et al., 2007:3). No entanto, conforme mencionei, todo o esforço de pesquisa era orientado por modelo químico inspirado na estrutura molecular o quinino, ou seja, compostos de base quinolínica⁵¹, o que resultou em centenas de novos compostos sintetizados na série das naftoquinonas⁵².

Nos anos 1970 e 1980, o WRAIR investiu nessas pesquisas por conta própria ou apoiado por laboratórios ocidentais dos quais provieram medicamentos como por exemplo a mefloquina e a atovaquona/proguanil. A mefloquina (Figura 13) é uma molécula da série estrutural dos quinolínicos, desenvolvida durante a Guerra do Vietnã para atuar nas cepas

⁵¹ 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).

⁵² 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.

de *P. falciparum* resistentes fruto da parceria entre WRAIR, a OMS/TDR e a indústria Roche. (Silva, 2005).

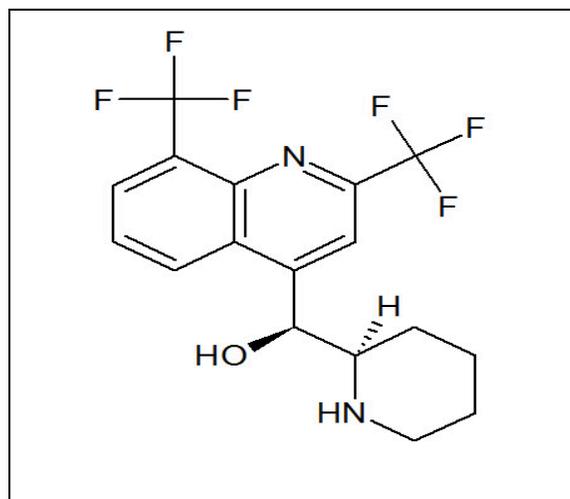


Figura 13: Estrutura molecular da mefloquina

Em 1974, a mefloquina foi registrada na Suíça e posteriormente lançada no mercado nos anos 1980s. A combinação mefloquina-sulfadoxina/pirimetamina ficou conhecida comercialmente pelo nome Fansidar[®]. A mefloquina é considerada muito eficiente na multirresistência, mas apresenta efeitos colaterais de ordem psiquiátrica e neurológica, sendo contra-indicada na profilaxia pela OMS, após relatos desta ocorrência a partir de 1987 (WHO, 1989b).

No entanto, a notícia da publicação do relato oficial chinês a respeito da descoberta da nova e promissora substância antimalárica, a artemisinina, em 1972 (Hsu, 2006; Li et al., 2007; Liao, 2009; Tu, 2011), despertou o interesse do chefe do departamento de química do WRAIR, Dan Kalyman. A estrutura molecular da artemisinina é classificada como um endoperóxido (Figura 14), ainda não completamente elucidada, de natureza diferente das substâncias de referência (quinolínicos) (Li et al., 2007) e apontava outra direção para a pesquisa de antimaláricos⁵³.

⁵³ 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 (Li et al., 2007).

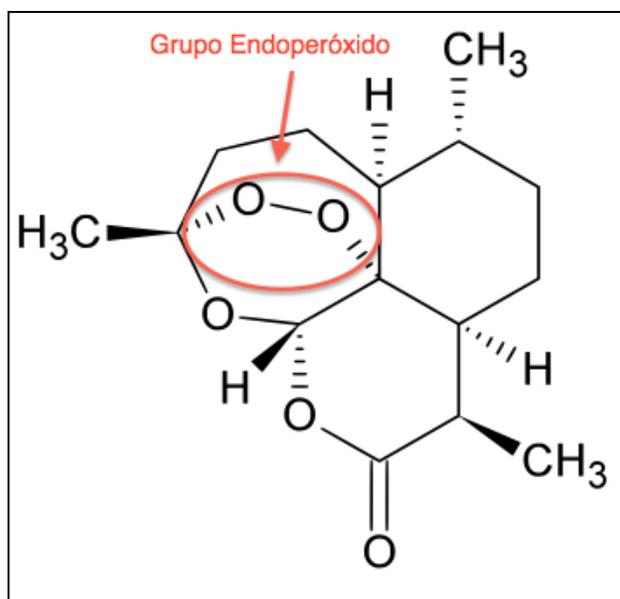


Figura 14: Estrutura da artemisinina com o grupo endoperóxido.

Conforme relato de pesquisadores da WRAIR, a organização, via TDR/OMS, propôs o compartilhamento de detalhes técnicos das pesquisas, o que foi recusado pelos chineses. Um ponto crucial do compartilhamento seria o fornecimento de um quilo de artemisinina para o laboratório do WRAIR, uma vez que somente a China dispunha da matéria-prima até aquele momento (Li et al., 2007; WHO, 2002). Tal atitude refletia o contexto político-comercial do período, em que não eram amistosas as relações entre Estados Unidos e China, tendo o WRAIR assento na Comissão de Quimioterapia para Malária da OMS.

Buscando contornar aquela situação inconveniente, Dan Kalyman mobilizou botânicos do *Smithsonian Institute* para que localizassem a espécie *A. annua* na América do Norte. Segundo a versão dos pesquisadores envolvidos no projeto americano, a espécie foi encontrada nas margens do Rio Potomac, próximo às instalações dos laboratórios do WRAIR (Li et al., 2007). A equipe de Kalyman tentava reproduzir as técnicas chinesas de isolamento da artemisinina, publicando os resultados em 1985 no periódico *Science* (Klayman, 1985). No entanto, segundo outra versão, encontrada em relatório da OMS (WHO, 2002), foi enviada da China para os Estados Unidos uma remessa não oficial da substância artemisinina, o que possibilitou as investigações em território norte-americano.

Convém lembrar que o mundo estava entregue à Guerra Fria, o que acirrava as tensas negociações entre China e Estados Unidos também no terreno da cooperação científica. Ambos tinham papel de destaque na busca de antimaláricos, mas como vimos, a pesquisa norte-americana era marcada por estreito relacionamento com a indústria farmacêutica, o que gerava justificada suspeita entre os chineses de que sua descoberta pudesse resultar em patentes que beneficiassem esses laboratórios (Li et al., 2007; WHO, 2002).

Os projetos relacionados às drogas de base quinolónicas e metabólitas continuavam em andamento, assim como as combinações de drogas já existentes, mas a pesquisa com artemisinina abriu novo horizonte de investigações, especialmente na química de produtos naturais, gerando duplo interesse, de ordem científica e mercadológica, pois novos produtos eficazes na malária, num momento de desalento com o problema da resistência do parasito, permitiam promissores produtos a patentear, como veremos no capítulo 3.

A percepção da ciência norte-americana, de que conhecimento ancestral chinês apontava para novo grupo quimicamente ativo contra a malária, contribuiu para um novo caminho na racionalidade da química medicinal, que nos anos posteriores, passaria a valorizar os conhecimentos tradicionais como ferramenta de bioprospecção de novas drogas ou mesmo nas ações de atenção primária à saúde.

O papel central da OMS: atenção primária à saúde e a artemisinina

In the words of the Crown Prince of The Netherlands: ‘Science is an important bearer of the social and cultural identity of Europe that [...] distinguishes itself from other societies and earlier cultures by its rationality’ (HRH the Prince of Orange 2006, p. 101) (Somsen, 2008:362).

Após o encerramento do Programa Global de Erradicação da Malária da OMS em 1969, 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 dela (Packard, 2007; Nájera, 2001).

Além disso, ao longo da década de 1970, a OMS foi influenciada por membros da sua equipe ligados à entidade médica cristã *Christian Medical Commission* que desenvolvia

junto à população rural de países em desenvolvimento trabalhos, por eles denominados “ação primária em saúde”. Consistia em métodos simples, treinamento de agentes da população local, e provisão de medicamentos essenciais (Cueto, 2004). Com a inclusão da China como país membro da OMS, ganhou projeção seu modelo de atenção à saúde “pés descalços”, que tinha também como estratégia a prevenção junto à população rural, combinando a medicina tradicional com a biomedicina (Cueto, 2004).

Em 1975 a OMS elaborou um relatório que segundo Cueto (2004) iria consolidar a ideia da atenção primária à saúde, além de identificar as necessidades básicas de saúde da população, analisar modelos de vários países em desenvolvimento, buscando fatores chaves de sucesso. A ideia crucial era de buscar uma alternativa de saúde pública aos modelos postos na prática até então (Cueto, 2004), ideia em perfeita sintonia com o momento que o Ocidente atravessava, no plano das atividades intelectuais, artes, e da cultura, que também estava presente nos discursos da busca de caminhos da contracultura (Marcuse, 1972; 1992).

Em 1979, foi publicada a Declaração de Alma-Ata, baseada na Conferência Internacional de Atenção Primária à Saúde, ocorrida na URSS, e promovida pela OMS. Marcaram a reorientação nas políticas de saúde pública e nas relações entre a biomedicina e os sistemas tradicionais de conhecimento. Esse documento tornava público o objetivo da OMS de garantir a saúde a toda população até o ano de 2000, por via da atenção primária à saúde, e pelo estímulo às ações locais (WHO, 1978)⁵⁴. As práticas tradicionais foram reconhecidas como importantes para resguardar a saúde de povos, como complementar ou alternativa, tanto por questões culturais como pela dificuldade de acesso a ações de saúde “científica” e “tecnológica”, por parte significativa de população rural, principalmente em países em desenvolvimento (WHO, 1978).

A Declaração de Alma Ata previa a utilização de práticos em saúde tradicional, como curadores locais, integrados à atenção primária da saúde (WHO, 1978). A inclusão deste item, como pude analisar, atendia a demanda presente nas resoluções da Assembléia Mundial da Saúde nos anos de 1969, 1976, 1977 e 1978. No último ano as preocupações voltaram-se especificamente para a necessidade de garantir padronização e segurança, segundo critérios científicos das plantas medicinais utilizadas nas medicinas tradicionais.

⁵⁴ Para mais detalhes a respeito da Conferência de Alma Ata verificar Marcos Cueto (2004).

Em dois de dezembro de 1978, isto é, três meses após a Conferência de Alma Ata, a OMS publicou um relatório do Encontro sobre a Promoção e Desenvolvimento na Medicina Tradicional (WHO 622, 1978). O Encontro, e o material derivado dele, atendiam, por sua vez, a interesses expressos na resolução WHA 30.49 da trigésima Assembléia Mundial de Saúde (WHO, 1977), concernente à promoção da medicina tradicional. Estabelecia que esta prática seria um dos meios para se alcançar as metas de cobertura de ações de saúde na totalidade da população mundial até o ano 2.000.

O texto que segue é a íntegra da resolução WHA 30.49, que se tornou a principal referência para as demais resoluções das Assembléias Mundiais de Saúde, no tocante as medicinas tradicionais:

WHA 30.49 de 1977

Noting that the primary health care in developing countries has not reached the bulk of populations; Realizing that in developing countries it is important to make use of available health resources;

Recognizing that traditional systems of medicine in developing countries have a heritage of community acceptance, and have played and continue to play an important part in providing health care;

Noting that there are institutions of traditional systems of medicine in some developing countries engaged in providing health care, training and research;

Noting that WHO has already initiated studies on the use of traditional systems of medicine in its efforts to find alternative approaches to meet the basic health needs of the people in developing countries;

Considering that immediate, practical and effective measures to utilize traditional systems of medicine fully are necessary and highly desirable;

1. RECORDS with appreciation the efforts of WHO to initiate studies on the use of traditional systems of medicine in conjunction with modern medicine;

2. URGES interested governments to give adequate importance to the utilization of their traditional systems of medicine, with appropriate regulations as suited to their national health systems;

3. REQUESTS the Director-General to assist Member States to organize educational and research activities and to award fellowships for training in research techniques, for studies of health care systems and for investigating the technological procedures related to traditional/indigenous systems of medicine;

4. FURTHER REQUESTS the Director-General and the Regional Directors to give high priority to technical cooperation for these activities and to consider their appropriate financing.

Nota-se neste texto a importância atribuída aos sistemas de medicinas tradicionais como a Medicina Tradicional Chinesa, a Ayurvedica (sistema indiano), entre outras, no âmbito da atenção primária à saúde. A valorização desses sistemas como práticas terapêuticas implicava a utilização de plantas medicinais ou fitoterapia, como fica claro na resolução da Assembléia Mundial de Saúde WHA 31.33 (WHO, 1978). É interessante observar que o primeiro item cita a utilização dos sistemas tradicionais em conjunto com a medicina moderna, possivelmente por influência do modelo chinês. Este preceito, no tocante aos medicamentos herbais tradicionais será sensivelmente modificado nas publicações subsequentes, como mostrarei adiante.

A partir de 1988, as resoluções da Assembléia Mundial da Saúde a respeito das medicinas tradicionais, especialmente das plantas medicinais, passam a agregar outros conceitos, como *sustentabilidade* – (WHA 41.19, WHO, 1988), *regulação de mercado* em 1989; o intercâmbio entre a *validação* científica de plantas de uso tradicional, e os programas da OMS de P&D de novas drogas, em 1991; e ainda o conceito de *propriedade intelectual*, em 2008.

É possível articular tais mudanças de abordagem à intensa divulgação ao tema “medicina tradicional”, a partir da segunda metade da década de 1980 com a publicação de *abstracts* das pesquisas chinesas sobre a artemisinina e seus derivados, e com a realização da parceria entre o TDR/OMS e os pesquisadores chineses para desenvolvimentos de novas drogas antimaláricas a partir da *Artemisia annua*.

A partir da década de 1980, observa-se a emergência e o desenvolvimento crescente de pesquisas etnobotânicas e etnofarmacológicas, assim como a estruturação de grupos de pesquisas internacionais nessas áreas, que privilegiavam o estudo dos conhecimentos tradicionais de espécies biológicas locais e a bioprospecção para a descoberta de novas drogas. Nesse contexto foi fundada em 1988 a *International Society of Ethnobiology*, durante evento em Manaus, Brasil e a *International Society of Ethnopharmacology* (ISE), em 1990 em Estrasburgo, que através de seu periódico, *Journal of Ethnopharmacology*, criado em 1979, veicula artigos científicos a respeito de novas drogas baseadas em medicinas herbais.

No Brasil, por exemplo, o projeto Kayapó coordenado pelo etnobiologista americano Darrel Posey, reuniu uma equipe multidisciplinar para estudar o conhecimento

ancestral deste grupo indígena. A etnofarmacóloga Elaine Elisabetsky foi pioneira neste campo. Buscou indicações farmacológicas para drogas promissoras, ou mesmo matéria-prima de medicamentos, reconhecendo a potencial contribuição do conhecimento ancestral para outras áreas da ciência, como novos modelos farmacológicos ou o reconhecimento de novas classes terapêuticas como a artemisinina (Elisabetsky & Posey, 1986; Elisabetsky, 2002). Mais uma vez, o modelo chinês de conciliação do conhecimento ancestral e da biomedicina foram amplamente citados como exemplos de uma racionalidade distinta na P&D de novos medicamentos.

Entre outras ações implementadas pela OMS para legitimar a utilização de espécies vegetais com conhecimento tradicional associado está a publicação de monografias de plantas medicinais em três volumes. O primeiro foi organizado entre 1996 e 1999, o segundo volume publicado em 2004 e o terceiro volume em 2007, e têm como um dos seus objetivos, estabelecer um modelo ao qual os países membros poderiam seguir para constituírem suas próprias monografias. (WHO, 1999; 2004; 2007).

Entre os participantes do grupo consultivo da primeira edição consta o nome de Elisabetsky, única representante brasileira a constar do Comitê de Medicina Tradicional da OMS. Nos três volumes há registro de somente uma planta nativa brasileira – *Cephaelis ipecacuanha*, prevalecendo as de origem européias, americanas e asiáticas. Quando indagada a este respeito, Elisabetsky declara que nas pesquisas de plantas nativas brasileiras as informações existiam de forma fragmentada, isto é, não estavam suficientemente avançadas e organizadas para formar monografias completas, segundo os critérios do comitê responsável. Além disto, haveria a questão do *lobby* político dos países membros para garantir a entrada das espécies dos seus interesses, conforme assinala a pesquisadora⁵⁵.

É interessante notar que apesar da pouca expressão brasileira nos comitês de medicina tradicional e medicamentos herbais da OMS, o modelo do projeto brasileiro coordenado pela Central Única de Medicamentos - CEME, obedecia aos protocolos (*guideline*) para validação e objetivos deste órgão internacional para atendimento à população, num âmbito da atenção primária à saúde para países em desenvolvimento.

⁵⁵ Comunicação pessoal.

A CEME começou a trabalhar com vários laboratórios, independentemente, como nós, até que chegou por volta de 80, 82 mais ou menos, ela achou que era melhor reunir um grupo, estabelecer alguns critérios e fazer uma seleção num programa que chamou “Programa de Plantas Medicinais da CEME”. Esse programa durou mais de 10 anos com altos e baixos, com recursos, sem recursos... mudava o governo... E em várias reuniões se fez uma relação de plantas baseadas em uso terapêutico, distribuição, importância, e chegou a selecionar cerca de 80 plantas de um elenco nacional para ser estudado. E esse estudo não envolvia, nessa concepção de grupo da CEME, e isso gerou uma polêmica grande, estudo fitoquímico nesse primeiro momento. Envolveria estudos de confirmação da eficácia dentro do padrão da Organização Mundial de Saúde; estuda a toxicologia e uma vez confirmada essa eficácia tanto em animais como em clínico e que ela não fosse tóxica, então aí se fazia o estudo químico para controle de qualidade e produção de medicamento. (Calixto, fita 4, 1998)

As pesquisas da CEME no modelo citado no depoimento acima estavam alinhadas com as resoluções da Assembléia Mundial de Saúde de 1989 (WHA 42.43). Tal resolução chama a atenção para o grande potencial das plantas medicinais advindas dos sistemas de medicinas tradicionais, recomendando ações de validação, que passariam por testes de eficácia e segurança, fundamentadas em ensaios farmacológicos e clínicos, e pesquisas fitoquímicas com fins de controlar a qualidade do medicamento fitoterápico.

A busca de antimaláricos no cenário brasileiro

Observa-se no Brasil, ao final dos anos 1960, uma mudança na estratégia de combate à malária. Naquela década, o país apresentou o número mais baixo de casos, ao passo que ao longo da década de 1980 houve constante incremento, com 97,5% dos casos na região amazônica (Barata, 1995). Entre os fatores responsáveis por isso, apontados por epidemiologistas, destaca-se a ocupação desordenada da região por efeito da política de assentamentos do Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária (Incra) 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 tanto pela resistência tanto do

plasmódio à cloroquina, em debate no período de 1960-80, quanto do vetor *Anopheles* ao DDT.

Desse 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; Carvalheiro, 2008).

Apesar do incremento da doença, principalmente na região Norte, e da emergência das cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (Rodrigues, 1961; Silva e Almeida Lopes, 1961, 1966), a estratégia de controle da malária, no Brasil, passava menos pela busca de novos antimaláricos do que pelo acesso ao medicamento e combate ao vetor. Um dos poucos centros de referência em malária a manter pesquisas sobre antimaláricos, 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 (Krettli, 2007). Por isso, afirma Krettli (2007), essa linha de pesquisas permaneceu ativa nas décadas de 1960 e 1970 naquele instituto não com a intenção propriamente de desenvolver antimaláricos, mas sim por ser considerada mais segura pelo chefe de laboratório Zigman Brener (1928-2002) para o treinamento de pessoal quando comparado ao *Trypanosoma* da Doença de Chagas.

Chamo atenção para o fato de que, até meados dos anos 1980, o Brasil apostava no desenvolvimento de antimaláricos quinolínicos, apesar de a OMS já disponibilizar informações sobre o novo antimalárico 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 antimaláricos 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.

Julgo relevante analisar outros fatores que levaram o Brasil a adotar como diretriz, entre 1960 e meados de 1980, a busca de antimaláricos 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 após a década de 1960, as linhas de pesquisa tinham sofrido 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 Agrícola⁵⁶, de grande importância na história da química orgânica no Brasil, no qual trabalharam os “fundadores” da química medicinal moderna do país: os fitoquímicos brasileiro Walter B. Mors (1920-2008), inglês Benjamin Gilbert (1929-) e tcheco naturalizado brasileiro Otto Gottlieb (1920-2011). São considerados atores fundamentais na implantação dos núcleos de pesquisa em química de produtos naturais (Pinto et al., 2002). Walter Mors e Benjamin Gilbert foram alunos do proeminente químico húngaro-americano Carl Djerassi⁵⁷, que também teve relevante papel nos programas de intercâmbio de pesquisadores entre Brasil e Estados Unidos (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 esteróides 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

⁵⁶ 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).

⁵⁷ 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, 2008). 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.

doutorado na Universidade de Stanford. A contrapartida do apoio fornecido pela universidade de Djerassi foi a colaboração nas fases preliminares das pesquisas sobre produtos naturais brasileiros. Este pesquisador estava interessado em determinado grupo químico, os alcalóides, presentes em muitas espécies nativas, conforme relato de Gilbert (1995, fita 3, lado A):

Cheguei ao Brasil e comecei a trabalhar com Walter Mors porque as instruções, dadas por Djerassi no México, eram trabalhar com alcalóides [...] 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 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.

Ainda de acordo com 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, para que os pesquisadores norte-americanos completassem a pesquisa.

Outros modelos como esse de cooperação entre pesquisadores estrangeiros de renome e grupos de brasileiros foram corriqueiros entre as décadas de 1960 e 1980. Os projetos de pesquisa eram marcados pela busca de novas moléculas a partir de matérias-primas naturais, visando a obtenção de amostras promissoras para a ação medicamentosa orientados pelas suas características químicas. Buscavam-se também rotas de síntese para a produção de substâncias análogas aos medicamentos oferecidos pelas indústrias estrangeiras.

O Brasil acompanhava as 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, diferentemente do que se verificava nos Estados Unidos e alguns países da Europa.

A indústria é de tal maneira baseada em processos importados e companhias internacionais que trazem seus processos do exterior, que ela não interage muito com a academia. [É] 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 produzir 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 o fim da dependência de matérias-primas importadas. Em 1973 a Escola Paulista de Medicina iniciou o primeiro projeto de pesquisa no 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, 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).

O depoimento abaixo é do mesmo pesquisador, no entanto de 10 anos antes, em entrevista para o projeto de “Plantas Medicinais...”, de Tania Fernandes:

Nós temos nas plantas medicinais muitas das quais estão sendo utilizadas como nutracêuticos, não é? Como é que nós chegamos aqui nessa estimativa. Teve um reforço com a Organização Mundial da Saúde e daí todos começaram a dar importância para a planta. Eh... isto foi muito bom, se vocês notarem, a declaração de Alma Ata é de meio de 77, e em 77 nós já estávamos com o projeto, o 1º projeto da CEME. Nós já estávamos aqui. Foi ótimo, porque veio dar um apoio, mas não foi ele que desencadeou. Foram nossas cabeças aqui da época que realmente levaram a isso, né? Estes são os que eu chamo dos mais velhos. É a primeira geração. A segunda geração foi treinada neste sistema aqui. (Lapa, fita 6 - 1999).

O pesquisador reifica a ideia de que o evento de Alma Ata foi um ponto de inflexão na P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais, mas, no entanto, tenta diminuir a importância da OMS na origem do interesse por este tema nas pesquisas brasileiras, alegando que já havia um projeto desta natureza no Brasil antes de Alma Ata.

No depoimento que segue, de José Calixto, farmacólogo da UFSC, a declaração de Alma Ata não é citada, mas o pesquisador localiza no mesmo período histórico (anos 1977/78) a reorientação do projeto da CEME no sentido de ampliar a P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais, atribuindo a uma influência direta das recomendações da OMS.

A CEME começou logo depois, eu me lembro que em 78, 77, já a interessar tanto pela parte sintética, mas também pela parte de planta, em uma época que as plantas estavam em baixa. Essa talvez tenha sido a época que toda a atenção era dada para a parte sintética. Mas eu acho que a parte de plantas foi interessante porque ela começou a preocupar com plantas, não só na condição de fitoquímica, mas na condição de medicamentos. Isso surgiu quando a Organização Mundial da Saúde já recomendava [mais de 80% da população, não tem acesso a medicamentos, sobretudo nos países pobres, incluindo o Brasil, e que nesses países pobres, principalmente os tropicais, as plantas eram as únicas, são as únicas opções] então com certo cuidado que os governos estimulassem o desenvolvimento nessa área e estimulassem o estudo dessa potencialidade. E a CEME [...] começou então a trabalhar com plantas no sentido de medicamentos (Calixto, fita 4 1998).

Apesar da adesão do governo brasileiro às diretrizes da OMS relativas ao emprego de plantas medicinais de uso tradicional na atenção primária à saúde, não havia discussão entre pesquisadores brasileiros a respeito da existência, reconhecimento ou sistematização de uma medicina tradicional brasileira, que pudesse ser utilizada para atender aquela proposta. Ao contrário, o governo brasileiro incorporou como “Medicina Tradicional” sistemas exógenos à cultura brasileira como a acupuntura (chinesa) e a homeopatia (européia). No que diz respeito à tradição brasileira, foi somente na utilização das plantas medicinais como matéria-prima de fármacos ou como fitoterápicos na atenção primária à saúde que o Brasil iria se relacionar com tais recomendações.

Concomitantemente e num movimento diferente do projeto da CEME, alguns grupos de P&D de medicamentos a partir de produtos naturais, em que as plantas medicinais têm grande expressão, utilizavam-se do *screening* químico e da quimiotaxonomia como indicadores de plantas potencialmente interessantes para o desenvolvimento de novos medicamentos. O *screening* químico é a técnica que inventaria a planta quimicamente, buscando definir seus compostos, e especialmente aqueles potencialmente bioativos, isto é, que possuam propriedades medicinais. A quimiotaxonomia, por outro lado, busca agrupar famílias botânicas segundo critérios químicos, orientando pesquisas de novas moléculas bioativas.

Estas técnicas foram introduzidas no Brasil no fim da década de 1970 por Walter B. Mors e Otto Gotlieb (Pinto *et al.* 2002; Manzali de Sá, 2011), diretamente envolvidos com a proposta e a difusão de tais metodologias no país, incorporadas nas linhas de pesquisa dos principais núcleos brasileiros de P & D. O *screening* químico funciona em registro similar ao dos naturalistas dos séculos XVIII e XIX, que buscavam inventariar o mundo natural organizando-o segundo taxonomias atribuídas pelos mesmos. Tais metodologias, que privilegiam critérios químicos, afastam a medicina herbal das abordagens culturais nativas, rompendo os laços com o complexo de conhecimentos sobre a natureza de qual fazem parte e que lhe darão sentido. A planta medicinal é então percebida como um pool/coletivo de moléculas químicas, destituída de seu valor e significância num âmbito cultural.

A crítica de Walter Mors ao projeto CEME, no que diz respeito a privilegiar a pesquisa de plantas medicinais com indicação de uso popular com fins de validação de uso,

em detrimento da pesquisa química, expõe as diferentes visões e abordagens epistemológicas na pesquisa das plantas medicinais no Brasil. A reflexão de Mors revela um ambiente científico nacional de movimentos conceitualmente antagônicos na área de P & D de medicamentos a partir de produtos naturais⁵⁸ (Fernandes, 2004:98-99; 120).

A título de balanço do programa brasileiro de maior expressão em P & D 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 potenciais antimaláricos contra o *Plasmodium berghei*: abóbora (*Cucurbita maxima*); caapeba do norte (*Pothomorphe peltata*); e caapeba (*Pothomorphe umbellata*) (Brasil, 2006). Ao contrário da China e dos Estados Unidos, o programa coordenado pela CEME não tinha orientação específica para antimaláricos, apesar do número crescente de casos da doença nas décadas de 1970 e 1980. O objetivo 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). No entanto, isto não se traduziu em avanços de novos produtos tanto fitoterápicos como novas drogas (Fernandes, 2004).

Até a primeira metade de 1985, a pesquisa de antimaláricos no Brasil estava direcionada para o desenvolvimento da mefloquina, a despeito do conhecimento por parte de alguns pesquisadores da ação da artemisinina como um promissor antimalárico, como é revelado na correspondência trocada por Benjamin Gilbert e Antoniana Krettli no início de 1980 (Fundo Benjamin Gilbert, 1980⁵⁹). Apesar do teor desta correspondência apontar uma sintonia entre as informações contidas nas pesquisas chinesas e pesquisadores envolvidos na P&D de antimaláricos brasileiros logo nos primórdios da divulgação internacional destes dados, as iniciativas de projetos que envolviam a artemisinina e seus derivados somente iriam começar no Brasil a partir dos anos 1987, como será visto posteriormente.

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:

⁵⁸ A crítica foi registrada no depoimento registrado por Fernandes em 1996 (2004, p.98-99).

⁵⁹ Carta de Benjamin Gilbert para Antoniana Krettli René Rachou em 14/03/1980.

Nós temos cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina, que é a única medicação disponível para uso em massa, com segurança. 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., 1985:81).

Vê-se assim que 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 elencava ações em vários setores da malariologia. Quanto às drogas, revelava:

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., 1985:85).

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 (Sabroza in Tauil et al., 1985:98).

A mefloquina e as combinações mefloquina-sulfadoxina/pirimetamina, desenvolvidas pelos norte-americanos, foram testadas clinicamente em outros países, seguindo o modelo “centro-periferia”: o desenvolvimento intelectual-tecnológico por pesquisadores de centros de países desenvolvidos e ensaios clínicos em centros de pesquisa de países em desenvolvimento (Cortes & Teixeira, 2003; Carvalheiro, 2008). Entre estes estavam Tailândia, Nigéria, Brasil e China. No Brasil os estudos foram conduzidos no

Hospital Barros Barreto, em Belém do Pará, sob coordenação do médico José Maria de Souza (Souza, 1983 a; 1983 b; TDR/WHO, 1985).

Em março de 1987, a Fiocruz estabeleceu um convênio entre Far-Manguinhos e CEME para o desenvolvimento de rota da síntese da mefloquina. Neste convênio buscava-se a autonomia de matéria-prima e medicamentos pela produção de tecnologia nacional, que era de interesse do governo brasileiro. No entanto, tal projeto não conseguiu ser finalizado por questões de naturezas conjunturais política-econômicas que o Brasil atravessava naquele período⁶⁰ (cx433U-4, 1989⁶¹).

A pesquisa de plantas medicinais associadas a conhecimentos tradicionais ganhou novo status no final dos anos 1980. Dois eventos parecem ter sido determinantes na reorientação das linhas de investigação de alguns grupos: a 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, após esses eventos.

Tal mudança é visível em artigo da autora publicada na revista *Ciência Hoje*, em 1988, sobre P & D de antimaláricos a partir de plantas medicinais brasileiras. As pesquisas realizadas no Instituto René Rachou visando à validação de substâncias antimaláricas a partir de produtos naturais, entre as décadas de 1970 e 1980, usaram plantas sem indicação de uso tradicional, e que se mostraram pouco eficazes como antimaláricos. Já em pesquisa posterior, partindo de amostragem de plantas de uso tradicional, os resultados foram relevantes: dos 22 extratos testados, seis mostraram-se ativos. Cechinel Filho e Yunes (2001) sobre o desenvolvimento de medicamentos pela “síntese orgânica ao acaso”, consideram problemático e caro, uma vez que são muito baixas as chances de ser encontrada uma nova droga por meio dos *screenings*. Citam como exemplo o caso da cloroquina, em que foi necessária a análise de 14 mil compostos até se chegar a essa molécula.

⁶⁰ No relatório final do Convênio CEME/Fiocruz os motivos expostos para a não finalização do projeto estavam na dificuldade de reajuste dos valores, e contratação de pessoal, quando em 1988 a inflação chegava a quase 100%.

⁶¹ Relatório Final Convênios CEME/Fiocruz.

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 desenvolver uma pesquisa supostamente “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 remete aos primórdios da síntese química, aos laboratórios de Liebig e Hofmann no século XIX (Bensaude-Vincent, Stengers, 1996), que ganha maior expressão no século XX.

Outros aspectos da diferenciação entre as duas linhas de pesquisa dizem respeito a valores objetivos - ganhos financeiros relativos a patentes -, e subjetivos - o status intelectual de uma inovação - agregados ao processo de síntese. Percebe-se isso nas declarações de diferentes atores da rede, como Gilbert, por exemplo:

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. (Gilbert, 1995, fita 2, lado A).

Será no final da década de 1980, quando os contextos internacional e nacional se mostram mais propícios, que as iniciativas que dizem respeito às investigações da *Artemisia annua* e seus derivados começam a se desenvolver no Brasil. Se por um lado a China, em função de sua dinâmica político-econômica específica começa a abrir espaço para parcerias internacionais, por outro lado, uma parcela dos pesquisadores brasileiros envolvidos em P&D a partir de produtos naturais passam a valorizar o conhecimento tradicional como uma estratégia legítima na busca de novos medicamentos. Este assunto será desenvolvido no capítulo 4.

A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos são atividades complexas, que podem ser melhor compreendidas como um processo em rede, que envolve atores sociais de naturezas diversas. No caso do desenvolvimento de novas drogas antimaláricas,

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 antimaláricos nos três países analisados possuem pontos de convergência e de afastamento. Um ponto de convergência entre China e Estados Unidos 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 Estados Unidos foram norteados pela triagem de moléculas sintéticas, inspirados no modelo do quinino, ao 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 antimalárica para a OMS, no final da década de 1980.

Em contexto muito distinto da China e dos Estados Unidos, 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 antimalárico artemisinina. As iniciativas de pesquisas sobre *Artemisia annua* e seus derivados no Brasil iniciaram-se em 1987, num contexto de abertura da política externa chinesa em busca de parcerias internacionais e revalorização de P&D a partir do conhecimento tradicional.

Capítulo 3



A primeira publicação em inglês sobre a atividade antimalárica da artemisinina (Peters, 2012)

East meets West: o desenvolvimento de derivados de Artemisia annua - 1980 a 2000

Capítulo 3 - *East meets West*⁶²: o desenvolvimento de derivados de *Artemisia annua* - 1980 a 2000

Para entender como se articulam conhecimentos pertencentes às tradições tão distintas na formação de um saber “comum”, alguns autores têm discutido a relação entre medicina tradicional e ciência médica ocidental, utilizando a ideia de “tradução” (Lei, 1999; Santos et al., 2008). Esta abordagem pressupõe uma tentativa de correlacionar, transformar e incorporar os paradigmas de terapêuticas tradicionais aos da biomedicina. No entanto, considero que a ideia de tradução é moldada a partir de uma concepção de que a ciência ocidental é o parâmetro ao qual o conhecimento tradicional deveria ser submetido, atribuindo a esta conseqüentemente uma hierarquia, que não caberia nesta análise. Desta forma, irei me valer do conceito de dialogismo de Bakhtin nas discussões a respeito da relação entre conhecimento tradicional/popular e conhecimento acadêmico, além das relações internacionais entre instituições científicas.

As múltiplas vozes que compõem o tecido de diferentes pensamentos e ideologias num mesmo período histórico, que poderiam parecer à primeira vista incompatíveis, misturam-se, porém sem se tornarem uníssonas, mas revelando uma textura harmonizada, de efeitos estéticos originais. Tal tecido é formado por organizações humanitárias/sociais, instituições de pesquisa e pesquisadores com motivações pessoais – que nem sempre estariam de acordo com as instituições às quais pertencem, diferentes países, realidades sociais, econômicas, políticas distintas, pertencentes a conjunturas históricas complexas e específicas. Falo do contexto de guerra fria, China comunista, organismos internacionais ocidentais formados no período pós-guerra, ONGs, movimentos sociais, a hegemonia da quimioterapia, o surgimento da biologia molecular e a contracultura, que ajudam a construir e dão forma a percepções a respeito da natureza muito específicas.

Além da polifonia e do dialogismo bahktianianos, baseio-me nas reflexões de Lovejoy (2005) sobre a história do pensamento, trazendo a perspectiva de que os atores que se fazem presentes nesta narrativa não necessariamente compartilham estados mentais semelhantes aos representativos do período histórico.

⁶² *East meets West* é uma expressão americana que surge nos anos 1970s provavelmente derivada dos estudos de orientalismo de Edward Said. Desde então vem sendo utilizada em estudos de campos variados que se interessam em entender como se desenvolve a relação entre culturas orientais e ocidentais assumindo os distintos paradigmas sob os quais estão condicionados.

Relação dialógica entre o conhecimento tradicional e o científico

Sabemos que vocês acreditam profundamente em seus princípios, e acreditamos profundamente em nossos princípios. Não pedimos para comprometer seus princípios, assim como vocês não pediriam que comprometêssemos os nossos. [...] Mas o mundo mudou desde então, e a relação entre a República Popular [China] e os Estados Unidos deve mudar também. Como disse o primeiro ministro em uma reunião com o Dr. Kissinger, o timoneiro deve navegar com as ondas ou afundará com a maré. (Nixon, 1972 apud Kissinger, 2011:264)

Os anos 1960 e 1970, no mundo ocidental, foram marcados pela contracultura a influenciar corações e mentes até mesmo nos circuitos acadêmicos. O movimento exerceu sensível participação nas percepções do mundo e da natureza, gerando mudanças de comportamento social, cujo impacto se faria sentir nas décadas posteriores, em 1980 e 1990 e 2000, nas políticas públicas, inclusive na de saúde pública.

O período de 1980 até a década de 2000 é marcado por uma mudança profunda nos conceitos de saúde pública, que irá incorporar concepções inspiradas por movimentos ecológicos e participação expressiva de movimentos sociais em parceria com agências governamentais nacionais e internacionais. A notícia do novo antimalárico originário de planta medicinal, baseado em conhecimento não apenas ancestral e popular, mas oriental, repercutiu com força no contexto da contracultura ocidental.

A OMS posicionou-se de forma interessante nesse cenário, ao reconhecer e respaldar as medicinas tradicionais, por um lado, e fomentar intercâmbios científicos entre pesquisadores chineses e ocidentais, por outro. Este duplo movimento aproximaria Ocidente e Oriente. Analisemos essa conjuntura fértil para verificar como se deram tais diálogos, e que paradigmas orientaram as áreas de conhecimentos envolvidas na produção de conhecimento comum.

O interesse despertado pela descoberta da artemisinina colocou em evidência o potencial científico e mercadológico das plantas medicinais associadas a conhecimentos tradicionais. O medicamento herbal não era interessante somente sob a perspectiva da atenção primária à saúde. Gradualmente, aspectos relacionados à Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novas drogas foram agregados às resoluções da OMS, em consonância com critérios da ciência moderna e da produção laboratorial.

Esta dinâmica pode ser percebida na análise da série de resoluções da OMS a respeito de medicina tradicional e medicamentos herbais, desde a mudança de *status* operada pela resolução WHA-41.19, formulada durante a Assembléia Mundial de Saúde em 1988 (WHA, 1988). Enquanto as resoluções anteriores reconheciam a medicina tradicional como ferramenta legítima a ser utilizada em conjunto com a biomedicina, no âmbito da atenção primária à saúde principalmente em países em desenvolvimento, nas publicações posteriores a 1988 as plantas medicinais passaram a ser tratadas como produtos potenciais para a descoberta de novas drogas – WHA 42.43; 44.43 (WHO 1989, 1991). As preocupações que giravam em torno da garantia de abastecimento de matérias-primas (articulada à discussão sobre sustentabilidade) e da regulação de mercado, passaram a envolver o estímulo à pesquisa e ao desenvolvimento de novas drogas a partir das plantas medicinais de uso tradicional.

Esta nova perspectiva, no âmbito das Assembléias Mundiais de Saúde e da OMS, derivou em outras implicações: propriedade intelectual e abastecimento de mercados (sustentabilidade); reificação do novo *status* atribuído à medicina herbal de sistemas tradicionais, e de outras questões de cunho epistemológico/metodológico como foi observado em publicações posteriores sobre medicina tradicional – WHA 61.21 (WHO, 2008).

Dois anos depois, em 1991, a OMS publicou um documento que seria uma prévia da publicação definitiva, o *Research Guidelines for Evaluating the Safety of Herbal Medicines*⁶³. Seu objetivo era dar suporte à aplicação dos princípios de validação da ciência moderna ao herbalismo da medicina tradicional. Segundo o diretor regional Sang Tae Han, que assina o prefácio deste documento, a OMS reconhecia o fato de que grande parte da população mundial utilizava medicamentos herbais, mas esses preparados a partir de plantas medicinais deviam ser submetidos a ensaios de validação em laboratórios de pesquisa científica, de maneira a garantir a sua eficácia e segurança (Han in WHO, 1993).

Herbal medicines have been used for thousands of years. The practice continues today because of its biomedical benefits and place in cultural beliefs in many parts of the world. The economic reality of the inaccessibility of modern medication for many societies has also played a major role in the broad use of

⁶³ Guia de Pesquisas para Validação e Segurança de Medicinas Herbais.

herbal medicines. **The World Health Organization has recognized the contribution and value of the herbal medicines used by a large segment of the world's population.** A growing interest in usage has created the need for greater precision in preparation and evaluation and has stimulated research into herbal medicines various uses and applications.

These guidelines are published to support the application of **evaluation principles by modern science** to a tradition of herbal medicine that is still extremely vibrant and of growing interest throughout the world. (Han in WHO, 1993:vii)

Os “princípios de validação da ciência moderna” a que Han se referia, estão fortemente alicerçados em conceitos elaborados a partir da segunda metade do século XIX, quando a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos baseavam-se no isolamento do princípio ativo de plantas visando purificação e síntese molecular. Nascia a quimioterapia, enquanto a bacteriologia consolidava a ideia de agentes etiológicos específicos, como mostra a historiografia da medicina. A aplicação posterior das estatísticas na mensuração, padronização e controle das novas terapêuticas nas pesquisas médicas, do século XIX, tornou-se tão relevante que em fins do século XIX e início do XX, a Escola Médica de Viena e a American Medical Association (AMA) preconizavam a abstenção do uso de terapêuticas ainda não validadas segundo as novas práticas científicas (Löwy, 1996:16; Marks, 2000:22).

Portanto, o esforço de validação da eficácia e segurança dos medicamentos herbais propostos pelas publicações da OMS, a partir da década de 1990, visava não somente a segurança da utilização destes medicamentos no âmbito de atenção primária à saúde, mas também subordinação do esforço de prospecção de novas drogas aos parâmetros da ciência ocidental, conceitualmente estabelecidos no século XIX. Isto fica claro em vários trechos do *Research Guidelines...*, quando trata das medicações herbais advindas dos conhecimentos tradicionais como fontes valiosas de novos produtos farmacêuticos, novas drogas, e como alavancas do desenvolvimento econômico (WHO, 1993).

A questão de *validação* dos medicamentos herbais tradicionais, segundo parâmetros da ciência moderna ocidental, é objeto de ampla discussão até os dias atuais, colocando desafios epistemológicos, uma vez que tais medicamentos foram concebidos à luz de sistemas de saúde e de cosmovisões absolutamente diversas da biomedicina ocidental. No anexo 2 do *Research Guidelines* (WHO, 1993), Chen Ken, médico da OMS ligado ao

escritório da região do Pacífico Ocidental (WHO-WPRO⁶⁴), e outros pesquisadores de origem asiática, fizeram considerações a respeito das dificuldades do trabalho de validação, quando se tem de lidar com diferentes abordagens, culturas e normas éticas (WHO, 1993:70).

The difficulties of carrying out research on the safety and efficacy of herbal medicines were also pointed out. These include inadequate technical facilities, financial shortages, and in some cases different approaches to problems as a result of different cultural and ethical norms. (Ken in WHO, 1993:70)

It is of particular interest that pharmacodynamic studies show that several traditional multi-herbal prescriptions have a greater therapeutic effect than their individual componentes (Wang Bao-qin in WHO, 1993:73)

Such guidelines forces the [Working] Group to solve the very difficult problem of defining 'good Science'.

Although the Working Group carried out its charge to develop guidelines on the evaluation of herbal medicines, its members were keenly aware of the philosophical difficulties of evaluating remedies used in traditional systems of medicine. This unfortunate philosophical paradox was also one of the reasons why several members of the Group felt so strongly that philosophical rational of traditional systems of medicine should be made available in the courses taken by students in the health professions and made available to the public as well. (Working Group in WHO, 1993:77,78)

Nesse mesmo período surgiram numerosas parcerias internacionais na pesquisa e desenvolvimento de novos antimaláricos com base na artemisinina. Irei me deter naquelas que envolveram pesquisadores chineses, norte-americanos e brasileiros, desempenhando a OMS papel fundamental como mediadora e facilitadora destas parcerias.

Segundo Li & Wu (2003), após o anúncio em 1977 pelos chineses da estrutura da artemisinina, a OMS e pesquisadores de diversos países iniciaram uma série de investigações que até 2003, deram origem a cerca de 1000 artigos publicados nas áreas de botânica, química, farmacologia e clínica. Na área da fitoquímica, por exemplo, tratavam do desenvolvimento de análogos semi-sintéticos e sintéticos, orientados pelas informações

⁶⁴ Western Pacific Region Office é uma divisão regional da OMS que congrega países situados no Pacífico.

química (solubilidade⁶⁵ das moléculas) e farmacológica (relação estrutura-atividade biológica⁶⁶) (Li & Wu, 2003).

As novas estruturas químicas contidas na espécie *Artemisia annua* despertaram enorme interesse no campo da química orgânica. Buscou-se elucidar seus mecanismos de ação, e criar novos derivados semi-sintéticos, modificando a sua estrutura básica, de maneira a formar novos compostos⁶⁷. A síntese total da artemisinina também foi perseguida, buscando-se tornar a produção da substância independente da sua fonte original natural, a planta *Artemisia annua* (Haynes & Vonwiller, 1997; Covello, 2008)⁶⁸.

O desenvolvimento da droga artemeter, antimalárico derivado da artemisinina, combinada com lumefantrina é um caso emblemático da parceria entre pesquisadores chineses e ocidentais mediada pela OMS. Segundo Zhou Yiqing, além de proporcionar o compartilhamento de informações, esta agência internacional teve papel crucial no desenvolvimento do artemeter, ao intermediar a relação do grupo de pesquisa de Yiqing com organismos internacionais de fomento como o Banco Mundial, tendo como meta o apoio financeiro à pesquisa e ao desenvolvimento da artemisinina (WHO, 2010).

Em 1979, a OMS e o TDR mostraram interesse em trabalhar em cooperação com a China, o que acabou não acontecendo, como foi visto no capítulo 2. Após a desarticulação do Projeto 523 pelo governo daquele país, em 1981 (WHO, 2010), um novo comitê para o desenvolvimento do *qinghaosu* e seus derivados foi implantado, e de novo dissolvido em 1988. Nesse intervalo, no intuito de obter verbas para a finalização do produto, estabeleceu-se uma parceria do grupo de pesquisa de Yiqing com a empresa suíça Novartis, patenteando-se a combinação de artemeter com lumefantrina com o nome de Coartem® (WHO, 2010).

Buscando evitar uma possível resistência do plasmódio ao novo medicamento, Yiqing e sua equipe testaram várias combinações possíveis com o artemeter. Elegeram a lumefantrina, molécula desenvolvida por pesquisadores chineses com ação similar aos

⁶⁵ A solubilidade de um composto antimalárico em água, metanol ou etanol facilitaria as preparações farmacêuticas de via oral, enquanto que em óleo restringiria o desenvolvimento de preparações em forma de supositórios ou injetáveis.

⁶⁶ Os estudos das relações entre diferentes estruturas moleculares de substâncias e atividades biológicas correspondentes são ideais para o desenvolvimento de medicamentos.

⁶⁷ No processo de semi-síntese adiciona-se fragmentos de moléculas conhecidas como “radicais” (como radical metil, cetônico, etc.) à estrutura básica da molécula natural, formando um novo composto.

⁶⁸ É interessante ressaltar que o desenvolvimento de medicamentos antimaláricos a partir da *A. annua* seguiu procedimento similar que o dos derivados da molécula do quinino, no início do século XX.

quinolônicos, por ter ação de longo efeito, que complementaria o efeito rápido e forte do artemeter aumentando sua efetividade, além de possivelmente controlar a toxidez de ambos (WHO, 2010; WHO, 2006). Numa ótima demonstração da cosmovisão dos pesquisadores chineses envolvidos no desenvolvimento de novas drogas, Yiqing declara:

It's like combining the short fist and long fist in Kung Fu. We also found that they reduce each other's toxicity. In 1985, we combined artemether and lumefantrine into a single tablet, creating the first ACT, which was registered as a new medicine in China in 1992, and later it became known as "Coartem". (WHO, 2010)

A alusão ao Kung Fu expõe as raízes profundas da longa tradição taoísta do pesquisador chinês, que se insinua mesmo após seu treinamento como químico orgânico nos paradigmas da ciência ocidental. O conceito de combinação de drogas com o objetivo de aprimorar um composto antimalárico já circulava nos ambientes acadêmicos da malariologia ocidental desde os anos 1950, como foi visto anteriormente. Uma vez incorporada na prática científica de Yiqing, este conceito põe-se a se relacionar dialogicamente com as crenças milenares de sua tradição cultural. Na sua narrativa, o conceito de complementariedade de Ying e Yang não se traduziria no conceito científico ocidental de combinação, mas são postos a dialogar, e seriam expressos na forma do medicamento Coartem®.

Scheid (2002) analisou essas relações do ponto de vista da formação da própria Medicina Tradicional Chinesa (MTC), nos anos 1920 e, posteriormente durante o período maoísta, atribuindo a ela caráter múltiplo e heterogêneo. Segundo o autor, mesmo em períodos mais recentes, novas práticas continuam a surgir a partir do diálogo entre Oriente e Ocidente na medicina chinesa, incorporando técnicas e metodologias da biomedicina. No entanto, uma vez que estas se apresentam como orientais, ou "étnicas", passariam a ser percebidas como "tradicionais" pela sociedade ocidental (Scheid, 2002). Se para esta a medicina chinesa é associada a conceitos como holismo, energia e espiritual, na China a mesma medicina é redefinida pela percepção moderna da ciência (Scheid, 2002). A popularidade da MTC no âmbito da sociedade ocidental, como vimos, está associada à crítica romântica à modernidade, enfatizando-se a tradição, mesmo que a MTC tenha caráter híbrido (biomedicina + medicina chinesa ancestral) (Scheid, 2002).

Por outro lado, num movimento de refluxo, pesquisadores chineses envolvidos na P&D de novos medicamentos a partir de plantas medicinais vindas da tradição chinesa, incorporam a ideia romântica nos discursos voltados para a comunidade internacional, presente no imaginário ocidental, da valorização do que é puro, original e ancestral. É interessante observar que em seus depoimentos, a pesquisadora Youyou Tu enfatiza o papel crucial de sua dupla formação em Medicina Tradicional e na biomedicina, e avalia a MTC como a “verdadeira casa dos tesouros”:

The reason I was appointed as the head of the Project 523 research group was partially due to the fact that I received training on both modern pharmaceutical sciences and traditional medicine and due to my hard work. (Tu *apud* Neill, 2011:3771).

E ainda

Artemisinin, with its unique sesquiterpene lactone created by phytochemical evolution, is a true gift from old Chinese medicine. The route to the discovery of artemisinin was short compared with those of many other phytochemical discoveries in drug development.

The examples cited here represent only a sliver of the gifts or potential gifts Chinese medicine has to offer. It is my dream that Chinese medicine will help us conquer life threatening diseases worldwide, and that people across the globe will enjoy its benefits for health promotion. (Tu, 2011:1219)

Os comentários de Tu e Yiqing a respeito do papel do conhecimento tradicional chinês na P&D da artemisinina transcendem o nacionalismo. É a afirmação do sucesso da estratégia formulada pela China maoísta de agregar epistemologias distintas com o objetivo de criar uma ciência genuinamente chinesa, em contraposição ao discurso difusionista da ciência moderna, vigente por décadas no século XX.

O anúncio do isolamento da artemisinina é emblemático. Observa-se uma significativa distinção entre as publicações quase simultâneas dos grupos iugoslavo de Stefanovic e chineses do Projeto 523 sobre o isolamento e a identificação da estrutura da artemisinina (Cf. Cap. 2). Se para os iugoslavos tratava-se tão somente de uma nova estrutura química de uma espécie pertencente à família botânica Asteraceae⁶⁹, destituída de qualquer outro significado, para os chineses, além de nova estrutura, a molécula possuía

⁶⁹ A *Artemisia annua* é uma espécie botânica que compõe a família conhecida como Asteraceae ou Compositae. Nos estudos de fitoquímica alguns pesquisadores tornam-se especialistas na composição química de plantas pertencentes a famílias botânicas específicas.

importante ação biológica, antimalárica, que só pode ser reconhecida em função dos registros ancestrais em medicina chinesa.

A importância deste conhecimento ancestral na indicação medicinal da espécie ganha dimensão superlativa quando se tem em mente que a estrutura da artemisinina como uma lactona peróxido, não estava associada à ação antimalárica, pois todas as pesquisas anteriores, eram orientadas somente para grupos de origem quinolínic, inspirados na química da *Cinchona* sp., com exceção do grupo das sulfas e antibióticos.

Os pesquisadores chineses fazem questão de expor a diferença entre suas estratégias de P&D de medicamentos em relação as da ciência ocidental, como mostra Yiqing:

Chinese scientists in Project 523, unlike Western researchers looking to find new medicines, identified herbs with curative effects first, before targeting active ingredients, drawing on their knowledge of traditional Chinese medicine. (WHO, 2010)

A crítica à metodologia ocidental é respaldada pelos valores impressionantes das tentativas fracassadas de grupos de pesquisa norte-americanos em buscar, através de *screening* químicos e farmacológicos, moléculas com promissora ação antimalárica (Conf. cap. 2).

Mesmo os grupos de pesquisadores chineses e americanos do WRAIR refletem sobre as diferentes maneiras de se perceber o medicamento, como declaram Li et al. (2007):

The reports of artemisin's success came as somewhat of a surprise to the U.S. military drug development community. Current drug developers within the WRAIR doubted the Chinese claims about artemisinin and resisted the idea that a natural product worked so well, just as classic Europeans were resistant and reluctant to accept the "Jesuit bark" 300 years before". (Li et al., 2007:5)

As diferentes abordagens refletem diferentes cosmovisões de cada grupo de pesquisa, norte-americanos e chineses, que se desenvolveram em contextos diferenciados, como visto anteriormente. No entanto, vale pontuar que na estratégia chinesa de P&D de novas drogas há uma espécie de valorização e reconciliação com o próprio passado cultural-intelectual, que produz visão muito peculiar da natureza e dos princípios de apreensão com que a ciência irá lidar.

Pode-se dizer que a própria MTC foi também moldada numa relação dialógica entre ciência e conhecimento tradicional, e que por este motivo tenha sido possível estabelecer as

parcerias entre pesquisadores chineses e ocidentais, utilizando um modelo conceitual epistemológico que agrega diferentes cosmovisões, produzindo um conhecimento que contemple os paradigmas próprios de ambas as ciências. A MTC é o resultado de um processo que engloba a biomedicina. Na cosmovisão chinesa, a dualidade tradição/modernidade ou medicina chinesa/biomedicina ganha outros contornos, que são os da relação dialógica.

O Simpósio Brasil-China: as relações de cooperação científica internacional

Em 25 de março de 1982, foi assinado um grande Acordo de Cooperação Científica e Tecnológica entre o governos da China e Brasil (Far-Manguinhos cx 362, 1988⁷⁰). Tal acordo estava alinhado com o movimento de reestruturação na política internacional daquele país desde fins da décadas de 1970 e com o movimento de países ocidentais em direção à China. Cinco anos após o acordo ser firmado, uma missão científica formada pelo farmacologista do IOC/Fiocruz Renato Cordeiro, o parasitologista do René Rachou/Fiocruz, Naftale Katz, e o chefe da Assessoria de Cooperação Internacional da Fiocruz, Pedro Thomé de Arruda Filho visitaram alguns centros de pesquisa da China em junho de 1987, com objetivo de investigar possibilidades de futuras parcerias científicas (Fundo André Gemal, 1987⁷¹).

Segundo o relatório dessa missão, foram visitadas diversas instituições, entre elas, o Instituto de Matéria Médica, Institutos de Bioquímica e de Fisiologia, e o Instituto de Doenças Parasitárias, em Xangai, o Instituto de Medicina Tradicional da China, Instituto de Matéria Médica e a Faculdade de Medicina Tradicional Chinesa, em Beijing, e a Faculdade e Hospital de Medicina Tradicional Chinesa, Estação de Saúde e Controle Antiepidêmico e o Jardim Botânico – setor plantas medicinais -, em Guangzhou (Fundo André Gemal, 1987⁷²).

O relatório chama a atenção para as pesquisas desenvolvidas no Instituto de Doenças Parasitárias de Xangai, formado por oito departamentos de áreas distintas, que vão além da biologia, como a química farmacêutica e farmacologia. Havia uma menção ao

⁷⁰ Memo n. 90/ACI/88. De Pedro Thomé de Arruda Filho para André Gemal em 25/7/1988.

⁷¹ Relatório Missão Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz à Republica Popular da China, em 08-20/6/1987.

⁷² Relatório Missão Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz à Republica Popular da China, em 08-20/6/1987.

reconhecimento por parte do diretor sobre a metodologia desenvolvida por Naftale Katz, em exame de fezes, adotada como referência no programa nacional de controle de helmintos, na China. A OMS mantinha, desde 1980, essa instituição como centro de referência para malária, esquistossomose e filariose, tendo mantido, desde então, relações bilaterais com instituições de pesquisa norte-americanas e francesas. Durante visita ao Jardim Botânico de Guangzhou foi firmado compromisso por parte de pesquisadores chineses, de envio de sementes de *Artemisia annua* para a Fiocruz ainda no ano de 1987.

O relatório da Missão fez recomendações à Fiocruz, no sentido de intercâmbio de pesquisadores, a implantação de um centro de produtos naturais no campus da Fiocruz e de um centro de tratamento de doenças e treinamento de especialistas em MTC. Entre as instituições visitadas, o Instituto de Matéria Médica e o Instituto de Doenças Parasitárias, em Xangai, mostraram-se potencialmente interessantes como parceiros para o desenvolvimento de cooperação bilateral na pesquisa de plantas medicinais e na produção de insumos para a fabricação de medicamentos (Fundo André Gemal, 1987⁷³:14, 39).

Em dezembro de 1987, Naftale Katz, seguindo sugestão do presidente da Fiocruz, Sérgio Arouca, convidou o superintendente de Far-Manguinhos, o fitoquímico André Gemal, para participar de comissão⁷⁴ instalada pela presidência de Fundação Oswaldo Cruz em 30 de dezembro de 1987 (Fundo André Gemal, 1987⁷⁵). Tal comissão tinha como objetivo discutir os termos de futuras parcerias de cooperação nas áreas de medicina e medicamentos tradicionais, além de definir um convênio de cooperação científica e tecnológica para desenvolvimento de fármacos destinados ao combate de grandes endemias (Far-Manguinhos cx362, 1988⁷⁶; cx362-U5, 1987⁷⁷).

Concomitantemente, outra comitiva formada pelo então diretor Wallace de Oliveira e do fitoquímico Nikolai Sharapin, ambos do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas - CPQBA, Unicamp realizou viagem à China, com objetivos semelhantes aos da missão da Fiocruz. Ambas as missões visavam estabelecer acordos de colaboração científica na área de pesquisa de plantas medicinais advindas da

⁷³ Relatório Missão Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz à República Popular da China, em 08-20/6/1987.

⁷⁴ Criada pela presidência da Fiocruz número 254/87, e por isso passarei a chamar comissão 254/87.

⁷⁵ Carta de Naftale Katz para Sérgio Arouca em 02/12/1987.

⁷⁶ Memo n. 90/ACI/88. De Pedro Thomé de Arruda Filho para André Gemal em 25/7/1988.

⁷⁷ 1a. reunião da comissão criada pelo ato da presidência n.254/87 em 08/02/1988.

Medicina Tradicional Chinesa, tanto para desenvolvimento de novas drogas quanto para fitoterápicos, para utilização nos programas de atenção primária à saúde (Ereno, 2005; Zanqueta, 2006). Desta viagem, Oliveira e Sharapin trouxeram a ideia de um projeto de aclimação da planta *A. annua* em território brasileiro, além do isolamento da artemisinina nos laboratórios do CPQBA (Figura 15), como veremos no capítulo 4.



Figura 15: Foto de Wallace de Oliveira no campus do CPQBA durante entrevista ao jornal Folha de São Paulo em 12/03/1989 (Fundo Pedro Melillo de Magalhães, 1989).

A primeira reunião da comissão 254/87 ocorreu em fevereiro de 1988 na Fiocruz, com a presença do químico de Far-Manguinhos André Gemal, Naftale Katz e Pedro Thomé de A. Filho, e tinha como objetivo “Definir um plano de ação de modo a verificar o interesse de adquirir tecnologia [da China] referente aos produtos Artemeter e Praziquantel” (Far-Manguinhos cx362-U5, 1988⁷⁸). O artemeter é uma substância semi-sintética derivada da molécula natural artemisinina, enquanto o praziquantel é um antihelmíntico. Foram discutidos na reunião a transferência de tecnologia chinesa para

⁷⁸ 3a. reunião da comissão criada pelo ato da presidência n. 254/87, em 14/07/1988.

produção destas drogas no Brasil e a viabilidade de importação dos insumos para a realização de ensaios clínicos em território nacional. Além disso, fazia-se necessário definir os termos de cooperação científica/comercial a serem negociados com os chineses, especialmente para a implantação de todo o ciclo de desenvolvimento dos antimaláricos derivados da *A. annua*: da adaptação da planta ao ambiente tropical brasileiro ao processo de fabricação de substâncias derivadas da planta *Artemisia annua* (Far-Manguinhos cx362, 1988⁷⁹). Ainda nesta reunião foi discutida a aproximação com o grupo de pesquisas do recém criado CPQBA, que já havia iniciado estudos na adaptação da *A. annua* no Brasil, com o objetivo de produzir variedades com altos teores da substância ativa artemisinina, precursora de derivados semi-sintéticos como o artemeter.

Em março de 1988, Sharapin do CPQBA, André Gemal e Naftale Katz realizaram uma reunião para discutir a viabilização de um convênio geral entre a Fiocruz e a Unicamp, de forma a atuarem conjuntamente na transferência tecnológica da produção do artemeter da China para o Brasil. Ficaram definidos os papéis de cada instituição: o CPQBA faria estudos de adaptação e cultivo da *A. annua* e o isolamento da artemisinina, Far-Manguinhos atuaria na transformação de artemisinina em artemeter e na formulação do medicamento, enquanto que o Instituto René Rachou realizaria os ensaios biológicos e clínicos (Far-Manguinhos cx 362-U5, 1988⁸⁰).

O Convênio de Cooperação Científica entre Brasil e a China foi formalizado em Beijing em julho de 1988, objetivando o intercâmbio de cientistas e a realização de missões, o desenvolvimento conjunto de processos de produção de medicamentos, P&D conjuntos de fontes alternativas dos princípios ativos vegetais [onde estão incluídos os derivados de *A. annua*], tendo como instituição executora da parte brasileira a Fundação Oswaldo Cruz (Far-Manguinhos cx362, 1988⁸¹), e da parte chinesa o Centro de Intercâmbio Internacional de Medicina e Fármacos Tradicionais (figura 16).

⁷⁹ Memo n. 90/ACI/88. De Pedro Thomé de Arruda Filho para André Gemal em 25/7/1988

⁸⁰ Memória de reunião CPQBA e Far-Manguinhos. Unicamp, 17/03/1988

⁸¹ Memo n. 90/ACI/88. De Pedro Thomé de Arruda Filho para André Gemal em 25/7/1988



Figura 16: Comitativa chinesa em visita ao campus da Fiocruz-Manguinhos, com Renato Cordeiro ao centro (cortesia acervo pessoal Renato Cordeiro).

A terceira reunião da comissão 254/87, na Fiocruz, tinha como objetivo definir plano de ação para a negociação da transferência de tecnologia dos medicamentos praziquantel e artemeter. Ao analisar a memória desta reunião pode-se observar uma mudança de expectativas a respeito da parceira Brasil-China: havia nesse momento a percepção de que a comitiva chinesa que iria ao Brasil em agosto de 1988 teria uma característica mais política do que técnica, o que poderia alterar as negociações da transferência de tecnologia, agregando um caráter mais mercadológico e menos científico. Mesmo assim, havia a intenção de que Far-Manguinhos pudesse incorporar a tecnologia e produzir o medicamento na fábrica da unidade, seguindo as seguintes etapas: transferência de tecnologia de extração da artemisinina; transformação desta molécula em artemeter; e produção do medicamento. Na etapa de extração da artemisinina, pressupunha-se o uso da *A. annua* brasileira (CPQBA) como matéria-prima. Por este motivo, havia o consenso que Nikolai Sharapin deveria participar de alguma etapa das negociações com os chineses. Os membros da comissão 254/87 ainda trabalhavam com a hipótese de que se poderia negociar a transferência de tecnologia associada à compra da artemisinina produzida pelos chineses,

no caso da planta cultivada no Brasil não ser considerada viável do ponto de vista de produção de artemisinina (Far-Manguinhos cx362-U5, 1988⁸²).

Pode-se dizer que a comissão 254/87 operava em dois projetos concomitantes: o primeiro de adquirir tecnologia chinesa para a síntese de artemeter utilizando a artemisinina importada da China; o segundo buscava desenvolver tecnologia nacional para produzir artemeter, porém, utilizando a artemisinina produzida no CPQBA.

Ao longo do ano de 1989 foi intensificada a troca de correspondências entre Pedro Thomé, da Fiocruz, e membros da comissão chinesa, tratando dos termos das negociações da transferência de tecnologia de artemeter, do programa de cooperação bilateral em pesquisa de produtos naturais e da implantação da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) no Brasil⁸³ (Far-Manguinhos cx203/1, 1989⁸⁴; cx256, 1989⁸⁵). Havia também a expectativa de se trabalhar com plantas medicinais brasileiras de interesse do projeto da CEME, efetuar trocas de informações científicas a respeito de espécies botânicas de uso comum no Brasil e na China, e de capacitar pesquisadores brasileiros no conhecimento da MTC assim como da fitoterapia chinesa. Como resultado disto, esperava-se implantar o serviço de MTC para a população brasileira, estabelecendo um centro de treinamento em MTC em Brasília para capacitar profissionais de saúde em acupuntura e fitoterapia chinesa (Far-Manguinhos cx203/1, 1989⁸⁶; cx256, 1989⁸⁷).

Outras ações foram desenvolvidas no âmbito científico como intercâmbio de pesquisadores chineses na área de química de produtos naturais e a realização do Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais organizado pelo farmacologista Renato Cordeiro na Fundação Oswaldo Cruz em dezembro de 1989 (Magalhães et al., 1989). O Simpósio teve como presidentes o farmacologista da Fiocruz Haity Moussatché, o fitoquímico da USP Otto Gottlieb e o farmacologista Bai Dong-Lu, do Instituto de Matéria Medica de Xangai. Este evento contou com grande apoio por parte do

⁸² 3a. Reunião da comissão criada pelo ato da presidência n. 254/87, em 14/07/1988.

⁸³ O objetivo do Programa de Cooperação seria o de “promover a fabricação de drogas tradicionais chinesas e o estabelecimento de um centro de medicina tradicional chinesa no Brasil”. Chamo a atenção, no entanto, para o teor do de primeiro parágrafo do texto, que estabelece as bases dessa cooperação nos termos da “necessidade” pelo lado brasileiro, e da “experiência” pelo lado chinês, no estudo e na aplicação das drogas naturais (Far-Manguinhos cx 203/1, 1989, p.1).

⁸⁴ Memo n. 027/ACI/BSB de Pedro Thomé de Arruda Filho para Akira Homma em 31/07/1989.

⁸⁵ Correspondências entre Wang Jusheng e Pedro Thomé Arruda Filho entre fevereiro e novembro de 1989.

⁸⁶ Correspondências entre Wang Jusheng e Pedro Thomé Arruda Filho em fevereiro de 1989.

⁸⁷ Correspondências entre Wang Jusheng e Pedro Thomé Arruda Filho entre fevereiro e novembro de 1989.

governo brasileiro e órgãos de fomento como CAPES, CNPq e FINEP, inclusive no custeio da delegação chinesa no Brasil. Houve também um expressivo número de trabalhos apresentados, e uma participação importante de expoentes da pesquisa brasileira em produtos naturais.

No final dos anos 1980 e início dos anos 1990, havia um apelo ou mesmo curiosidade pelo modelo estabelecido pelo governo da China no que diz respeito ao uso de plantas medicinais de uso tradicional tanto como fonte de inspiração para novas moléculas, como no caso da artemisinina, como para a validação de fitoterápicos em atenção primária à saúde. A respeito do modelo chinês de P&D de plantas medicinais, Gotlieb, neste momento como pesquisador da divisão de química do IOC, explica:

Na China quem faz produtos naturais são exatamente os botânicos. Quem tem o maior equipamento. Tanto é que o Renato Cordeiro organizou um congresso [Simpósio Brasil-China de Produtos Naturais em 1989]. Isso foi uma experiência, uma demonstração de como a Fiocruz deveria trabalhar. A engrenagem dessas várias disciplinas, interdisciplinares, que nós acabamos de considerar, num único esforço para tirar substâncias importantes biologicamente, essa engrenagem poderia ser aprendida na China. Agora, esses institutos que eles têm são gigantescos, mas também os produtos farmacêuticos que eles usam são em 1º lugar produtos naturais de plantas.

É impressionante como são interdisciplinares. Como não há divisão, subdivisão nítida entre os vários departamentos de um instituto desses, como eles se reúnem em torno de um objetivo, não em torno da especialização como atualmente se divide no Brasil. Cada departamento pode ter 50 objetivos, 30 objetivos. Departamento disso ou daquilo com seus muitos objetivos. Ali não é assim. Ali o objetivo é o fármaco. Então o leque abre no começo, congregando botânico a farmacólogo, a químico, a etc, etc. Depois ele é que vai aprofundando o produto. No Brasil é diferente, o departamento vai abrindo nos produtos. E aí é mais difícil nessa área onde tem que ter tanta colaboração entre áreas tão diversas. É muito difícil um botânico fazer química de produtos naturais. Atualmente a coisa se torna cada vez mais complicada porque nessa química de produtos naturais entra o conhecimento da natureza, quer dizer, ecologia sistemática e evolução. (Gotlieb, 1999 Fita 09 - Lado A)

Segundo a reflexão de Gottlieb, a interdisciplinaridade e o profundo conhecimento da botânica por parte dos chineses seriam as características fundamentais para o sucesso na P&D de medicamentos a partir de produto natural, estabelecendo desta forma um modelo diferente daquele seguido pelos pesquisadores brasileiros. A distinção entre estes modelos

pode ser entendida pelo viés cultural de cada nação, sob o qual o campo científico se estabeleceu. O modelo chinês se tornou interessante, porque foi possível ser traduzido em termos de produtos inovadores, isto é, substâncias antimaláricas derivadas da *Artemisia annua*. Da seleção da espécie botânica ao isolamento de uma molécula totalmente diferente dos grupos químicos com atividade antimalárica até então conhecidos, até o desenvolvimento dos produtos semi-sintéticos, foram necessários cerca de 20 anos. Portanto, pode-se dizer que este se tornou um modelo icônico na P&D de medicamentos, por terem sido realizadas todas as etapas de desenvolvimento tecnológico, até chegar aos produtos comerciais.

Apesar do apoio do governo brasileiro, do empenho dos organizadores na realização deste evento, e do desejo expresso em discursos por parte dos pesquisadores chineses e brasileiros em torno de um projeto comum, os anos seguintes mostraram que a cooperação científica Brasil-China não se expressou em artigos publicados em periódicos internacionais, ou mesmo em desenvolvimento de medicamentos. O que se verificou foi que após a realização do Simpósio (Figura 17), a prática de cooperação científica não se deu de forma organizada, como pode ser percebida pela falta de documentos neste sentido nos arquivos de Far-Manguinhos e pelas entrevistas dos pesquisadores envolvidos. As iniciativas ocorreram a partir de parcerias isoladas entre pesquisadores de outras unidades, como no CPQBA. Havia a intenção de que se estreitasse os laços de cooperação científica entre os dois países, de forma que a segunda edição do Simpósio pudesse ser sediada pela China em 1993, o que no entanto nunca se realizou.

Tal situação foi brilhantemente antecipada por Haity Moussatché e Otto Gottlieb, quando utilizaram o mesmo verso do compositor Chico Buarque no discurso de abertura do evento e prefácio da publicação de artigos no periódico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, respectivamente (Moussatché, 1991, p.II; Gottlieb, 1991, p.IV).

Mas para o meu desencanto
O que era doce acabou
Tudo tomou seu lugar
Depois que a banda passou,
E cada qual no seu canto,
E em cada canto uma dor,
Depois que a banda passou
Cantando coisas de amor.

SIMPÓSIO BRASIL - CHINA DE QUÍMICA E FARMACOLOGIA DE PRODUTOS NATURAIS

BRAZILIAN - SINO SYMPOSIUM
ON CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY
OF NATURAL PRODUCTS

RIO DE JANEIRO 10-14 DEZ. 1989 - BRASIL



一九八九年十二月
十日至十四日首届
中巴天然产品化学
和药理学讨论会

Programa e Resumos / Program and Abstracts

Figura 17: Capa do Programa e Resumos do Simpósio Brasil-China de química e farmacologia de produtos naturais realizado na Fiocruz em dezembro de 1989.

A artemisinina na OMS e *Roll Back Malaria*

Os anos que se seguiram ao fim do Programa de Erradicação à Malária, em 1969, foram marcados por densas discussões a respeito dos modelos de ação em saúde pública e de como contornar o problema da resistência do plasmódio aos medicamentos sintéticos. Os programas de combate à malária foram descentralizados, cabendo aos governos dos países afetados pela doença a responsabilidade por estas ações (Packard, 2007).

Nas Assembléias Mundiais de Saúde buscavam-se outras abordagens para lidar com essa e outras doenças transmissíveis que acometiam países em desenvolvimento (WHO, 2007). Esta demanda deu origem, em 1974, ao TDR, com o objetivo de fomentar pesquisas sobre doenças tropicais e capacitação de pessoal em países em desenvolvimento. Com autonomia para administração das verbas, o TDR teve participação expressiva no esforço de P&D das principais drogas baseadas em artemisinina hoje recomendadas pela OMS (WHO, 2007; Cortes & Teixeira, 2003). Como foi visto no capítulo anterior, em 1979, foi estabelecida parceria com pesquisadores chineses com a intenção de capacitar e padronizar seus centros de pesquisa seguindo as técnicas e procedimentos utilizados pela comunidade ocidental (WHO, 2007). Esta iniciativa foi fundamental para a internacionalização do saber científico local. Como resultado disso, foi lançado em 1991, em parceria com a indústria Novartis e o grupo do pesquisador chinês Yiqing, o medicamento Coartem, como vimos anteriormente (WHO, 2010). Segundo Carlos Morel, ex-presidente da Fiocruz e diretor do TDR no período 1998-2003, o grande diferencial do TDR estaria na articulação entre pesquisa e desenvolvimento de produto, que atendesse às demandas da saúde pública (Cortes & Teixeira, 2003).

No início dos anos 1990, face aos números crescentes e alarmantes de casos de malária resistente aos medicamentos convencionais, impôs-se a necessidade de se rediscutir uma estratégia global de controle da doença (Packard, 2007). Em três reuniões preparatórias, uma delas em Brasília, foi elaborada a pauta a ser discutida na Conferência Ministerial de Amsterdã sobre a malária, em 1992. Neste evento, representantes da área da saúde de 102 países deliberaram que se organizasse uma “Estratégia Global de Controle da Malária” (Packard, 2007; Nájera, 2001; WHO, 1992).

Em 1998, a OMS lançou um programa multilateral chamado *Roll Back Malaria* (RBM), em parceria com a *United Nations Children's Fund* (UNICEF), o Banco Mundial

(BM), e o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Tendo em mira outras parcerias com agências das Nações Unidas, bancos de desenvolvimento, indústrias, setor privado e ONGs (Packard, 2007; Nájera, 2001; WHO, 1998), o programa propôs diretrizes similares às daquelas do “Estratégia Global ...” de 1992: a implementação de programas sustentáveis (custo x efetividade); uso de redes impregnadas por inseticidas (ITNs); parceria com membros das comunidades locais; educação e meio ambiente (Packard, 2007; Nájera, 2001; WHO, 1998). Algumas prioridades do projeto RBM, foram o pronto diagnóstico, o tratamento para crianças, e a prevenção em mulheres grávidas. O foco de ação deveriam ser as áreas mais atingidas pela malária na África (Packard, 2007; Nájera, 2001; WHO, 1998).

O Banco Mundial teria papel crucial no fomento dos projetos associados ao RBM, e ao contrário do Programa de Erradicação à Malária das décadas de 1950 e 1960, foi introduzida a prática de contrapartida financeira, tanto por parte dos governos como por parte dos pacientes, que tiveram que comprar seus medicamentos e redes impregnadas com inseticidas (Packard, 2007:220,221). O que parecia um projeto promissor em teoria não se verificou na prática, pois o *Roll Back Malaria* não conseguiu articular financiadores para os projetos locais, e o Banco Mundial não disponibilizou o montante necessário (Packard, 2007).

No tocante aos medicamentos, a relação custo x efetividade tornou-se uma das barreiras cruciais à implementação dos programas de malária. A cloroquina é pouco onerosa e muito utilizada, mas pouco eficiente, ao passo que os derivados de artemisinina são muito eficientes, com preços muito onerosos e por isso pouco utilizados (Packard, 2007). Desde o final da década de 1980, havia a clareza de que fatores econômicos eram fundamentais nas estratégias de combate à doença, tanto no plano macro, que diz respeito aos investimentos em nações pobres ao combate da malária, quanto no plano micro, de escolhas individuais, na aquisição de medicamentos mais baratos como a cloroquina, ou a utilização de subdoses da droga indicada (Packard, 2007).

Apesar de garantia de acesso aos medicamentos ter sido um dos pontos cruciais das políticas públicas de saúde tanto da OMS quanto dos países membros desde o início dos anos 1980, os resultados seriam insatisfatórios no que diz respeito à malária (Packard, 2007).

Em 2001, as Nações Unidas publicaram a resolução nº 55/284, em que proclamavam os anos de 2001 a 2010 como a década do *Roll Back Malaria* em países em desenvolvimento, em especial na África (Nações Unidas, 2000; 2001). Além disso, a resolução apelava aos doadores para aderirem ao Fundo Global de Combate à HIV/AIDS, Tuberculose e Malária (GFTAM), recém-criado naquele mesmo ano durante a reunião do G8⁸⁸ (Radelet, 2004). O documento ainda estabelecia três metas a alcançar pela OMS no ano 2005: pelo menos 60% de mulheres grávidas e crianças deveriam ser atendidas curativa e preventivamente para não mais sofrerem as mazelas da malária, isto é, deveriam ser submetidas à quimioprofilaxia; e aqueles acometidos por malária deveriam ter acesso a tratamentos apropriados e imediatos (pelo menos 24 horas) (Nações Unidas, 2001). No entanto, as metas não foram alcançadas e os números de casos de malária com óbitos continuaram muito acima do esperado (WHO, 2004).

A resistência como norteadora das estratégias terapêuticas

Os resultados dos programas associados ao RBM geraram grande desconforto na comunidade científica, entre organizações assistencialistas e o público leigo. Intensificaram-se as controvérsias sobre a questão da resistência, por um lado por força do clamor social provocado pelo número elevado de vítimas, e por outro lado por questões de ordem científica relacionadas à utilização dos novos antimaláricos baseados em artemisinina. No cerne da controvérsia a respeito da difusão da terapêutica com a artemisinina e seus derivados nas décadas de 1990 e 2000 estavam as críticas ao alto custo de produção das drogas, o que dificultava o acesso de grande parte da população, e o receio de que o uso em massa poderia levar à resistência também a essas drogas.

A ideia de se administrar o risco de eventual resistência do plasmódio aos derivados de artemisinina foi consolidada nos anos 1980 e 1990 e continuou a pautar as ações de controle da malária na década de 2000, adiando a introdução dessa terapêutica nas áreas afetadas. Esta situação, que já era mal vista na década de 1990, gerou críticas tanto por parte da opinião pública quanto debates no meio científico ao longo dos anos 2000, pressionando a OMS a posicionar-se (McNeill Jr., 2002; 2003; 2012; Haivas, 2003; MSF, 2003).

⁸⁸ O grupo dos oito maiores países industrializados do mundo.

A ONG “Médicos Sem Fronteiras” (MSF)⁸⁹ publicou um relatório em abril de 2003 intitulado *Act Now: to Get Malaria Treatment that Works to Africa*. Neste documento, a instituição revelou a decisão que havia tomado de adotar a ACT como tratamento de primeira linha em todas as regiões acometidas pelo *P. falciparum* (MSF, 2003). O documento também fazia críticas ao investimento em medicamentos baratos e sem efetividade. O MSF propunha medicamentos sem custo ao paciente, numa inversão da política de contra-partidas do Banco Mundial (MSF, 2003). Além disso, acusava os membros norte-americanos da USAID, e outras agências de saúde que atuavam em países africanos de colocarem barreiras desnecessárias no uso de ACT na África (MSF, 2003; Mc Neil Jr., 2002; 2003).

O periódico científico *The Lancet* publicou em 2004 um debate entre grupos de acadêmicos, que por um lado criticavam a OMS pela morosidade em introduzir os derivados da artemisinina segundo as diretrizes do RBM, enquanto outros defendiam esta não-ação como forma de preservar o novo grupo de antimaláricos de uma eventual resistência pelo parasito da malária.

O artigo que sucitou o debate intitulava-se *WHO, the Global Fund, and medical malpractice in malaria treatment*, de autoria de um grupo de malariologistas ligados à própria OMS, indústrias multinacionais como Novartis e Glaxo Smith-Kline, e ainda da ONG Malaria Ventures, entre outros representantes da Tailândia e África. Entre os autores estava o imunologista e advogado californiano Amir Attaran, que continuaria a publicar artigos contrários aos defensores das políticas da OMS. O teor do artigo citado acima é ácido e contundente, especialmente quando denuncia as recomendações técnicas da OMS de se utilizarem antimaláricos em regiões plasmódio-resistente, e de que governos de países acometidos pela malária adquirissem antimaláricos aos quais as cepas mostravam-se resistentes.

Os autores do artigo veiculado no periódico *The Lancet* acusavam ainda o *Technical Review Panel* em malária, da OMS, de ser pouco representativo, pois na sua composição estavam poucos nomes expressivos da malariologia. Eles argumentavam ainda que os

⁸⁹ O MSF é uma ONG humanitária internacional, que atua na área da medicina, fundada por médicos e jornalistas franceses em 1971.

critérios utilizados na orientação das drogas a serem recomendadas aos países acometidos pela malária eram pouco técnicos, e de “natureza incerta” (Attaran et al., 2004).

Como a relação direta entre a resistência e o aumento de óbitos em malária, especialmente se tratando de *Plasmodium falciparum*, era admitida e amplamente divulgada pela própria OMS, os autores desse artigo estabeleceram uma analogia entre os programas apoiados por esta instituição e a má prática médica (Attaran et al., 2004). Para contornar o problema, sugeriam que a OMS implementasse diretrizes na terapêutica para a malária, na forma de *guidelines* similares aos da AIDS e tuberculose, além de adotar posição mais autônoma em relação às “pressões” de seus financiadores (Attaran et al., 2004).

Tais críticas foram respondidas em cartas do então diretor do *Roll Back Malaria*, Fatoumata Nafu-Traoré, publicadas no mesmo periódico, na edição seguinte. Ele afirmava que desde 2001 a OMS vinha promovendo o uso do ACT em algumas regiões da África, e também esclarecia que as parcerias internacionais deveriam ser equilibradas, de forma a resguardar a soberania dos países, cabendo a estes a decisão final e execução de compra de drogas antimaláricas. O papel da OMS era o de trabalhar junto com os governos, de forma a prover-lhes *expertise* técnica, e recomendações em relação às estratégias de tratamento (Nafu-Traoré, 2004). Nafu-Traoré não fazia nenhuma referência à composição do *Technical Review Panel*, ou mesmo à ausência do *guidelines* para malária. Essa posição foi endossada em publicação no *The Lancet* por representantes do GFATM, que também refutaram as críticas à morosidade desta instituição e da OMS na introdução de drogas baseadas em artemisinina, afirmando que mudanças em políticas de saúde são processos de longo termo e não um evento (Nantulya & Lidén, 2004).

Uma análise do *Report of a WHO Technical Consultation*, intitulado *Antimalarial Drug Combination Therapy*, de 2001, permite localizar alguns pontos da polêmica, evocado pelos críticos da instituição (WHO, 2001). Neste documento, a OMS reconhecia a dificuldade do custo de produção das drogas derivadas de *Artemisia annua*, e recomendava seus usos com drogas que tivessem modo de atuação diferenciado, de forma a evitar a resistência por parte do parasito. O documento deixa claro que o ideal em regiões de multirresistência era a introdução do ACT (artesanato + mefloquina), com a ressalva de que se os governos não pudessem arcar com os custos, “outras alternativas deveriam ser

consideradas” (WHO, 2001:23). Por outro lado, não recomendava as combinações baseadas em cloroquina (WHO, 2001).

Quase uma década depois, o malariologista Keith Arnold, em entrevista ao jornal *New York Times*, reiterava a crítica em relação à morosidade da OMS nas ações contra a malária na década de 1990. Ele considerava que sendo uma agência das Nações Unidas, era pouco ousada, e que foi especialmente marcada na década de 1990 por uma “moral baixa e muitas disputas internas” (McNeil Jr, 2012).

Ao que parece, as críticas do documento publicado pelo Médicos Sem Fronteiras (2003) e o artigo de Attaran e colaboradores (2004) surtiram efeito, pois em 2004 a OMS convocou a primeira reunião técnica para elaboração das diretrizes terapêuticas (*guideline*), que seriam publicadas em 2006 (WHO, 2006). Essa edição indicava as terapias estabelecidas para malária, mas que já apresentavam resistência em algumas regiões⁹⁰, como cloroquina, mefloquina, sulfadoxina, pirimetamina, amodiaquina; e antibióticos como doxiciclina, tetraciclina. A novidade, no entanto, era a inclusão das terapias combinadas com alguns derivados de artemisinina, como artemeter, artesunato, di-hidroartemisinina e artemotil (WHO, 2006). Além disso, após 2003, a OMS lançou outras publicações sobre a malária com a inclusão da artemisinina e seus derivados, às vezes com foco específico nestas drogas, ou ainda mostrando a preocupação com o fornecimento de matéria-prima para garantir a produção delas, publicando, inclusive, o manual de boas práticas no cultivo de *Artemisia annua* (WHO, 2003; 2005; 2006; 2007; 2011).

Em 2005, o sanitarista japonês Arata Kochi assumiu a direção do Programa Global de Combate à Malária da OMS, declarando guerra à prática de monoterapia com artemisinina. Kochi tinha a experiência pregressa do programa de controle de resistência às drogas para tuberculose da OMS na década de 1990, e buscava introduzir a racionalidade aplicada a esse programa. Em entrevista ao *Wall Street Journal*, Kochi dramatizou a gravidade do problema: “*If we lose artemisinin, we are dead, basically*”, (Zamiska & McKay, 2007).

⁹⁰ Vale notar a inclusão no *guideline* da molécula natural quinino marcando o seu retorno oficial respaldado pela OMS. O que torna interessante a reflexão que após anos de investimento em P&D de novos medicamentos, incluindo as combinações, fez-se necessário lançar mão da molécula natural quinino como um recurso importante em casos graves de malária (WHO, 2006).

Controvérsias científicas e tensões de natureza mercadológica passaram a figurar após os primeiros relatos, em 2006, de resistência aos derivados de artemisinina na fronteira da Camboja e Tailândia (Alker et al., 2007; Noedl et al., 2007; Duffy & Sibley, 2005; Krishna et al., 2004). Kochi acusava os produtores de artemisinina não qualificados pela OMS a fornecer as monodrogas diretamente aos países da África e Ásia, contrariando a orientação desta agência internacional de serem utilizadas somente terapias com artemisinina combinada (ACT) para prevenir ou retardar a possível resistência a estas drogas (Zamiska & McKay, 2007).

Em 2006, Kochi convocou uma primeira reunião com os produtores de monodrogas baseadas em artemisinina e pressionou-os para que suspendessem sua produção e comercialização. Outras reuniões foram realizadas e o assunto foi levado à discussão na 60^a Assembléia Mundial de Saúde, sendo elaborado um relatório publicado em 2007 (WHA, 2007; WHO, 2006, 2007).

O debate nos eixos científico e mercadológico envolveu o laboratório Novartis, que detinha até aquele momento a única droga combinada aprovada pela OMS, o Coartem. Ambos argumentavam que se tratava de uma decisão científica, enquanto os representantes de indústrias chinesas, entre elas o laboratório Kunming, acusavam a OMS de superestimar o risco de resistência, que estaria baseado em critérios não científicos (Zamiska & McKay, 2007).

Por sua vez, alguns pesquisadores publicaram pesquisas atenuando de certa forma a questão da resistência. Alegavam que não eram conhecidos ainda os mecanismos de resistência à artemisinina, e que no caso das combinações, a resistência poderia estar ligada à segunda substância, aquelas do grupo quinolínico como a lumefantrina ou mefloquina (Noedl et al., 2007; 2008; 2009; Travassos & Laufer, 2009). Já o grupo de pesquisa coordenado pela malariologista britânico Nicholas White, um grande defensor da terapia combinada, continuava a utilizar expressões alarmistas como “desastre global” e “cenário catastrófico” ao se referir à resistência à artemisinina e ao compará-la ao caso da cloroquina (Dondorp et al., 2009; Enserink, 2008).

As negociações tiveram sucesso parcial, pois algumas empresas, como por exemplo a Kunming, se recusaram a cooperar. A OMS passou então a pressionar por via das Nações

Unidas, convencendo a entidade a boicotar comercialmente as empresas que não cooperassem (WHO, 2007).

Tal tensão transbordou os limites da técnica e da ciência e misturou-se com interesses comerciais somados a uma frustração cultural, pois argumentavam os representantes da Kunming que o conhecimento ancestral chinês fora totalmente desenvolvido pelo esforço de cientistas chineses e da própria empresa, que teve participação ativa no projeto 523 (Zamiska & McKay, 2007; Glusker, 2007). Legitimamente deveriam ser reconhecidos financeira e intelectualmente pelo trabalho desenvolvido, tocando numa esfera delicada, a do orgulho nacional. Pelas declarações de Youyou Tu (2011) e Yiqing (WHO, 2010), registradas no capítulo 2, pode-se ter uma ideia de como os pesquisadores chineses envolvidos na P&D da artemisinina percebem o conhecimento da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) ao se referirem como um “tesouro nacional”. Vê-se assim que, além das questões científicas e do mercado, a controvérsia a respeito da resistência à artemisinina e da monoterapia com esta droga envolvia o orgulho nacional chinês.

Eficácia, segurança e... patentes na P&D de antimaláricos

Como foi visto anteriormente, a questão do acesso aos medicamentos é fundamental no controle de doenças transmissíveis, e historicamente tem se mostrado um ponto crítico das ações de controle da malária no mundo. Também vimos que na pesquisa e desenvolvimento de drogas, os itens eficácia e segurança, validados segundo os métodos científicos vigentes, garantem credibilidade dos fármacos junto aos médicos e órgãos de saúde.

No entanto, o mercado aparece como um elemento fundamental para garantir a oferta do medicamento, sendo por consequência fator crucial para a garantia do acesso do paciente ao medicamento. Sem produção, não há produto a ser oferecido.

Nestes termos, a história do desenvolvimento de antimaláricos derivados da artemisinina nos Estados Unidos, nas décadas de 1990 e 2000, é emblemática sob o ponto de vista do papel do mercado, sobretudo no tocante às patentes de medicamentos, que, de alguma forma, confundem-se com as orientações de ordem estritamente científicas.

Quando foi divulgada a informação dos pesquisadores chineses de que a estrutura endoperoxido da artemisinina, além de ser considerada o princípio ativo da planta, era pouco solúvel e instável em água, por causa de suas peculiares pontes de hidrogênio, Klayman, do WRAIR, decidiu investigar outras moléculas similares à artemisinina presentes na planta *Artemisia annua*. Tais substâncias deveriam ser lipossolúveis, de maneira a garantir maior estabilidade às futuras preparações de medicamentos. Neste sentido foram selecionadas as substâncias conhecidas como artemeter e arteeter, pois requeriam processo menos complexo de extração e estabilização do que a artemisinina (Li et al., 2007). As duas possuíam características interessantes para a estratégia definida pela OMS e WRAIR no desenvolvimento de uma nova droga antimalárica: deveria ser estável o suficiente até chegar ao destino final, isto é, os hematócitos, e ser lipossolúvel para atravessar a barreira encefálica e atuar na forma grave de malária, a cerebral (WHO, 2002).

Após ensaios parasitológicos e farmacológicos, a molécula arteeter foi selecionada pela OMS e WRAIR para ser desenvolvida como medicamento intramuscular (Li et al., 2007). No entanto, a substância apresentou sérios efeitos neurotóxicos, levando em alguns casos ao óbito de cobaias. A publicação destes resultados em 1994 quase pôs fim ao programa de desenvolvimento de derivados de artemisinina do WRAIR (Li et al., 2007).

Como vimos, a OMS estava sob forte pressão, no final da década de 1990 e início de 2000, para liberar o uso de novos medicamentos antimaláricos nas regiões de ocorrência de multirresistência e elevados óbitos por malária. Em face disso, a despeito da neurotoxicidade do artemeter, ele foi incluído na lista “Modelo de Drogas Essenciais” para tratamento de malária falciparum severa, em que houvesse suspeita de resistência ao quinino (WHO, 1996; WHO, 2002).

A linha de pesquisa de derivados lipofílicos foi posta de lado, e os pesquisadores A. J. Lin e Qigui Li retornaram para os compostos solúveis em água semelhantes àqueles desenvolvidos na China anteriormente, já que os compostos aquosos de artemisinina possuem menor toxicidade do que os compostos lipossolúveis. Desta vez, os pesquisadores chineses conseguiriam desenvolver técnica que garantisse a estabilidade das pontes de oxigênio (Li et al., 2007).

Dentre os compostos da *Artemisia annua* hidrossolúveis, o artesunato foi o que teria apresentado resultados mais promissores, tanto em eficácia quanto em relevância de

efeitos adversos. No entanto, o WRAIR não desenvolveu este produto pois não havia indústrias dispostas a fabricá-la, já que não seria um produto patenteável⁹¹. Segundo Milhous, “*because the Chinese isolated first, artesunate is not patentable... and without a patent no pharmaceutical firm is willing to pick up the co-development costs*” (Li et al., 2007:7).

Por esse motivo, apesar de o artesunato ser considerado a melhor opção do ponto de visto clínico e químico, o WRAIR buscou outros compostos que fossem semelhantes ao artesunato, desenvolvendo em 2002 o ácido artelínico. Esta foi a substância escolhida pelo grupo técnico do WRAIR para dar sequência ao desenvolvimento do medicamento, por razões químicas mas principalmente mercadológicas. “*Artelinic acid [ácido artelínico] was developed by chemists at the WRAIR, was much more stable than artesunate, and most importantly for finding a comercial partner, it was patentable*” – observaram Li, Milhous e Weina (Li et al., 2007:8).

Este episódio exemplifica como a questão patentária nos Estados Unidos e Europa está intimamente ligada à P&D de medicamentos, influenciando a eleição terapêutica tanto quanto os critérios de eficácia e segurança.

Apesar de ser notória a relação entre patentes e P&D de novas drogas, não é usual que pesquisadores da área revelem o papel crucial da patente na orientação da pesquisa. Se à primeira vista a questão da patente parece ser uma referência menos nobre da ciência, o que se observa é que ela não é historicamente uma dimensão exógena ao campo científico. Pelo contrário, como foi visto anteriormente, o desenvolvimento de drogas e outros produtos químicos desde o século XIX esteve relacionado à questão da reserva de mercado e ao respeito à propriedade intelectual. Na P&D de drogas antimaláricas não poderia ser diferente, pois se por um lado a patente garante a reserva de mercado do produto, por outro, legitima os méritos intelectuais do inventor do novo produto.

Nas entrevistas com pesquisadores brasileiros, é possível observar que a obtenção da patente é percebida como realização de uma ideia, consumação de um longo processo que inclui méritos pessoais como idealização, criatividade, esforço, organização,

⁹¹ 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). De fato, a molécula e o artigo foram citados no periódico Chemical Abstract em 1977 (C.A. 1977, 87, 98788g) (Liao, 2009).

persistência, capacidade, gerenciamento, mas também uma espécie de mérito comunitário, por se compartilhar com “o mundo” o produto final.

No final de 2002, o Grupo Executivo do WRAIR, composto por pesquisadores de outras áreas além da fitoquímica, decidiu abandonar o desenvolvimento do ácido artelínico, e retomar o desenvolvimento do artesunato que, em ensaios clínicos posteriores, em 2004 e 2005, mostrou-se como a opção tecnicamente acertada (Li et al., 2007). Por outro lado, como disponibilizar a droga no mercado, uma vez que era de pouco interesse para as grandes indústrias de medicamentos? Somente em 2007 o WRAI conseguiu que uma empresa de menor porte, a Sigma-Tau Pharmaceuticals, especializada em doenças negligenciadas, se interessasse em fazer parceria para produzir o artesunato nos Estados Unidos (Li et al., 2007).

Num outro exemplo da força do mecanismo de patente como impulsionador do P&D de medicamentos, foi somente em 1994, com a parceria firmada entre a OMS/TDR e os laboratórios Novartis e Kunming Pharmaceutical Corporation, que pode ser desenvolvido e apresentado ao mercado internacional o antimalárico Coartem (WHO, 2010), atingindo a marca de 250 milhões de tratamentos oferecidos até 2010. O pesquisador responsável pelo projeto, Yiqing, reconhece que sem as parcerias internacionais isso não seria possível, em função de vários fatores que impediam a China de lançar o medicamento em mercado internacional independentemente (WHO, 2010).

Pode-se então conjecturar que além de servir à reserva de mercado, a noção de se atrelar a uma patente uma substância natural modificada pelo intelecto humano é provida de maior valor em duplo sentido: reconhecimento de status intelectual e recompensa financeira. O ponto máximo desse processo é, como vimos, a independência parcial ou total da substância natural pelo processo de síntese total. Esse processo torna totalmente dispensáveis e destituídos de seus valores biológicos e culturais, tanto o saber originário ancestral que ofereceu os primeiros dados da utilização medicamentosa da planta, quanto o *ent* biológico que originou o medicamento.

A questão mercadológica e intelectual, que perpassa todo o processo de desenvolvimento de drogas a partir da planta *Artemisia annua*, pode ser entendida como uma dinâmica de incorporação, transformação e apropriação de conhecimentos com base

em princípios formadores diferenciados, segundo cosmovisões específicas às culturas ocidentais e orientais.

Capítulo 4



Fonte: site Farmanguinhos

A Pesquisa e Desenvolvimento da *Artemisia annua* no Brasil

Capítulo 4 - A Pesquisa e Desenvolvimento da *Artemisia annua* no Brasil

Ao seguir a trajetória da utilização da espécie *Artemisia annua* e do desenvolvimento de antimaláricos a partir dela no Brasil, podemos perceber três trajetórias distintas: a primeira é identificada pela aclimação da planta em território brasileiro e pelo isolamento da artemisinina pelo CPQBA; a segunda levará ao desenvolvimento do medicamento combinado Artesunato-Mefloquina por Far-Manguinhos/Fiocruz, e a terceira diz respeito às iniciativas de validação científica do uso do chá de *Artemisia annua* em programa de combate à malária (esta última será analisada no capítulo 5).

As duas primeiras trajetórias que serão discutidas neste capítulo são permeadas por características que pertencem ao campo da P&D de medicamentos e marcas, principalmente, pela permanência de um fator comum na história dos antimaláricos: a matéria-prima. Além disso, analisarei os movimentos de aproximação e afastamento dos atores sociais envolvidos, e as tensões inerentes às relações multidisciplinares da pesquisa de medicamentos. Irei aqui considerar como atores sociais não somente os pesquisadores, mas também as instituições nacionais e internacionais que atuaram na P&D de artemisinina e o artesunato-mefloquina com destaque para o CPQBA, o Far-Manguinhos e a ONG Médicos Sem Fronteiras.

A aclimação da *Artemisia annua* e o isolamento de artemisinina no CPQBA

A primeira trajetória se inicia com os primeiros registros de pesquisas sobre *Artemisia annua* no Brasil associados ao grupo de cientistas do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas - CPQBA, ligado à universidade Unicamp, em São Paulo. Esta instituição, na opinião de alguns pesquisadores por mim entrevistados, teve a iniciativa pioneira e visionária de, numa mesma instituição, agregar laboratórios de agronomia, fitoquímica e biologia, formando uma rede de pesquisa multidisciplinar⁹² para o desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais.

O CPQBA foi idealizado em 1986 pelo reitor da Universidade de Campinas

⁹² As pesquisas em P&D de medicamentos envolvem em geral instituições diferentes especializadas em disciplinas, que trabalham em redes de cooperação científicas de forma a desenvolver um produto. No caso do CPQBA, reuniram-se todas as etapas de pesquisa de P&D numa mesma instituição, de forma a facilitar o fluxo de informações e facilitar a produção do produto científico, que seria então repassada à indústria farmacêutica.

(UNICAMP), Paulo Renato Costa de Souza, e outros professores do corpo docente, após a compra do campus de desenvolvimento da empresa Monsanto⁹³. O presidente da Fundação de Desenvolvimento da Unicamp (Funcamp), professor Wallace de Oliveira, foi convidado a elaborar um projeto científico para a nova unidade da Unicamp (Zanchetta, 2006). No mesmo ano, Oliveira foi nomeado diretor do CPQBA. O plano inicial era desenvolver pesquisas multidisciplinares em biotecnologia, mas, posteriormente, o centro foi direcionado para pesquisas na área de plantas medicinais para atender necessidades regionais e estratégicas. Além de realizar pesquisas de desenvolvimento multidisciplinares nas áreas químicas, biológicas e agrícolas, o CPQBA teria por finalidade fazer parcerias com indústrias e outros departamentos de pesquisas da Unicamp ou de outras instituições (Zancheta, 2006).

O CBPQA iniciou suas atividades formalmente em 1987, com equipamentos de primeira linha e um grupo reduzido, mas expressivo, de profissionais com diferentes abordagens disciplinares. O agrônomo Pedro Melillo de Magalhães foi um dos primeiros a fazer parte da equipe, que já contava com Nikolai Sharapin, fitoquímico chinês de ascendência russa radicado no Brasil (Magalhães, 2011; Magalhães, 2006; Zancheta, 2006). A fitoquímica Mary Ann Foglio integrou a equipe em 1987, trabalhando sob a coordenação de Sharapin (Foglio, 2012; Zancheta, 2006).

O primeiro projeto multidisciplinar do CBPQA intitulou-se “Obtenção de fármacos antimaláricos de *A. annua*”⁹⁴. A ideia originou-se na viagem à China em 1987, realizada pela comitiva formada por Wallace de Oliveira e Nikolai Sharapin, para estabelecer um acordo de colaboração científica com vista às práticas de pesquisa em plantas medicinais advindas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e ao desenvolvimento de novas drogas (Magalhães, 2011; Ereno, 2005; Zancheta, 2006).

Foi também nos anos 1980, que Benjamin Gilbert tomou conhecimento sobre a pesquisa da artemisinina através dos boletins da OMS. Gilbert trabalhava na Companhia de

⁹³ A ideia inicial era aproveitar as instalações e campo de cultivo experimental da Monsanto para desenvolver pesquisas na área de biotecnologia.

⁹⁴ O projeto foi financiado pela FAPESP (88/2642-6) e coordenado pelo diretor do CPQBA, Wallace de Oliveira (Ereno, 2005; Zancheta, 2006).

Desenvolvimento Tecnológico (CODETEC)⁹⁵, ligada à Unicamp e sediada em Campinas, (Far-Manguinhos cx2340/3, 2001⁹⁶) desenvolvendo projetos de identificação de fármacos, com nível de desenvolvimento tecnológico promissor para atender aos programas da CEME (Fundo Benjamin Gilbert, cx 8⁹⁷). Por achar a artemisinina potencialmente interessante para o Brasil, Gilbert obteve sementes de *A. annua* na Europa repassando-as para o botânico Hermógenes de Freitas Leitão, que entregou para o engenheiro agrônomo Pedro Melillo de Magalhães para iniciar estudos de cultivo no CPQBA (Magalhães, 2011).

O projeto desse Centro de Pesquisas incluía a aclimação e o melhoramento de variedades de *Artemisia annua* a cargo de Magalhães, com o objetivo de aumentar e estabilizar o teor da substância artemisinina. Enquanto isso, os estudos em fitoquímica, coordenados por Nikolai Sharapin, tinham como objetivo isolar a artemisinina e desenvolver técnicas de doseamento da substância para controle de qualidade.

A primeira etapa da pesquisa foi o estudo de aclimação da espécie *Artemisia annua* no habitat brasileiro, efetuado pelo laboratório de agronomia do CPQBA. O objetivo era o cultivo comercial da espécie, almejando autonomia brasileira em matéria-prima para produção do antimalárico. Em seguida, utilizando técnicas de melhoramento genético, buscava-se uma produção maior de teor de artemisinina na planta para otimizar o processo de extração da droga. Simultaneamente, o laboratório de fitoquímica desenvolvia técnicas de controle de qualidade para avaliar os teores de artemisinina. Concluídas estas etapas, o laboratório de síntese do CPQBA desenvolveu um projeto para a transformação da substância natural em outra semi-sintética, o ácido artesúnic (Zanqueta, 2006).

O programa de P&D de artemisinina do CPQBA seguiu o roteiro estabelecido pela área da química de medicamentos a partir de produtos naturais: produção de matéria-prima, isolamento do princípio ativo, transformação da molécula natural em semi-sintético e a síntese total da molécula natural a partir de substância exógena à espécie em questão –

⁹⁵ A CODETEC foi fundada em 1976 e tinha como objetivo desenvolver projetos na área da química de intermediários e de medicamentos em parceria com pesquisadores da academia e o Ministério de Indústria e Comércio, de forma a repassar a tecnologia para indústrias nacionais (Orsi et al., 2003:122).

⁹⁶ Ata da reunião sobre o desenvolvimento de um medicamento à base de *Artemisia annua*, Rio de Janeiro, em 26/03/2001.

⁹⁷ Grupo de Fármacos. Relatório de andamento grupo de fármacos – CEME.

neste caso, a substância chamada isopulegol⁹⁸.

Paralelamente ao projeto da *A. annua*, a divisão de agrotecnologia do CPQBA desenvolvia um programa de aclimatação, domesticação e padronização de plantas medicinais brasileiras, em apoio ao projeto CEME⁹⁹. A ideia era garantir matéria-prima para futuros medicamentos fitoterápicos que abasteceriam os programas do SUS em atenção primária à saúde, como foi discutido nos capítulos anteriores. Além disso, era importante ter espécies devidamente padronizadas, do ponto de vista botânico e de composição química, para dar continuidade à pesquisa de validação científica de plantas medicinais. Os estudos tinham como horizonte a questão ambiental, pois acreditava-se que com a domesticação e o melhoramento de plantas medicinais poderia ser reduzido o extrativismo, beneficiando a conservação do meio ambiente brasileiro (Zanqueta, 2006).

As primeiras sementes de *A. annua* produziram plantas que não foram expressivas em teores de artemisinina. Em função disso, Nikolai Sharapin solicitou para a Universidade do Mississippi o envio de novas sementes para serem utilizadas no projeto (Magalhães, 2011). As sementes foram identificadas por Magalhães sendo muito semelhantes àquelas da linhagem chinesa (Magalhães, 1996). Mais uma vez as sementes não se mostraram viáveis em produzir plantas com teores adequados de artemisinina em território brasileiro (Magalhães, 1996).

Enquanto o setor de agronomia trabalhava na aclimatação e no melhoramento da *Artemisia annua*, a fitoquímica buscava estabelecer métodos de isolamento e de qualificação da artemisinina. Apesar das dificuldades, Magalhães e Sharapin publicaram com colaboradores o primeiro trabalho a respeito da *Artemisia annua* no Brasil, nos anais do Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais realizada na Fundação Oswaldo Cruz em 1989 (Magalhães et al., 1989).

Foi então celebrado um acordo de cooperação científica entre o Instituto de Matéria Médica de Xangai e o CPQBA, possibilitando a vinda de pesquisadores chineses a Campinas e a troca de informações quanto a metodologias e materiais para análise de

⁹⁸ Este último produto, no entanto, não se mostrou viável por se mostrar com baixo rendimento e por ser oneroso (Zanqueta, 2006).

⁹⁹ Esta divisão do CPQBA acabou se tornando a referência na P&D de produtos naturais e fitoterápicos no Brasil, em especial durante o período do programa da CEME.

laboratório de química (Fundo May Ann Foglio, 1990¹⁰⁰)

Um dos pontos frágeis do projeto do CPQBA era a baixa produção de artemisinina nas plantas cultivadas em Campinas. No desenvolvimento de um novo medicamento a partir de plantas medicinais, a quantidade de substância ativa produzida é fundamental. Para alcançar o objetivo de isolamento tornava-se necessário que a planta produzisse a maior quantidade possível de artemisinina, sendo desta forma o empreendimento considerado economicamente viável. Além disso, para dar sequência aos processos analíticos, era fundamental a garantia de abastecimento de matéria-prima. Caso a planta não produzisse a substância em quantidades expressivas, isso impossibilitaria a realização das etapas subsequentes da pesquisa. Portanto, o sucesso agroecológico de aclimação da planta foi crucial na pesquisa, que envolveu o diálogo entre os saberes da agronomia e da fitoquímica.

Em 1992, durante congresso na cidade de Maastrich, Holanda, Magalhães fez contato com o agrônomo suíço Nicolas Delabays da MediPlant¹⁰¹. Delabays vinha desenvolvendo estudos de melhoramento da espécie *A. annua*, chegando a obter teores de 1% de artemisinina¹⁰² (Delabays et al., 1993). Magalhães passou a se corresponder com pesquisadores europeus e norte-americanos a respeito de metodologias para análise de artemisinina (Fundo Foglio, 1992a¹⁰³; 1992b¹⁰⁴; 1992c¹⁰⁵; 1992d¹⁰⁶).

Em 1994, o CPQBA dava continuidade ao projeto com recursos da Fundação Banco do Brasil, o que resultou no pedido de patente de parte do processo de semi-síntese de derivado da artemisinina em 2010 (Zanquetta, 2006; Espacenet, 2009). Magalhães seguiu em 1995, para a Suíça apoiado por bolsa RHAE-CNPq e, junto com Delabays, prosseguiu a pesquisa de desenvolvimento agrotecnológico da *A. annua* finalizando sua tese de doutorado, intitulada “Seleção, Melhoramento e Nutrição da *Artemisia annua* L., para cultivo em região intertropical”, concluída em 1996 (Magalhães, 2012). O resultado maior

¹⁰⁰ Fundo Mary Ann Foglio. Correspondência de Jin-Sheng Zhang para Wallace Alves de Oliveira.

¹⁰¹ O centro de Pesquisas em Plantas Medicinais, também conhecido como Mediplant foi criado em 1988 na Suíça pela Dalle Molle Foundation. O objetivo principal deste centro é de desenvolvimento na área da agricultura, com atenção às leis econômicas e demandas de ordem ecológicas, em especial para plantas aromáticas e medicinais.

¹⁰² As variedades selvagens tinham teores que variavam entre 0,01% a 0,02% de artemisinina.

¹⁰³ Carta de A. Marston para Pedro Melillo de Magalhães, Lausanne, em 20/10/1992a.

¹⁰⁴ Carta de Hermann J. Woerdenbag para Pedro Melillo de Magalhães, Groningen, em 20/10/1992b.

¹⁰⁵ Carta de John Baker para Glyn Mara Figueira, Mississipi, em 09/11/1992c.

¹⁰⁶ Carta de A. Benakis para Pedro Melillo de Magalhães, Genève, em 16/10/1992d.

de sua tese foi a obtenção de sementes com potencial de alto rendimento em artemisinina para cultivo em condições climáticas do Brasil. Segundo Magalhães, até aquele momento “o interesse era sempre pela artemisinina pura, visando o medicamento” (Magalhães, 2012; Magalhães, 2011).

Nota-se que esta pesquisa estava relacionada com a questão de autonomia de outros países em relação ao abastecimento da molécula natural artemisinina. Uma vez que a China possui clima temperado, a espécie estava adaptada àquelas condições ambientais, e por isso produzia quantidades substanciais de artemisinina. Procurava-se então adaptar a planta para o cultivo em países acometidos pela malária, que por uma associação histórico-conjuntural, foram identificados como países de clima tropical.

No entanto, um experimento efetuado por Magalhães para aferir a perda de artemisinina em simulação de períodos de chuva iria abrir nova perspectiva para a pesquisa desta planta. Ele verificou que na água resultante da lavagem de folhas da *Artemisia annua* havia traços significativos de artemisinina e outros de componentes (Magalhães, 1996). A revelação seria importante, pois a literatura científica sempre afirmou a pouca solubilidade da artemisinina em água. A metodologia seguida por Magalhães mostrou resultado surpreendente: o infuso (chá) de folhas secas apresentava artemisinina em teores significativos. Como conclusão, ele afirmou:

Acreditamos que este último sistema de extração, realizado com folhas ricas em artemisinina, deverá promover novos estudos sobre a eficácia farmacológica de infusos (Magalhães, 1996:100).

Esta observação representou um importante ponto de partida para as futuras pesquisas de Magalhães articuladas com a rede de pesquisadores internacionais nas próximas décadas, seguindo caminho alternativo e paralelo às pesquisas do CPQBA. Por outro lado, o projeto deste centro no Brasil contemplava somente as questões relativas à otimização da produção de artemisinina pela planta aclimatada, o isolamento, e o desenvolvimento de derivados. Magalhães continuou a atuar no CPQBA, tornando o seu setor de agrotecnologia uma referência para pesquisadores brasileiros que se dedicavam à validação científica de plantas medicinais nacionais. O laboratório de Campinas forneceu grande parte do material vegetal, padronizado do ponto de vista genético e de teores de princípios ativos, para fitoquímicos e farmacologistas que buscavam a validação e

transformação de plantas brasileiras em medicamentos fitoterápicos genuinamente nacionais, como preconizava o programa da CEME (Zanqueta, 2006).

No período de 1998 a 2000, a empresa Ativus Farmacêutica Ltda financiou um projeto de P&D de ácido artesúnic¹⁰⁷ no CPQBA, envolvendo as pesquisadoras Vera Lucia Redher e Mary Ann Foglio do setor de fitoquímica do CPQBA. O objetivo era desenvolver e posteriormente transferir tecnologia de produção de ácido artesúnic para a empresa, para que esta fornecesse a matéria-prima aos laboratórios brasileiros, inclusive Far-Manguinhos, que celebrava nesse momento, parceria com a ONG internacional Médicos sem Fronteiras, para a produção de medicamento antimalárico baseado em artesunato e mefloquina (Far-manguinhos cx.2340/3¹⁰⁸).

Ainda em 1998, o CPQBA entrou com pedido de patente para o processo de obtenção dos extratos e o isolamento de artemisinina pura, que foi concedida somente em dezembro de 2010 (Ereno, 2005; Espacenet, 2012). Com a planta aclimatada e otimizada do ponto de vista de biomassa e teor de artemisinina, o CPQBA começou em 2002 outro projeto, financiado pela FAPESP, objetivando o isolamento da artemisinina e o desenvolvimento de metodologia para garantir reprodutibilidade e o seu controle de qualidade (Ereno, 2005) (Figura 18).

Em 2006, foi estabelecida uma nova parceria com o laboratório Labogen, de Itaiatuba, São Paulo. Este seria o responsável pela produção da planta e da substância isolada, seguindo as metodologias desenvolvidas no CPQBA, que seriam transferidas para a indústria, com financiamento da Finep e da agência Inova, da Unicamp (Ereno, 2005; Inova, 2005). O objetivo principal era o abastecimento de artemisinina para a produção de artesunato, para empresas que já detinham a patente do medicamento final, mas que importavam a matéria-prima, como Far-Manguinhos. A ideia era, nas palavras de Mary Ann Foglio, que o país fosse “autossuficiente na produção de um medicamento tão necessário”. Acreditava-se que até 2006 este processo estaria finalizado (Ereno, 2005). Entretanto, a parceria não funcionou, levando à paralização do projeto¹⁰⁹.

¹⁰⁷ Derivado semi-sintético da artemisinina e precursora do artesunato.

¹⁰⁸ Correspondências entre Vera L.G.Redher e Antonio Carlos Siani em 31 de outubro de 2000.

¹⁰⁹ As fontes documentais, às quais tive acesso até o momento, não esclarecem os motivos que levaram à paralização do projeto.



Figura 18: O agrônomo Pedro Melillo Magalhães no campo de cultivo experimental do CPQBA, Campinas, mostrando a variedade da espécie *Artemisia annua* aclimatada no Brasil (Foto Ivone Manzali de Sá).

A interrupção do projeto com o Labogem não desanimou Foglio e sua equipe, que continuaram a buscar novos laboratórios parceiros, porém sem interromper a investigação de outras substâncias potencialmente medicinais presentes após a extração da artemisinina (Ereno, 2005).

Enquanto transcorriam estes fatos, a história brasileira da *Artemisia annua* e seus derivados seguia dois caminhos distintos e paralelos: o desenvolvimento do semi-sintético artesunato, numa combinação com a mefloquina, por Far-Manguinhos, e o desenvolvimento do chá da *Artemisia annua* por Magalhães e instituições parceiras. Em ambos os empreendimentos, as ONGs que militam na área de P&D de medicamentos e em doenças tropicais tiveram papel crucial, como veremos adiante.

A Fiocruz e o desenvolvimento do artesunato-mefloquina

A segunda trajetória da *A. annua* no Brasil deu-se pela P&D do fármaco combinado Artesunato + Mefloquina, que foi desenvolvido em Far-Manguinhos, em parceria com a ONG Médicos Sem Fronteiras. Este projeto está inserido num contexto histórico relevante protagonizado por Far-Manguinhos: o desenvolvimento e a produção de drogas antirretrovirais no final da década de 1990. Portanto, avalio ser importante uma análise mais apurada nos anos que antecederam o projeto Artesunato-Mefloquina, de forma a ter uma melhor compreensão do processo pela qual esta instituição se organizou, e consolidou uma posição de produtora de um dos medicamentos mais importantes no combate à malária na atualidade.

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far-Manguinhos) teve origem no Serviço de Medicamentos do Departamento Nacional de Endemias Rurais em 1956, e em meados da década de 1970 foi integrado à Fiocruz, passando a ser chamado IPROMED, isto é Instituto de Produção de Medicamentos (Fiocruz, 2002:66). Em 1976, foi subdividido em Laboratório de Tecnologia de Quimioterápicos (Far-Manguinhos) e Laboratório de Produtos Biológicos (Biomanguinhos) (Hamilton & Azevedo, 2001). Villas-Boas (2004) considera que faltava então a Far-Manguinhos uma visão estratégica do desenvolvimento tecnológico de fitomedicamentos e fitoterápicos. A pesquisa de produtos naturais estava dispersa em vários setores como a química e a farmacologia, sem articulação em um projeto definido (Villas Bôas, 2004).

Em fins da década de 1970 e no início da seguinte, Far-Manguinhos, em novo enquadramento da Fiocruz no Sistema Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, passou a:

desenvolver e adaptar tecnologias de produção, bem como elaborar produtos biológicos, profiláticos e medicamentos para atender as necessidades dos programas de saúde e as exigências de segurança nacional; além de apoiar as atividades de planejamento na área de saúde pública, inclusive elaborando estudos e projetos integrantes do programa do Ministério da Saúde. (Villas Bôas, 2004:70)

Alinhando-se aos objetivos da CEME, Far-Manguinhos buscou desenvolver tecnologia e produção de medicamentos de interesse de saúde pública, em consonância com

os programas estratégicos do Ministério da Saúde e atendendo, complementarmente, às secretarias estaduais e municipais de saúde (Fiocruz, 2002).

Foi, no entanto, durante a presidência de Sérgio Arouca, que Far-Manguinhos começou a se fortalecer. A partir de meados da década de 1980, o desenvolvimento tecnológico ganhou impulso, com ênfase na adaptação de tecnologias importadas, desenvolvendo produtos por via reversa¹¹⁰ (Villas Bôas, 2004). Como parte das mudanças organizacionais, o farmacêutico e químico orgânico André Gemal foi indicado como superintendente de Far-Manguinhos. Para atender ao programa de fitoterápicos e fitofármacos do Ministério da Saúde, Gemal acionou o departamento de produtos naturais existente no IOC, com Otto Gottlieb e Renato Cordeiro, transferindo-os para Far-Manguinhos. Os fitoquímicos Antonio Siani e Benjamim Gilbert foram contratados para compor a equipe, em função das experiências anteriores que tinham no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA e na CODETEC. Para organizar e compor o setor de farmacologia foi designado Ricardo Ribeiro dos Santos, agregando-se posteriormente à equipe Maria das Graças Henriques (Villas Bôas, 2004; Schwartzman et al., 2002).

No final da década de 1980, também houve interesse nas parcerias internacionais com instituições chinesas, no sentido de negociar a transferência de tecnologia de produção do antimalárico artemeter, como foi visto no capítulo 3. No início de 1989, Gemal submeteu projeto ao Banco do Brasil intitulado “Obtenção de derivados antimaláricos de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica”, que objetivava transformar artemisinina, “isolada no CPQBA”, em artemeter e artesunato de sódio. Fica clara a parceria formada entre as duas instituições, na forma como trabalhavam de maneira complementar na P&D de derivados de artemisinina, conforme foi verificado nas memórias da reunião da comissão 254/87 (Cf. capítulo 3). Infelizmente, esta parceria sofreu um descompasso devido à recusa do Banco do Brasil em financiar o projeto de Far-Manguinhos (Far-Manguinhos ex 362/U5, 1989¹¹¹), o que levou essa instituição a abandonar este projeto.

A gestão de Carlos Morel (1992-1997), como presidente da Fiocruz, trouxe mudanças profundas de visão e de cultura para a instituição, no que diz respeito ao

¹¹⁰ Parte-se de uma substância sintética desenvolvida originalmente por um determinado grupo de pesquisa, detentor da patente, como por exemplo a mefloquina, e desenvolve-se novos roteiros de síntese para se chegar a esta mesma molécula, como forma de se tentar uma “inovação” de processo, e conseguir uma patente própria. A via reversa é geralmente criticada por pesquisadores, por ser considerada pouco inovadora.

¹¹¹ Memo 107/89 – SUPLAN de Dalton Hamilton para André Gemal.

desenvolvimento biotecnológico. Ao assumir a diretoria de Far-Manguinhos interinamente, em 1993, e por eleição no ano seguinte, a química Eloan Pinheiro levou para lá cruciais experiências pregressas em desenvolvimento de produtos, como química de laboratório multinacional, e em militância política, que envolvia uma visão social do medicamento, e em interlocução internacional (Schwartzman et al., 2002; Silva, 2001).

À frente de Far-Manguinhos, Pinheiro imprimiu uma forte marca na organização e na gestão da unidade. Incluiu no portfólio da instituição demandas de medicamentos essenciais do Ministério da Saúde, como tuberculose e malária, uma vez que a unidade da Fiocruz já alcançara *status* de referência no atendimento de programas estratégicos, garantindo o abastecimento de produtos de boa qualidade e preços inferiores aos similares de indústrias multinacionais (Schwartzman et al., 2002). Ela retomou o projeto de síntese de Primaquina e Mefloquina em 1993/1995 assim como o de síntese de derivados de artemisinina, ambos em parceria com laboratórios da UFRJ¹¹² (Far-Manguinhos cx257¹¹³, 1993; cx368/UI, 1993¹¹⁴).

Em 1996, o Ministério da Saúde (MS) demandou ambicioso projeto que visava desenvolver medicamentos do coquetel da AIDS por engenharia reversa, com preços acessíveis, para competir com os medicamentos de indústrias multinacionais e garantir o abastecimento das redes de assistência a saúde nacionais¹¹⁵ (Pinheiro, 2008; Nunn, 2009). Tal programa seria um marco na história de Far-Manguinhos e vinculou o nome de Pinheiro ao sucesso deste projeto, que conquistou grande credibilidade e renome internacional.

Outro aspecto relevante da reformulação sofrida por Far-Manguinhos foi a realização de planejamento estratégico com vistas à P&D de medicamentos fitoterápicos e fitofármacos e de bioprospecção de novas moléculas (Villas Bôas, 2004). A nova

¹¹² O projeto Mefloquina e Primaquina seria realizado com o químico Ângelo Pinto do Instituto de Química/UFRJ, enquanto que o projeto de síntese de derivados de artemisinina teria como parceiro o químico Antonio Carlos Carreira Freitas, do departamento de Ciências e Tecnologia da Faculdade de Farmácia/UFRJ, regresso da Universidade do Mississippi, Estados Unidos (Far-Manguinhos cx257, 1993; cx368/UI, 1993). Não foi possível localizar junto aos arquivos de Far-Manguinhos documentação a respeito da execução de tais projetos.

¹¹³ Projeto de pesquisa “Síntese e atividade antimalarial de artemisinina e novos derivados artemisinínicos” s/data.

¹¹⁴ Projeto de Pesquisa PAPES 1993.

¹¹⁵ Na percepção de Nunn (2009:109), a atuação do Ministro da Saúde José Serra foi fundamental para o estabelecimento do programa de P&D e produção de antiretrovirais por Far-Manguinhos.

abordagem à pesquisa de produtos naturais parecia estar mais articulada ao modelo chinês e também do CPQBA: projetos focados em produtos fitoterápicos ou fitofármacos, envolvendo a rede de laboratórios de fitoquímica, de farmacologia e de síntese em torno de um projeto comum. Parcerias com outros pesquisadores e instituições preenchiem lacunas metodológicas e/ou tecnológicas, conforme o andamento de cada projeto. Vale lembrar que Far-Manguinhos inseria-se no Programa Plurianual do Governo de 2000, mais especificamente no de Biotecnologia e Recursos Genéticos do Ministério da Ciência e Tecnologia, cujo objetivo era a bioprospecção de novas moléculas (Villas Bôas, 2004).

Como parte da nova fase de desenvolvimento dos produtos naturais foi celebrada parceria entre Far-Manguinhos e o CPQBA, em 1998, visando a colaboração entre as instituições na realização de atividades técnico-científicas de fitofármacos e seus derivados¹¹⁶ (Unicamp, 1998). Em 2001 um termo aditivo ao convênio de 1998 foi solicitado, com o objetivo específico de desenvolvimento de um produto fitoterápico a base de *Artemisia annua*, incluindo acordos de divisão de rendimentos sobre futuros licenciamentos do medicamento desenvolvido a terceiros (Far-Manguinhos cx 2340/3, 2001¹¹⁷)¹¹⁸.

A parceria da ONG Médicos Sem Fronteiras-DNDi e a Fiocruz

No final da década de 1990, o projeto de desenvolvimento e produção de medicamentos antirretrovirais brasileiro vinha ganhando espaço nas discussões internacionais sobre acesso a medicamentos essenciais em países em desenvolvimento (Pinheiro, 2008). Adquiriu grande visibilidade mundial em 2001, quando foi anunciada a primeira quebra de patente no Brasil do Nelfinavir, fabricado pelo laboratório Roche (Mignone & Madueño, 2001). Nesse processo foi se consolidando a reputação da Fiocruz na sua capacidade de pesquisar, desenvolver e produzir medicamentos essenciais e negligenciados, chamando atenção de ONGs humanitárias internacionais, entre elas os Médicos Sem Fronteiras (Atas, 2003), que já atuavam em ações contra a AIDS e a malária.

¹¹⁶ Segundo a ata da sexagésima sessão ordinária do Conselho da Universidade Estadual de Campinas, de novembro de 1998, que consta o pedido de re-ratificação do convenio original de abril de 1991 entre CPQBA e Fiocruz. (Unicamp, 1998).

¹¹⁷ Parecer PGn. 1222/2001, processo 31P-064995-2001. Unicamp em 17/05/2001.

¹¹⁸ Este projeto não chegou a ser totalmente finalizado como será visto no capítulo 5.

A ligação entre malária e HIV formou-se a partir da observação de que portadores do vírus tornavam-se mais suscetíveis à malária e vice-versa (Packard, 2007). Números alarmantes de casos de AIDS associados à malária na África dificultaram ainda mais o controle de ambas doenças, aumentando o número de óbitos (Packard, 2007). Esta situação se configura após o término do Programa de Erradicação da Malária e pelo estrangulamento econômico vivido pelo continente africano desde então. A situação agravou-se com a diminuição do poder de compra de drogas antimaláricas e para controle da AIDS, afetando os programas de saúde e de controle destas e de outras doenças. A malária, assim como a tuberculose, é uma doença oportunista que agrava o estado do paciente já acometido pelo HIV. Em regiões onde é endêmica, a malária ganha conotação ainda mais virulenta se há epidemia de AIDS.

Estes fatos impulsionaram a atuação de movimentos humanitários na busca de soluções para o abastecimento do suprimento de medicamentos para atender a população de países do continente africano, cabendo a algumas organizações como Médicos sem Fronteiras (MSF) um papel de destaque.

No final de 1999, em reunião patrocinada pelo MSF, OMS e Fundação Rockefeller em Paris, cientistas, profissionais de saúde, representantes de ONGs, indústrias farmacêuticas, delegados de países em desenvolvimento e de organismos internacionais – em especial a TDR – reuniram-se para discutir o desenvolvimento e a viabilidade de produção de drogas para doenças negligenciadas, como por exemplo, a malária (MSF/DND, 2001). Naquela reunião foi formado o DND Working Group (Grupo de Trabalho de Drogas para Doenças Negligenciadas), para o qual Far-Manguinhos foi convidada a integrar na figura de sua diretora Eloan Pinheiro. Ela participou das discussões e elaboração do projeto piloto para desenvolvimento de antimaláricos baseados em artemisinina (Atas, 2003). O DND buscava:

to address this public health failure, and seek new and creative strategies to solve this problem [...]. Solutions and recommendations need to be sustainable, affordable, need-driven and involve input and active engagement of developing countries (MSF, 2001).

A estratégia central do grupo para superar a dificuldade de acesso aos medicamentos antimaláricos consistiu em gerenciar e financiar projetos de

desenvolvimento de drogas que não tivessem sido finalizados por falta de financiamento. Para implementar essa estratégia, o DND teria como parceiro principal o TDR/OMS (MSF, 2001). Para realizar esta iniciativa foi formada uma rede de instituições convidadas a participar do projeto, que foi chamada “consórcio”.

O DND e o TDR/OMS ficaram responsáveis pela coordenação científica e gestão do projeto, enquanto Far-Manguinhos, considerado um parceiro-chave, teria papel crucial na elaboração do desenvolvimento tecnológico farmacêutico e no registro do medicamento no Brasil, com apoio da Universidade Sains Malaysia e da Universidade de Bordeaux, na França (MSF, 2001). Os ensaios clínicos do produto ficariam a cargo da Universidade de Mahidol – Tailândia, Unidade Shoklo de Pesquisa em Malária e pela clínica Mae Sot, na Malásia (DNDi, 2011).

Isabela Ribeiro, médica brasileira consultora da OMS, e Piero Olliaro, malariologista do CHEMAL, foram indicados como representantes do TDR/OMS, enquanto Melba Gomes, do TDR/OMS participou menos intensamente do projeto. Os três pesquisadores haviam sido membros de um projeto anterior que o TDR/OMS desenvolveu nos anos 1996-1998, com o laboratório Suíço MEPHA, para o desenvolvimento de um supositório antimalárico a base de artesunato, que viria a se chamar Plasmotrim (Far-Manguinhos cx 2340/1, 1996¹¹⁹; cx 2340/1, 1996¹²⁰; cx 2340/1, 1997¹²¹; cx2340/1, 1998¹²²). Ficou decidido que o médico francês Jean-René Kiechel, dos Médicos Sem Fronteiras, seria o coordenador geral do novo projeto, enquanto a diretora de Far-Manguinhos seria a representante brasileira. O projeto partiria de uma série de estudos efetuados em 1998 pelo TDR, USAID e Wellcome Trust com o intuito de identificar combinações de antimaláricos que pudessem ser uma opção viável à resistência do *Plasmodium* (DNDi, 2001).

Em 2000 e 2001, numa fase preliminar ao lançamento oficial do projeto, houve intensa troca de correspondência entre os pesquisadores envolvidos no consórcio, tratando do preparo da proposta de financiamento do projeto a ser submetida a edital da União

¹¹⁹ Agreement between WHO/TDR and Mepha Limited, em 12/12/1996.

¹²⁰ Telefax de M. Andrial para Giuliana Tabusso e Melba Gomes em 24/01/1996

¹²¹ Facsimile 022.7910746 de W.Scheiwe e C.Hendriksen para Melba Gomes em 14/5/1997.

¹²² Carta com relatório anexo de Jytte Roswall para Melba Gomes em 26/06/1998.

Européia¹²³, além de trocas científicas entre pesquisadores das diferentes instituições e relatórios de produtividade, segundo cronograma acertado entre as partes (Far-Manguinhos cx663/2, 2001¹²⁴; cx087/11, 2001¹²⁵; cx821/4, 2001¹²⁶).

Chamo atenção para email de Olliario, enviado em 2000, para dois farmacêuticos dos MSF, Margriet den Boer e Jacques Pinel, este coordenador do grupo de pesquisa do DND, que apresentava Eloan Pinheiro como membro do grupo DND e diretora de Far-Manguinhos, instituição que iria verificar a viabilidade da co-formulação do artesunato com algum outro antimalárico. Tal afirmação indicava que naquele momento a mefloquina não seria necessariamente a droga de escolha do ACT (*Artemisinin Combination Therapy*) que pretendiam desenvolver (Far-Manguinhos cx087/12, 2000¹²⁷). Mais tarde surgiram as opções de combinar o artesunato com a mefloquina (ASMQ), e com amodiaquina (ASAQ) como sendo interessantes alternativas para os países com alto índice de malária multirresistente (DNDi, 2011). Em 2001, a OMS já reconhecia e recomendava quatro combinações com derivados de artemisinina, entre elas o ASMQ, mas não havia ainda medicamentos co-formulados disponíveis no mercado¹²⁸ (DNDi, 2011).

Nos primeiros meses de 2001, Far-Manguinhos iniciou a aquisição de artesunato e mefloquina (Far-Manguinhos cx087/11, 2001¹²⁹) como matérias-primas para desenvolver o medicamento combinado. A correspondência trocada, no âmbito da rede de pesquisadores, revela pontos críticos relacionados a questões científicas e mercadológicas. Entre as primeiras estava a dificuldade de atender às especificações determinadas pelo controle de qualidade; entre as segundas, o custo do produto. Mais uma vez a OMS se fez presente nas redes de cooperação científica. Melba Gomes sugeriu a Eloan Pinheiro que requisitasse amostras de artesunato a Robert Carter, chefe de desenvolvimento de produtos da indústria Knoll, uma vez que a OMS financiara o desenvolvimento de processos analíticos deste produto à época do projeto de supositório de artesunato (Far-Manguinhos cx087/11,

¹²³ UE/INCO-DEV, composto pela França, Holanda, Espanha e Reino Unido.

¹²⁴ Correspondência por emails entre integrantes do consórcio de elaboração do projeto FACT em 2001.

¹²⁵ Ofício n. 275/2001 DIR-FAR de Eloan Pinheiro para Terence Armstead.

¹²⁶ Cronograma das próximas atividades relacionadas ao estudo da associação artesunato + mefloquina, s/data).

¹²⁷ E-mail de Piero Olliario para Margriet den Boer e Jacques Pinel em 06/09/2000.

¹²⁸ A combinação artesunato com mefloquina já era utilizada, mas administrando um comprimido de cada droga, enquanto que a ideia do DND era a de combinar num único comprimido as duas drogas, para facilitar a administração e diminuir custo, e consequentemente aumentar a aderência ao tratamento pelo paciente.

¹²⁹ E-mail de Denise Matt para Barbara Luiza em 13/11/2001.

2001¹³⁰). A Knoll deveria assim fornecer o artesunato a preço semelhante ao oferecido a OMS. O produto e os métodos de análise foram enviados pela Knoll no final de 2001, após a assinatura de acordo de confidencialidade por parte de Far-Manguinhos, comprometendo-se a não revelar tais informações e somente utilizá-las para fins do projeto em parceria com o TDR/OMS (Far-Manguinhos cx203/13, 2001¹³¹; Far-Manguinhos cx087/11, 2001¹³²), A mefloquina também seria negociada durante a execução do projeto, atuando a OMS como mediadora, tal como fizera em relação ao artesunato (Far-Manguinhos cx821/4, 2001¹³³).

Em setembro de 2001, o DND/MSF e o TDR/OMS informaram aos demais participantes do consórcio da decisão de submeter o projeto ACT ao edital lançado pela União Européia (UE), que contemplava a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico em países europeus (Far-Manguinhos cx821/1¹³⁴, 821/4, 2001¹³⁵; cx663/2, 2001¹³⁶). Olliaro, Ribeiro, Pinheiro e Kiechel trabalharam intensamente na elaboração do projeto, que foi aprovado pela União Européia no início de 2002 (Far-Manguinhos cx1768/4, 2002¹³⁷). Com a obtenção do financiamento, o projeto passou a se chamar FACT (Formulation Arteminin Combination Therapy). Além do financiamento da União Européia, o projeto contou com recursos da Fiocruz, do TDR/OMS e dos próprios MSF.

Outro aspecto interessante do FACT foram as parcerias e negociações com agentes fiscalizadores, como a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil e as auditorias de Boas Práticas de Fabricação da OMS. Havia interesse em se trabalhar segundo a orientação destes agentes, de forma a otimizar o tempo de adequação em atendimento às exigências de padrão de qualidade internacionais e às legislações locais (Far-Manguinhos cx1265/2, 2003¹³⁸; cx1771/15, 2005¹³⁹; cx116/1, 2005¹⁴⁰). A intenção dos MSF era a de que o medicamento fosse produzido o mais rápido possível pois eram urgentes as demandas

¹³⁰ E-mail Melba Gomes para Juliana Barros e Isabela Ribeiro em 27/03/2001.

¹³¹ Contrato (comentado) de confidencialidade entre Knoll e Far-Manguinhos.

¹³² E-mail de Denise Matt para Barbara Luiza em 13/11/2001.

¹³³ E-mails entre Robert Carter e David Tabak em 10/05/2001.

¹³⁴ E-mail de Piero Olliaro e Jean-René Kiechel para o consórcio do FACT em 05/09/2001.

¹³⁵ Official Journal of the European Communities.

¹³⁶ Formulário de submissão de proposta de apoio financeiro para a União Européia assinado por Eloan Pinheiro em 14/09/2001.

¹³⁷ E-mail de Jean-René Kiechel para Yeves Champey e outros destinatários não especificados em 15/02/2002.

¹³⁸ Ofício n.052/2003 DIR/FAR. De Anotnio Carlos Siani para Ingrid Dragan Taricano em 17/02/2003.

¹³⁹ Relatório e Proposta para visita técnica visando adequação para inspeção da OMS em 22/08/2005.

¹⁴⁰ Audit Report on “Good Manufacturing Practice” according to WHO recommendations – com email de encaminhamento de Jean-Rene Kiechel para Nubia Boechat e Solange Wardell em 10/07/2005.

de saúde pública em países africanos. A OMS faria auditorias tanto nas instalações de Far-Manguinhos, quanto nos laboratórios parceiros que iriam realizar testes farmacológicos e de toxidez.

Em 2002, os MSF organizaram conferência em Nova York para discutir a crise na P&D de drogas para doenças negligenciadas, com 400 participantes de vários países e diversas instituições. A conferência foi precedida por workshop de dois dias do qual participaram 170 pessoas representando 30 países (MSF, 2002). No relatório da conferência fica clara a necessidade de novo paradigma na abordagem de P&D, de forma a garantir o acesso ao medicamento a quem dele necessita. A chave do novo entendimento daquela questão de saúde pública eram as motivações sociais subjacentes à ideia de garantir um medicamento de qualidade e baixo custo para a população de baixo poder aquisitivo (MSF, 2002). Para isso, seria necessário o medicamento de acesso público, livre de patentes. Mesmo com restrições na área de capacitação tecnológica, Far-Manguinhos foi considerado exemplo de inovação à luz desse paradigma:

Dr. Eloan dos Santos Pinheiro, director of Far Manguinhos (a drug research, development, and production unit of Brazil's Ministry of Health) said her institution has helped Brazil meet its goal of providing medicines free of charge to its population; R&D decisions are based on the social or financial demand for drugs, rather than profit, and inroads have been made in developing drugs for neglected diseases. Far-Manguinhos has come up with innovative ways to ensure that intellectual property rights work to the benefit of the population. However, there are still gaps in the research capacity in Brazil, and targeted capacity building is needed to bridge these (MSF, 2002).

Em 2003, os MSF investiram dinheiro do prêmio Nobel da Paz, recebido em 1999, em projeto piloto que vinha sendo discutido com o grupo do DND e que deu origem a nova instituição Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas - DNDi (Atas, 2003). Esta ONG é um braço dos MSF, voltada para a P&D de medicamentos para doenças negligenciadas, com o objetivo de dar suporte às ações do MSF (Atas, 2003; DNDi, 2011).

Os fundadores do DNDi são entidades ligadas ao setor público, com envolvimento histórico no combate às doenças tropicais e negligenciadas, atuando em diferentes áreas como legislação, pesquisa e desenvolvimento e trabalho social, visando as necessidades do paciente (DNDi, 2011). Além dos Médicos sem Fronteiras, compuseram inicialmente o

DNDi o Indian Council of Medical Research (Índia); Instituto Pasteur (França); Kenya Medical Research Institute; Ministério da Saúde da Malásia; Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz (Brasil); e a OMS/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) como observador permanente (DNDi, 2011). Dois brasileiros ocupam posições-chave na instituição: Carlos Morel, como membro da diretoria, e Eloan Pinheiro, como consultora do DNDi (Atas, 2003; DNDi, 2011).

O DNDi declara como sua missão “To improve the quality of life and the health of people suffering from neglected diseases by using an alternative model to develop drugs for these diseases”, e para viabilizá-la investe no acesso aos medicamentos (DNDi, 2011).

No primeiro semestre de 2003 houve troca na direção de Far-Manguinhos. Eloan Pinheiro foi substituída pela química Núbia Boechat (Far-Manguinhos cx 116/1, 2003¹⁴¹; cx116/1, 2003¹⁴²), que seguiu à frente do projeto até o lançamento do produto, em 2008¹⁴³ (Far-Manguinhos cx116/1, 2005¹⁴⁴).

Far-Manguinhos contou com outras parcerias no Brasil, para preencher lacunas na parte de toxicologia em sua cadeia tecnológica: o Laboratório Unitox ligado à Universidade Santo Amaro (Unisa), em São Paulo, e a Genotox, empresa da incubadora do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (Atas, 2003). Antoniana Krettli, do Instituto René Rachou, realizou testes farmacológicos *in vitro* e *in vivo* tanto dos medicamentos isolados, quanto das fórmulas combinadas (Far-Manguinhos cx856/4, 2003¹⁴⁵; cx856/4¹⁴⁶). Pensou-se também em utilizar a competência do CPQBA para implementar o cultivo comercial de mudas padronizadas de *Artemisia annua* e o subsequente isolamento da artemisinina, de maneira a garantir a autonomia de matéria-

¹⁴¹ CT001/03 – DIR/FAR. Carta para European Commission Research Directorates de Núbia Boechat em 26/07/2003.

¹⁴² FACT project – De-Briefing meeting between Jean-René and Solange em 27/6/2003.

¹⁴³ Este evento foi assimilado pelos parceiros do projeto FACT, tendo como ponto crítico somente a necessidade de mudança do nome do responsável pelo projeto na Far-Manguinhos junto aos contratos do FACT, o que só ocorreu em 2005, isto é, quase dois anos após o informe dado pela nova diretoria (Far-Manguinhos cx.116/1, 2003; cx116/1, 2005).

¹⁴⁴ Correspondência HS/MSG/2005/cw/D528612, de J.P.M. Spoor (União Européia) para Eloan Pinheiro, Brussels, em 09/09/2005.

¹⁴⁵ Memorando de Antoniana Krettli para Nubia Boechat, com relatório de pesquisa anexo, em 21/05/2003.

¹⁴⁶ Relatório confidencial para Far-Manguinhos de autoria de Daniela Peralva-Lima e Antoniana Krettli em 31/10/2003.

prima para a produção do artesunato (Far-Manguinhos cx116/1, 2003¹⁴⁷). No entanto, a parceria com o CPQBA não se concretizou, por motivos não especificados nos documentos de Far-Manguinhos aos quais tive acesso.

O projeto FACT tinha como característica o desenvolvimento de fármacos antimaláricos que já haviam passado pelas primeiras etapas de P&D, como isolamento, identificação da molécula ativa e síntese, como vimos nos capítulos anteriores ao tratarmos do desenvolvimento da mefloquina e do artesunato pelos norte-americanos e chineses, respectivamente. A inovação estaria agora no desenvolvimento tecnológico do produto farmacêutico, isto é, na formulação, estabilidade e apresentação do medicamento. Este desenvolvimento utilizou como parâmetros dados clínicos obtidos no campo de atuação dos MSF em países africanos acometidos pela malária. Havia a demanda de um produto que pudesse ser estocado em condições ambientais características de países tropicais, isto é, calor e alta umidade, sem que comprometesse a qualidade do produto. Além disso, havia a questão da apresentação do medicamento: deveria ser de fácil administração, em doses fixas e diferenciadas para crianças e adultos. Por esse motivo, Far-Manguinhos desenvolveu o medicamento ASMQ para ser utilizado por via oral, com os fármacos combinados num só comprimido, e em doses distintas: (25mg de artesunato + 55mg de mefloquina) para uso pediátrico e (100mg de artesunato + 220mg de mefloquina) para adultos, em cartelas contendo 3 ou 6 comprimidos (Figura 19).

É interessante notar que foram conduzidos ensaios clínicos na Tailândia com medicamentos desenvolvidos e produzidos no Brasil (DNDi, 2004), colocando o país numa posição diferenciada em relação às parcerias científicas anteriores com países do eixo norte, como os Estados Unidos, como no caso da mefloquina (cf. Capítulo 3). No modelo anterior, o Brasil participava como receptor de uma tecnologia desenvolvida em países de primeiro mundo a ser testada em território nacional, enquanto que no FACT coube ao Brasil o papel de desenvolver a tecnologia que seria testada em outros países, em especial os asiáticos (DNDi, 2004). Além disso, o projeto FACT previa transferência de tecnologia entre países do eixo sul-sul, o que de fato viria a ocorrer mais tarde entre o Brasil e a Índia na produção do ASMQ. Dessa forma, o Brasil passou a ter um lugar diferenciado no que

¹⁴⁷ Relatório CPQBA sobre capacidade de produção de *Artemisia annua*. Enviado por Mary Ann Foglio para Nubia Boechat em 24/03/2003.

diz respeito à cooperação científica internacional em P&D de medicamentos.

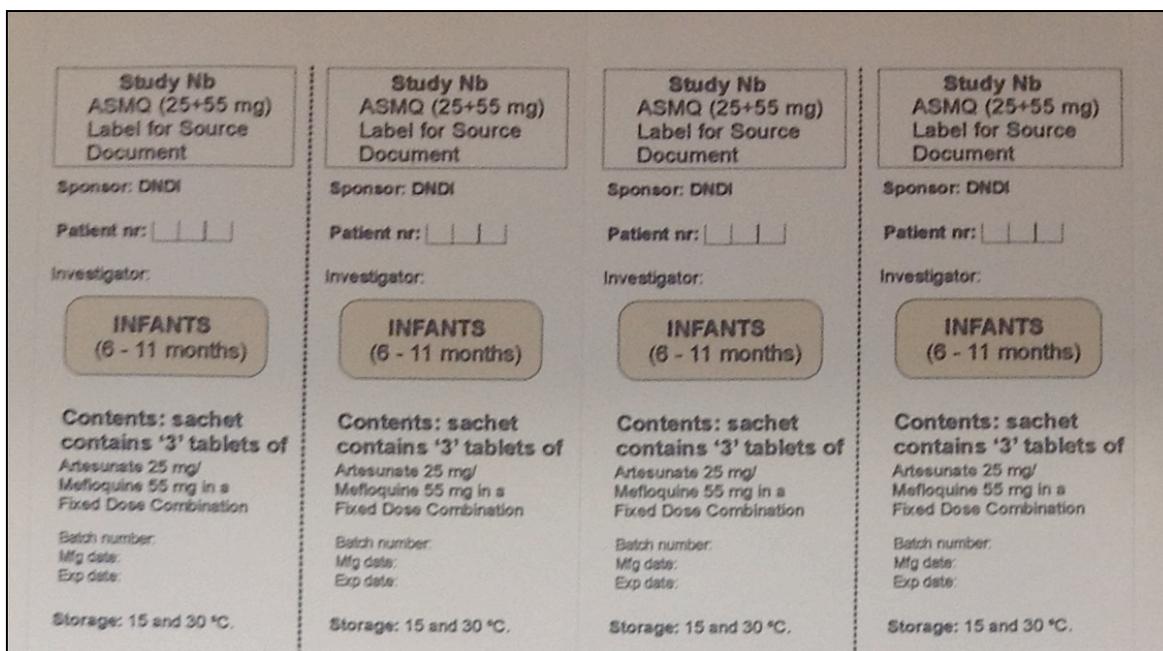


Figura 19: Apresentação de blisters de ASMQ uso pediátrico, que seriam utilizados pelo projeto FACT em ensaios clínicos (Far-Manguinhos cx2370-230, s/ data).

Enquanto os ensaios clínicos eram realizados, foram promovidas ações de sensibilização junto ao Ministério da Saúde brasileiro para que o Artesunato-Mefloquina (ASMQ) fosse incluído no protocolo de tratamento de malária, caso os estudos clínicos apresentassem resultados conclusivos (Far-Manguinhos cx116/1, 2005¹⁴⁸).

Como disse, o DNDi tinha como ideal que o ASMQ fosse produzido como bem público, sem fins de patente e por isso considerado “não exclusivo” e sem fins lucrativos (DNDi, 2011). Este último ponto seria fundamental para se alcançar o objetivo do DNDi, de fornecer o ACT gratuitamente aos pacientes e facilitar sua introdução em países com baixo poder aquisitivo, pois o ASMQ deveria ser vendido aos seus governos a preço de custo (DNDi, 2011). No entanto, em agosto de 2005, representantes de Far-Manguinhos e o coordenador do projeto Jean-René Kiechel (MSF) reuniram-se para discutir a atribuição de responsabilidades intelectuais pelos resultados do projeto. Segundo o relatório da reunião, Wanise Barroso (Gerência de Inteligencia Competitiva) e Eduardo Pacheco (Gerência de

¹⁴⁸ Email de André Daher para Núbia Boechat e Jorge Souza Mendonça em 13/06/2005.

Contratos Tecnológicos), de Far-manguinhos, defenderam a necessidade de proteção em território nacional das criações intelectuais provenientes do FACT, contrariando a orientação dos MSF (Far-Manguinhos cx116/1, 2005¹⁴⁹).

Kiechel reafirmou a oposição desta ONG no que dizia respeito às patentes, lembrando que isso poderia dificultar a produção do medicamento por outras entidades sem fins lucrativos, uma vez que o projeto previa a transferência de tecnologia de Far-Manguinhos para outras instituições (Far-Manguinhos cx116/1, 2005¹⁵⁰). No entanto, haveria uma disposição por parte dessa unidade da Fiocruz de vincular a fabricação do ASMQ ao pedido de patente. Um dos argumentos centrais era evitar que outras empresas solicitassem a patente, levando o laboratório a perder o direito de fabricar o medicamento. Por outro lado, havia um ponto controverso: quem deveria ser o titular da patente, uma vez que a P&D da ASMQ fora fruto de ação multilateral de sete países e várias instituições. No entanto, verifica-se no banco de dados de patentes europeus e norte-americanos, pedidos de patente feitos em abril de 2005¹⁵¹ para proteger a invenção de compostos derivados do artesunato, processo de preparação, composição farmacêutica e o uso do medicamento, não só para malária, mas para outras doenças parasitárias como Chagas, leishmaniose, entre outras (Patents, 2012; USPTO, 2012). A patente, requerida pela Fiocruz foi publicada em julho de 2007 constando os nomes de quatro inventores brasileiros: Núbia Boechat, Antoniana Krettli, Alessandra Valverde e Marcus Vinícius Nora de Souza (Patents, 2012; USPTO, 2012).

O ASMQ foi lançado oficialmente em abril de 2008 no Rio de Janeiro, durante simpósio intitulado “Implementação de ACTs, o papel do AS/MQ”. No discurso de abertura, o presidente da Fiocruz, Paulo Buss, declarou o "triumph of partnership that I witnessed being born only a short five years ago", acrescentando: “This blue pill is the reason for great hope”. A esperança a que Buss se referia pode ser entendida como mais do que a oferta do ACT para controle da malária. Aludia também a um novo modelo de parceria científica internacional de sucesso (DNDi, 2008). Naquele evento estavam presentes especialistas em malária do Brasil e da América Latina, e proferiram palestras Bernard Pécoul e Jean-René Kiechel (DNDi), Carlos Morel (Fiocruz/CDTS e DNDi),

¹⁴⁹ Relatório de reunião sobre proteção intelectual dos resultados – projeto FACT em 18/08/2005.

¹⁵⁰ Relatório de reunião sobre proteção intelectual dos resultados – projeto FACT em 18/08/2005.

¹⁵¹ Números EP1807435A1 e 8071777, respectivamente.

Pierro Olliaro (TDR); José Landislau (Programa Nacional de Malária/MS), Roberto Montoya (PAHO), entre outros (DNDi, 2008) (Figura 20).



Figura 20: Mesa da cerimônia de abertura do simpósio de lançamento oficial do ASMQ em abril de 2008, na Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil (DNDi, 2008).

Em julho do mesmo ano, Far-Manguinhos recebeu tanto o certificado *Good Manufacturing Practices* - GMP¹⁵² quanto a inspeção da ANVISA, a partir dos quais a produção comercial foi autorizada em território nacional (Far-Manguinhos cx2368/09, 2008¹⁵³). Naquele momento, o ASMQ já constava como medicamento antimalárico de primeira linha no Brasil, além do Coartem (Artesunato+Lumefantrina), adquirido do laboratório Novartis. Também passou a figurar, em 2010, juntamente com o Coartem, no Guia Prático de tratamento da malária no Brasil, do Ministério da Saúde (Brasil, 2010).

O lançamento do ASMQ marca outro aspecto interessante, pois trata-se de um desenvolvimento de antimalárico acionado por motivações sociais, ao contrário da relação

¹⁵² O certificado de Boas Normas de Fabricação é emitido por empresas independentes, que após vistoria à fábrica atesta que o laboratório atende aos critérios sanitários nacionais e internacionais para a produção de medicamentos.

¹⁵³ Relatório “Visit to DNDi and Far-Manguinhos in Rio (21 to 27/01/2008). An update of the ASMQ development activities”, de Jean-René Kiechel em 04/02/2008.

histórica entre esta P&D de medicamentos e ações militares. A influência dos movimentos sociais alimentaram a mudança de percepção/conceito de saúde pública por ser norteados pelo viés social e clínico, ao contrário da orientação química-industrial característica na P&D de medicamentos durante o século XX. Vale também comentar que mesmo com o sucesso deste projeto, o Brasil continuaria sem um medicamento antimalárico que tivesse como origem substâncias provenientes da flora brasileira, apesar da rica biodiversidade e da capacidade científica instalada. Os projetos de desenvolvimento de fitofármacos e produtos naturais em Far-Manguinhos foram desacelerados, e após quase uma década do fim da gestão de Pinheiro, não se tem notícias de algum desenvolvimento em inovação e implantação de fármacos oriundos da flora nacional¹⁵⁴.

¹⁵⁴ As fontes às quais tive acesso não esclarecem os motivos da desaceleração do projeto de fitoterápicos em Far-Manguinhos.

Capítulo 5



Fonte: site Anamed

A natureza revisitada: O uso do chá de *Artemisia annua*

Capítulo 5 - A natureza revisitada: O uso do chá de *Artemisia annua*

[...] a esperança de que as verdadeiras soluções e a verdadeira razão serão encontradas renunciando às ideias recebidas: os nossos esforços revelam-se infrutíferos, mas, para lá de nossos esforços, a verdadeira razão manteve-se intacta no homem mais simples, o homem da Natureza. Afastámo-nos da razão ao querer tudo bem demais, o ‘remédio’ encontrar-se-á num regresso à Natureza. (Lenoble, 1990:235-6)

Como foi visto no capítulo anterior, a ideia do uso do chá de *Artemisia annua* como antimalárico passou a ser um projeto de interesse de Pedro Melillo de Magalhães, que no CPQBA já se dedicava às investigações agrônômicas tendo como foco aprimorar a espécie, de forma a aumentar o teor do princípio ativo artemisinina como matéria-prima para a obtenção de derivados semi-sintéticos.

Após a experiência adquirida no doutorado e em função dos resultados preliminares que davam base para se investigar o infuso de *A. annua*, Magalhães estabeleceu larga rede de contato com pesquisadores e militantes que acreditavam na legitimidade do uso de fitoterapia nas ações locais de saúde, especialmente em zonas ou comunidades sem acesso a medicamentos. A defesa do uso do chá ou outras preparações ancestrais a partir de plantas medicinais tem implicações profundas na forma de se perceber a natureza e o ser humano, além de suscitar grandes desafios epistemológicos a um mundo – especialmente o ocidental - regido por paradigmas científicos estabelecidos na era moderna.

O projeto do uso do chá, ou a terceira trajetória da *A. annua* no Brasil, vem sendo apoiado por diversas ONGs. Em virtude da importância do papel que vem desempenhando nesse processo, convém analisá-lo antes de examinarmos em mais detalhes os trabalhos de Magalhães sobre o chá e suas implicações epistemológicas. As instituições a que me refiro são atores importantes na história do desenvolvimento tanto do preparado semi-sintético artesanal como do chá de *A. annua*, ambos de algum modo vinculados ao Brasil. Cada instituição tem características próprias: umas apresentam viés mais religioso, outras, visão mais humanista, ecológica ou ainda científica, mas todas compartilham a preocupação com o sofrimento humano.

Uma visão geral dos movimentos sociais

O movimento humanitário tem como característica geral a intenção da amenização do sofrimento físico e psicológico de grupos humanos. Tais ações filantrópicas têm suas raízes no século XVIII, e em geral têm motivação religiosa com expressão em iniciativas de cunho médico/moral (Bornstein & Redfield, 2007). As ações da Companhia de Jesus junto às colônias européias no Novo Mundo, e posteriormente outras instituições cristãs católicas e protestantes tinham como missão a salvação do corpo e do espírito, partilhando com as abordagens médico/morais a atenção ao sofrimento humano, como observamos perdurar nos dias atuais.

O humanitarismo contemporâneo tem raízes nas formas missionárias coloniais, nas formas de ajuda religiosa médica enviada pelos europeus para cuidar da população tanto de seus domínios, inclusive a autóctone, que num duplo movimento acreditava divulgar crenças e conhecimento europeu num processo de conversão. No século XIX tornou-se popular este tipo de trabalho médico missionário no continente africano (Bornstein & Redfield, 2007). Pode-se dizer que uma das primeiras organizações deste tipo foi a Cruz Vermelha, fundada em 1863. No entanto, a partir da segunda metade do século XX houve um incremento no número destas instituições como também uma reconfiguração no seu *modus operandis* (Bornstein & Redfield, 2007).

Assim como nas ONGs ecológicas, o movimento humanitário do século XX foi influenciado pela chamada “crise humanitária”, provocada pelas guerras e desastres naturais, resultando em significativo número de população civil em sofrimento (Bornstein & Redfield, 2007). Este fenômeno suscitou a mídia internacional, expondo as mazelas desta população sofredora distante (Boltanski, 1999) a um público que, levado por motivações ligadas a culpa ou moral, foi mobilizado a agir, criando ambiente para o incremento das ONGs humanitárias.

Partindo da premissa da raiz religiosa dos grupos humanitários, pode-se dizer que o modelo da parábola bíblica do “bom samaritano” é assimilado pelos movimentos assistencialistas de caráter cristão (Bornstein & Redfield, 2007). Este modelo trás embutido a ideia do amor fraternal – uma vez que somos todos filhos de Deus e devemos ajudar a um desconhecido, de forma desinteressada e amorosa. O ato humanitário possibilita a ilusão de transformação da relação de alteridade e da diferença, em que o outro distante, vítima e ser

sofredor, se torna um semelhante. No entanto, num movimento ambíguo, a relação com a vítima sofredora não tem como objetivo, necessariamente, a mudança estrutural das condições que geram o sofrimento. Alguns críticos a esta estrutura de relações denunciam que este comportamento é parte de uma ideologia burguesa, que busca amenizar e lidar com a sua culpa social (Bornstein & Redfield, 2007).

Outra questão a ser considerada no discurso de algumas ONGs contemporâneas, diz respeito à presença da ideia universalista de ajuda – destinada a todos sem preferência de cor, idade, sexo e nacionalidade. Suas ações seriam marcadas pela impessoalidade, sem privilégio ou preconceito às etnias, religiões, ou grupos políticos a que se destinam, pois são ações motivadas pela percepção da necessidade iminente (MSF, 2011). No entanto, esta ideia também pode ser encontrada na análise de Von Dirke (1997, p.166) sobre movimentos alternativos derivados da contracultura, que rejeitam as nacionalidades, raça ou etnicidade como um código identificatório. Pode-se perceber a sintonia de valores pela influência também da contracultura, nos atores envolvidos na formação das ONGs.

A partir da década de 1960 houve uma ampliação dos chamados movimentos sociais de ajuda humanitária. A novidade nesta nova safra de instituições está naquelas que agregam, de alguma forma, questões ligadas à ecologia. Talvez em função da visão holística, influenciados por elementos da contracultura, alguns grupos passaram a adotar em suas missões e objetivos a premissa da relação entre problemas ambientais e doenças sociais, como um resultado de uma alienação espiritual da natureza pela humanidade (Von Dirke, 1997).

Podemos pensar que o próprio pensamento holístico, desenvolvido na consciência ecológica e presente em parte do corpo social ocidental influenciou tanto grupos humanitários quanto os ambientalistas, levando-os a incorporar nos dois sentidos demandas sociais e de meio ambiente. O Partido Verde da Alemanha Ocidental, por exemplo, incorporou demandas dos movimentos sociais nos seus quatro princípios fundamentais: ecologia, responsabilidade social, democracia *grassroot* e a não-violência, este último num contexto de terrorismo germânico nos anos 1960 e 1970 (Von Dirke, 1997).

Essencialmente analisarei os movimentos sociais ligados à saúde nos cenários brasileiro e internacional, especialmente nos Estados Unidos e Europa, restringindo-me àquelas instituições envolvidas de alguma forma na rede pesquisa e desenvolvimento de

medicamentos antimaláricos. A correlação entre movimentos sociais e o tema da malária se justifica, em primeiro lugar, porque a malária é considerada uma doença social, conectada profundamente com a pobreza (Packard, 2007; Humphreys, 2001). Em segundo lugar, observa-se que no mesmo período em que se dá uma expansão de instituições voltadas à ajuda humanitária a partir de 1960, a malária aumentara drasticamente em países africanos. Segundo Packard (2007), o aumento nos índices africanos tem origem em três fatores principais: a falência dos programas da OMS, a virulência e a resistência aos quimioterápicos disponíveis pelas cepas de protozoários presentes no continente e o aumento da pobreza, em função das políticas econômicas no mercado internacional (Packard, 2007).

As imagens sobre a malária que são veiculadas na mídia, estão em geral vinculadas à miséria, à ignorância, à impotência e ao sofrimento humano extremo, tendo como atores principais as crianças – uma vez que são as maiores vítimas da doença. A construção da imagem vinculada miséria-malária não é uma novidade. Stepan (2001) descreveu estrutura semelhante que teria sido utilizada para ajudar a moldar o conceito da Medicina Tropical nos séculos XIX e início do XX. Neste período teriam sido utilizadas imagens de grupos étnicos não caucasianos em relatórios e mídias médicas a respeito de doenças tropicais. As imagens de seres humanos enfermos e sofredores se transformariam em imagens de “casos médicos”, num processo de deslocamento da imagem como peça fundamental na construção e representação visual das doenças tropicais (Stepan, 2001). Este processo conseqüentemente introduziu uma relação de alteridade em relação ao corpo humano doente, buscando afastar do olhar do observador (ocidental moderno) identificações sócio-econômicas e culturais (Stepan, 2001). Pois seria justamente pela imagem construída do sujeito sofredor distante, muitas vezes carregada de uma dramaticidade quase grotesca, que se construiria um ideário imagético o qual fornece às entidades humanitárias o conceito que mobiliza e justifica as ações altruístas.

Parafraseando Boltanski (1993), o que poderíamos chamar de “espetáculo do sofrimento à distância” (*Le spectacle de la souffrance à distance*), que evoca a ideia de uma relação de alteridade, está bem representado nas ONGs aqui analisadas. Esta ideia pode ser observada nas fotografias da retrospectiva histórica da ONG “Médicos sem Fronteira”, composta por imagens dos seus colaboradores atuando em áreas de miséria e sofrimento,

em países em desenvolvimento, na maior parte no continente africano (MSF, 2011). Ela está presente também na declaração da ONG *Action for Natural Medicine - ANAMED*¹⁵⁵ e de vários malariologistas, em entrevistas ou em introduções de artigos científicos, em que o tema do sofrimento do outro está presente.

Nas imagens propriamente ditas veiculadas nos canais de divulgação, ou nas declarações de missão e objetivos das instituições, podemos observar que tais conceitos estão implícitos nos discursos e nas ações humanitárias das ONGs, das instituições de Saúde pública e dos cientistas da área médica.

As questões do interesse local e distante, da identidade e da alteridade são para Boltanski o que separa os movimentos sociais locais, sindicais, etc. dos movimentos humanitários, uma vez que no primeiro o sofrimento é compartilhado numa identidade social/cultural, e os benefícios seriam também partilhados. Já no segundo movimento (humanitário), o sofrimento é distante, no outro, não compartilhado. O sofrimento do outro distante, a sensibilização e a iniciativa de ação no sentido de amenizar o sofrimento (não necessariamente resolver o problema causador do sofrimento), não aproximam o espectador/ativista do outro sofredor. Ao contrário, reificam as diferenças, e promovem a aproximação e reconhecimentos aos seus iguais (europeus/americanos caucasianos) pelo sentimento de pertencimento ao grupo de civilizados, espiritualizados, justos e caridosos.

O sentimento de solidariedade em assuntos locais não alcançaria o status do humanitarismo universal, abstrato, que age em interesse do outro. Pode-se perceber a representação dualista das velhas relações sociais coloniais como o bem e o mal, o belo e o feio, o perfeito e o imperfeito, o saudável-curador e o enfermo, o rico e o pobre, o civilizado e o não-civilizado. No entanto, esta relação dual pressupõe assimetria hierárquica, que segundo críticos dos movimentos sociais, não prevê uma mudança profunda na origem do problema do sofrimento causado, neste caso, pela malária. Pelo contrário, haveria uma atenuação do sofrimento, mas a assimetria das relações seria perpetuada: o rico continuaria rico, e o pobre, continuaria pobre.

Assim como Boltanski analisa as iniciativas humanitárias européias, tais como ações filantrópicas que de alguma forma se alimentam da ideia de uma alteridade distante,

¹⁵⁵ O interesse da ANAMED está centrado no combate de todo o tipo de doenças comuns que causam sofrimento para as pessoas que vivem nos trópicos (ANAMED, 2011)

McDonald (2003) atribui à ONG ecológica IUCN, por exemplo, o mesmo mecanismo em que as ações do grupo se dão em sítios distantes dos países de origem da instituição (Estados Unidos e da Europa), o que, segundo o autor, dificulta a possibilidade de reflexão e diálogo com as comunidade locais (McDonald, 2003). No entanto, quanto ao destinatário de tais ações, Boltanski (1999) faz uma distinção interessante entre os movimentos sociais e os ecológicos. O primeiro age em resposta ao que o autor chama de “vítimas passadas”, isto é vítimas de situações onde a catástrofe já existiu, enquanto a outra age prioritariamente na prevenção de vítimas futuras, isto é tenta-se evitar catástrofes ambientais e extinção de espécies.

A articulação das vertentes sociais e ecológicas das ONGs que atuam na malária será um dos pontos a ser analisado na proposta da utilização do chá de *Artemisia annua* como antimalárico, como será visto a seguir.

Movimentos sociais atuantes na P&D do chá de *Artemisia annua*

Outro traço comum às ONGs que militam pelo uso do chá de *A. annua* nos anos 2000 é a valorização da natureza a partir de duas vertentes: uma ecológica, outra química. A visão ecológica está preocupada com a preservação do meio ambiente associada a práticas agroecológicas, como culturas agrícolas em pequena escala e orgânicas, o que poderia ser realizado com a *A. annua* para uso da população local. Já a vertente química fundamenta cientificamente o uso do chá ou do fitoterápico em conquistas da biologia molecular, nos genômicos e na “nova farmacologia”.

As duas vertentes conectam-se ao defenderem o valor do conhecimento ancestral local. A importância concedida às valorizações das coisas da natureza pelo conhecimento ancestral tem suas raízes no movimento de contracultura, de inspiração neo-romântica, que emergiu nos anos 1960, como vimos em capítulos anteriores, e que continua a seduzir gerações posteriores, gerando mudanças sociais significativas, inclusive nos meios acadêmicos.

Mediplant, ANAMED, *Istituto Cooperazione Economica Internazionale* (ICEI) e *Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods* (RITAM) são algumas das ONGs internacionais de ajuda humanitária que atuam na P&D de medicamentos antimaláricos, em especial a partir de *Artemisia annua*, que dão suporte às pesquisas de Magalhães.

A primeira instituição com a qual Magalhães entrou em contato, em 1995, para tratar do desenvolvimento da planta, e que despertou seu interesse para o uso do chá de *A. annua*, foi a Mediplant - Centro de Pesquisa em Plantas Medicinais. Criada em 1988, em associação com o cantão de Valais e a Confederação Suíça, tem por objetivos desenvolver pesquisas sobre pragas agrícolas e culturas ecológicas com viabilidade econômica (Mediplant, 2011). A instituição trabalha em cooperação com a *Agroscope Changins - Wädenswil ACW* e com universidades suíças em projetos de domesticação e melhoramento genético de plantas medicinais e aromáticas (Mediplant, 2011).

A Mediplant é um dos quatro centros de pesquisa da Dalle Molle Foundation, criada em 1971 pelo industrial italiano Angelo Dalle Molle, que, influenciado pelo pensamento humanista, acreditava na qualidade de vida, e na ciência e tecnologia como fonte de progresso e liberdade do ser humano. Os outros centros de pesquisa da Dalle Molle Foundation estão voltados para a área de tecnologia da informação (Mediplant, 2011).

As orientações filosóficas que regem os trabalhos da Mediplant baseiam-se no pensamento do fundador e patrono, Angelo Dalle Molle:

The man should be the ‘measure’ of Science. He should not be a slave to it but, quite the opposite, it should free him in a wider sense, by releasing man from tedious tasks and by facilitating communication and mobility or even by improving the quality of his environment. Such a focus on man firstly requires an interdisciplinary approach. (Dalle Molle in Mediplant, 2011)

Em meados da década de 1980, a Mediplant e outros centros de pesquisa europeus começaram a trabalhar com sementes de *Artemisia annua* oriundas da China. A instituição de Dalle Molle tinha estreito contato com programas de controle da malária na África Oriental. As pesquisas de hibridação das variedades chinesas começaram em 1994 com Nicolas Delabays, com o objetivo de obter maiores teores de artemisinina para abastecer a indústria de drogas antimaláricas (Ellman, 2010). A ideia era aclimatar a variedade em países da África e estimular seu cultivo em localidades que poderiam garantir o suprimento de artemisinina para a produção de antimaláricos semi-sintéticos, como por exemplo o Coartem, do laboratório suíço Novartis (Ellman, 2010; Kuhn & Wang, 2008). Apesar de o cultivo tornar-se intenso em países africanos, o medicamento não era produzido lá: a matéria-prima era levada para laboratórios de países desenvolvidos, e o medicamento final, aprovado pela OMS, vendido para os programas de saúde pública africanos.

É interessante como a dependência por esta matéria-prima de origem natural – artemisinina – para a produção da droga antimalárica mais importante na segunda metade do século XX e início do XXI, tem certa analogia com a história do quinino. Este também de origem natural, e que, do século XVIII até o início do XX, dependeu dos cultivos de *Cinchona* sp. em países tropicais. Por quatro séculos, pelo menos, o extrato de quina foi levado para a Europa para ser transformado e largamente utilizado como medicamento para a malária. Ainda hoje as moléculas naturais continuam a desempenhar papel crucial, apesar dos avanços e esforços de desenvolvimento científico-tecnológico da química medicinal¹⁵⁶. Autores como Richard Haynes e Simone Vonwiller, químicos da Universidade de Hong Kong e de Sydnei, respectivamente, não acreditavam que substitutos sintéticos pudessem suplantar a molécula natural da *Artemisia annua*:

With the unique juxtaposition of peracetal, acetal, and lactone substructures within which the trioxane nucleus confers the potent antimalarial activity, qinghaosu has much to interest the organic chemist. Relatively efficient totally synthetic routes have been developed both the parent compound itself and to derivatives which bear structural modifications about the periphery of the molecule. Such derivatives display enhanced activity against the malaria parasite. Because of the need both to prepare optimum, specialized derivatives and to map structure-activity relationships, current activity in the area is intense. However, because of the structural complexity of the compound, it is most unlikely that any totally synthetic approach to the parent compound will supplant the natural source of the compound (Haynes & Vonwiller, 1997:74).

Esta maneira de ver a questão explica a pressão pelo desenvolvimento de variedades de *Artemisia annua* ricas em artemisinina e o incremento da demanda por cultivos em larga escala. As sementes de variedades de alto desempenho quanto ao princípio ativo desenvolvidas pela Mediplant e a ANAMED, como veremos, passaram a ser muito valorizadas no mercado, também pelo fato de serem adaptadas para o cultivo em regiões tropicais (Ellman, 2010).

No entanto, o desenvolvimento agrônômico destas variedades de sementes tornou possível outro uso da planta. As mudas geneticamente desenvolvidas para produzir teor padronizado de artemisinina poderiam ser utilizadas também como fitoterápico antimalárico, por atender ao paradigma de reprodutibilidade e padronização de dose, importantes para garantir a eficácia de qualquer medicamento.

¹⁵⁶ Medicamentos como digitálicos, por exemplo, ainda são preparados a partir de substâncias naturais.

Nesse contexto, em 1999, durante o 4º Colóquio Mediplant em Valais, Suíça, Magalhães teve contato com Hans-Martin Hirt, presidente da ONG ANAMED, sediada em Winengen, Alemanha, a qual já realizava ações na terapêutica da malária em países africanos utilizando o chá de *A. annua*. No mesmo evento, Werner Spittler¹⁵⁷ (2340/3, 1999¹⁵⁸), pesquisador independente suíço, ex-ministro da Saúde do cantão de Basel, Suíça, entre 1980 e 1990, apresentou sua experiência com o uso de uma pílula confeccionada a partir de folhas secas da *Artemisia annua* (Magalhães, 2011; Mediplant, 1999; Far-Manguinhos cx2340/3, 1999¹⁵⁹). A experiência de Spittler ocorrera na Tanzânia, com a ajuda de missionários de igrejas cristãs de diferentes orientações e contou também com a colaboração do pesquisador Delabays no desenvolvimento da planta utilizada nas pílulas antimaláricas. Em sua apresentação, fez referência ao primeiro ensaio clínico do chá de *Artemisia annua*, em curso à época do Colóquio da Mediplant, envolvendo outra instituição que não foi nomeada pelo pesquisador suíço, mas que, como veremos adiante, poderia ser a ANAMED (Far-Manguinhos cx2340/3, 1999¹⁶⁰).

Esta ONG já coordenava um programa de cultivo e uso de plantas medicinais em alguns países da África, estimulando o que chamam de “medicina natural”, com participação de curadores locais (ANAMED, 2011). Em seu website, a ANAMED apresenta-se como organização cujo trabalho baseia-se na “vida e ministério de Jesus”, tendo como missão ações altruísticas em saúde, independentes do credo ou etnicidade da população. A ANAMED foi fundada em 1994, na República Democrática do Congo, África, pelo farmacêutico alemão Hans-Martin Hirt, que trabalhara na região no período de 1985 a 1991, e escreveu o livro *Natural Medicine in the Tropics* como resultado de suas experiências. O movimento promovido pelo grupo inicial ampliou-se e hoje está presente em 15 países. As ações da instituição têm foco em países tropicais e envolvem seminários,

¹⁵⁷ A conferência de Werner Spittler intitulava-se “A *Artemisia annua* para o combate da malária: experiência africana”. Foi gravada por Magalhães e traduzida por Ilio Montanari, com autorização do autor, segundo observado na transcrição que foi enviada por Magalhães para Benjamin Gilbert em Far-Manguinhos (Far-Manguinhos cx.2340/3, 1999¹⁵⁷). Segundo correspondências trocadas entre Gilbert e Geoffrey Burrell, da instituição African Artemisia Limited na Tanzania em outubro de 2001, o medicamento desenvolvido por Spittler foi banido pelo governo da Tanzania (Far-Manguinhos cx2340/3, 2001).

¹⁵⁸ E-mails entre Geoff Burrell e Benjamin Gilbert em 18/10/2001.

¹⁵⁹ Transcrição de conferência em Conthey, Suíça em 24/09/1999, enviado por Pedro Melillo de Magalhães para Benjamin Gilbert, s/data.

¹⁶⁰ Transcrição de conferência em Conthey, Suíça em 24/09/1999, enviado por Pedro Melillo de Magalhães para Benjamin Gilbert, s/data.

distribuição de livros e materiais, assim como o desenvolvimento de projetos relativos a várias questões, inclusive o combate à malária (ANAMED, 2011).

A ANAMED tem como objetivos os cuidados com a saúde, o bem estar econômico-social das comunidades, o desenvolvimento de consciência ecológica e o incentivo da autonomia dos “países tropicais” nos âmbitos social e econômico em relação à “países do norte” (ANAMED, 2011). Quanto ao último objetivo, a entidade é enfática em sua oposição ao sistema de patentes de medicamentos, atuando como ativista nesta frente junto aos curadores tradicionais e aos governos africanos (ANAMED, 2011). Compreende-se assim o interesse especial da ONG pela planta *Artemisia annua*, cuja variedade *Artemisia annua anamed* (A-3) a ANAMED vem mantendo forte programa para a difusão, o incentivo ao cultivo e o uso desta espécie no controle da malária nas regiões onde atua. Em seu site¹⁶¹ está exposto o programa contra a malária, com detalhada explicação de seus fundamentos:

O interesse da **ANAMED** está centrado no combate de todo o tipo de doenças comuns que causam sofrimento para as pessoas que vivem nos trópicos. No entanto, a **ANAMED** tem um interesse muito especial no uso efetivo da planta ‘*Artemisia annua anamed*’(A-3). Centros de saúde e comunidades, que já cultivaram esta planta, tornaram-se muito mais independentes no combate a malária. O programa Malária **ANAMED** atua em parceria com mais de 600 grupos, em países atingidos pela malária. A **ANAMED** ensina como tratar a malária com a ajuda de uma série de plantas medicinais. Os participantes do programa Malária **ANAMED** recebem sementes da planta ‘*Artemisia annua anamed*’(A-3) e instruções como plantá-la, cultivá-la e colhê-la. A A-3 também pode ser utilizada para o fortalecimento do sistema imunológico de pacientes [HIV] soropositivos (ANAMED, 2011).

A condição para participar do programa “*Artemisia annua* ANAMED” é pertencer a algum programa ou organismo humanitário, missionários, hospitais, igrejas e institutos de pesquisa. A ANAMED nega apoio a aqueles que se utilizam das doenças como oportunidade para auferir lucros, por entender que “disease can be the means whereby we

¹⁶¹ANAMED:http://www.anamed.net/English_Home/anamed_artemisia_programme/anamed_artemisia_programme.html

develop respect for and harmony with the natural world”. Este entendimento seria o primeiro estágio para se alcançar a cura (Far-Manguinhos cx 2340/3, 1999¹⁶²).

Em 2000, um artigo com os resultados da investigação clínica, indicando bons resultados da utilização do chá de *A. annua*, foi publicado pelos médicos Markus S. Mueller e I. B. Karhagomba, ligados respectivamente ao Hospital e a Academia de Ciências da República Democrática do Congo; pelo professor E. Wemakor, do Pharmaceutical Institute da Tübingen University, Alemanha, e por Hans-Martin Hirt, coordenador da ANAMED (Mueller et al., 2000). Naquele ensaio foram utilizadas plantas desenvolvidas pelo Mediplant advindas de sementes fornecidas pela ANAMED. O chá foi preparado segundo orientações desta ONG, que, por sua vez, seguia as da Farmacopéia Chinesa (Mueller et al., 2000).

A pesquisa foi publicada num contexto histórico-social em que a comunidade científica e os movimentos sociais faziam fortes críticas à OMS, à morosidade em disponibilizar drogas antimaláricas baseadas em artemisinina para países da África. Além disso, a referida pesquisa iluminava um campo ainda pouco explorado na ciência, o dos ensaios clínicos com plantas medicinais. Os resultados positivos tiveram repercussão junto a pesquisadores que viam com entusiasmo o uso das plantas medicinais e medicamentos de uso tradicional.

No final de 2000 e início de 2001, Benjamin Gilbert, consultor do departamento de fitoterápicos de Far-Manguinhos, correspondeu-se com Mueller, um dos principais autores do artigo mencionado acima. Gilbert tinha interesse em obter dados sobre o ensaio clínico realizado pelo grupo de Mueller, uma vez que Far-Manguinhos e o CPQBA, mais uma vez em parceria, pretendiam fazer ensaios clínicos e toxicológicos com um fitoterápico de *Artemisia annua* que desenvolveriam em conjunto (Far-Manguinhos cx1421/09, 2001¹⁶³; cx2340/2, 2001¹⁶⁴). Em resposta à carta de Gilbert, Mueller esclareceu alguns pontos de sua pesquisa e criticou o trabalho de Spitteler ao manifestar temor de que seu produto pudesse induzir resistência à artemisinina. Ao final da carta, Mueller cordialmente convidava

¹⁶² Anamed Malaria Program (1999).

¹⁶³ Correspondência de Eloan Pinheiro, Isabela Ribeiro e Benjamin Gilbert para Marcos Boulos em 2001.

¹⁶⁴ Correspondência entre Markus Mueller e Benjamin Gilbert em 15/03/2001.

Gilbert a visitar seu instituto em Tuebingen, Alemanha (Far-Manguinhos cx2341/2, 2001¹⁶⁵).

Outra ONG com que Gilbert e Magalhães faziam trocas científicas relacionadas à P&D do fitoterápico da *A. annua* era a *Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods* (RITAM), sob coordenação do médico Merlin Willcox, da Universidade de Oxford. A ONG foi idealizada por pesquisadores desta universidade durante simpósio organizado em 1995 pela *Global Initiative For Traditional Systems* (GIFTS), entidade liderada por Gerard Bodeker, pesquisador também da Universidade de Oxford. Durante este simpósio e outro realizado em 1998, em Liverpool, foi identificada a necessidade de criação de uma rede de pesquisadores com diferentes especialidades para desenvolver projetos relativos ao uso de medicamentos herbais e ou métodos tradicionais no combate à malária. Em 1999, a GIFTS celebrou convênio com a TDR/WHO não só para realizar os dois eventos mencionados, como para inaugurar a RITAM (Far-Manguinhos cx1421/09, 1999¹⁶⁶). Os pesquisadores convidados a participar da ONG foram organizados em diferentes áreas de pesquisa, constituindo aquela rede global ambicionada pela iniciativa. Entre os seis objetivos declarados pela RITAM, destaco dois deles, assinalados em negrito:

1. To establish and strengthen links between researchers interested in research on traditional antimalarial methods, in different countries and institutions.
2. **To catalogue and review current knowledge on traditional antimalarial methods.**
3. To share new ideas and discoveries on traditional antimalarial methods.
4. To determine research priorities, **design optimal research methodologies**, and avoid replication of research.
5. To help forge partnerships between researchers in this field and funding agencies.
6. To make an important global contribution to the control of malaria, through the use of traditional antimalarial methods.

A iniciativa de catalogar e revisar métodos antimaláricos tradicionais e de conceber metodologias ideais de pesquisa não figuram em outras iniciativas institucionais, ligadas ou não a governos, o que foi comentado por Chen Ken no anexo 2 do *Research Guidelines for Evaluating the Safety of Herbal Medicines* (Cf. Cap. 3; WHO, 1993:70). A iniciativa da OMS de validar as medicinas herbais dialogava com os conceitos fundamentais dos estudos etnofarmacológicos de validação de plantas medicinais de uso tradicional, mas resultava em poucos desenvolvimentos concretos de novas metodologias.

¹⁶⁵ Correspondência entre Markus Mueller e Benjamin Gilbert em 15/03/2001.

¹⁶⁶ Conference Report RITAM

Segundo a correspondência trocada entre Benjamin Gilbert e Merlin Willcox, em outubro de 2001, teria sido por intermédio do fitoquímico inglês Peter Houghton, do Kings College, que Gilbert tomara conhecimento da RITAM, em 1999, e de seu objetivo de investir em protocolos de ensaios clínicos de plantas medicinais. Gilbert ainda informou a Willcox sobre pesquisas de outros pesquisadores brasileiros interessados tanto na validação da *A. annua*, quanto em outras espécies nativas brasileiras, nomeando entre outros Antoniana Krettli e Pedro Melillo Magalhães, com destaque para a pesquisa deste último (Far-Manguinhos cx1421/09, 1999¹⁶⁷).

Em 2003 Magalhães apresentou palestra intitulada “Aqueous Extracts of *Artemisia annua* L.” na Conferência Internacional em Malária em Bangkok, Tailândia (De Magalhães et al., 2003), e lá foi convidado por Willcox a ingressar na RITAM (Magalhães, 2011). Em 2004, Magalhães já constava como co-autor de um dos capítulos do livro publicado pelo grupo a respeito de plantas medicinais tradicionais utilizadas contra a malária (Willcox et al., 2004). Por outro lado, a ANAMED transformou oficialmente Magalhães em seu representante no Brasil, e assim ele passou a participar da rede, compartilhando informações a respeito do chá de *A. annua* (ANAMED, 2011).

A publicação da RITAM intitulada *Traditional Medicinal Plants and Malaria* foi editada em 2004 por Merlin Willcox, Gerard Bodeker e Philippe Rasoanaivo, e tem como dedicatória: “To those who use nature to prevent and treat, to those who rely on this for their healthcare, and to those who seek to understand and make nature’s wisdom available to all in the historic and collective effort to combat malaria”.

O teor neo-romântico do texto revela o alinhamento do grupo de pesquisadores com o pensamento holístico-ecológico. A percepção da natureza como sábia e a busca da compreensão de como utilizá-la em benefício da saúde humana é incomum em ambientes acadêmicos. A lista de colaboradores do livro traz nomes de dezenas de pesquisadores pertencentes a instituições acadêmicas renomadas como University of Oxford (Medical School; Institute of Social Anthropology; Wellcome Unit for the History of Medicine), University of Bradford (School of Pharmacy), London School of Hygiene and Tropical Medicine, CNRS Chimie et Biochimie des Substances Naturelles, CPQBA-UNICAMP, entre outras (Willcox et al., 2004).

¹⁶⁷ Conference Report RITAM

Mais do que o espírito científico, o que agrega esta rede de pesquisadores é o sentimento altruístico em relação a questões sociais e especialmente a postura neo-romântica em relação à natureza.

Em 2004, Magalhães foi procurado pela ONG italiana ICEI, após apresentar trabalho sobre o chá da *Artemisia annua* num evento na Argentina (Magalhães, 2011). Instituição milanesa fundada em 1977, o ICEI tem como alvos o desenvolvimento rural, a conservação da biodiversidade, o turismo responsável e a afirmação dos direitos humanos. Esta instituição está presente em todos os continentes, mas tem atuação mais marcante na América do Sul, em especial na Argentina e no norte do Brasil. Seu lema é *Un lungo viaggio insieme verso il cambiamento*, isto é, “uma longa jornada juntos rumo à mudança” (ICEI, 2011). Originalmente voltada para ações de cunho social, a ICEI apresenta-se como difusora de um modelo sócio-econômico diferenciado, em especial em comunidades rurais de áreas pouco desenvolvidas, atuando a longo prazo e não emergencialmente em ações de estruturação de planos agrícolas, de turismo sustentável, entre outras.

Apesar da malária e *Artemisia annua* não figurarem no escopo original do ICEI, Magalhães se aproximou do grupo devido a uma questão de logística, como explica:

[...] E eu fui lá em um desses congressos, falei da Artemisia, e depois eles [ICEI] fizeram contato: “olha, a gente sabe que você tem esta pesquisa em malária e nós temos um escritório na Amazônia e a gente poderia colaborar no estudo”, [...] contei a história do chá e a intenção de cultivar a planta na Amazônia onde tem malária, e eles [ICEI] falaram: “nós temos a área, se você quiser você faz o cultivo com a gente”.

E comecei a fazer isso, eu ia para a Amazônia com frequência em razão de um outro projeto, mas pegava uns dois ou três dias e ia para o ICEI lá nessa ilha [Silves], e lá a gente começou então a fazer um cultivo e a comunidade local gostou da idéia do chá (Magalhães, 2011).

O apoio acabou por se transformar em projeto de parceria em que o pesquisador brasileiro entrava com o *knowhow* e o produto, e a ONG italiana, com a infraestrutura (transporte, alojamento, área de cultivo e mão de obra agrícola). Naquele momento não havia financiamento para o projeto. Magalhães passou a trabalhar na adaptação da planta ao ambiente amazônico, e a preparar um futuro ensaio clínico na ilha de Silves, no rio Urubu (ICEI, 2012).

Quando perguntado sobre a motivação da parceria com as ONGs, o pesquisador destaca a vocação social e idealismo para além das questões científicas. E esclarece:

As ONGs têm um perfil de trabalhar bastante em questões sociais, então malária já é um forte tema para eles. Agora, não chegam a desenvolver produtos muito elaborados, então não competem, não vão querer ser uma indústria farmacêutica. Dentro do social, pegam pessoas carentes, malária e doenças negligenciadas, países pobres, e começam a formar os itens que cabem bem na organização. Isto coincidia com meu objetivo, que para eles é forte, e então deram apoio. Não tenho muito como comparar a procedência das colaborações, não digo que a gente não teve apoio das nossas instituições [...]. Ao contrário, tivemos, e muito: FAPESP, CNPq e FINEP, nos apoiaram muitas vezes, mas em assuntos que envolviam o produto final como foco principal. Com as ONGs a principal motivação era a social, e não o produto em si, é o que me parece (Magalhães, 2011).

O comentário do pesquisador é coerente com a perspectiva de autores que tratam do tema das organizações não governamentais, humanitárias, com correlação positiva com as missões e objetivos autodeclarados nos materiais de divulgação das instituições citadas. Além do mais, destaca-se a identificação da malária como um tema fortemente ligado às causas sociais e também identificado como uma forma de angariar recursos financeiros junto aos doadores.

Em 2006, com o apoio do CNPq¹⁶⁸, Magalhães desenvolveu o primeiro projeto sobre a implantação do cultivo da planta na Amazônia, com acompanhamento fitoquímico e *in vitro* sobre o *Plasmodium*, para avaliar a atividade da planta (Chaves et al., 2009; 2011). Simultaneamente, havia uma parceria com o ICEI de avaliar clinicamente alguns membros da população local que faziam o uso do chá como antimalárico. Estas observações foram registradas e apresentadas como resultados preliminares do uso do chá na X Reunião Nacional de Pesquisa em Malária, em São Luiz (Pettazzoni et al., 2006), sendo então criticadas por malariologistas por questões metodológicas e éticas (Magalhães, 2011).

Foi importante entrar nas outras áreas de conhecimento para entender a problemática, e continuo achando que é importante a visão multidisciplinar e admito que ainda tem muita coisa para ser feita. Mas volto a dizer que no tratamento da malária os dois tipos de medicamentos oriundos da *Artemisia*

¹⁶⁸ Processo 410530/2006-2.

annua, artemisinina e derivados, bem como as formas simples, chás, desde que eficazes, são importantes. Me parece que a planta faz em seu metabolismo uma combinação de compostos associados que melhora a ação antimalárica, sendo esta a mesma ideia dos medicamentos ACT, o que garante maior eficácia do controle do parasita e reduz o risco de desenvolvimento de resistência. No caso da planta, no entanto, ao invés de ser dois ou três compostos, são várias substâncias; assim, o conceito é parecido. Realço que foi importante sim ter entrado nestas outras áreas de conhecimento, o que ocorreu por força de circunstâncias (Magalhães, 2011).

Tendo formação como agrônomo, foi necessário que Magalhães buscasse capacitação em outras áreas de conhecimento para dar seguimento à sua pesquisa. Já não se tratava mais da planta adaptada e padronizada quimicamente, mas de um entendimento da dinâmica da malária como um todo, e principalmente num tema central para a P&D de antimaláricos: o risco da resistência.

A dupla resistência ao chá

Pharmacologists and phytochemists need to be open minded and unprejudiced in order to understand traditional medical systems as such in order to truly profit from studying traditional medical systems rather than plant molecules (Elisabestky, 2007:462).

A ideia de utilizar o chá de *Artemisia annua* como antimalárico ganha visibilidade e um status diferenciado com as publicações científicas dos ensaios clínicos promovidos por cientistas ligados à ANAMED (Mueller et al., 2000; Mueller et al., 2004; R ath et al., 2004). As reações por parte da comunidade científica apareceram na forma de comentários em notas de rodapé, ou mais explicitamente no texto, em publicações científicas e oficiais da OMS, como mostrado a seguir (negritos meus):

[1] Como nota de rodapé:

An in-vitro trial on the effectiveness of artemisinin **extracted by boiling Artemisia leaves in water**, conducted by the London School of Hygiene and Tropical Medicine, demonstrated that 7 litres of the resulting bitter-tasting “tea” would have to be taken per day to obtain a dose of artemisinin sufficient to clear malaria parasites. This is not a realistic proposition (J.Steele, LSHTM

1999, unpublished data) (Ellman, 2006:84)¹⁶⁹

[2] Em correspondência no periódico *Phytomedicine*:

This surprised me since **it is well known that artemisinin is not soluble in water** [...]. However, in the **aqueous tea extracts obtained after adding boiling water** to 9g of dry leaves and filtering, as recommended, the concentrations of artemisinin (24.2mg/l, or 2.6 mg per g of dried leaves) were much lower than those obtained by R ath et al. (2004) and Mueller et al. (2004). **I believe that the herbal tea approach to artemisinin as a therapy for malaria is totally misleading and should be forgotten as soon as possible.**
Conflicts of interest statement: Dr F.H. Jansen is the research adviser of Dafra Pharma, a company that is active in the research and development of artemisinin-based combination treatment and also in the distribution of this therapy (Jansen, 2006).

[3] Com críticas abertas ao programa da ANAMED:

The use of *A. annua* extracts as medicinal tea is not acceptable in the treatment of malaria (Mueller et al., 2000, 2004; Jansen, 2006). For example, **the artemisinin content of a tea extract is unknown (it might even not be present, as artemisinin does not readily dissolve in water) and therefore it is not possible to establish the right dosage of the drug.** Quality control and quality assurance of the product is almost impossible, and the WHO GMP guidelines are not applicable to this kind of product. In general, these products will never meet the prerequisites for drug registration. **A very practical limitation of the use of artemisinin tea is the fact that the product has a very bitter taste, which makes it unsuitable for paediatric use.** There are some initiatives, like **Anamed** (2004), that actively recommend the home production of *A. annua* for the local consumption of its dried leaves to control malaria and fevers in general.

Tea and herbal extracts will continue to have a place in traditional and alternative medicine, but are very unlikely to be adopted by malaria programmes for use in regular health services (Heemskerk et al., 2006:15).

[4] E ainda:

It has been recommended for use in herbal tea infusions for treatment of

¹⁶⁹ Ellman, Antony. Cultivation of *Artemisia annua*. ICRAF/CDE AFRICA HERBAL ANTIMALARIA MEETING, Nairobi, Kenya, 20-22 March 2006. Disponivel em: http://affordable-antimalarials-for-the-poor.net/resources/Antony_Ellman-Artemisia_Cultivation.pdf

malaria. However, from a medical viewpoint, based on current knowledge, the recommendation of artemisinin teas is not acceptable by WHO. Hale (2006) confirms that the Institute for One World Health (IOWH) strongly supports the WHO guideline that uncomplicated *falciparum* malaria be treated with ACTs and not by **artemisinin alone as a monotherapy. Some researchers argue that the presence of various substances in the aqueous extract will protect against resistance. One cannot exclude this possibility, but it is as yet unproven.** There appears to be only one peer-reviewed, published controlled clinical trial of artemisinin tea (Mueller *et al.*, 2004) which conclude that monotherapy with *Artemisia annua* L. cannot be recommended as an alternative to modern anti-malarials, but may deserve further investigation. **Räth *et al.*, 2004 found that artemisinin plasma concentrations after intake of this herbal tea are sufficient for clinical effects,** but insufficient to recommend such preparations as equivalent substitutes for modern artemisinin drugs in malaria therapy (Griffie & Diemer, 2012).

[6] E no website da OMS:

WHO Position Statement on Effectiveness of Non-tablet Forms of *Artemisia annua* L. against Malaria

Since the World Health Organization (WHO) recommended the use of artemisinin- based combination therapies for malaria in 2001, a number of other forms of *Artemisia annua* L. for use as anti-malaria "remedies" have appeared, including tea bags made from the plant's leaves. WHO does not recommend the oral use of any form of artemisinin other than capsules and tablets. The recommended strength of artemisinin is 250 mg capsules or tablets according to the International Pharmacopeia, published by WHO. **Artemisinin content in raw materials is quite low, approaching 1% even in high-yield raw materials. For this reason it is virtually impossible for a tea bag to contain the amount of substance required to cure malaria.** Due to the instability of artemisinin in raw materials of *Artemisia annua* L., the leaves need to be stored in cool conditions — preferably below 20°C. Most malaria endemic countries have warm climates and people generally lack access to refrigeration, so it is difficult for patients to keep artemisinin-containing tea bags under 20°C in their homes. Artemisinin contained in raw materials of *Artemisia annua* L. is unstable when heated. **Boiling water to make tea may cause it to lose any anti-malarial properties it may have** (WHO, s/data).

Pode-se identificar dupla resistência à ideia do uso do chá de *Artemisia annua* como antimalárico: uma, de ordem da saúde pública, pela crença na inevitabilidade da ocorrência da resistência no parasito. A outra, envolve discussões a respeito de validações, padronizações, fitoquímica e farmacodinâmica, questões estas relativas ao estilo de

pensamento dos pesquisadores envolvidos, no sentido fleckiano, uma vez que foram socializados por paradigmas estabelecidos pela química medicamentosa dos séculos XIX e parte do XX e orientados pela idéia de princípio ativo. Além disso, parece existir um preconceito no âmbito acadêmico de que o medicamento fitoterápico é menos elaborado do ponto de vista científico, sendo por isso de menor valia intelectual (Cf. cap. 2).

Pode-se considerar também um fator mercadológico, pois a pesquisa e o comércio de medicamentos em nível mundial movimentam cifras de considerável ordem de grandeza. Segundo Ellman (2010), foram superiores a \$2 bilhões os valores alcançados nos anos 2008 e 2009 somente com a comercialização de medicamentos derivados de artemisinina. O estabelecimento de uma terapêutica cuja matéria-prima, segundo alguns defensores, poderia ser cultivada no quintal do próprio paciente, e o remédio preparado por ele próprio poderiam ameaçar o mercado de medicamentos antimaláricos industriais. Segundo a declaração do grupo RITAM (2007), “There is one point where *A. annua* herbal preparations will never reach the efficiency of pure artemisinin: ...business, of course!”.

Nas críticas aos projetos do uso do chá no combate à malária observamos equívocos conceituais e metodológicos por parte dos críticos ao uso do chá, e pouca curiosidade científica face aos resultados positivos, mesmo que pouco conclusivos, apresentados por algumas pesquisas clínicas, assim como em relação ao desenvolvimento de novas teorias no campo de P&D. Como exemplo de equívocos, podemos citar o fato de que as pesquisas conduzidas com este preparado não ferviam as folhas da planta, pois foi demonstrado na tese de Magalhães que este método destruía a artemisinina presente na planta. Também foi demonstrado que a artemisina é pouco solúvel em água quando isolada, mas que a presença de outras substâncias no chá (flavonóides) aumenta a solubilidade da artemisinina em água, além de potencializar sua ação antimalárica *in vitro* (Elford et al., 1987; Liu et al., 1992). É importante lembrar que as dosagens da presença de artemisinina no chá foram feitos sistematicamente nos ensaios de Magalhães, Mueller e outros. Ao se referirem ao “chá de artemisinina”, os autores mostram falta de percepção do *ente* botânico *Artemisia annua*, e desconsideram as demais substâncias presentes no chá. Isto é, tomam a parte pelo todo, revelando uma cosmovisão profundamente cartesiana.

Willcox e outros membros do grupo RITAM publicaram resposta à carta de Jansen

(2006), na qual retrucavam que esta carta é que deveria ser esquecida rapidamente¹⁷⁰ (RITAM, 2007). Ao mesmo tempo, Willcox respondia aos demais questionamentos ao trabalho do grupo no *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. Aí Willcox e colaboradores defenderam a pesquisa do chá e esclareceram os supostos equívocos metodológicos apontados pelos opositores que seriam: primeiro a preparação não deve ser feita em água fervente, mas adicionando-se água quente sobre as folhas; segundo, não há evidências de perda de artemisinina quando folhas secas da planta são estocadas em boas condições; terceiro, a presença de outros componentes ativos além da artemisinina sugere que a *A. annua* pode ser utilizada como “terapia combinada natural” (RITAM, 2007). Entre os signatários deste artigo encontram-se Pedro Melillo de Magalhães e Benjamin Gilbert, como membros da força tarefa do RITAM¹⁷¹.

Lutz Heiden, um dos autores da pesquisa sobre o chá (Räth et al., 2004), também publicou carta em resposta ao artigo de Jansen, em que apontava os equívocos de sua análise, com a seguinte reflexão:

The efficacy and safety of herbal medicines is a subject on which many people hold strong opinions, positive or negative. We should emphasize data rather than opinions. *Artemisia annua* preparations were (and are) used in traditional Chinese medicine. We tested the efficacy of such preparations. In the dose regimen used, a reduction of parasitaemia and a resolution of clinical symptoms were observed. However, the effect was inferior to that of modern antimalarials and resulted in unacceptably high recrudescence rates¹⁷². This prevents a responsible use of this medication in therapeutic practice (Heiden, 2006).

Heiden finalizava a carta com uma sutil mensagem: apresentava seu cargo como professor da Universidade de Tübingen e declarava que não tinha interesse comercial em preparações antimaláricas, sendo assim seu ponto de vista era desprovido de conflito de interesses, ao contrário de Jansen (Heiden, 2006).

Num ambiente científico, seria esperado que o resultado surpreendente da ação biológica do chá e da solubilidade de artemisinina em água, que supostamente não deveria

¹⁷⁰ Jansen (2006) recomenda em sua carta que: “the herbal tea approach to artemisinin as a therapy for malaria is totally misleading and should be forgotten as soon as possible”.

¹⁷¹ Durante a minha pesquisa, o nome de Benjamin Gilbert foi apontado por todos os entrevistados como sendo uma forte referência no estudo da *Artemisia annua* no Brasil. Desde a sua atuação quando funcionário da CODETEC, como consultor de Far-Manguinhos nos projetos de desenvolvimento de fitoterápicos, ele tem atuado como um entusiasta e acompanhado a trajetória desta planta desde a sua introdução no Brasil nos anos 1980.

¹⁷² Taxas de recrudescência.

ocorrer à luz do paradigma da química orgânica, suscitasse alguma curiosidade e a recomendação para que tais fatos fossem investigados mais detidamente. Entretanto, a ideia de se testar os extratos totais de *A. annua* do ponto de vista farmacológico ficou a cargo de pesquisadores ligados a ONGs.

No final dos anos 1990, já despontavam grupos de pesquisadores de produtos naturais que, sob a influência de nova farmacologia baseada na biologia molecular e dos sistemas, começavam a se dedicar a novos programas na área de P&D de medicamentos. Por ser regida por novo paradigma que não o do princípio ativo, vigente desde a segunda metade do século XIX, esta nova fase no desenvolvimento de drogas passou a ser chamado de “a era do proteoma” (Verli & Barreiro, 2005) ou “medicina pós-genômica” (Oliveira, 2009).

A farmacóloga brasileira Alaíde Braga identifica dois momentos na P&D de medicamentos. O primeiro, vigente desde o século XIX, que ela denomina “medicina clássica” ou “pré-genômica”, em que a droga é vista como substância química de estrutura definida, dotada de atividade farmacológica, com alvo biológico específico - *silver bullet*¹⁷³ - que envolve um mecanismo de ação entre droga e proteína (Oliveira, 2009; Wagner, & Ulrich-Merzenich, 2009). A segunda fase, que Braga chama de “medicina do futuro” ou “pós-genômica”, pressupõe a utilização de multidrogas, múltiplos alvos biológicos (*shot-gun*), considerando, portanto, combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação (Oliveira, 2009; Wagner, & Ulrich-Merzenich, 2009).

¹⁷³ O termo *silver bullet* ou *magic bullet* faz referência a um fármaco que cura a doença sem provocar efeitos adversos. O termo “*magic bullet*” foi utilizado para descrever a descoberta do pesquisador alemão Paul Ehrlich (1854 -1915), que descobriu a pílula para a cura da sífilis.

Os novos paradigmas na P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais

*Models can be beautiful but are not always right!*¹⁷⁴
(Verpoorte *apud* Castro, 2010:2)

Com a elucidação do genoma humano, novas metodologias e conceitos foram desenvolvidos, e assim novas perspectivas foram abertas, especialmente na farmacodinâmica, isto é, no entendimento de como as substâncias se relacionam num ambiente biológico. Não se admitiria mais o modelo da molécula única para um alvo biológico único, como parâmetro para o entendimento da ação bioquímica, hoje considerado um modelo reducionista e superado (Castro, 2010). A ideia de doenças de etiologia multifatorial, sindrômicas, como AIDS, câncer, e malária, por exemplo, demandam novos modelos farmacológicos, revelando uma relação muito mais complexa entre as substâncias e seus receptores biológicos (Verli & Barreiro, 2005; Pupo et al., 2007).

Consequentemente, no desenvolvimento de novos medicamentos, as associações tornaram-se mais frequentes, buscando garantir maior eficiência na cobertura de sintomas (Castro, 2010; Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009), como se observa no caso das associações de antimaláricos, como o ACT, por exemplo. Tais associações visavam alcançar efeito sinérgico, como foi visto anteriormente. No entanto, o que alguns pesquisadores passaram a considerar, é que tal efeito sinérgico poderia contribuir para elucidar o sucesso das preparações tradicionais de plantas medicinais, uma vez que trata-se de uma mistura natural de componentes químicos. Tal ideia teria o potencial de ajudar a validar produtos fitoterápicos, como recomendado pela própria OMS (WHO, 1993).

Além disso, segundo a etnofarmacóloga brasileira Elisabetsky (2007), as práticas/conceitos de dieta, prevenção, pequenas doses em posologia de longo prazo e misturas complexas são centrais no tratamento tradicional expondo uma cosmovisão múltipla, holística, do mundo natural. A nova farmacologia também valoriza a influência dietética tanto nas funções corporais como na interação com drogas potencialmente

¹⁷⁴ Robert Verpoorte em palestra no evento “BIOTA – FAPESP International Workshop on Metabolomics in the context of Systems Biology: a rational approach to search for lead molecules from nature”, São Paulo, 25, 26 de fevereiro de 2010).

modificadas em suas ações medicamentosas (Elisabetsky, 2007; Etkin, 2006; Etkin & Ross, 1991). Referindo-se às terapias tradicionais, Elisabetsky afirma que é usual que as posologias envolvam ingestão de pequenas doses repetidas de substâncias ativas, num período considerável de tempo, prática alinhada aos novos modelos farmacológicos de ação de drogas psicoativas (Elisabetsky, 2002; 2007).

O biólogo holandês Robert Verpoorte, especialista em metabólômicos completa a ideia a respeito do conhecimento dos sistemas tradicionais:

Os índios foram capazes de desenvolver o curare porque sabiam observar a natureza e aprender com ela. A abordagem reducionista tenta explicar as observações como parte de uma hipótese de partida. Precisamos de uma abordagem que tenha foco na descrição das observações em si mesmas e não nos modelos. (Verpoorte *apud* Castro, 2010:2).

Nas abordagens atuais, as hipóteses são estabelecidas para explicar as observações e frequentemente se tornam dogmas. A observação é que precisa ser a base da ciência. Hoje temos ferramentas que possibilitam uma capacidade de observação imensa [...]. Essa abordagem holística requer a observação dos organismos sob diferentes condições, a partir da consideração de todos os parâmetros possíveis, como o metaboloma, o proteoma, o transcriptoma e os dados fisiológicos. Temos que usar essas ferramentas científicas como extensões de nossos sentidos. (Verpoorte *apud* Castro, 2010:2).

Este ponto é central na argumentação de Verpoorte por revelar o caráter da discussão de natureza epistemológica que o autor propõe, ao questionar a ciência baseada em modelos e hipóteses, que é a base epistemológica da ciência moderna ocidental. Este autor entende que a biologia de sistemas¹⁷⁵ teria ferramentas conceituais e metodológicas mais interessantes para ser utilizada na P&D de medicamentos advindos de plantas medicinais com conhecimento tradicional associado (Castro, 2010).

O fitoquímico alemão Hildebert Wagner é um dos grandes estudiosos dos efeitos sinérgicos em extratos vegetais, que considera a passagem da monodroga para multidroga,

¹⁷⁵ NOTA: Segundo o texto de introdução do site do Institute for Systems Biology - IBS, a biologia de sistemas é o estudo de um organismo, visto como uma rede integrada de genes, proteínas e reações bioquímicas que interagem e dão origem à vida. Em vez de analisar componentes individuais ou aspectos do organismo, tais como o metabolismo do açúcar ou um núcleo da célula, os biólogos de sistemas focam em todos os componentes e as interações entre eles, tudo como parte de um sistema. Estas interações são responsáveis por formar um organismo e as funções. Por exemplo, o sistema imunológico não é o resultado de um único mecanismo ou gene, mas das interações de numerosos genes, proteínas, mecanismos e o ambiente externo do organismo, que produzem respostas imunes para combater infecções e doenças (ISB, 2010).

a grande mudança paradigmática da quimioterapia (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009). No entanto, para se estudar os mecanismos dos efeitos sinérgicos, fazem-se necessários os ensaios *in vivo*, e especialmente os ensaios clínicos em humanos, pois os ensaios *in vitro* passariam a ser considerados por pesquisadores que aderiram ao novo paradigma como limitados para a compreensão dos fenômenos observados na natureza.

Segundo Wagner & Ulrich-Merzenich (2009), o sinergismo pressupõe quatro mecanismos de ação que explicariam as características de compostos tradicionais preparados com plantas: os efeitos sinérgicos multialvos; efeitos farmacocinéticos ou fisiquímicos que incrementam a solubilidade, os níveis de reabsorção e biodisponibilidade das substâncias; a eliminação ou neutralização de efeitos adversos do extrato; e interações dos agentes com mecanismos de resistência de bactérias. Além disso, os autores mostram, que em geral, há uma necessidade de doses menores para atingirem a eficácia terapêutica, quando comparado com a dose da substância ativa isolada (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009).

A grande reputação e credibilidade destes autores alemães também se deve ao fato de terem desenvolvido medicamentos fitoterápicos mundialmente “famosos” como o “Ginkgo biloba”, por exemplo, campeão de venda nos mercados internacionais, competindo com diversos fármacos sintéticos¹⁷⁶. Wagner elucidou mecanismos de ação sinérgicos entre várias substâncias presentes nos extratos destas plantas (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009; Wagner, 1999).

A abordagem dos pesquisadores ligados à biologia dos sistemas e à etnofarmacologia está centrada na observação da natureza, subvertendo a hegemonia do pensamento platônico, que segundo Alexander Koyré (1991a) é a base epistemológica das ciências modernas. Para este autor, o mundo das idéias (filosofia) é um fator determinante para a ciência, fazendo-se necessária uma inflexão nas idéias para que aconteça uma revolução científica. “As grandes revoluções científicas do séc. XX, tanto quanto as do séc. XVII ou do séc. XIX, embora naturalmente assentadas na descoberta de fatos novos – ou na impossibilidade de verificá-los –, são fundamentalmente revoluções teóricas, cujo resultado

¹⁷⁶ Para ser possível competir no mercado de medicamentos, a planta medicinal precisa ser validada cientificamente e formulada na forma de extratos secos padronizados quimicamente, envolvendo um processo de P&D semelhante aos dos medicamentos sintéticos.

não foi a melhoria da conexão entre elas e os dados da experiência, mas a aquisição de uma nova concepção da realidade profunda e subjacente àqueles dados” (Koyré, 1991b:77).

Koyré acredita que a ciência moderna se instituiu a partir do embate entre aristotelismo e platonismo, com a superação do primeiro pelo último. Foi o platonismo que inspirou a ciência matemática da natureza no séc. XVII (e seus métodos) e a colocou em oposição ao empirismo aristotélico e sua metodologia.

“O nascimento da ciência moderna é concomitante a uma transformação - mutação - da atitude filosófica, a uma inversão do valor atribuído ao conhecimento intelectual em relação à experiência do sensível da descoberta do caráter positivo da noção do infinito” (Koyré, 1991b:208).

A busca de uma ordem na natureza, através das abstrações da matemática, encontra-se diretamente relacionada com a teoria platônica das formas ideais, das quais o mundo em que vivemos não seria mais do que uma cópia imperfeita. Desta forma, sustenta Koyré, a ciência moderna se dá em um mundo idealizado, onde a observação e a experiência, pelo menos como as concebem os empiristas, não poderiam ter senão um papel negativo de obstáculo.

Quando Verpoorte propõe uma nova abordagem epistemológica (ou um retorno à antiga), à luz da qual deveria deixar de lado modelos idealizados para voltar a observar a natureza e seus processos, ele estaria propondo uma epistemologia inspirada em concepções aristotélicas¹⁷⁷. Verpoorte conclui que a biologia de sistemas e os métodos metabolômicos podem ser a chave para se compreender a natureza, pois conceitualmente estão alinhados às práticas de conhecedores da natureza, como os indígenas brasileiros, pois partem de uma abordagem holística, promovem “ensaios clínicos”, ensaios *in vivo* e compartilham o conceito de sistemas biológicos.

Tanto para o conceito de sinergismo, quanto para os múltiplos alvos da nova farmacologia, é central a idéia de totalidade ou, usando termo caro à contracultura, holismo. Um novo paradigma na P&D de medicamentos começa a se formar no início do século XXI, tendo como base o pensamento filosófico aristotélico, que evoca um retorno à

¹⁷⁷ Faço esta afirmação baseada no pensamento de Koyré, que identifica a ciência de inspirações aristotélicas àquela que se baseia na observação da natureza pelos sentidos, em contrapartida à ciência de inspirações platônicas, baseadas em modelos matemáticos. Verpoorte utiliza como exemplo da ciência baseada em observação da natureza, o desenvolvimento do curare pelos indígenas brasileiros.

observação da natureza e ao empirismo como pontos de partida para a formação de modelos científicos (Weisheipl, 1970).

Os ensaios clínicos com o chá de *Artemisia annua*

What we feel to be impossibility is actually mere
incongruence with our habitual thought style.
(Fleck, 1979:48)

Magalhães declara que a ideia do ensaio preliminar de sua tese de doutorado tinha como objetivo verificar a presença de artemisinina na água resultante de chuvas¹⁷⁸, o que faz sentido num contexto científico de desenvolvimento agrotecnológico de plantas medicinais, especialmente com o foco em otimizar a produção de molécula bioativa para servir de matéria-prima/insumo farmacêutico. Segundo o trecho do capítulo VI de sua tese, que segue, parece que havia mais do que uma intencionalidade técnica:

Ainda que muitos autores tenham afirmado que a molécula artemisinina seja insolúvel em água, decidimos testar, diante do fato de se ter genótipos ricos em artemisinina, alguns procedimentos de extração aquosa, não para obtermos artemisinina pura, mas sim uma fração que a contivesse. Esta proposição baseou-se na observação preliminar de um cultivo de *A. annua* L., onde os teores de artemisinina analisados após a ocorrência de chuvas sobre a cultura, eram menores que aqueles observados antes delas.

É também citado o fato de que, desde tempos imemoriais, o povo chinês utilizava uma bebida preparada com folhas da *A. annua* L. para tratamento de febres e malária. Embora não se tenha registro científico dos detalhes sobre o preparo de tal bebida, inferimos que era (e talvez ainda o seja) obtida de forma simples, - já que popular - onde as formas alcólicas e/ou aquosas seriam usadas. Em qualquer dos casos, supõe-se a bebida contivesse o princípio ativo [...] (Magalhães, 1996:92,93).

Como sugerem estes parágrafos, Magalhães já tinha em mente um conceito de validação do uso de plantas medicinais de uso tradicional, quando justifica o experimento

¹⁷⁸ Segundo a tese de Magalhães, folhas de *Artemisia annua* foram colhidas antes da floração e submetidas a quatro diferentes ensaios: duas amostras de folhas frescas mergulhadas em água destilada por 24 horas, algumas amostras na luz e outras sem luz; a terceira amostra foi submetida a extração em etanol por 24 horas; e a quarta amostra foi submetida à água fervida previamente (semelhante à preparação de infuso). Todas as folhas foram então lavadas e avaliados os teores de artemisinina. Num novo ensaio avaliou-se o teor de artemisinina presente na água de amostras de folhas secas em contato com água quente (fervida previamente, semelhante a um infuso) por três, por quinze minutos e ainda de folhas secas fervidas com a água por 10 minutos. As duas primeiras amostras de folhas secas em água previamente fervida mostraram resultados satisfatórios quanto aos teores de artemisinina (Magalhães, 1996:94-100).

não somente do ponto de vista agrotecnológico, mas do uso ancestral chinês. Além de ser uma alternativa legítima aos medicamentos antimaláricos sintéticos e semi-sintéticos, a pesquisa do chá de *Artemisia annua* poderia servir de modelo para futuras pesquisas de validação de medicamentos fitoterápicos nacionais.

Os resultados deste ensaio de Magalhães e os experimentos que estavam sendo realizados em algumas localidades da África pela ANAMED, estimularam Benjamin Gilbert a iniciar em Far-Manguinhos, um novo projeto envolvendo a *A. annua* (Far-Manguinhos cx 2340/3, 1999¹⁷⁹; cx 2340/3, 2001¹⁸⁰; cx 1421/09, 2001¹⁸¹).

A partir de 1999 esta unidade da Fundação Oswaldo Cruz esteve envolvida ao mesmo tempo em dois projetos concernentes à planta *Artemisia annua*, no entanto com orientação conceitual bastante diferente: o desenvolvimento do ACT Artesunato-Mefloquina, como foi visto no capítulo anterior, e o fitoterápico *Artemisia annua*, que seria realizado em parceria com o CPQBA. Este último fazia parte de um projeto maior do setor de desenvolvimento tecnológico de Far-Manguinhos chamado “Desenvolvimento Industrial de 5 fitoterápicos”, sob a coordenação do químico Antonio Siani, e consultoria de Benjamin Gilbert. Tais medicamentos deveriam ser submetidos a investigações toxicológicas e clínicas, para serem aprovados por órgãos competentes brasileiros, segundo a legislação que estava prestes a ser regulamentada, em fevereiro de 2000. Nesta regulamentação, nomeada resolução RDC n.17 de fevereiro de 2000, os medicamentos fitoterápicos que não constassem de lista anexa à regulamentação, deveriam ser submetidos à avaliação que garantisse a sua eficácia e segurança, o que seria o caso da *A. annua* (Far-Manguinhos cx2340/3, 2001¹⁸²; Brasil, 2000).

Segundo memórias de reuniões no Núcleo de Planejamento e Gestão de Projetos de Far-Manguinhos, em 2001, o fitoterápico da planta *Artemisia annua* seria veiculado na forma de comprimido ou chá. Ficou definido que o CPQBA cuidaria do cultivo, do processamento da planta seca e do controle de qualidade químico, ao passo que Far-Manguinhos seria responsável pelo desenvolvimento de formulação, ensaios

¹⁷⁹ Anamed Malaria Program (1999).

¹⁸⁰ Ofício n. 522/01 – DIR/FAR de Eloan Pinheiro Benjamin Gilbert para Marcos Boulos e Alexandre Padilha em 13/12/2001.

¹⁸¹ Memo n. 612/2001 DPDT-FAR de Benjamin Gilbert para Eloan Pinheiro em 22/10/2001.

¹⁸² Relatório resumido do projeto “Desenvolvimento industrial de 5 medicamentos fitoterápicos” de Ana Paula Brum Pizzarro s/ data.

farmacológicos, toxicologia e clínicos (Far-Manguinhos cx2340/3, 13 fevereiro de 2001¹⁸³). A elaboração dos protocolos de ensaios clínicos ficaria a cargo de Isabela Ribeiro e Benjamin Gilbert.

Chamo atenção para a análise técnica do projeto “*A. annua*” elaborada por Isabela Ribeiro em julho de 2001, em que esclarece que no desenvolvimento do fitoterápico de *A. annua* deve-se levar em consideração aspectos da “política nacional de medicamentos e tendências internacionais na terapêutica da malária”. Ela afirmava que em reuniões realizadas com malariologistas brasileiros e internacionais, foi questionada a necessidade do desenvolvimento do fitoterápico de *A. annua* (Far-Manguinhos cx2340/3, 2001¹⁸⁴). Ao longo do texto de Isabela Ribeiro, fica clara a oposição entre os grupos que apoiavam o desenvolvimento de medicamentos, naturais baseados na própria planta, e aqueles que não viam sentido em se utilizar a planta, uma vez que o princípio ativo fora isolado e moléculas sintéticas tinham sido desenvolvidas, com abundante dados científicos disponíveis.

Em especial, questiona-se a necessidade de trilhar o caminho inverso àquele feito pelos chineses e, após todas as informações obtidas nestes últimos anos sobre estes medicamentos, partir-se de uma substância isolada (de baixo custo e bem tolerada) rumo a um fitoterápico.

É evidente a necessidade de alternativas terapêuticas em malária. Recomenda-se no entanto, diante do exposto no presente relatório, o investimento de recursos no desenvolvimento de novos antimaláricos e/ou novas formulações de derivados da artemisinina (Far-Manguinhos cx 2340/3, 2001¹⁸⁵).

É interessante a utilização da imagem “trilhar o caminho inverso dos chineses”, quando o que está sendo exposto é o caminho percorrido pela química medicinal moderna ocidental nas etapas de P&D de medicamentos a partir da planta medicinal, cujo modelo é reafirmado pelos malariologistas consultados, isto é, buscar novos medicamentos antimaláricos e, principalmente, desenvolver derivados da artemisinina. Mais uma vez, a pesquisa de plantas medicinais expõe a raiz paradigmática na química medicinal do século

¹⁸³ Análise técnica do projeto “*Artemisia annua*” de Isabela Ribeiro para Ana Paola Brum Pizzaro em 25/7/2001.

¹⁸⁴ Análise técnica do projeto “*Artemisia annua*” de Isabela Ribeiro para Ana Paola Brum Pizzaro em 25/7/2001.

¹⁸⁵ Análise técnica do projeto “*Artemisia annua*” de Isabela Ribeiro para Ana Paola Brum Pizzaro em 25/7/2001.

XIX, como foi discutido anteriormente.

Apesar do apoio de Isabela Ribeiro ao projeto do fitoterápico de *Artemisia annua*, a pesquisadora mostrava preocupações com o risco do surgimento de uma possível resistência ao chá da *A. annua*. O cuidado de Ribeiro com a questão da resistência somado às considerações feitas pelos malariologistas críticos ao projeto do fitoterápico levou esta pesquisadora a recomendar que fossem realizadas discussões para melhor fundamentar e justificar a proposta do projeto (Far-Manguinhos cx2340/3, 2001¹⁸⁶). Este tema é relevante, pois a pesquisa para validação do fitoterápico de *A. annua* parecia sem sentido para o senso comum daqueles pesquisadores alinhados com o paradigma do “princípio ativo” da planta. Para se compreender a abordagem do grupo de pesquisadores que propunham os testes do fitoterápico deve-se ter em mente o paradigma do sinergismo, ainda pouco assimilado pelos fitoquímicos. Além disso, uma visão ecológica/social era fundamental para justificar este novo caminho de experimentação.

Além da parceria com o CPQBA, Gilbert almejava um projeto que envolvesse os pesquisadores alemães da Universidade de Freiburg, buscando entre outras coisas, vias de financiamento para o projeto, respaldo ao protocolo dos ensaios clínicos e o desenvolvimento de dados farmacocinéticos à luz do conceito de sinergismo, que explicassem a ação do chá (Far-Manguinhos cx 2340/3, 2001¹⁸⁷). Em 2003 Gilbert e um colaborador publicaram artigo intitulado “Synergy in Plant Medicines”, em que discutiam pesquisas que apresentavam evidências de sinergia de substâncias em extratos de plantas, entre elas o da *Artemisia annua* (Gilbert & Alves, 2003). Afirmavam os autores que o fracionamento dos extratos e o isolamento do princípio ativo poderiam “destroy the natural formulation and, as with *Artemisia annua*, substantially increase the required dose of the effective substance with, [...] a concomitant increase in toxicity.” (Gilbert & Alves, 2003:19).

No entanto, o projeto do desenvolvimento de antimaláricos utilizando a planta *Artemisia annua* como comprimido ou chá em Far-Manguinhos não ultrapassou o campo das intenções, e o produto não chegou a ser desenvolvido. Este fato poderia ser explicado

¹⁸⁶ Análise técnica do projeto “*Artemisia annua*” de Isabela Ribeiro para Ana Paola Brum Pizzaro em 25/7/2001.

¹⁸⁷ Memo n. 555/2001 DPDT-FAR – Relatório de viagem à Europa - de Benjamin Gilbert para Eloan Pinheiro em 25/09/2001.

pela sobreposição, e conseqüente sombreamento, causado pelo projeto do ASMQ, que tinha grande financiamento internacional, ou mesmo pelas dificuldades impostas por setores que não viam com “bons olhos” o uso da fitoterapia nos programas de malária. Com forte oposição de malariologistas nos cenários brasileiro e internacional, o projeto não foi apoiado pela Câmara Técnica de Terapêutica da Malária¹⁸⁸, em função do receio do surgimento de resistência do parasito a artemisinina pelo uso do chá (Magalhães, 2011).

Outro aspecto a ser considerado no desenvolvimento do chá como antimalárico é que, no novo paradigma de desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais, a opção pela pesquisa *in vivo* coloca a farmacologia e a clínica num papel de destaque, reintroduzindo o médico como figura central, através da observação clínica. Isso seria necessário para garantir eficácia e segurança, portanto credibilidade ao medicamento, e por ser se tratar de um antimalárico, para superar o medo da resistência do plasmódio à droga vegetal.

No entanto, a dinâmica no meio acadêmico da superação de um paradigma antigo e da consolidação de um novo suscita debates e controvérsias, por vezes calorosos, quando grupos de cientistas identificados culturalmente com paradigmas originários de seus respectivos campos de saber desafiam-se mutuamente. Para ilustrar a resistência às novas metodologias, menciono um evento etnográfico por mim registrado durante o X Congresso Internacional de Etnofarmacologia, em 2008, São Paulo.

O grupo RITAM, que apoiava o trabalho de Magalhães, também vinha trabalhando no desenvolvimento de novas metodologias de ensaios clínicos na África para validar plantas medicinais utilizadas na medicina tradicional local. Uma de suas pesquisas, intitulada *Designs for clinical evaluation of traditional medicines* (Willcox et al., 2007) foi apresentada por Bertrand Graz, jovem médico suíço da Universidade de Medicina de Lausanne. Propunha um método inovador para avaliar a ação antimalárica de uma poção, baseada na planta *Argemone mexicana*, preparada por um curador local. Dentre as novidades apontadas pelo grupo, tanto o diagnóstico quanto a poção eram preparados segundo as orientações do curador, acompanhados por antropólogos e a equipe médica

¹⁸⁸ O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde é assessorado, na determinação da política nacional de tratamento da doença, pela Câmara Técnica de Terapêutica da Malária (Portaria no 8, de 6 de abril de 2005). A Câmara Técnica é constituída por pesquisadores, professores e profissionais de saúde (Brasil, 2010; Brasil, 2005)).

farmacêutica, para fins de registro e padronização¹⁸⁹. Graz alertou para possíveis variações nos teores das substâncias constituintes da poção, mas afirmou que isso era importante para que se mantivessem fiéis à realidade. Segundo os autores da pesquisa, a definição de doses era considerada parte da estratégia do tratamento tradicional, o qual também seria prerrogativa do curador. A interferência dos médicos da equipe era em nível do diálogo, através de indagações relativas às escolhas feitas pelo curador em cada caso, com a intenção de se buscar um padrão em sua estratégia terapêutica. Graz enfatizou que esta etapa é fundamental no desenho da nova metodologia de pesquisa.

No debate que se seguiu à apresentação de tal desenho metodológico, foi duramente criticado pelo público, constituído majoritariamente por fitoquímicos. Foram questionados os critérios de padronização química da poção administrada aos pacientes para fins de controle de qualidade, e o fato do ensaio ter sido efetuado segundo a receita tradicional, que utilizava água como solvente, contrariando a orientação dos resultados de ensaios fitoquímicos preliminares daquele estudo, que apontavam que a melhor performance na extração de princípios ativos se obtinha com extrato metanólico.

Norteados pelo novo paradigma do sinergismo, Graz e demais pesquisadores do RITAM não priorizavam a padronização do produto sob a ótica da química moderna, mas, segundo as palavras do autor, a relação “ética”, com a preparação tradicional prescrita pelo curador. Tal declaração provocou reações acaloradas por parte de fitoquímicos como alemão Wagner e do inglês Peter Hyland, que diziam ser inadmissível tal proposta de validação de medicamentos, por não ter sido considerada a padronização química do extrato da planta utilizada, antes de ser testada nos pacientes.

¹⁸⁹ Os casos diagnosticados como malária pelo curador eram confirmados por testes clínicos e laboratoriais para presença do plasmódio no sangue. Pacientes cuja parasitaemia acusava 2.000/μl eram incluídos no estudo. As poções preparadas pelo curador eram cuidadosamente registradas (nome das plantas, parte utilizada, solventes, processo de preparação, etc.), para que fosse possível a padronização de preparo em outros experimentos. O acompanhamento dos pacientes era efetuado pela equipe médica que eram avaliados no dia 0,1,2,3,7,14 e 28, e qualquer outro dia que fosse necessário. Para efetuar os exames laboratoriais, um laboratório foi instalado em uma das casas locais, utilizando baterias solares para fornecimento de energia para os equipamentos. Nas avaliações os pacientes eram analisados clinicamente, efetuados exames de sangue para medida de hematócritos, contagem de células brancas, plaquetas, enzimas hepáticas e creatinina. Também foram efetuados eletrocardiogramas. Os padrões adotados de medidas foram aqueles descritos no *guideline* do *Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods* (RITAM), e da Organização Mundial de Saúde (OMS).

No dia seguinte, durante a apresentação de um fitoquímico sobre controle de qualidade de preparações fitoterápicas, Graz deixou o auditório mostrando-se desinteressado, mas antes sussurrou-me, com ar de desdém, num inglês com leve sotaque francês: “this is the classical chemistry of 19th Century”. Alegava Graz que, se queríamos estudar os métodos de cura e as substâncias envolvidas no processo tradicional, era importante não tirá-los de seu contexto. Pela sequência convencional da pesquisa científica, a poção do curador deveria ser identificada, purificada, padronizada previamente, para somente depois ser testada em animais e humanos. Ele entendia que as condições, tanto da substância purificada, quanto da própria aplicação estariam muito distantes das condições ideais observadas em campo, o que invalidava tal testagem do ponto de vista clínico.

A nova proposta metodológica apresentada por Graz e o grupo da RITAM incluiu uma assunção prévia de que os conhecimentos do curador devem ter o mesmo status epistemológico que os da ciência ocidental. Se na P&D convencional de medicamentos o conhecimento tradicional é somente um indicador das ações medicinais de uma planta, ou somente ponto de partida, similar à matéria-prima; para Graz, o curador e seus saberes são partes integrantes da pesquisa, incluídos no eixo de seu desenho metodológico. Durante a palestra e mesmo no artigo científico, foi mostrada a foto do curador com a planta medicinal nas mãos, imagem emblemática da imbricação da espécie vegetal medicinal, e do curador, representante do saber sobre aquele objeto clássico das pesquisas de medicamentos.

Esta controvérsia científica nos remete à noção de incomensurabilidade, em que o diálogo entre os pesquisadores é dificultado pelo fato destes terem sido treinados em campos de saber diferenciados, resultando em estilos de pensamento (*Denkstil*) próprios. Diferentemente dos médicos que se valem da clínica como prerrogativa da cientificidade de seu paradigma, os fitoquímicos foram socializados no paradigma de purificação e mensuração dos princípios ativos, como processos legitimadores da cientificidade no desenvolvimento de novas drogas. O estilo de pensamento dos fitoquímicos torna possível a percepção de muitas formas consideradas por eles como científicas, bem como o estabelecimento de muitos fatos aplicados, ao mesmo tempo em que torna impossível o reconhecimento de outras formas e fatos, como aqueles propostos por Graz (Fleck, 1991:93).

A quebra de um paradigma ou, em termos fleckianos, da harmonia de ilusões, se dá tipicamente num grupo diferente daquele em que foi constituído o estilo de pensamento hegemônico (Fleck, 1991:94). Tanto no referido exemplo etnográfico como na atuação das ONGs que apoiam o chá antimalárico, encontramos a figura do médico que, com sua abordagem clínica, se distancia dos fitoquímicos, que por sua vez se utilizam de paradigmas construídos a partir de outras questões. Para estes, o reconhecimento químico das substâncias presente numa planta, e da padronização com fins de controle de qualidade está associado a questões de ordem tecnológica decorrentes de sua histórica e íntima relação com a produção industrial farmacêutica.

O exemplo etnográfico citado acima foi utilizado para melhor compreender a dinâmica dos paradigmas científicos e das controvérsias subjacentes à proposta de utilização do chá da *A. annua* como antimalárico. As dificuldades enfrentadas por Magalhães, de alguma maneira similares à situação vivenciada por Graz, também poderiam ser explicadas pelo seu desvínculo do estilo de pensamento fitoquímico, pela sua formação intelectual no campo da agronomia.

Para a perpetuação ou substituição de um paradigma, são utilizadas estratégias interessantes para determinado setor de pesquisa, como por exemplo, a busca de parcerias que resultem em proveito da credibilidade científica, de financiamentos junto a instituições de fomento e de estabelecimento de iniciativas editoriais para impor um viés metodológico às pesquisas a serem publicadas consoante o paradigma de interesse. Para mostrar como funciona essa dinâmica reproduzo aqui as normas requeridas para a publicação de artigos no periódico *Phytomedicine*, respectivamente para os anos de 2008 e 2010, sob coordenação editorial de Wagner:

All pharmacological and clinical investigations of herbal extracts will not be accepted if the extracts are not chemically standardized (fingerprinted) and discussed with respect to the suggested or identified active principles which are or might be responsible for the pharmacological activity. Screening manuscripts are not accepted for *Phytomedicine* (*Phytomedicine*, 2008:1).

No ano de 2010, os editores explicitam ainda mais as abordagens metodológicas alicerçadas no paradigma químico, mas ao especificar os pontos a serem seguidos no desenho metodológico das pesquisas sobre plantas medicinais, passam a encarar como

crucial o conceito de sinergismo e as metodologias decorrentes (negritos meus).

The following requirements are the most vital prerequisites to facilitate to review process and to increase the likelihood of the acceptance of a manuscript:

All plant extracts must be standardised by HPLC-fingerprinting and key constituents identified before they are applied in pharmacological or clinical studies. Otherwise, none of the results presented can be considered reproducible and they therefore cannot be published in Phytomedicine. Standardised extracts and isolated compounds thereof must show new and extraordinary pharmacological activities when compared to reference drugs, so that they are promising enough to be further investigated and are also of interest for the pharmaceutical industry for the development of new drugs.

Since polyphenols (e.g., flavonoids, procyanidins or terpenoids) frequently exhibit multivalent pharmacological activities, investigations must be undertaken to determine whether these compounds exhibit synergistic effects in combination with compounds of the same extract or whether they can be regarded as the dominant constituents determining the efficacy of the herbal drug.

Researchers should be aware of the fact that *in vitro* studies are intended primarily for the elucidation of mechanisms of actions on a molecular level. These findings may not necessarily be reproducible *in vivo*. Thus, we emphasize on discussing available published *in vivo* data in this type of submitted manuscripts in order to increase the potential relevance of the results. We further encourage *in vivo* studies (Phytomedicine, 2010:1).

Se o paradigma do princípio ativo perde força neste editorial, a idéia de padronização não é ultrapassada. Pelo contrário, continuaria sendo fundamental para a P&D de medicamentos a partir de plantas medicinais por estabelecer o diálogo com a indústria farmacêutica. Neste contexto, Magalhães assimilou as críticas à sua primeira iniciativa na Amazônia e passou a se socializar nas questões relativas ao campo da malariologia. Além disso, para ser possível diminuir a resistência à ideia da utilização do chá como antimalárico, Magalhães buscou reforçar o círculo de credibilidade em torno de seu projeto. Ele tinha um trunfo que atendia à expectativa da P&D de medicamentos: nos seus projetos de uso do chá, a planta utilizada era proveniente de melhoramento e padronizada, e contava com ensaios de farmacologia.

Essa planta, que demorou uns 15 anos de seleção, era o nosso trunfo. Com essa planta melhorada o chá apresenta efeito terapêutico. A planta que os chineses usavam também apresentava efeito terapêutico? Talvez, mas não de forma reprodutiva (Magalhães, 2011).

Após contato com o médico farmacologista da Unesp, Antonio José Lapa, antigo parceiro científico em projetos da CEME, foi executado por Lapa um projeto com financiamento da FAPESP de avaliação da toxicidade pré-clínica, e da segurança farmacológica do extrato da *Artemisia annua* produzida no CPQBA (FAPESP, 2005). Em 2007, Lapa disponibilizou os resultados (não publicados), que Magalhães incluiu em seu novo projeto. Para contornar a questão da padronização, a planta seca de *A. annua* era doseada em teores de artemisinina¹⁹⁰, e, em nova parceria com Far-Manguinhos, foi desenvolvida embalagem de forma a minimizar a perda dos constituintes ativos da planta em condições ambientais amazônicas – clima quente e úmido. As novas embalagens continham a quantidade precisa da posologia recomendada (1,25 g de folhas de *A. annua*, com teor de 0,8-1,0% de artemisinina) e instruções sobre como preparar e administrar o chá (Figura 21). Além disso, buscou-se consultoria junto a médicos experientes em ensaios clínicos, que ajudaram a elaborar protocolo de pesquisa clínica e o termo de consentimento livre e esclarecido, segundo as exigências da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil (Magalhães, 2011).

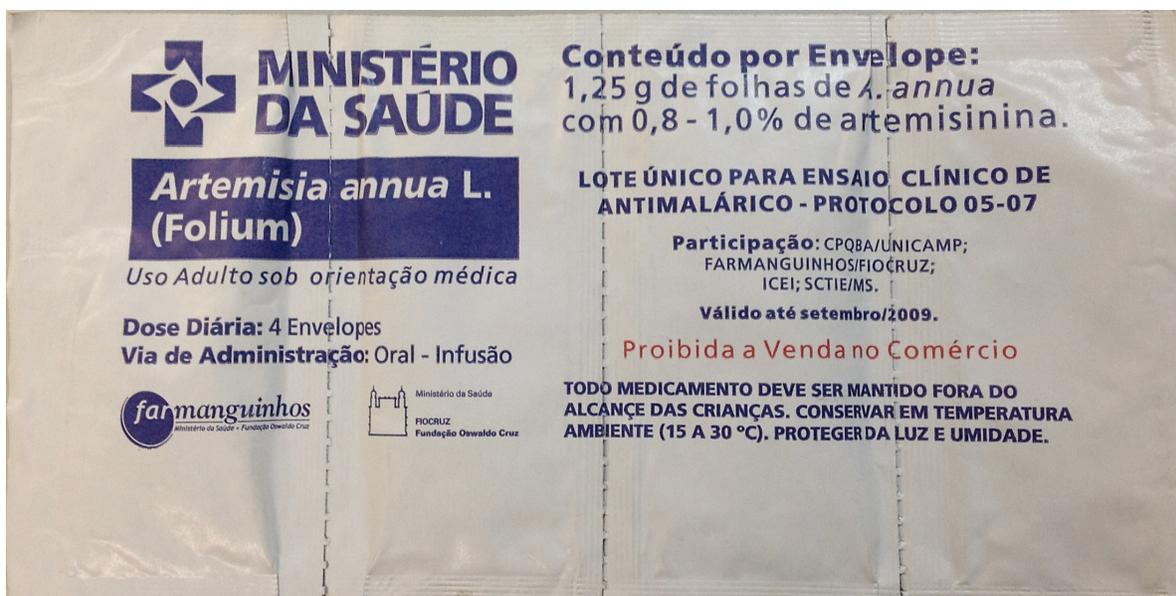


Figura 21: Sachê contendo folhas secas de *A. annua* para ser preparada como chá, que seriam utilizada em ensaios clínicos na Amazonia, em parceria entre CPQBA/Unicamp, Far-Manguinhos/Fiocruz e ICEI.

¹⁹⁰ Tradicionalmente as drogas vegetais secas embaladas para serem preparadas como chá não são submetidas a testes quantitativos de controle de qualidade para se avaliar os teores de princípio ativo.

Em 2007, a rede de colaboradores formada por Magalhães já incluía diversos atores, nacionais e internacionais, ligados a distintos campos de conhecimento e capacidades, de forma a viabilizar o novo projeto, que foi submetido ao CNPq. As parcerias para a produção dos sachês do chá envolviam o ICEI, CPQBA/UNICAMP, Far-Manguinhos, a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) e ANVISA/MS (ICEI, 2012). Do ponto de vista agrônomo, o projeto contava com a participação da Embrapa, Instituto Nacional de Pesquisas Amazônicas – INPA, Fundação de Medicina Tropical e a Universidade Federal do Amazonas – UFAM. E do ponto de vista clínico, o médico José Maria Chagas, do Instituto Evandro Chagas, Isabela Ribeiro (DNDi) e Benjamin Gilbert. Este projeto foi recusado pelo CNPq, com a justificativa de não atender ao edital ao qual foi submetido. Os sachês produzidos foram destinados a outras pesquisas que ocorreram na África, juntamente com o ICEI¹⁹¹.

Os estudos clínicos do chá efetuados por Mueller et al. (2000) resultaram em recrudescência, o que iria alimentar os argumentos dos opositores a esta terapêutica, por receio do surgimento da resistência. O eixo axiomático desta controvérsia passa pelo respaldo científico dos efeitos sinérgicos da artemisinina com os flavonóides contidos no chá da planta, que aumentam a solubilidade em água e potencializam a atividade antimalárica da planta. No entanto, seriam necessários meios de convencimento que levassem a uma “conversão” dos pesquisadores do paradigma antigo para o novo, e a superação do medo da resistência. Segundo Magalhães (2012), a ocorrência de recrudescência acontece também para a artemisinina pura e foi buscando melhorar sua eficácia, que se desenvolveu o medicamento artemisinina combinado - ACT. Este parecia ser também o caminho adequado para solucionar a recrudescência promovida pelo chá, ou seja, buscar moléculas ou complexos que em combinação com o extrato aquoso promovessem o controle total da parasitemia¹⁹².

A questão da credibilidade é um tema relevante para aqueles envolvidos na pesquisa

¹⁹¹ Durante as entrevistas realizadas com o pesquisador Pedro Melillo de Magalhães não foi possível aprofundar aspectos sobre a pesquisa efetuada na África.

¹⁹² Inicialmente imaginava-se que o chá administrado como antimárico já continha naturalmente a combinação de substâncias, o que poderia evitar o desenvolvimento da resistência. No entanto, observou-se nos resultados preliminares do ensaio clínico, a recrudescência também no uso do chá da planta (Magalhães, comunicação pessoal).

do uso do chá, uma vez que é preciso utilizar todas as ferramentas necessárias para tornar crível o uso do chá como antimalárico do ponto de vista científico, e vencer resistências à aceitação do novo paradigma. Como este e outros grupos de autores de trabalhos relativos à validação do chá estão conectados à rede da RITAM, e como a proposição do uso do chá é cercada de muita controvérsia, tornou-se estratégico reforçar a credibilidade desse empreendimento através da agregação de profissionais ligados às instituições de pesquisa de renome e idôneas. Além disso, a publicação de trabalhos em periódicos de boa reputação e repercussão no meio científico, especialmente aqueles mais tradicionais, ligados à pesquisa em malária, trariam maiores chances de serem apreciados pela comunidade de pesquisadores.

Segundo o modelo fleck-kuhniano de se pensar a forma pela qual paradigmas são superados por outros, verifica-se que a proposição do chá antimalárico fomenta debates de ordem científica e ideológica, iluminando ao menos duas linhas de pensamento, alicerçadas em bases filosóficas, programas, metodologias e campos de saber distintos – a dos fitoquímicos fiéis ao paradigma do princípio ativo, e a dos agrônomos, médicos e biólogos e fitoquímicos - ligados ao desenvolvimento de fitoterápicos -, que endossam o paradigma do sinergismo. A química daria credibilidade a este programa, mas não seria tão determinante quanto a farmacologia e a clínica para validar tais medicamentos.

Em 2008, Magalhães foi professor visitante na Université Catholique de Louvain, Bélgica, onde desenvolveu o pós-doutorado em pesquisas relacionadas ao chá de *A. annua*, junto ao farmacólogo Yves-Jacques Schneider. Este pesquisador desenvolveu um modelo de parede intestinal para estudar a farmacologia e o transporte de antiinflamatórios (Melillo de Magalhães et al., 2012; Brasil, 2007). A ideia era verificar a ação antiinflamatória do chá de *A. annua*, e analisar a absorção através da barreira intestinal. Ao mesmo tempo, o estudo foi apoiado pelo grupo que testava os flavonóides presentes no extrato dessa planta, em Milão, Itália (Bilia et al., 2006).

É interessante observar que durante a trajetória de Magalhães, o pesquisador foi modulando seu pensamento científico, partindo da formação em agronomia, passando a se socializar em outros campos de saber, assumindo uma formação interdisciplinar, permeando paradigmas de outras disciplinas.

Na verdade não precisaria ter esta briga, eu não tenho esta briga comigo. Eu acho que tem espaço para a molécula pura, se eu tiver em Manaus eu vou querer comprar um Coartem; bom, na verdade eu não vou comprar porque eu levo o chá comigo, mas eu tomaria sem problema nenhum, é um “super” medicamento. Mas para as áreas remotas, o chá, desde que eficaz, seria muito mais interessante e estratégico. Também não tenho nada contra em se ganhar dinheiro com molécula pura. No entanto, a indústria não aceita a ideia do chá: eles acham que esta forma [chá] pode inutilizar o remédio devido ao desenvolvimento de resistência pelo plasmódio e, por consequência ou concorrência, destruir comercialmente o produto (Magalhães, 2011).

O desafio de Magalhães ao ampliar suas fronteiras de conhecimento, em direção à farmacologia, acabou rendendo frutos importantes em seu programa do chá: os resultados foram elucidativos e promissores quanto à farmacologia do chá, rendendo publicações em periódicos internacionais de renome, como o *Food Chemistry*, por exemplo, criando um novo ciclo de credibilidade junto à comunidade brasileira ligada à malariologia (Melillo de Magalhães et al., 2012). Magalhães conseguiu comprovar, via este novo modelo farmacológico, que ao ser absorvido pelo organismo humano, o chá atravessa a barreira da parede intestinal, e tanto as frações de flavonóides quanto a artemisinina se encontravam na corrente sanguínea, mostrando estarem biodisponíveis (Bilia et al., 2006). Além disso, também foi verificado que o chá possui uma ação sinérgica, na qual vários de seus componentes atuam em diferentes fases do ciclo do parasito no organismo humano (Melillo de Magalhães et al., 2012).

Neste momento, o debate sobre o mecanismo de ação antimalárica da artemisinina também está aberto a debates entre malariologistas no âmbito internacional, levando-se em consideração que substâncias sintéticas que possuem estrutura semelhante à artemisinina não apresentavam a mesma ação. Além disso, a nova farmacologia ilumina a discussão a respeito de um único alvo biológico ou vários, que poderia explicar as ações da substância natural (Krishna et al., 2008).

Diante disto, Magalhães reorganizou um grupo de pesquisa, envolvendo parte da equipe do projeto anterior, e apresentou um novo projeto que visava ensaios clínicos na Amazônia, o qual foi finalmente aprovado em 2010, no edital CNPq-MS/PRONEX rede malária e FAPESP (Fapesp, 2010). Segundo Magalhães, nessa pesquisa, a primeira apoiada exclusivamente por órgãos governamentais, o efeito terapêutico do infuso de *A. annua* pôde ser bem caracterizado e, embora com poucos pacientes recrutados devido à baixa

ocorrência de malária falciparum no Brasil, foi suficiente para observar que a parasitemia é controlada, mas que volta a aparecer (recrudescência) na maioria dos casos (Magalhães, 2012). Ele afirma que este resultado, que coincide com a eficácia da artemisinina ou mesmo do artesunato quando utilizados isoladamente, justifica o desdobramento da pesquisa para novas formulações de liberação lenta e composições com outras moléculas antimaláricas de distinto modo de ação. Recentemente o grupo de pesquisadores do CPQBA-UNICAMP, que trabalha com Magalhães, aprovou novo projeto CNPq em parceria com a Universidade de Calabar (Nigéria) para estudos nesta linha (Magalhães, 2012).

Outro processo legitimizador do uso do chá, está na constatação do uso milenar desta planta pela medicina tradicional chinesa, registrado em diversas publicações ancestrais chinesas. Este fato passou a ser valorizado pela RITAM, como sendo a chave para a elucidação da questão da resistência, pois segundo argumentam alguns pesquisadores ligados a este grupo, se a preparação tradicional vem sendo utilizada por milhares de anos, sem relatos de resistência, os estudos clínicos, farmacológicos e fitoquímicos deveriam ser orientados a partir da preparação original da *Artemisia annua*. Tal análise, como será visto, agregaria um outro olhar a esta pesquisa, introduzido pelo campo de saber da antropologia, na figura da pesquisadora da RITAM, Elisabeth Hsu.

Em busca da preparação original : os registros de *QingHao* na China ancestral.

Clinical trials with *A. annua* tea on adults have been conducted, showing some efficacy in semi-immune adults, but with a relatively high level of recrudescence. It would be interesting to try other ways to improve the efficacy of the artemisinin tea. For example, is the traditional Chinese method using fresh plant juice or a different species any better? What about eating the whole plant as a vegetable, like spinach, or taking dried powdered plant or combining *A. annua* with other plants (Nandakumar et al., 2006:347).

Segundo a historiografia publicada pelos pesquisadores que atuam na P&D da *Artemisia annua* e artemisinina, a história do desenvolvimento de medicamentos antimaláricos a partir da planta chinesa *Qinghao* faz referência à indicação do uso da planta para tratamento da febre e malária em alguns livros pertencentes à medicina ancestral chinesa. Esta planta seria citada em obras como em *Wu Shi Er Bing Fang Lun* (168 a.C.)

(Tratamento para 52 Doenças)¹⁹³; *Shen Nong Ben Cao Jing* (200 D.C.)¹⁹⁴; no texto clássico *Shang Han Lun* (On Cold Damage) de Zhang Ji (150-219 D.C.) (Mitchell et al., 1999)¹⁹⁵; e posteriormente em *Ben Cao Gang Mu* (Compêndio de Matéria Médica) compilado em 1596 durante a dinastia Ming pelo médico Li Shi-Zen e no livro *Wen Bing Tiao Bian* (Livro das Febres) em 1798 (Willcox et al., 2004; Haynes & Vonwiller, 1997; Tu, 2011; Hsu et al., 2010; Lihm, 2008).

Pesquisadores ligados à RITAM, interessados na questão da validação de preparações tradicionais para tratamento da malária, tinham como proposta utilizar a mesma lógica aplicada nas pesquisas efetuadas com outras preparações antimaláricas na África, isto é, construir um desenho metodológico para validar o uso da preparação tradicional. Havia a percepção, de que seria crucial para a validação do ponto de vista científico da *A. annua*, a utilização dos textos ancestrais de referências originais chinesas. Apesar da vasta documentação em textos antigos chineses, um livro específico teria sido aquele que chamou a atenção de pesquisadores chineses do Projeto 523, segundo o relato da pesquisadora chinesa Youyou Tu. As informações mais relevantes de nas quais o seu grupo de pesquisa se baseou para preparar o extratos de *A. annua* (*Qing Hao*), que culminaram na descoberta da artemisinina, estão descritas no livro *Zhou hou bei ji fang* – O Livro das prescrições para emergências – de autoria de Ge Hong (284-363 d.C.) (Tu, 2011; Hsu et al., 2010; Lihm, 2008).

Desta forma, pesquisadores da RITAM buscaram refazer o percurso realizado pelos pesquisadores do projeto chinês 523, com a intenção de que tais informações poderiam levá-los ao processo de preparo original do chá. No entanto, esta proposta requeria outras especialidades, que se davam longe das práticas científicas de laboratórios. Outros campos de saber foram, então, requisitados para lidar com tais desafios. Havia a necessidade de tradução e interpretação precisa dos textos chineses antigos, da abordagem antropológica, botânica, além de profundo conhecimento na medicina ancestral chinesa. A pesquisadora Elisabeth Hsu, antropóloga da medicina, professora da Faculdade de Estudos Orientais da Universidade de Oxford, passou a fazer parte do grupo RITAM (Willcox et al., 2004),

¹⁹³ Neste texto indicado para hemorróidas.

¹⁹⁴ Neste texto indicado para problemas de pele e calor nas articulações.

¹⁹⁵ Neste texto consta que era utilizada para estados febris advindos de gripe, combinada com frutos de *Gardenia jasminoides* e raízes de *Rheum palmatum*.

incumbindo-se da tradução e da interpretação dos textos chineses que iriam orientar a execução dos testes fitoquímicos e farmacológicos para a validação do uso do chá de *Artemisia*.

Um dos desafios de Hsu, era o de interpretar os textos nos quais o termo *Qinghsao* era citado, para tratar sintomas que poderiam ser entendidos como os da malária. Para isto, a antropóloga deveria refletir sobre o contexto cultural no qual tal conhecimento foi produzido. Nota-se, por exemplo, que Ge Hong (ou Ko Hung como também é conhecido), é geralmente apresentado por parte de alguns pesquisadores, como a própria Hsu, como médico da antiguidade chinesa (Hsu, et al. 2010; Tu, 2011).

In China, Qing Hao was documented more than 1,600 years ago for the treatment of ‘intermittent fevers’ by the **famous physician** Ge Hong (284-363 d.C.) in the *Zhou hou bei ji fang* which may be translated as ‘Emergency prescriptions kept up one’s sleeve’. (Hsu et al., 2010, grifo meu).

Tal epíteto, sugere uma abordagem reduzida sobre o papel desempenhado por Ge Hong na história da China. Parece-me pertinente pontuar que segundo a historiografia da medicina ancestral chinesa, Ge Hong além de médico foi também um filósofo, religioso, acadêmico aristocrático oficial, e membro de um importante clã na sua região, sendo um dos expoentes da alquimia chinesa, conhecido pelos textos de conteúdo místico e religioso, tendo deixado várias obras escritas sobre estes assuntos (Chikashige, 1936; Needham, 1956; Sivin, 1969; Sivin, 1995; Campany, 2002).

Como parte integrante do conhecimento ancestral chinês, a alquimia tinha como objetivo principal o desenvolvimento do elixir da longevidade, e como meta final alcançar a imortalidade. A concepção taoísta das fases dinâmicas das substâncias (cinco fases), está na base dos trabalhos alquímicos. No entanto, alguns autores alertam que a crença e a aspiração à imortalidade transcende à filosofia taoísta, pertencendo à crença antiga difundida no povo chinês, entre várias classes sociais (Sivin, 1995; Nedham, 1956). Para Ge Hong, por exemplo, a morte não parecia ser um fenômeno natural, como poderia parecer ao senso comum ocidental. Ao contrário, seria o resultado de forças contrárias, miasmas, doenças e velhice que deveriam ser combatidas (Robinet, 1997)¹⁹⁶. No entanto, a

¹⁹⁶ O conceito de imortalidade na cosmologia chinesa é extremamente mais complexo do que este que estou explorando neste texto. Para tal, conferir Sivin (1995); Nedham (1956); Robinet (1997); Chikashige (1936).

ideia de longevidade está fortemente vinculada à ideia de fisicalidade e integridade do corpo humano através da saúde física, mental e espiritual. Estes três aspectos são indissociáveis na cosmovisão taoísta. E é imerso neste contexto cultural que os textos a respeito das drogas e preparações das prescrições para a preservação da saúde – que também incluíam práticas físicas, circulação de respiração e meditação - foram escritos (Robinet, 1997). Pode-se ainda entender que, se a ideia taoísta do mundo natural e espiritual estava presente na medicina, isto é, nos conceitos a respeito do corpo humano, de saúde e da doença, também deveria se fazer presente na preparação das drogas que “transformam” o estado patológico do paciente.

O processo de legitimação e profissionalização da MTC sob o olhar do público cientificamente esclarecido teve como um dos seus objetivos retirar do âmbito dessa prática os elementos ligados à superstição (Lo, & Cullen, 2005). Sivin observa que durante o período maoísta, estudos a respeito da história da alquimia chinesa estavam proscritos, assim como assuntos ligados à superstição, religiosidade ou mesmo ritual, deixando um vácuo a este respeito nas análises da história da medicina por historiadores chineses (Sivin, 1995, VIII, p.6,7). Faz sentido a assunção de que o processo de purificação da informação original a respeito da *Artemisia* sp. foi feito neste ambiente político-ideológico, a priori, pelos pesquisadores envolvidos no Projeto 523, tornando científicas as informações relativas a este conhecimento, podendo, desta forma, compartilhá-las com pesquisadores do mundo ocidental.

Longe de ter uma visão poliana e romântica a respeito da qualidade original da informação ancestral utilizada pelos pesquisadores do Projeto 523, a qual tem sido corroborada por historiadores da medicina e mídia especializada, faz-se necessário ampliar os horizontes desta matéria para uma análise mais refinada. Ambiguidades e tensões históricas do processo de formação da MTC, e da própria ciência moderna chinesa são fundamentais para explicar o mito construído em torno do descobrimento da molécula artemisinina, construído pelos pesquisadores chineses, e corroborado pela mídia científica ocidental: foi a partir da informação tradicional chinesa reinterpretada pela ciência, que se chegou a este medicamento.

Em geral, o diagnóstico na MTC é individual, em que a doença é entendida como síndrome, pois parte de uma visão holística do paciente e pressupõe causalidades e termos

específicos da doutrina chinesa (Scheid, 2002). A prescrição é também individualizada, utilizando-se fórmulas fitoterápicas baseadas em composições ancestrais, mas com ajustes individuais em dose ou componentes para cada paciente (Scheid, 2002). Geralmente tais fórmulas apresentam muitos componentes, incluindo plantas, minerais ou animais. As drogas vegetais são organizadas e indicadas segundo suas propriedades “naturais” como frias e amornantes e consideradas segundo efeitos terapêuticos em determinadas partes do corpo pelo tropismo que segue “canais” energéticos no corpo. *Qinghaso*, por exemplo é categorizada como uma planta fria, que deve ser usada em patologias de características quentes, amenizando o quadro. Neste caso, a informação é ainda mais específica, pois *Qinghaso* é indicada para patologias em que a manifestação de calor se dá por entrada de agente externo, o que é interpretado na MTC como uma infecção bacteriana ou de outra natureza (Yu & Zhong, 2002) e teria sido interpretado pelos pesquisadores chineses do Projeto 523 como sendo um quadro de malária.

Outro foco de debates em torno do mito do descobrimento da artemisinina gira em torno da espécie correta da planta a ser utilizada. *Qinghaso* ou *Qing Hao* é um nome de uso tradicional comum a diferentes espécies botânicas do gênero *Artemisia*. Esta não é uma questão recente, pois já nos textos antigos da medicina chinesa, como do próprio Ge Hong, a identificação correta da planta medicinal a ser utilizada nas preparações alquímicas requeria muito cuidado:

“There are many medicinal herbs which have the same name as ordinary grasses, and only the expert can judge whether a herb is genuine or not. We must all be particularly carefull in this respect” (Ge Hong appud Chikasshige, 1936, p. 30).

A tradução e a interpretação dos textos antigos foram normatizados e oficializados na forma da Farmacopéia Chinesa, em que consta como nome científico correspondente de *Qinghaso* a espécie *Artemisia annua*. Mesmo assim, as espécies *A. apiacea*, e *A. scoparia*, por exemplo, também são conhecidas pelo mesmo nome popular chinês *Qinghaso* e por isso foram investigadas pelos pesquisadores do grupo de Youyou Tu (Dharmananda, 2002). É interessante observar que, segundo dados do relatório do departamento de Saúde Pública norte-americano no ano de 1972, entre as décadas de 1950 e 1970 a China teria como o terceiro maior problema de saúde pública do país as doenças infecciosas e parasitárias com

prevalência para tuberculose, doença de Hansen, esquistossomose, malária, filariose e ancilostomose (Huang In Quinn, 1972). Pode-se pensar que este fato poderia ter influenciado a investigação de algumas espécies do gênero *Artemisia*, por serem conhecidas pela ação antiparasitária.

A forma de preparo do chá e as doses são também fundamentais para o sucesso da ação da droga, e por isso mesmo, num contexto de medicina tradicional, é necessário que se entenda o contexto cultural no qual tal terapêutica foi estabelecida. O que se verifica nas publicações da ANAMED (2011) ou de Mueller (2000), que também buscavam a validação científica do chá, é que tanto a preparação do chá quanto as doses administradas aos pacientes não seguiram a preparação segundo Ge Hong¹⁹⁷, mas as informações da Farmacopéia Chinesa. Comparando as preparações das publicações relativas à pesquisa da *Artemisia annua*, pode-se observar que há uma grande variação nos métodos e doses.

A primeira publicação de Elisabeth Hsu, a respeito da preparação tradicional no uso da *Artemisia annua* como animalárico, foi no capítulo 3 do livro “Traditional Medicinal Plants and Malaria”, publicado em 2004, e editado pela RITAM (Willcox et al., 2004). O capítulo mencionado é de autoria de 12 autores, inclusive Elisabeth Hsu, Bertrand Graz, Pedro Melillo de Magalhães (CPQBA), Hans-Martin Hirt (ANAMED) e Merlin Willcox (RITAM). Nesse texto foram citados livros da medicina ancestral chinesa, entre estes o *Zhou hou bei ji fang* – O Livro das prescrições para emergências - de Ge Hong, sem no entanto, identificar o autor, mas citando a tradução de Youyou Tu sobre a preparação da *Artemisia annua* (maceração em água fria de uma mão cheia das partes aéreas da planta em um a dois litros de água) (Tu, 1999). Ao que parece, nesse momento os autores assumiram a orientação da pesquisadora chinesa Youyou Tu, assim como outras modalidades de preparo da planta, citando outros autores, como fonte de informação secundária.

Numa outra publicação, a respeito da validação do uso de chá de *Artemisia annua*, no periódico “Molecules”, constava como autores a antropóloga Hsu, os farmacêuticos Peter A. Linley e Colin W. Wright, ambos professores da Escola de Farmácia de Bradford, Inglaterra, sendo este último editor do livro publicado em 2002, intitulado “Artemisia”. Constam do corpo de autores ainda dois representantes da Swiss Tropical and Public Health

¹⁹⁷ Na tradução sugerida por Hsu, consta: “*Qing Hao*, one bunch, take two sheng (2 × 0.2 L) of water for soaking it, wring it out, take the juice, ingest it in its entirety. Other methods in later references involve soaking the plant in urine rather than water and pounding the fresh herb to produce a juice” (Hsu et al., 2010).

Institute (Swiss TPH)¹⁹⁸: Sergio Wittlin, bioquímico especialista em malária e coordenador do Grupo de Descoberta de Drogas para Malária; e Reto Brun, biólogo da Universidade de Basel, coordenador da unidade de quimioterapia em parasitas da Swiss TPH e secretário da diretoria do DNDi¹⁹⁹ (Wright et al., 2010).

O periódico *Molecules* mantinha em seu escopo editorial o interesse de publicar artigos na linha de pesquisa de produtos naturais e química de medicamentos (*Molecules*, 2011). Ao que parece, há aqui também uma estratégia de aumentar a credibilidade da pesquisa de validação do chá de *Artemisia*, pois tal periódico é de reconhecido valor científico internacional.

A questão da credibilidade científica (Latour e Woolgar, 1997; Knorr-Cetina, 1982) é um tema relevante para os pesquisadores envolvidos na pesquisa do uso do chá, uma vez que é preciso utilizar todas as ferramentas necessárias para tornar seu uso crível do ponto de vista científico e vencer resistências à proposta do uso de plantas medicinais. Tanto para Magalhães quanto para o RITAM, era fundamental investir em estratégias de fomento da credibilidade científica, como agregar à rede profissionais advindos de instituições de pesquisa idôneas e de grande reputação, e publicar em periódicos de repercussão²⁰⁰, que são melhor apreciados pela comunidade científica internacional.

As distinções na abordagem em relação à *Artemisia annua* nas publicações posteriores de Hsu indicam que a autora passou a se envolver mais com a problemática da preparação da droga seguindo o texto original. No entanto, até o artigo publicado no periódico “*Molecules*”, em 2010, esta questão ainda não estava bem resolvida. Hsu utilizou duas fontes secundárias de comentadores de origem chinesa, provavelmente em função das dificuldades de tradução e interpretações dos textos chineses antigos.

No entanto, no livro organizado por Hsu também publicado em 2010, a autora volta a esta questão no capítulo referente à *Artemisia* “*Qing Hao (Herba Artemisia annua) in the Chinese Materia Medica*”, que conta com a co-autoria do especialista em estudos chineses

¹⁹⁸ O grupo Swiss TPH é uma organização pública da região de Basel na Suíça, que recebe verbas municipais, federais e de doações de outras instituições como a ONG Medicines for Malária Venture - MMV (Swiss TPH, 2011).

¹⁹⁹ Reto Brun tem trabalhado em parcerias na área de P&D de drogas em doenças tropicais negligenciadas, incluindo o TDR (OMS), DNDi e Medicines for Malária Ventures (MMV) (DNDi, 2011).

²⁰⁰ O periódico *Molecules* conta com um valor de impacto científico 2,411 contabilizado nos últimos 5 anos (*Molecules*, 2012).

Frédéric Obringer²⁰¹. A autora declara na apresentação do livro que vários especialistas em farmacoterapia chinesa também foram consultados, e que o ponto crucial da pesquisa estaria centrado na questão da tradução, tanto dos termos ligados à identidade correta da planta chamada *qing hao*, como das interpretações dos termos que indicam febre ou possivelmente malária (Hsu, 2010).

Para além do conteúdo apresentado no referido capítulo de Elisabeth Hsu, gostaria de chamar a atenção para outras abordagens feitas pela autora, que ganham contorno especial na introdução do livro, quando ela faz referência aos três objetivos do trabalho: o primeiro de carácter etnobotânico, tipificando o termo “herbal medicines” como algo pertencente ao campo da cultura, quando afirma que não se trata de “natural herbs” como indica o senso comum. A autora justifica a sua assunção a partir da afirmação que uma planta utilizada como medicamento por um determinado grupo cultural pode ser tratada mais como um artefato, que propriamente um *ente* biológico. O segundo objetivo, seria de cunho histórico, localizado no campo da história da ciência, com abordagem linguística, ao analisar os nomes pelos quais a planta *qing hao* e seus sinónimos são tratados nos diversos tratados históricos de medicina chinesa. O terceiro e último objetivo, surpreendentemente parte de um posicionamento pouco ortodoxo no ambiente acadêmico, a autora assume a sua vertente ativista (RITAM) e afirma:

“ ... the article aims to provide practical information for those researches who wish to see *qing hao* cultivated at a low cost in the poverty-stricken countries where malaria is endemic, and who seek a contemporary ethnobotanical application of this ancient drug” (Hsu, 2010:84).

Mais uma vez, o carácter militante dos pesquisadores pertencentes ao grupo RITAM é exposto com bastante franqueza, somando-se ao carácter académico de seus participantes que circulam em ambientes científicas de suas áreas específicas, conferindo a áurea de credibilidade académica ao projeto do grupo.

É também interessante observar que, como antropóloga, Hsu tem uma percepção bem distinta dos demais pesquisadores que estão envolvidos na controvérsia do chá da *Artemisia annua*. Ao tipificar a medicina baseada em plantas medicinais como pertencente

²⁰¹ Presidente da Association Française d'Études Chinoises de 1998 a 2001 e pesquisador do Centre d'Études sur la Chine moderne et contemporaine da L'École des Haute Etudes (EHESS).

ao âmbito mais da cultura que da natureza, Hsu revela uma linha de pensamento que percebe a planta medicinal, e conseqüentemente a natureza, como uma construção cultural. Desta forma, ela se distancia do grupo de fitoquímicos que percebe as plantas como um *pool* de substâncias químicas, pautados no paradigma do princípio ativo - monodroga -, do mesmo modo que também se afasta do grupo dos agrônomos, biólogos e farmacólogos, que defendem o uso do chá, e tendem por sua vez, a ter uma visão mais holística da natureza.

Considerações Finais

A história recente dos antimaláricos obtidos a partir da *A. annua* permite-nos olhar o complexo processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos à luz de temas como a história da química medicinal, da saúde pública e da medicina tropical, com destaque para a malariologia. Tomei como fio condutor a resignificação da natureza pelos grupos envolvidos na história da artemisinina e seus derivados semi-sintéticos e do chá de *A. annua*, e mostrei como essa ideia esteve presente na instauração ou reiteração de paradigmas científicos conflitantes, que nortearam e norteiam esses empreendimentos, ainda em curso.

Os anos 1970 e 1980 foram marcados por mudanças profundas, e entre elas figuram o anúncio da descoberta da artemisinina, uma revolução nos conceitos de saúde pública (declaração de Alma Ata) e a possibilidade de diálogo entre China e o Ocidente. Tais mudanças transcorrem numa moldura maior que inclui guerra fria, colapso do otimismo sanitário, contracultura e alarmante aumento no número de casos de malária na África e em outras regiões, relacionado à crescente resistência do parasito aos antimaláricos e ao enfraquecimento dos programas de saúde locais. Tais fatores desempenharam papel fundamental na modelagem do olhar diferenciado sobre a natureza, por alguns grupos de P&D de medicamentos, atribuindo-se às plantas medicinais e aos conhecimentos tradicionais novo *status*.

No Brasil, tal mudança esteve associada a uma demanda local de autonomia em relação a matérias-primas e produção de medicamentos nacionais, como revela a iniciativa do governo federal de implantar o programa da CEME na década de 1970. No tocante aos antimaláricos, duas instituições mostraram-se mais sensíveis a estes fatores: o Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas - CPQBA, em Campinas e Far-Manguinhos, no Rio de Janeiro. Buscaram elas promover parcerias com instituições de pesquisas da China, Europa e América do Norte, tendo como alvos projetos conjuntos para desenvolver medicamentos à base de *Artemisia annua*, tanto na forma de seus derivados semi-sintéticos quanto na forma do fitoterápico.

Observei convergência na atuação das duas instituições brasileiras, em movimentos simultâneos ou paralelos, como nas missões à China e na cooperação com grupos de pesquisa daquele país, ou nas parcerias que CPQBA e Far-Manguinhos estabeleceram entre as próprias instituições, de maneira a complementar seus projetos de pesquisa próprios:

enquanto a primeira desenvolvia matéria-prima (ácido artesúnicos e artemisinina), a segunda partiria destes produtos para produzir o fármaco semi-sintético (artesanato). Por outro lado, estas instituições passam a se distinguir no tocante à viabilização do medicamento baseado em artemisinina, quando Far-Manguinhos, associada à ONG Médicos Sem Fronteiras e a OMS, desenvolveu e passou a produzir este fármaco.

Há um destaque para o papel das organizações humanitárias nas mudanças de rumos da saúde pública em relação à malária, tal como no Brasil. Após a adoção da terapia combinada com derivados de artemisinina, como o Coartem e o ASMQ, os números de casos de malária por *P. falciparum* têm diminuído substancialmente.

Numa perspectiva mais abrangente, como visto nos capítulos 2 e 3, a dicotomia Ocidente-Oriente nos reporta a diferentes cosmovisões, portanto, diferentes formas de apreensão do mundo natural, com implicações nas práticas científicas. O Ocidente, desde o século XIX, toma como paradigma hegemônico o princípio ativo isolado e sua mimetização na forma de análogos sintéticos, afastando-se das formas naturais de substâncias medicamentosas. No Oriente, e, no presente trabalho, particularmente na China, a natureza é investida do papel de parceira. Voltando-se para as plantas utilizadas em sua tradição cultural, os chineses buscaram novas fontes de medicamentos para a malária. Mais do que um retorno à natureza, houve conciliação com o passado, sem no entanto, romper com as premissas da ciência moderna (isolamento e síntese). No entanto, tanto nos processos transcorridos no Ocidente (Estados Unidos, Europa e Brasil) quanto no Oriente (China), observa-se distintamente que não há movimentos homogêneos: trazem divergências ontológicas, mas elas coexistem sob roupagens que geram a ilusão de composições de pensamentos homogêneos.

Creio poder afirmar que o artesanato-mefloquina (ASMQ) é a materialização da sentença *East meets West*, quando o desenvolvimento tecnológico brasileiro une dois *entes* formulados conjuntamente: uma molécula que é a expressão do saber oriental chinês – artesanato – e outra, que resulta da ciência ocidental (norte-americana), a mefloquina.

Procurei mostrar que a química medicinal ocidental no século XX é tributária tanto dos preceitos da ciência moderna, como da *Naturphilosophie*, e, mais tarde, do movimento neo-romântico da contracultura, que alterou a percepção do mundo natural, levantou questões que causaram impacto no mundo político, social e científico, como a ecologia e o

holismo. A formação da base do pensamento científico-filosófico dos pesquisadores envolvidos na pesquisa da *Artemisia annua* e seus derivados é permeada por crenças pessoais e visões de mundo em diálogo com a sociedade as quais pertencem. O modo como as coisas do mundo são percebidas influencia a abordagem do cientista (indivíduo) ou grupo científico (coletivo) com seu objeto, a natureza, impregnando seu olhar e cognição.

O desenvolvimento da resistência do parasito aos medicamentos antimaláricos atuou como mola propulsora da P&D de antimaláricos alternativos àqueles de base quinolílica. Relatos a este respeito vêm sendo veiculados desde a publicação de Arthur Neiva, em 1910, sobre a molécula natural de quinino, e a partir de 1950, publicações de outros autores sobre moléculas sintéticas como o proguanil, depois a mepacrina e em 1960 a cloroquina, culminando com as medicações combinadas em uso hoje. O tema da resistência, que parecia ter sido resolvido com o descobrimento da molécula artemisinina, retorna com os relatos recentes de ocorrência de resistência a medicamentos baseados em derivados semi-sintéticos dessa molécula. Para alguns malariologistas, o desenvolvimento da resistência é inevitável, um desafio permanente à P&D de medicamentos para malária.

A resistência do parasito tem sido o pivô de controvérsias entre malariologistas ligados à OMS e pesquisadores ligados a ONGs. Às questões relacionadas à natureza do parasito, isto é, a capacidade inerente de desenvolver resistência, juntaram-se outras, de ordem econômica, como o alto valor do medicamento e disputas de mercado entre laboratórios farmacêuticos. Assim como descreve a historiografia concernente a outros medicamentos, na história da P&D de antimaláricos a partir de *A. annua* observa-se a atribuição aos fármacos de dupla condição: são produtos da ciência química que atendem à medicina e ao comércio.

Procurei mostrar que os grupos alinhados à ideia do uso do chá de *Artemisia annua*, como antimalárico surgiram espontaneamente, com motivações humanitárias e concepções neo-românticas da natureza. Os pesquisadores envolvidos nesses projetos pertencem, em geral, a campos de saber diferentes daqueles historicamente conectados à química de medicamentos. São farmacologistas, clínicos, agrônomos e mesmo antropólogos, e em menor proporção, fitoquímicos. A trajetória de Pedro Melillo de Magalhães revela sua singular capacidade de operar simultaneamente com dois paradigmas opostos: o que rege as pesquisas sobre o chá e aquele associado à ideia de princípio ativo. Além disso, à sua

formação de agrônomo, Magalhães agregou outras, passando a socializar-se em outras áreas de conhecimento, como a fitoquímica e a farmacologia. Ele assumiu formação interdisciplinar e modulou seu pensamento científico com estilos de pensamento de outras disciplinas.

Alguns temas permanecem em vigor ao cabo da minha análise nos 50 anos de desenvolvimento de antimaláricos, como a resistência do parasito aos medicamentos; a dependência de matéria-prima, e a dicotomia “natural” e “artificial”, no caso dos medicamentos representada pelas moléculas naturais e sintéticas. Observa-se nessa longo período um campo de tensões e controvérsias não superadas envolvendo categorias dicotômicas como: molécula natural *versus* molécula sintética; *magic bullet* (cloroquina, por exemplo) *versus* resistência do parasito; grupo quinolínico em contraposição a lactonas sesquiterpênicas; *screening* químico em oposição a conhecimento tradicional; princípio ativo contra alvos múltiplos e sinergismo.

Fonte original de medicamentos na história da humanidade, a natureza tem seu papel enfraquecido, com o advento da síntese de substâncias medicinais. A tentativa da química medicinal em superar a natureza, construindo novos artefatos, como as moléculas sintéticas e semi-sintéticas, é colocada em xeque, neste caso dos antimaláricos. O medicamento natural se contrapõe a interesses históricos inerentes ao campo da química medicinal: o reconhecimento tanto intelectual como econômico por parte do sistema de patentes. Além disso, apesar de serem utilizados novos paradigmas da medicina pós-genômica como suporte de sua validade científica, há muitos desafios em termos de desenvolvimento metodológicos em sua pesquisa, ainda não superados.

Acompanhei a história da P&D de medicamentos a partir da planta *Artemisia annua* no período de 1960 a 2010, mas ela segue transcorrendo. Espero que o leitor tenha encontrado nesta tese de doutorado os elementos necessários para entender a dinâmica desta complexa questão médica, científica e sanitária, e para posicionar-se frente aos importantes desafios que ela nos coloca.

Referências Bibliográficas

ALFORD, C. Fred. *Science and the revenge of nature – Marcuse & Habermas*. EUA: University Press of Florida, 1985.

ALLINGER, Norman.L. et al. *Química Orgânica*, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1978.

ASSIS, Eveline Silva. A Unesco e a Educação Ambiental. *Em Aberto*, Brasília, v. 10, n. 49, jan./mar. 1991. Disponível em: <http://www.emaberto.inep.gov.br/index.php/emaberto/article/viewFile/761/682>. Acesso em: 10 jun. 2012.

ATAS, Lucília. Atenção à pobreza. *FAPESP Revista Online*, n. 91, set. 2003. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/extras/imprimir.php?id=2260&bid=1> Acesso em: 14 mar. 2011.

HAMILTON, W.; AZEVEDO, N. Um estranho no ninho: memórias de um ex-presidente da Fiocruz. *História, Ciências e Saúde - Manguinhos*, v. 8, n. 1, p. 237-264, mar./jun. 2001.

BAKHTIN, Mikhaïl. K Metodologii Gumanitarnykh Nauk (A Propos de la Méthodologie des Sciences Humaines), in *Kontekst* (1975). In : TODOROV, Tzvetan. *Mikhaïl Bakhtine - Le principe dialogique suivi de Ecrits du Cercle de Bakhtine*. Paris: Editions du Seuil, 1981.

_____. *Problemas da poética de Dostoievski*. Rio de Janeiro: Ed. Forense, 1981.

_____. Forms of Time and of the Chronotope in the Novel. In: HOLQUIST, Michael (Ed.). *The Dialogic Imagination. Four Essays*. EUA: University of Texas Press, 1998.

_____. *A Cultura Popular na Idade Média e no Renascimento: o contexto de François Rabelais*. 6. ed. HUCITEC, 2008.

BARATA, Rita. Malária no Brasil: panorama epidemiológico na última década. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 11, p. 128–136, 1995.

BARBOSA, Juarez Silva. Contra-cultura, mídias e tropicalismo. *Fatos & Versões*, Urbelândia, v.3, n.6. p. 1-18, 1983.

BAYER. I.G. Farbenindustrie AG (1925–1945) - History. Disponível em: <http://www.bayer.com/en/1925-1945.aspx> . Acesso em: 20/11/2012.

BENCHIMOL, Jaime Larry. A instituição da microbiologia e a história da saúde pública no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 5, p. 265-292, 2000.

BENCHIMOL, Jaime Larry; Sá, Magali Romero. Adolpho Lutz and controversies over the transmission of leprosy by mosquitoes. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, vol. 10, suppl. 1, p. 49-93. 2003.

BENCHIMOL, Jaime Larry; SILVA, André Felipe C. Malaria and quinine resistance: the history and circulation of a medical and scientific issue. *Medical History*. No prelo. 2013.

_____. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 719-762, jul./set. 2008.

BENJAMIN, Walter. *Ensaio Reunidos: Escritos sobre Goethe*. São Paulo: Editora 34, 2009.

BENSAUDE-VINCENT, Bernadette & STENGERS, Isabelle. *História da Química*. Lisboa: Instituto Piaget, 1996.

BOLTANSKI, Luc. *Distant Suffering: Morality, Media and Politics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

_____. *La souffrance à distance. Morale humanitaire, médias et politique*, Paris: Métailié, 1993.

BOURDIER, F. Geoffroy Saint-Hilaire versus Cuvier: The Campaign for Paleontological Evolution, 1825-1838. In: SCHNEER, C. J. (Ed.). *Toward a History of Geology*. Cambridge, Massachusetts, 1969.

BORNSTEIN, Erica; REDFIELD, Peter. *Genealogies of Suffering and the Gift of Care: A Working Paper on the Anthropology of Religion, Secularism, and Humanitarianism*. SSRC Working Papers, 2007. Disponível em http://graduateinstitute.ch/webdav/site/political_science/shared/political_science/3205/Bornstein%20&%20Redfield%20humanitarianism.pdf. Acesso em: 2 maio 2012.

BURNS, William. *East meets West: how China almost cured malaria*. Endeavour, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endeavour.2008.07.001>. Acesso em: 21 fev. 2010.

CAMARGO, Erney. P. Malária, maleita, paludismo. *Ciência e Cultura*, Campinas, v. 55, n. 1, p. 26-29, 2003 Disponível em: <http://www.ib.usp.br/inter/0410113/html/malaria.pdf>. Acesso em: 30 out. 2008.

CAMPANY, Robert Ford. *To live as long as heaven and earth: A Translation and Study of Ge Hong's Traditions of Divine Transcendents*. Los Angeles: University of California Press, 2002.

CAMPBELL, C. A orientalização do Ocidente: reflexões sobre uma nova teodicéia para um novo milênio. *Religião e Sociedade*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 5-22, 1997.

_____. *The romantic ethic and the spirit of modern consumerism*. Great Britain: Alcuin Academics, 2005.

CARVALHEIRO, José da Rocha. Epidemias em escala mundial e no Brasil. *Estudos Avançados*, São Paulo, v. 22, n. 64, 2008.

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.

CHIKASHIGE, Masumi. *Alchemy and other chemical achievements of the ancient Orient : the civilization of Japan and China in early times as seen from the chemical point of view*. Tokyo: Rokakuho Uchida, 1936.

COGGINS, Chris. *Tiger and the Pangolin: Nature, Culture, and Conservation in China*. Honolulu: University of Hawaii Press, 2002.

COLLINWOOD, R. G. *The idea of nature*. Oxford: At The Clarendon Press, 1945.

CORTES, Bianca Antunes; TEIXEIRA, Marcia de Oliveira. Carlos Morel – Ciência, Tecnologia e Saúde Pública. *Revista Rio de Janeiro*, n. 11, set./dez. 2003. Disponível em: http://www.forumrio.uerj.br/documentos/revista_11/11-Entrevista_Carlos-MOREL.pdf. Acesso em: 3 maio 2012.

COVELLO, Patrick. Making artemisinin. *Phytochemistry*, v. 69, n. 17, p. 2881-2885, dez. 2008.

CUETO, Marcos. *Cold War, Deadly Fevers: Malaria Eradication in Mexico, 1955–1975*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2007.

DANTES, Maria Amélia M. As Instituições Imperiais na Historiografia das Ciências no Brasil. In: HEIZER, Alda; VIDEIRA, A. A. P. *Ciência, Civilização e Império nos Trópicos*. Rio de Janeiro: Access Editora, 2001. p. 225-234.

DEENEY, Noel. The Romantic Science of JW Ritter. *The Maynooth Review*, v. 8, p. 43-59, 1983.

DENT, N. J. H. *Dicionário de Rousseau*. Rio de Janeiro: Zahar, 1996.

DOSSANTOS, Nadja. P. Theodoro Peckolt: a produção científica de um pioneiro da fitoquímica no Brasil. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 515-513, 2005.

DUARTE, L. F. et al. Família, reprodução, e ethos religioso: subjetivismo e naturalismo como valores estruturantes. In: DUARTE, L. F. D. et al. (Orgs). *Família e Religião*. Rio de Janeiro: Contra Capa, 2006. p. 15-50.

DUARTE, Luiz Fernando Dias. A pulsão romântica e as ciências humanas no Ocidente. *RBCS*, São Paulo, v. 19, n. 55, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcso/v19n55/a01v1955.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2012.

_____. La nature nationale: entre l'universalisme scientifique et la particularité symbolique des nations. *Civilisations*, v. 52, p. 21-44, 2005.

_____. *Da vida nervosa nas classes trabalhadoras urbanas*. Rio de Janeiro: Zahar, 1988.

ERENO, Dinorah. A terapia da artemísia. *FAPESP Revista Online*, ed. 118, 2005. Disponível em: <http://revistapesquisa2.fapesp.br/?art=2771&bd=1&pg=1&lg=>. Acesso em: 24 mar. 2011.

ESPINOLA, Aída. Impacto do acordo de cooperação do Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) com a National Academy of Sciences - (NAS). *Quím. Nova*, São Paulo, v. 30, n. 6, dez. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000600006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 30 maio 2010.

FERNANDES, Tania M. D. *Plantas Mediciniais: memória da ciência no Brasil*. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004.

FLECK, Ludwik. *The Genesis and Development of a Scientific Fact*. Chicago: University of Chicago Press, 1979.

FRANCO, José Luiz de Andrade; DRUMMOND, José Augusto. Cuidado da Natureza: a Fundação Brasileira para a Conservação da Natureza e a Experiência Conservacionista no Brasil: 1958-1992. *Textos de História*, v. 17, n. 1, 2009.

_____. Wilderness and The Brazilian Mind (I): Nation and Nature in Brazil From the 1920s to the 1940s. *Oxford Journals*, v. 13, n. 4, p. 724-750, 2009. Disponível em: <http://envhis.oxfordjournals.org/content/13/4/724.abstract>. Acesso em: 8 dez. 2011.

_____. Wilderness and the Brazilian Mind (II) the First Brazilian Conference on Nature Protection (Rio de Janeiro, 1934). *Oxford Journals*, v. 14, n. 1, p. 82-102, 2009. Disponível em: <http://envhis.oxfordjournals.org/content/14/1/82.abstract> 2009b. Acesso em: 8 dez. 2011.

GOETHE, Johann Wolfgang von. *Afinidades eletivas*. São Paulo: Nova Alexandria, 1992.

_____. *Doutrina das Cores*. São Paulo: Nova Alexandria, 1993.

_____. *A metamorfose das plantas*. São Paulo: Antroposófica, 1986.

GUIMARÃES ROSA, José. Sarapalha. In: *Sagarana*. 11. ed. Rio de Janeiro, J. Olympio, 1969.

GUSDORF, Georges. *Le Savoir Romantique de la Nature*. Paris: Payot, 1985.

HAZELL, Peter B. R. *Green Revolution: Curse or Blessing?* USA: IFPRI, 2002.
Disponível em: <http://www.ifpri.org/sites/default/files/pubs/pubs/ib/ib11.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2012.

HEELAS, Paul. *The New Age Movement - The Celebration of the Self and the Sacralization of Modernity*. Blackwell Publishing. 1996. 266 p.

HOCHMAN, Gilberto. A Ciência entre a Comunidade e o Mercado: Leituras de Kuhn, Bourdieu, Latour e Knorr-Cetina. In: Portocarrero, V. (Org.). *Filosofia, História e Sociologia das Ciências I: Abordagens Contemporâneas*, Rio de Janeiro: Fiocruz. 1994.

_____. Políticas nacionais e programas internacionais de saúde em perspectiva histórica e comparada. *RECHS*, v. 4, n. 1, p. 134-140, mar. 2010.

_____. 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-Mast, v. 1, p. 65-80, 2008.

_____. O Brasil não é só doença: o programa de saúde pública de Juscelino Kubitschek. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 16, p. 313-331, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010459702009000500015&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 mar. 2010.

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*, v. 9, p. 233-273, 2002.

HOLLAND, J. *Key Texts of Johann Wilhelm Ritter (1776-1810) on the Science and Art of Nature*. Boston: Brill, 2010.

HOLQUIST, Michael. *Dialogism. Bakhtin and his world*. Londres: Routledge, 1990.

HONIGSBAUM, Mark. *The Fever Trail. In search of the Cure for Malaria*. EUA: Farrar, Strauss and Giroux, 2002.

HUFBAUER, Karl. *The formation of the German Chemical Community (1720-1795)*. Los Angeles: University of California Press, 1982.

HUMPHREYS, Margaret. *Poverty, race and public health in the United States*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2001.

JOUANNA, Jacques. *Greek Medicine from Hippocrates to Galen: Selected Papers*. Koninklike Brill, Netherlands, 2012.

KESTLER, I. M. F. Johann Wolfgang von Goethe: arte e natureza, poesia e ciência. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 13, p. 39-54, out. 2006.

KISSINGER, Henry. *Sobre a China*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2011. 572 p.

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, 2008.

KLEIN, Ursula. *Experiments, Models, Paper Tools - Cultures of Organic Chemistry in the nineteenth century*. Stanford: Stanford University Press, 2003.

KNORR-CETINA, Karin D. Scientific Communities or Transepistemic Arenas of Research? A Critique of Quasi-Economic Models of Science. *Social Studies of Science* 12:101–130. 1982.

KOYRÉ, Alexandre. *Estudos de história do pensamento científico*. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 1991a.

_____. *Estudos de História do Pensamento Filosófico*. 2º Edição. Rio de Janeiro: Forense Universitária. (Coleção Campo Teórico), 1991b.

KPC. <http://www.kpc.com.cn/en/Article/ShowClass.asp?ClassID=1> Acesso em 07/11/2012.

KUHN, Thomas. *A Estrutura das Revoluções Científicas*. São Paulo: Perspectiva, 1972.

KULTGEN, J. H. Philosophic Conceptions in Mendeleev's Principles of Chemistry. *Philosophy of Science*, v. 25, n. 3, p. 177-183, jul. 1958.

KURY, Lorelai B. *O império dos miasmas: a Academia Imperial de Medicina (1830-1850)*. Dissertação (mestrado), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1990.

_____. Ciência e nação: romantismo e história natural na obra de E. J. da Silva Maia. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, out. 1998. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59701998000200001&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 abr. 2012.

LATOURE, Bruno. Give Me a Laboratory and I Will Raise the World. In: KNORR-CETINA, Karin; MULKAY, M. *Science Observed*. Sage, Londres, p.141-170, 1983.

LATOURE, Bruno; WOOLGAR Steve. *A Vida de laboratório: A produção dos fatos científicos*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1997.

LENOBLE, Robert. *História da Idéia de Natureza*. Lisboa: Ed. 70, 1990.

LEI, Sean Hsiang-lin. From *changshan* to a new anti-malarial drug: re-networking Chinese drugs and excluding Chinese doctors. *Social Studies of Science*, Londres, v. 29, n. 3, p. 323-58, 1999.

LINDAHL, B. J. B.; ELZINGA, Aant; WELLJAMS-DOROF, Alfred. Credit for Discoveries: Citation data as basis for History of Science analysis. *Theoretical Medicine and Bioethics*, v. 19, p. 609-620, 1998.

LO, Vivienne; CULLEN, Christopher (Ed.). *Medieval Chinese Medicine: The Dunhuang Medical Manuscripts*. Londres: RoutledgeCurzon, 2005, p. 450.

LOVEJOY, Arthur O. *A Grande Cadeia do Ser: Estudo da história de uma idéia*. São Paulo: Editora Palindromo. 2005.

_____. *The Chinese Origin of a Romanticism*. In *Essays in the History of Ideas*. New York: George Braziller, 1955.

LÖW, Reinhard. The progress of organic chemistry during the period of german romantic naturphilosophie (1795-1825). *AMBIX*, vol. 27, part. I, March 1980.

LÖWY, I. *Between Bench and Bedside: Science, Healing, and Interleukin-2 in a Cancer Ward*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.

LUZ, Madel. T. *Novos saberes e práticas em saúde coletiva: estudo sobre racionalidades médicas e atividades corporais*. 3. ed. São Paulo: HUCITEC, 2007.

MANDY, Redig. Yams of Fortune: The (Uncontrolled) Birth of Oral Contraceptives. *Journal of Young Investigators*, v. 6, 2008. Disponível em: <http://www.jyi.org/features/ft.php?id=540>. Acesso em: 24 abr. 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. 2011.

_____. “Fitohormônios”: ciência e natureza no tratamento do climatério. *Physis*. v. 22, n. 4, 2012.

MARCUSE, Herbert. Ecology and the Critique of Modern Society. *Capitalism, Nature, Socialism*, Nova Iorque, v. 3, n. 11, p. 29-38, set. 1992.

_____. Num mundo feio não pode existir liberdade. 1967. In COHN, Sérgio; PIMENTA, Heyk (Org.). *Maió de 68*. Rio de Janeiro: Beco do Azougue, 2008.

_____. Ecology and Revolution. *Liberation*, Nova Iorque, v. 17, n. 6, p. 10-12, set. 1972.

MARKS, Harry. *The Progress of Experiment: Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*. [Inglaterra]: Cambridge University Press, 2000.

MARTINS, André. Novos paradigmas e saúde. *Physis – Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 83-112, 1999.

MARTINS, Roberto de Andrade. Ørsted, Ritter and agnetochemistry. In: BRAIN, Robert M.; COHEN, Robert S.; KNUDSEN, Ole (Ed.). Hans Christian Ørsted and the Romantic Legacy in Science: Ideas, Disciplines, Practices. *Boston Studies in Philosophy of Science*, v. 241, p. 339-385, 2007.

MC DONALD, Kenneth Iain. *IUCN-The World Conservation Union: A History of Constraint*. Canadá: The University of Toronto, 2003. Disponível em: <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/9921/1/aian%20Macdonlad-%20IUCN.pdf>. Acesso em: 13 maio 2012

MERCK. *The Merck Index*. 6. ed. , USA: Merck and Co., Inc., Rahway, 1952.

MIGNONE, Ricardo; MADUEÑO, Denise. Brasil quebra patente de remédio contra Aids. Folha de Sao Paulo 22/08/2001

MITTERMEIER, Russell A.; DA FONSECA, Gustavo A. B. RYLANDS, Anthony B. BRANDON, KATRINA. Uma breve história da conservação da biodiversidade no Brasil. *Megadiversidade*, v. 1, n. 1, jul. 2005.

NADER, Laura. *Naked science: anthropological inquiry into boundaries, power, and knowledge*. Nova Iorque: Routledge, 1996.

NAESS, Arne. The shallow and the deep, long-range ecology movement. A summary. *Inquiry*, 16:1, 95-100. 1973.

NEEDHAM, Joseph. *Science and Civilization in China*. v. 2. History of Scientific Thought: Cambridge at the University Press, 1956.

NOGUEIRA, Maria Inês; CAMARGO JR., Kenneth. A orientalização do Ocidente como superfície de emergência de novos paradigmas em saúde. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 841-861, jul.-set. 2007.

NUNN, Amy. *The politics and History of AIDS treatment in Brazil*. Providence, USA: Springer, 2009.

OPAS/OMS. Declaração de Alma-Ata. *Conferência Internacional sobre Cuidados Primários em Saúde*. Alma-Ata, Cazaquistão, URSS, 1978.

ORSI, Fabienne. et al. Intellectual Property Rights, Anti-AIDS Policy and Generic Drugs. Lessons from the Brazilian Public Health Program. In: MOATTI, Jean-Paul. et al. (Ed). *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. issues and challenges*. Paris: ANRS Edition, 2003.

ØRSTED, Hans Christian. Experiments on magnetism; by Mr. Ritter, of Jena. Communicated by Dr. Orsted, of Copenhagen. *Journal of Natural Philosophy, Chemistry, and the Arts*, v. 8, p. 184-186, 1804.

PACKARD, Randall M. *The making of a Tropical Disease: a short history of malaria*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2007.

PAIVA, Carlos Henrique Assunção; PIRES-ALVES, Fernando; HOCHMAN, Gilberto. A cooperação técnica OPAS-Brasil na formação de trabalhadores para a saúde (1973-1983). *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 13, p. 929-939, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n3/15.pdf>. Acesso em: 5 out. 2012.

PINNA, Mário. Conrad Gesner e a sistemática biológica. In: IVANISSEVICH, Alicia; VIDEIRA, Antônio A. Passos (Org.). Fatos que mudaram nossa forma de ver a natureza. *Memória Hoje*. v. 1, Ciências biológicas e ambientais, Faperj, 2008.

PIERPOINT, William. Edward Stone (1702–1768) and Edmund Stone (1700–1768): confused identities resolved. *Notes and Records of the Royal Society of London*, v. 51, p. 211–217, 1997.

PINTO, Antonio Carlos, SILVA D.H.S., BOLZANIVS, Lopes N.P., EPIFANIO R.A. Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. *Química Nova*, v. 25, p. 45-61, 2002.

PINTO, Angelo. C.; ALENCASTRO, R. B.; DOSSANTOS, Nadja. P. A Gênese da Química de Produtos Naturais no Brasil. In: MORAIS, Selene Maia de; BRAZ FILHO, Raimundo (Org.). *Produtos Naturais: estudos químicos e biológicos*. Fortaleza: UECE, 2007, p. 47-62.

PORTER, Roy. The new taste for nature in the eighteenth century. *The Linnean*, v. 4, p. 14-30, 1988.

_____. *The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity*. New York / London: WW Norton & Company, 1999.

PRÜLL, Cay-Ruediger; MAEHLE, Andreas-Holger; HALLIWELL, Robert. *A Short History of the Drug Receptor Concept*. Palgrave Macmillan. 2009.

- RADELET, Steven. *The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria: Progress, Potential, and Challenges for the Future*. Center for Global Development, 2004. Disponível em: http://portal.unesco.org/pv_obj_cache/pv_obj_id_3D066F03977A6355B7CB50EB0874D08620EA0900/filename/689078c299513623b161bf53d5a14cb9GFATM+full+report.pdf. Acesso em: 13 maio 2012.
- RAO, Yi; LI, Runhng; ZHANG, Daqing. *New Drugs from Ancient Chinese Remedies: Unsung heroes in Unusual Times*. China: Universidade de Pequim, [2011]. Disponível em: <http://blog.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=2237&do=blog &id=485860>. Acesso em: 4 abr. 2012.
- ROBINET, Isabelle. *Taiosm: Growth of a religion*. EUA: Stanford University Press, 1997.
- ROCCO, Fiametta. *Quinine: Malaria and the Quest for a Cure That Changed the World*. Nova Iorque: Perennial, 2004.
- SÁ, Magali Romero et al. Medicina, ciência e poder: as relações entre França, Alemanha e Brasil no período de 1919 a 1942. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 247-261, jan./mar. 2009.
- SAFRANSKI, Rudiger. *Romantismo: uma questão alemã*. Rio de Janeiro: Estação Liberdade, 2010.
- SAID, Edward. *Orientalismo: o Oriente como invenção do Ocidente*. São Paulo: Companhia das Letras, 2007.
- SANTOS, Fernando S. D.; SOUZA, Leticia P. A.; SIANI, Antonio C. O óleo de chaulmoogra como conhecimento científico: a construção de uma terapêutica antileprótica. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, mar. 2008.
- SAYD, Jane. 1999. Novos paradigmas e saúde: notas de leitura. *Physis – Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro: IMS/Uerj, v. 9, n. 1, p. 113-121.
- SCHAMA, Simon. *Paisagem e Memória*. São Paulo: Cia das Letras, 1995.
- SCHEID, Volker. *Chinese Medicine in Contemporary China*. Londres: Duke University Press, 2002.
- SCHLOTTMANN, Chris. *Liberation and The Great Refusal: Marcuse's Concept of Nature*. Pensilvânia: Haverford College, 2002. Disponível em: <http://thesis.haverford.edu/dspace/handle/10066/1068>. Acesso em: 12 jun. 2012.
- SCHWARTZMAN, Simon. et al. Ciência, tecnologia e o interesse público. *Revista Brasileira de Inovação*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 361-395, 2002. Disponível em: <http://ia701205.us.archive.org/34/items/CienciaTecnologiaEOInteressePublico2001/2001cienciaEficaz.pdf>. Acesso em: 24 maio 2012.

SEDGWICK, Peter. Natural Science and Human Theory. A Critique of Herbert Marcuse. *The Socialist Register*, Londres, p. 163-192, 1966.

SHAPIN, Steven. *The scientific life: A moral history of a late modern vocation*. Chicago: The University of Chicago Press, 2008.

SILVA, Renato. *Malária e desenvolvimento: a saúde pública no governo JK (1956-1961)*. Tese (Doutorado). Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e Saúde da Casa de Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, 2008.

SILVA, Luis. J. O controle das endemias no Brasil e sua história. *Cienc. Cult.* [online], v. 55, n. 1, p. 44-47, 2003. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252003000100026&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 31 out. 2008.

SIVIN, Nathan. *Medicine, Philosophy and religion in Ancient China*. Variorum, 1995. 274 p. Collected Studies.

_____. On the Pao p'u tzu nei p'ien and the Life of Ko Hung (283-343). *Isis*, v. 60, n. 3, p. 388-391, 1969.

SLATER, Leo. *War and Disease. Biomedical Research on Malaria in the Twentieth Century*. Nova Jersey: Rutgers University, 2009.

SOMSEN, Geert J. A History of Universalism: Conceptions of the Internationality of Science from the Enlightenment to the Cold War. *Minerva*, v. 46, p. 361-379, 2008.

STEPAN, Nancy Leys. *Picturing tropical nature*. Ithaca: Cornell University Press, 2001.

STRATHERN, Marylin. *After Nature: English kinship in the late twentieth century*. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

SUMMERS, William C. China. In: An Introduction to the History of Science in Non-Western Traditions. *History of Science Society*, Seattle, p. 7-16, 2008. Disponível em: http://www.hssonline.org/teaching/nonwestern/Sci_NonWestern%20Traditions_2nd_ed.pdf. Acesso em: 10 dez. 2011.

TAYLOR, Kim. *Chinese Medicine in Early Communist China, 1945-63: a medicine of revolution*. Londres: Routledge Curzon, 2005.

TAYLOR, Norman. *Plant drugs that changed the World*. New York: Dodd Mead and Company. 1965.

THOMAS, Keith. *O homem e o mundo natural*. São Paulo: Cia das Letras, 1988.

TI-FU, Tuan; YI-FU, Tuan. Our Treatment of the Environment an Actuality: a geographer observes man's effect on nature in China and the pagan and Christian West. *American Scientist*, v. 58, n. 3, p. 244, 247-249, 1970.

TRAVIS, Anthony. *19th Century High-Tech*. TFOT, 2007. Disponível em: <http://thefutureofthings.com/column/1002/19th-century-high-tech.html> . Acesso em: 01 dez. 2009.

VAN DYKE, Fred. *Conservation, Concepts, Applications*. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2003.

VILLAS BÔAS, Glauco de Kruse. *Bases para uma política institucional de desenvolvimento tecnológico de medicamentos de origem vegetal: o papel da FIOCRUZ*. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Gestão de Ciência e Tecnologia em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/5025/2/667.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2012.

VON DIRKE, Sabine. *All Power to the imagination!: The West German Counterculture from the Students Movement to the Greens*. Lincoln: University of Nebraska Press, 1997.

WEEKS, Sophie. Francis Bacon and the art-nature distinction. *Ambix*, vol.54, n.2, July 2007, 101-129.

WETZELS, Walter D. Aspects of Natural Science in German Romanticism. *Studies in Romanticism*, v. 10, p. 44-59, 1971.

WEISHEIPL, James A. Preface. In: AQUINAS, Thomas. *Commentary on the Posterior analytics of Aristotle*. LARCHER, F. R. (trad.). Nova Iorque, Magi Books, 1970. Disponível em: <http://josephkenny.joyeurs.com/CDtexts/PostAnalytica.htm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (Orgs). *Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna*. Santa Catarina: Argos, 2001.

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

Fontes Primárias:

Artigos originais e de revisão em periódicos e livros científicos

ALKER, Alisa. P. et al. Pfm^{dr}1 and *in vivo* resistance to Artesunate-Mefloquine in *Falciparum* Malaria on the Cambodian–Thai Border. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 76(4), p. 641-647, 2007. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/76/4/641.full.pdf>. Acesso em: 15 maio 2012.

ATTARAN, Amir. et al. WHO, the Global Fund, and medical malpractice in malaria treatment. *The Lancet*, v. 363, p. 237-240, 17 jan. 2004.

BILIA, A.R. et al. Simultaneous analysis of artemisinin and flavonoids of several extracts of *Artemisia annua* L. obtained from a commercial sample and a selected cultivar. *Phytomedicine*, v. 13, p. 487–493, jul. 2006.

CHAVES, F. C. M. MAGALHÃES, Pedro Melillo; HIDALGO, Ari de Freitas; POHLIT, Adrian Martin. Produção de *Artemisia annua* na Amazonia. 20-23 In: FONTES, J. R. A. & TRINDADE, L. C. H. (Ed.). *Anais da V Reunião Técnica de Pesquisa e Desenvolvimento da Embrapa Ocidental. Documentos 87*. Manaus: Embrapa Amazonia Ocidental, 2011.

_____. Estudo Multidisciplinar do chá padronizado de *Artemisia annua* sobre cepas clínicas regionais de *Plasmodium* spp. A partir do cultivo da planta em escala comunitária em três ecossistemas amazônicos. 144-147. In: ROSSI, L.M.B.; FONTES, J. R. A. & TRINDADE, L. C. H. (Ed.). *Anais da IV Reunião Técnica de Pesquisa e Desenvolvimento da Embrapa Ocidental. Documentos 73*. Manaus: Embrapa Amazonia Ocidental, 2009.

COLLABORATION Research Group for Qinghaosu. A new sesquiterpene lactone—qinghaosu [in Chinese]. *Yaoxue Tongbao*, v. 3, n. 142, 1977.

DHARMANANDA, Subhuti. Ching-Hao and the Artemisias used in chinese medicine. Portland: ITM, 2002. Disponível em: http://www.itmonline.org/arts/ching_hao.htm. Acesso em: 24 out. 2012.

DELABAYS, N., BENAKIS, A.; COLLET, G. Selection and breeding for high artemisinin (qinghaosu) yielding strains of *Artemisia annua*. *Acta Hort*, v. 330, p. 203-206, 1993.

DE MAGALHÃES, P. M.; DEBRUNNER, N.; DELABAYS, N. *Aqueous Extracts of Artemisia annua* L. Paper presented at the International Conference on Malaria: Current Status and Future Trends, Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand, February 16–19, 2003.

DONDORP, Arjen. et al. Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *The New England Journal of Medicine*, v. 361, p. 455-467, 30 jul. 2009.

- DONDORP, Arjen M. et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nature Reviews. Microbiology*, v. 8, p. 272-280, 2010.
- DUFFY, Patrick E.; SIBLEY, Carol Hopkins. Are we losing artemisinin combination therapy already? *The Lancet*, v. 366, p. 1908-1909, 2005.
- ELFORD, B.C. et al. Potentiation of the antimalarial activity of qinghaosu by methoxylated flavones. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, v. 81, p. 434-436, 1987.
- ELLMAN, Antony. Cultivation of *Artemisia annua* in Africa and Asia. *Outlooks on Pest Management*, v. 21, n. 2, p. 84-88, abr. 2010. Disponível em: http://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/artemisinin/2010_Madagascar/Cultivation_of_Artemisia_in_Africa_and_Asia.pdf . Acesso em: 14 jul. 2012.
- ELISABETSKY, Elaine; POSEY, Darrell Addison. Pesquisa Etnofarmacológica e recursos naturais no tropic úmido: o caso dos índios Kayapó do Brasil e suas implicações para a ciência médica. *1º Simpósio do Trópico Úmido. Anais 12 a 17 de novembro de 1984*. Embrapa, Belém do Pará, p. 85-93, 1986.
- ELISABETSKY, Elaine. Traditional medicines and the new paradigm of psychotropic drug action. In: IWU, M. M., WOOTTON, J. (Eds.). *Ethnomedicine and drug discovery*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 2002. p.133-144.
- _____. Phytotherapy and the new paradigma of drugs mode of action. *Scientia et Technica*. Ano XII, n.3, Mayo de 2007.
- ENSERINK, Martin. Malaria: signs of drug resistance rattle experts, trigger bold plan. *Science*, v. 322:1776, 2008.
- ETKIN, N. & ROSS, P. Recasting Malaria, medicine and meals: a perspective on disease adaptation. In: ROMANUCCI-ROSS, L.; MOERMAN, D.; TANCREDDINI, L. (Ed.). *The anthropology of medicine*. 2 ed. Nova Iorque: Praeger, 1991. p.230-258
- ETKIN, N. *Edible Medicines. An ethnopharmacology of food*. Arizona: The University of Arizona Press, 2006. 201 p.
- GILBERT, B.; ALVES, L. F. Synergy in plant medicines. *Curr Med Chem*, v. 10, p. 13-20, 2003.
- GOTTLIEB, Otto Richard. Prefácio. Proceedings of the Brazilian-Sino Symposium on Chemistry and Pharmacology on natural products. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. v. 86, supl. II, p. IV, 10-14 dez. 1991.
- GLUSKER, Anne. Who Confronts Chinese Company over Malaria Drug. *British Medical Journal*, v. 334, n. 7593, p. 553, 2007.

GRIFFEE, Peter (ex FAO); DIEMER, Per (FAO). *Artemisia annua*: the plant, production, processing and medicinal applications. Food and Agriculture Organization, [2010]. Disponível em: <http://ecoport.org/ep?SearchType=earticle&View&articleId=727&page=-2>. Acesso em: 24 jul. 2012.

GU, H.M.; WARHURST, D.C.; PETERS, W. Rapid action of Qinghaosu and related drugs on incorporation of [³H]isoleucine by *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 32: 2463-2466. 1983.

HAIVAS, Irina. Roll Back Malaria Campaign still has a long way to go. *British Medical Journal*, v. 326, n. 7396, p. 951, 2003.

HAYNES, Richard K.; VONWILLER, Simone C. From Qinghao, Marvelous Herb of Antiquity, to the Antimalarial Trioxane Qinghaosusand Some Remarkable New Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, v. 30, n. 2, p.73-79, 1997.

HEEMSKERK, W.; SCHALLIG, H.; PETERS, B. de S. The world of *Artemisia* in 44 questions. *KIT – Royal Tropical Institute*, 2006. Disponível em: http://smartsite.kit.nl/net/KIT_Publicaties_output/showfile.aspx?a=tblFiles&b=FileID&c=FileName&d=TheFile&e=879. Acesso em: 13 jul. 2012.

HEIDEN, Lutz. Artemisinin in traditional tea preparations of *Artemisia annua*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 100, 2006.

HSU, Elisabeth. Reflections on the ‘discovery’ of the antimalarial *Qinghao*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 61, p. 666–670, 2006.

HSU, Elisabeth; HARRIS, Stephen (Eds.). *Plants, health and healing: on the interface of ethnobotany and medical anthropology*. Epistemologies of healing, v.6. Nova Iorque: Berghahn Books, 2010.

HUANG, Kun-Yen. Infectious and Parasitic Diseases. In: QUINN, Joseph R. (Org.) *Medicine and Public Health in the People’s Republic of China*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare: DHEW Publication, 1972.

HURLY, M.G.D. Potentiation of pyrimethamine by sulphadiazine in human malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 53, 412-413, 1959.

JANSEN, F. H. The herbal tea approach for artemisinin as a therapy for malaria? *Trans. R. Soc. Med. Hyg.*, v. 100, p. 285-286, 2006.

JIANG, Jing-Bo; GUO, Xing-Bo; LI, Guo-Qiao; KONG, Yun Cheung; ARNOLD, Keith. Antimalarial activity of mefloquine and Qinghaosu. *The Lancet*, 7 August, 285-288, 1982.

KUHN, Thomas; WANG, Ying. Artemisinin--an innovative cornerstone for anti-malaria therapy. *Prog Drug Res.*, v. 66, p. 383, 385-422, 2008.

KLAYMAN, Daniel. An Antimalarial Drug from China. *Science*, New Series, Vol. 228, n. 4703 pp. 1049-1055. May 31, 1985.

KRETTLI, Antoniana. ANDRADE-NETO, Valter; BRANDÃO, Maria das Graças; FERRARI, Wanêssa. The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria or plants randomly selected: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 96, p. 1033-1042, nov. 2001. Disponível em <http://memorias.ioc.fiocruz.br/968/4336.pdf> Acesso em: 3 nov. 2008.

KRETTLI, Antoniana; BRENER, Zigman. Therapeutic activity of some sulfonamide compounds on normal and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium berghei*. *Re., Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 10, p. 389-393, nov.-dez. 1968.

KRETTLI, Antoniana. A malaria e as plantas medicinais. *Ciência Hoje*. v. 8, n. 44, p. 8-9, 1988.

KRISHNA, Sanjeev. *Greatest benefits to mankind: the discovery of antimalarials*. 6. Conference Antimal. Development of new drugs for the treatment of Malaria, The Royal College of Physicians, London, UK. 15th and 16th March 2011. Disponível em: <http://www.antimal.eu/conference/documents/ConferenceAbstractBook.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

KRISHNA, Sanjeev. et al. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 29, n. 10, 2008.

KRISHNA, Sanjeev; UHLEMANN, Anne-Catrin; HAYNES, Richard K. Artemisinins: mechanisms of action and potential for resistance. *Drug Resistance Updates*, v. 7, p. 233–244, 2004.

LI, Qigui; MILHOUS, W.K.; WEINA, Peter J. Artemisinins in Malaria Therapy. *Nova Science Publishers*, Nova Iorque, 2007.

LI, Guoqiao; GUO, Xingbo; ARNOLD, Keith; JIAN, Hwaxiang; FU, Linchun. Randomized comparative study of mefloquine, qinghaosu, and pyrimethamine-sulfadoxine in patients with *Falciparum* malária. *The Lancet*. Vol.324, Issue 8416:1360-1361, 1984.

LI, Z.L.; GU, H.M.; WARHUST, D.C.; PETERS, W. Effects of qinghaosu and related compounds on incorporation of [$G-^3H$] hypoxanthine by *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol.77, n.4, 522-523. 1983.

LI, Ying; WU, Yu-Lin. An over four millenium story behind qinghaosu (Artemisinin) – a fantastic antimalarial drug from a traditional chinese herb. *Current Medicinal Chemistry*, 10, 2197-2230, 2003.

LIAO, Fulong. Discovery of Artemisinin (Qinghaosu). *Molecules*, v. 14, p. 5362-5366, 2009.

LIU, K. Chiung-Sheue Chen. et al. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures. *Plant Cell Reports*, v. 11, p. 637-640, 1992.

MAGALHÃES, Pedro Melillo de. Seleção, melhoramento, e nutrição da *Artemisia annua* L. para cultivo em região intertropical. Tese de doutorado, Universidade de Campinas, São Paulo, 1996.

MAGALHÃES, Pedro Melillo de. et al. Experiments in growing *Artemisia annua* L. and artemisinin isolation. In: Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Plantas Mediciniais, 1989, Rio de Janeiro. *Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Plantas Mediciniais*, Rio de Janeiro, p. 200-200, 1989.

MAGALHÃES, Pedro Melillo de. Editorial. Rev. bras. farmacogn. [online]. v. 16, n. 1, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v16n1/a00v16n1.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2012.

MCGREGOR, I.A.; WILLIAMS, K.; GOODWIN, L.G. Pyrimethamine and sulphadiazine in treatment of malaria. *Brit. Med. Journal*; 5359: 728–9. 1963.

MELILLO DE MAGALHÃES, Pedro; DUPONT, Isabelle; HENDRICKX, Aurélie; JOLY, Aurélie; RAAS, Thomas; DESSY, Stéphanie; SERGENT, Thérèse; SCHNEIDER, Yves-Jacques. Antiinflammatory effect and modulation of cytochrome P450 activities by *Artemisia annua* tea infusions in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*, v. 134, p. 864-871, 2012.

MOLECULES. *Editorial Borders*. 2011. Disponível em: <http://www.mdpi.com/journal/molecules/editors/>. Acesso em: 5 dez. 2011.

MOUSSATCHÉ, Haity. Prefácio. Proceedings of the Brazilian-Sino Symposium on Chemistry and Pharmacology on natural products. Rio de Janeiro 10 a 14 de dezembro de 1989. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 86, supl. II, p. II, 1991.

MUELLER, M. S; KARHAGOMBA, I.B.; HIRT, H.M.; WEMAKOR, E. The potential of *Artemisia annua* L. as a locally produced remedy for malaria in the tropics: agricultural, chemical and clinical aspects. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 73, p. 487–493, 2000.

MUELLER, Markus S.; RUNYAMBOB, Nyabuhanga; WAGNER, Irmela; BORRMANN, Steffen; DIETZE, Klaus; HEIDEC, Lutz. Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 98, 318-321. 2004.

NAFO-TRAORÉ, Fatoumata, Response to accusations of medical malpractice by WHO and the Global Fund. Correspondence. *The Lancet*, v. 363, 31 jan. 2004. Disponível em: www.thelancet.com. Acesso em: 12 abr. 2012.

NÁJERA, José A. Malaria control: achievements, problems and strategies. *Parassitologia*, v. 43, p. 1-89, 2001.

NANTULYA, Vinand; LIDÉN, John. Response to accusations of medical malpractice by WHO and the Global Fund. Correspondence. *The Lancet*, v. 363, 31 jan. 2004. Disponível em: www.thelancet.com. Acesso em: 12 abr. 2012.

NEILL, Ushma. From branch to beside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBaakey clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria. *The Journal of Clinical Investigation*. v. 121, n. 10, 2011. Disponível em: <http://www.jci.org>. Acesso em: 12 abr. 2012.

NOEDL, Harald; KRUDSOOD, S; LEOWATTANA, W. *In vitro* antimalarial activity of azithromycin, artesunate, and quinine in combination and correlation with clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 51, p. 651-656, 2007.

NOEDL, Harald. et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *New England Journal Medicine*, v. 359, p. 2619-2620, 2008.

NOEDL, Harald; SOCHEAT, Duong; SATIMAI, Wichai. Artemisinin-Resistant Malaria in Asia. *New England Journal Medicine*, v. 361, 30 jul. 2009.

PETTAZZONI, Gabriella ; MAGALHAES, Pedro Melillo de ; LEITE, Wellington A. ; BRASIL, Jose A. R. ; PIMENTEL, Eloisa C. Difusão do chá de *Artemisia annua* L. como colaborador no tratamento da malária em comunidades ribeirinhas. In: *X Reunião Nacional de Pesquisa em Malária, 2006, São Luis, MA*. Livro de resumos da X Reunião Nacional de Pesquisa em Malária, 2006.

PETERS, Wallace. Drug Resistance in *Plasmodium berghei* Vincke and Lips, 1948. Chloroquine resistance. *Experimental parasitology*, v. 17, p. 80-89, 1965.

_____. Influence of drug combinations on the development of resistance to chloroquine in *Plasmodium berghei*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 67, p. 143-145, 1973.

PHYTOMEDICINE. Editorial 2008. *Phytomedicine*, v. 15, p. 1, 2008.

_____. Editorial 2011. *Phytomedicine.*, v. 18, p. 1, 2010.

PUPO, Monica Tallarico; GALLO, Margareth Borges C.; VIEIRA, Paulo Cezar. Biologia Química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais. *Química Nova*, v. 30, n. 6, p. 1446-1455, 2007.

RÄTH, K; TAXIS, K.; WALZ, G.; GLEITER, C. H.; LI, S.; HEIDE, L. Pharmacokinetic study of artemisinin after oral intake of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 70, p. 128-132, 2004.

RIECKMANN, Karl. et al. *Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine and of sulfadiazine/pyrimethamine in chloroquine-resistant strain of Plasmodium falciparum*. World Health Organization WHO/MAL, n. 67.641, 1967. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 7 mar. 2010.

RIECKMAN, K. H.; LÓPEZ ANTUÑANO, F. J. Chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in Brazil detected by a simple *in vitro* method. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 45, p. 157-167, 1971.

RIECKMANN, K.H.; CAMPBELL, G.H.; SAX, L.J.; EMA.; J.E. Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*, an *in vitro* micro-technique. *Lancet*, v. 1, p. 22-23, 1978.

RIECKMANN, Karl; BREWER, George; POWELL, Robin. *Effects of diaphenylsulfone against Plasmodium vivax of South-West Pacific Origin*. World Health Organization WHO/MAL, n. 67.626, 1968. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65428/1/WHO_Mal_67.626.pdf. Acesso em: 7 mar. 2012.

RODRIGUES, D. C. Casos de malária por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pela cloroquina. *Ar. Hig. Saúde Pública*, v. 26, p. 231-235, 1961.

ROSENTHAL, Philip J. *Antimalarial Chemotherapy. Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*. New Jersey: MD Humana Press, 2001.

SCHWARTZ, Leon; FURST, William; FLIPPIN, Harrison F. Sulfathiazole as an antimalarial. *Am. J. Epidemiol.* 34-SectionC (3): 160-162, 1941.

SIANI, Antonio Carlos. *Desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos – plataforma metodológica*. Rio de Janeiro: Scriptorio Comunicação, 2003.

SILVA, Luiz Everson *Heterociclos Aromáticos Nitrogenados: Síntese e Potencial Quimioterápico*. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

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, mar. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000200015&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 23 maio 2010.

SILVA, J. R.; ALMEIDA LOPES, P. R. Resistência ao *P. falciparum* à cloroquina. *O Hospital*, v. 60, p. 581-594, 1961.

_____. Resistência ao *P. falciparum* aos antimaláricos de síntese. *O Hospital*, v. 69, p. 91-103, 1966.

TODOROVIC, Nina M.; STEFANOVIC, Milutin; TINANT, Bernard; DECLERCQT, Jean-Paul; MAKLER, Michael T.; SOLAJA, Bogdan A. Steroidal geminal

dihydroperoxides and 1,2,4,5-tetraoxanes: Structure determination and their antimalarial activity. *Steroids*, 61:688-696, 1996.

TU, Youyou; NI, Mu-yun; ZHONG; Yu-rong; LI, Lan-na; ZHANG, Mu-qun; WANG, Xiu-zhen; ZHENG, Ji; LIANG, Xia-tian. Studies on the constituents of *Artemisia annua* L. (II). *Planta Med.* 44, 143–145, 1982.

TU, Youyou. The development of new antimalarial drugs: qinghaosu and dihydroqinghaosu. *Chin. Med. J.* 112, 976–977, 1999.

_____. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature medicine*, v. 17, n. 10, p. 1217-1220, 2011.

_____. Inventors, Innovators and Creators – The Intellectual Capital of Nations. *Second International Forum on Creativity and Invention – A Better Future for Humanity in the 21st Century*. SIPO/ WIPO, Beijing, 23-25 maio 2002 Disponível em: http://www.wipo.int/edocs/mdocs/innovation/en/wipo_inv_bei_02/wipo_inv_bei_02_23.pdf

TRAVASSOS, Mark; LAUFER, Miriam K. Resistance to Antimalarial Drugs: Molecular, Pharmacologic, and Clinical Considerations. *Pediatric Research*, v. 65, n. 5, 2009.

VAN GELDRE, Els., VERGAUWE, Annemieke , VAN DEN EECKHOUT, Elfride. State of the art of the production of the antimalarial compound artemisinin in plants: Mini-review. *Plant Molecular Biology*, v. 33, p. 199–209, 1997. Disponível em: www.springerlink.com/index/LK251208319V01G2.pdf. Acesso em: 07 nov. 2008.

VERLI, Hugo; BARREIRO, Eliezer J. Uma paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 95-102, 2005.

VIEGAS JR., Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna Nova. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006. Disponível em: www.scielo.br/pdf/qn/v29n2/28453.pdf. Acesso em: 5 nov. 2008.

WRIGHT, Colin W. et al. Ancient Chinese Methods Are Remarkably Effective for the Preparation of Artemisinin-Rich Extracts of Qing Hao with Potent Antimalarial Activity. *Molecules*, v. 15, p. 804-812, 2010.

WAGNER, H. New Targets in the Phytopharmacology of Plants. In: *Herbal medicine, a concise overview for health care professional*. Oxford: Butterworth-Heinemann, p. 34-42, 1999.

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*, v. 16, p. 97-110, 2009.

WILLIAMSON, E.M. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*, v. 8, p. 401-409, 2001.

WILLCOX, Merlin; BODEKER, Gerard; RASOANAIVO, Philippe. *Traditional medicinal plants and malaria*. Boca Raton: CRC Press LLC, 2004.

WOJE, Jostein Klungsøyr; HESEN, Terje. *Malaria in children at Haydom Hospital in Tanzania. A fifth year project*. Noruega: Tromso. 2007. Faculty of Medicine. University of Tromso. Paediatric department. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/33417755_Malaria_in_children_at_Haydom_Hospital_in_Tanzania. Acesso em 28 out. 2008.

YU, Hongwen; ZHONG, Shouming. Artemisia Species in Traditional Chinese Medicine and the Discovery of Artemisinin. In: WRIGHT, Colin W. *Artemisia*. Londres: Taylor & Francis, 2002.

OMS - website

WHO - World Health Organization. *Declaration of Alma-Ata. International Conference on Primary Health Care*. Alma-Ata, USSR, 6-12 set. 1978. Disponível em: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf. Acesso em: 15 out. 2009.

_____. *Drug Resistance could set back malaria control success*. WHO, 2009. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/malaria_drug_resistance_20090225/en/index.html. Acesso em: 10 maio 2012.

_____. *Making a Difference – 30 years of research and capacity building in tropical diseases*. WHO/TDR, 2007. Disponível em: http://www.who.int/tdr/publications/documents/anniversary_book.pdf. Acesso em: 22 maio 2012.

_____. *WHO Position Statement on Effectiveness of Non-tablet Forms of Artemisia annua L. against Malaria*. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/traditional/ArtemisiaStatement.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2012.

TDR. Vídeos. *TDR and China: 30 years of collaboration*. Genebra (Suíça), 2010. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/videos/en/>. Acesso em: 12 jul. 2012.

Artigos Comissão da Malária

AL-TAWIL, N. *Clearance of Falciparum parasitemia with a single dose of sulfadoxine-pyrimethamine in Vientiane, Lao People's Democratic Republic*. World Health Organization WHO/MAL, n. 78.898, 1978, 6 p. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/malaria/WHO_MAL_78.898.pdf. Acesso em: 15 maio 2012.

BAELES, P.F. *The containment of resistant Falciparum malaria*. World Health Organization WHO/MAL, n. 81931, 1981, 13 p. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/malaria/WHO_MAL_81.931.pdf . Acesso em: 20 abr. 2012.

COVELL, Gordon. *The Therapeutics of Malaria in Africa*. World Health Organization. WHO/MAL/53. 1950.

_____. *Chemotherapy of malária*. World Health Organization. WHO/MAL/100. 1953.

DEGOWIN, Richard L., POWELL, Robin D. *Effect of Pyrimethamine and Sulfadiazine against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum*. World Health Organization WHO/MAL/499.65. 1965.

KOUZNETSOV, R. *Review of past and present experience in the use of drugs for malaria control in tropical Africa*. WHO - World Health Organization. World Health Organization WHO/MAL, n. 79.912, p. 1979. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 29 abr. 2010.

PETERS, Wallace. *A review of recent studies on chemotherapy and drug resistences in malaria parasites of birds and animals*. WHO/MAL, n. 67.610, 1967, 44 p. Disponível em: http://libdoc.who.int/malaria/WHO_Mal_67.610.pdf. Acesso em: 20 abr. 2012.

SCHULEMANN, W. *Retrospections and perspectives of chemotherapy of malaria*. World Health Organization WHO/MAL, n. 67.108, 1967. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 10 maio 2010.

TDR. Publications. *Conference Report on the First International Meeting of the Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods (RITAM)*. *University of the Health Sciences*, Moshi, Tanzania, 8-11 dez. 1999. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/TDR_PRD_MAL_00.1.pdf , Acesso em: 12 jul. 2012.

VERDRAGER, J.; RICHE, A.; CHEANG, C. M. *Traitement du paludisme a Plasmodium falciparum par l'association sulformethoxine-pyrethamine*. World Health Organization WHO/MAL, n. 67.629, 1967, 19 p.

WERNSDORFER, W.H. *Aims, Concepts and recent results of basic malaria research. Paper presented at Mérieux Foundation/World Health Organization Meeting on Immunological Methods in Malariology, Lyons, France, 9-12 September 1981*. World Health Organization WHO/MAL, n. 81.950, 1981, 15 p.. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/malaria/WHO_MAL_81.950.pdf . Acesso em: 7 maio 2012.

_____. *Drug resistant Malaria*. WHO/TDR, n. 16.685. Kuala Lumpur, Malasia, 10-15 ago. 1981 (1982). Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1982/16685_eng.pdf. Acesso em: 7 maio 2012.

WHO - World Health Organization. *Access to antimalarial medicines. Improving the affordability and financing of artemisinin-based combination therapies*. WHO/CDS/MAL n. 1095, 2003. Disponível em: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd65/afford.pdf>. Acesso em: 22 maio 2012.

_____. *Abstracts of recent chinese publications on malaria*. WHO/MAL n. 80.924, 1980. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 23 nov. 2009.

_____. *Review of central nervous system adverse events related to antimalarial drug, mefloquine (1985-1990)*. WHO/MAL n. 91.1063, 1991. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/malaria/WHO_MAL_91.1063.pdf. Acesso em: 20 abr. 2012.

_____. *Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria – Third Program Review*. TDR/CHEMAL/3RD Review/85.3. WHO/TDR, 1985. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1985-86/TDR_CHEMAL_3RD_REVIEW_85.3.pdf. Acesso em: 22 maio 2012.

_____. C.H./Mal./169, 1931. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 22 nov. 2009.

Monografias

COVELL, Gordon, COATNEY, Robert, FIELD, John, SINGH, Jaswant. *Chemotherapy of malária*. World Health Organization. Monograph series n.27. 1955.

WHO - World Health Organization. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. v. 1, 1999. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/1999/9241545178.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2009.

_____. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. v. 2, 2004. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2009.

_____. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. v. 3, 2007. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2009.

Relatórios e Boletins

LON. League of Nations. Health Organization. Malaria Commission. C.H./Mal./187, Genebra, 1932. Disponível em: <http://libdoc.who.int/malaria/>. Acesso em: 22 nov. 2009.

LÓPEZ ANTUÑANO, F. J.; WERNSDORFER, W. H. *In vitro* response of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* to mefloquine. Bull World Health Organ. 1979; 57(4): 663–665.

PETERS, Wallace. Prevention of drugs resistance in rodent malaria by use of drug mixtures. *Bulletim of the World Health Organization*, v. 51, p. 379-383, 1974.

SOUZA, José Maria. A phase I clinical trial of Mefloquine in Brazilian male subjects. *Bulletim of the World Health Organization*, v. 61, p. 809-814, 1983a. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1983/Vol61-No5/bulletin_1983_61\(5\)_809-814.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1983/Vol61-No5/bulletin_1983_61(5)_809-814.pdf). Acesso em: 5 maio 2012.

_____. A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 61, p. 815-820, 1983b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536166/pdf/bullwho00101-0081.pdf>. Acesso em: 5 maio 2012.

WHO - World Health Organization. *Ancient Chinese anti-fever cure becomes panacea for malaria. An interview with Zhou Yiqing*. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/10/09-051009/>. Acesso em: 3 abr. 2010.

WHA. *Forty-Fourth World Health Assembly Geneva, 6-16 May 1991*. WHA n. 44.34. Traditional medicine and modern health care. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/wha4434.pdf> . Acesso em: 22 mar. 2010.

_____. *Forty-Second World Health Assembly Geneva, 8-19 May 1989*. WHA, n. 42.43. Traditional medicine and modern health care. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/traditional/trm_assembly_doc/en/index.html . Acesso em: 22 mar. 2010.

_____. *Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property*. Sixty-First World Health Assembly, 24 May 2008. WHA n. 61.21. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_R21-en.pdf. Acesso em: 22 mar. 2010.

_____. *Malaria, including proposal for establishment of World Malaria Day*. Sixtieth World Health Assembly. WHA n. 60.12, maio 2007. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_12-en.pdf Acesso em: 22 maio 2012.

_____. *Traditional medicine and medicinal plants*. WHA n. 41.19, 1988. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/wha4119.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2010.

WHO - World Health Organization. Chemotherapy of malaria. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v. 226, 1961.

_____. Chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group. 1967. *Technical report series*, n. 375. Geneva, 1967 Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_375.pdf . Acesso em: 20 abr. 2012.

_____. Expert Committee on Malaria. *Extract from the Report on the First Session*, Geneva, Palais des Nations, p. 22-25, abr. 1947.

WHO - World Health Organization. *Malaria*. Report the secretariat. 115th Session. Provisional Agenda 4.11, EB115/10. 2005. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB115/B115_10-en.pdf. Acesso em: 14 maio 2012.

WHO - World Health Organization.. *Guidelines for the assessment of herbal medicines*. WHO/TRM n. 91.4, 1991. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1991/WHO_TRM_91.4.pdf. Acesso em 27 set. 2010.

_____. *Guidelines for the treatment of malaria*. WHO. Switzerland. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>. Acesso em: 07 nov. 2008.

_____. *Guidelines for the treatment of malaria*. 2. ed. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
Acesso em: 20 maio 2010.

_____. *Guidelines Malaria*, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>. Acesso em: 22 abr.2012.

_____. *Good practices for selecting and procuring rapid diagnostic tests for malaria*. Global Malaria Program, 2011. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501125_eng.pdf. 2011. Acesso em: 10 maio 2012.

_____. *Informal consultation with manufactures of artemisinina-based pharmaceutical products in use for the treatment of malaria*. WHO, 2007. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/mtgmanufacturersartemisininderivatives.pdf>. Acesso em: 10 maio 2012.

_____. *Meeting on the production of artemisinina-based combination therapies*. 6-7 June, 2005, United Republic of Tanzania. WHO/HTM/MAL n. 1113, 2006. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_MAL_2006.1113_eng.pdf. Acesso em: 10 maio 2012.

_____. *Position of WHO's Roll Back Malaria Department on malaria treatment policy*. 2003. Disponível em: <http://www.emro.who.int/rbm/WHOPositionStatement.pdf>. Acesso em: 14 maio 2012.

_____. *Reaserch Guidelines for Evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*. 1993. Regional Office for the Western Pacific Manila.

_____. *Report of the Ministerial Conference on Malaria, Amsterdam, 26-27 October 1992*. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/CTD_MCM_92.6.pdf. Acesso em: 22 abr. 2012.

_____. Resistance of malaria parasites to drugs. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v. 296, 1965.

_____. *Review of application for inclusion of a drug in the who essential drugs list. Artemotil and α/β arteether*. CDS/RBM, 18 mar. 2002. Disponível em: archives.who.int/eml/expcom/expcom12/arteether_review.doc. Acesso em: 15 maio 2012.

_____. *WHO briefing on Malaria Treatment Guidelines and artemisinin monotherapies*. WHO, 2006. Disponível em: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/meeting_briefing19april.pdf. Acesso em: 10 maio 2012.

_____. *WHO informal consultation with manufacturers of artemisinin- based pharmaceutical products in use for the treatment of malaria*. WHO, 2007. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/mtgmanufacturersartemisininderivatives.pdf>. Acesso em: 15 maio 2012.

Nações Unidas - Website

NAÇÕES UNIDAS. General Assembly. Fifty-fifth session. Agenda item 186. *A/RES/55/284. 2001-2010: Decade to Roll Back Malaria in Developing Countries, Particularity in Africa*. 2001. Disponível em: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N00/576/19/PDF/N0057619.pdf?OpenElement>. Acesso em: 25 maio 2012.

_____. United Nations Millenium Declaration. *Resolução A/55/L.2*. EUA, 2000. Disponível em: <http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm> Acesso em: 12 maio 2012.

Sites, blogs internet, jornais

ANAMED. *Aims and Objectives- Action for Natural Medicine*. 2011. Disponível em: http://www.anamed.net/English_Home/Who_we_are_/_aims_and_objectives/aims_and_objectives.html. Acesso em: 12 maio 2012.

_____. *African Governments, please...Ten recommendations to governments in the South*. 2011. Disponível em: http://www.anamed.net/English_Home/Who_we_are_/_African_governments_please_/african_governments_please_.html. Acesso em: 23 abr. 2012.

DNDi. DNDi completa um ano iniciando estudos clínicos com pacientes de malaria. 2 de junho de 2004. Disponível em: <http://www.dndi.org.br/pt/centro-de-documentacao/comunicados-de-...um-ano-iniciando-estudos-clinicos-com-pacientes-de-malaria.html>. Acesso em: 04/10/12.

DNDi. *Reto Brum*. 2011. Disponível em: <http://www.dndi.org/our-people/board-of-directors.html?id=294>. Acesso em: 28 out. 2012.

_____. *Founding Partners*. 2011. Disponível em: <http://www.dndi.org/overview-dndi/founding-partners.html>. Acesso em: 28 out. 2012.

_____. *DNDi's Launch of ASMQ Organised in Rio de Janeiro's Legendary Fiocruz Tropical Castle*. 2008. Disponível em: http://www.dndi.org/newsletters/n16/5_3.php. Acesso em: 28 out. 2012.

ESPACENET. Processo de obtenção de artemisinina a partir de *Artemisia annua* L. ESPACENET, 2009. Disponível em: http://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=lp.espacenet.com&adjacent=true&locale=pt_LP&FT=D&date=20000328&CC=BR&NR=9804730A&KC=A. Acesso em: 29 maio 2012.

FAPESP. *Pesquisa clínica de extratos vegetais no tratamento da malária a partir de matéria prima padronizada: Artemisia annua (VAR. CPQBA)*. São Paulo: FAPESP, [2010]. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/projetos-tematicos/29504/pesquisa-clinica-extratos-vegetais-tratamento/>. Acesso em: 9 jul. 2012.

_____. *Projeto bernabe: avaliação da toxicidade pré-clínica e da segurança farmacológica da planta anti-malarica Artemisia annua L., introduzida, domesticada e melhorada no Brasil visando o uso terapêutico em áreas*. Antonio José Lapa. São Paulo: FAPESP, 2005. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/projetos-de-pesquisa/30836/projeto-bernabe-avaliacao-toxicidade-pre/>. Acesso em: 9 jul. 2012.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Relatório de atividades 2002. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/diplan/media/relativ2002.pdf>. Acesso em: 12/11/2012.

FOGLIO, Mary Ann. Currículo Lattes. Disponível em: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4707048A4>. Acesso em: 18 jul. 2012.

GAIA. Textos diversos. Porto Alegre, 2011. Disponível em: <http://www.fgaia.org.br/texts/index.html>. Acesso em: 12 jun. 2012.

GREENPEACE. The Founders. Disponível em: <http://www.greenpeace.org/usa/en/campaigns/history/the-founders/> Acesso em 10/10/11.

HAYNES, Richard. Artemisinins: Remarkable Antimalarial Drugs, Usages and Problems, and a New Derivative – Artemisone. *AREA Science Park Seminar*, 12 mar. 2009. Disponível em: www.ics.trieste.it/media/140204/df6204.ppt. Acesso em: 28 abr. 2012.

_____. *Artemisinins, the marvelous Peroxidic Antimalarials – Intraparasitic Oxidants Par Excellence*. Artemisinin Conference. Mandagascara: Antananarivo, 2010. Disponível em: <http://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/>

artemisinin/2010_Madagascar/Artemisinins_the_Marvellous_Peroxidic_Antimalarials.pdf. Acesso em: 28 abr. 2010.

ICEI. *Brochura institucional. Un lungo viaggio insieme verso il cambiamento*. [Milano, 2004]. Disponível em: http://www.icei.it/attachments/VIATM/Presentazione_ICEI_cittadini_nel_mondo.pdf. Acesso em: 8 nov. 2011.

_____. *L'utilizzo dell'infuso di Artemisia annua L. nella lotta alla malaria*. [Milano, 2004]. Disponível em: http://www.icei.it/attachments/VIATM/Relazione_Artemisia_ICEI.pdf. Acesso em: 22 jul. 2012.

INOVA. Agência de Inovação. Unicamp. Relatório de atividades 2005. Disponível em: <http://www.inova.unicamp.br/sites/default/files/documents/relatorioinova2005.pdf>. Acesso em: 12/10/2012.

ISB - Institute for Systems Biology. *Systems Biology – the 21th century science*. Disponível em: <http://systemsbiology.org>. Acesso em: 22 jul. 2010.

IUCN. *About Us*. [França, 1948]. Disponível em: <http://www.iucn.org/about/>. Acesso em: 10 abr. 2011.

_____. *Conference for the establishment of the international union for the protection of nature*. França: NS/UIPN, 1948. Disponível em: <http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001547/154737eb.pdf>. Acesso em: 10 out. 2011.

_____. *Conferência de fundação*. França: NS/UIPN, 1948. Disponível em: <http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001547/154728eb.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2011.

LASKER FOUNDATION. *Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award: An Interview with Tu Youyou*. Lasker Foundation, 2011. Disponível em: http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_description.htm. Acesso em: 24 maio 2011.

LÌHM, Gòng Wài. *Qinghaosu Project Blogspot*. Qinghaosu Project, 2008. Disponível em: <http://qinghaosu.blogspot.com/search?updated-min=2008-01-0...updated-max=2009-01-01T00%3A00%3A00-08%3A00&max-results=20>. Acesso em: 22 nov. 2011.

LIU, Tianwei. *Artemisinin Truth in China*. Disponível em: <http://bbs.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=396469&do=blog&id=499867>. Acesso em: 13 abr. 2012

LUTZENBERGER, José A. NGOs as a driving force. In: CAPRA, Fritjof; PAULI, Gunter (Ed.). *Steering Business Toward Sustainability*. Tokio: United Nations University, p. 15-32, 1994. Disponível em: <http://www.fgaia.org.br/texts/e-book.html>. Acesso em: 23 nov. 2011.

MAGALHÃES, Pedro Melillo de. Currículo Lattes. Disponível em: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4790102J6>. Acesso em: 18 jul. 2012.

MEDIPLANT. *Center for Research on Medicinal Plants, Conthey*. Fondation Dalle Molle. Disponível em: <http://www.dallemolle.ch/en/the-institutes/mediplant>. Acesso em abril/2011.

_____. *Plantes Aromatiques et médicinales. De la recherché au produits finis*. Actes du 4^o colloque Médiplant du 23 au 25 septembre 1999, Conthey.

MSF. *Act now: to get malaria treatment that works*. MSF, 2003 Disponível em: http://www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2003/act_now_report.pdf. Acesso em: 20 maio 2012.

_____. *The FACT Project Consortium: A Worldwide Collaboration To Develop and To Deliver ASMQ*. Press Pack, 2008. Disponível: http://www.dndi.org/images/stories/pdf_products/ASMQ/Pages18-19FACT.pdf. Acesso em: 20 maio 2012.

_____. *Fatal Imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases*. MSF, 2001. Disponível em: http://www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2001/fatal_imbalance_s hort.pdf. Acesso em: 10 jun. 2012.

_____. *The Crisis of Neglected Diseases: Developing Treatments and Ensuring Access - Conference report*. MSF, 2002. Disponível em: <http://www.msfacecess.org/content/crisis-neglected-diseases-developing-treatments-and-ensuring-access-conference-report>. Acesso em: 29/06/12.

MCNEIL Jr, Donald. *For intrigue, Malaria Drug Gets the Prize*. *The New York Times*, 16 jan. 2012. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2012/01/17/health/for-intrigue-malaria-drug-artemisinin-gets-the-prize.html?pagewanted=all>. Acesso em 15 jun. 2012.

_____. *New Drug for Malaria Pits U.S. Against Africa*. *The New York Times*, 28 may, 2002. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2002/05/28/health/new-drug-for-malaria-pits-us-against-africa.html>. Acesso em: 08/05/2012.

_____. *In Ethiopia's Malaria War, Weapons Are the Issue*. *The New York Times*. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2003/12/09/health/in-ethiopia-s-malaria-war-weapons-are-the-issue.html>. Acesso em: December 9, 2003.

OLIVEIRA, Alaíde Braga. *A Contribuição de 40 anos da pesquisa com Plantas Medicinais para a Inovação de Fitomedicamentos no Brasil*. In: *IV Seminário do Escritório de Gestão das Redes Fito – 07, 08 e 09 de dezembro de 2009. A inovação de fitomedicamentos a partir da biodiversidade brasileira: o papel do sistema de arranjos locais em rede*. Disponível em: <http://www2.far.fiocruz.br/redesfito/v2/wp->

[content/uploads/2009/12/091216_alaide_slides_iv_semin_rio_do_redes_fito_1209_.pdf](#). Acesso em: 20 abr. 2010.

PATENTS. Compounds derived from artesunate, preparation process, pharmaceutical composition and use of the respective medicine. Disponível em: <http://www.google.com/patents/EP1807435A1?cl=en>. Acesso em: 5 out. 2012.

RITAM. Letter to the Editor. *Artemisia annua* as a herbal tea for malaria. *Afr. J. Tradit. Complement altern Med*, v. 4, p. 121-123, 2007.

SEABROOK, Charles. Leading Tropical Diseases Topic of Atlanta Conference. Sarasota Herald Tribune. Nov. 10, 1980. Disponível em: <http://news.google.com/newspapers?nid=1755&dat=19801110&id=na0cAAAIAIBAJ&sjid=2WcEAAAIAIBAJ&pg=2122,5330416> Acesso em 07/01/2013.

STRAUSS, Evelyn. The Lasker Foundation - 2011 Awards. Disponível em: http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_description.htm Acesso em 21/09/12.

SWISS TROPICAL INSTITUTE (STI). *Swiss TPH* [on line]. Suíça, 2011. Disponível em: <http://www.swisstph.ch/about-us.html>. Acesso em: 29 abr. 2012.

The Insiders. The discovery of new antimalarial - Qinghaosu (artemisinin) in China: The Insiders. 2010. Disponível em: <http://image.sciencenet.cn/olddata/kexue.com.cn/upload/blog/file/2010/9/201092182054819640.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2012.

UNICAMP. *Ata da sexagésima sessão ordinária do conselho universitário da Universidade Estadual de Campinas*, 24 nov. 1998, p.34.

USPTO Patente. *Compounds derived from artesunate, preparation process, pharmaceutical composition and use of the respective medicine*. USPTO, 2012. Disponível em: <http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01 &p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=20120129887.PG NR>. Acesso em: 22 out. 2012.

WWF. *History*. WWF Global, [2011]. Disponível em: http://wwf.panda.org/who_we_are/history/. Acesso em: 15 ago. 2011.

ZAMISKA, Nicholas; MCKAY, Betsy. Global Health, China's pride on line in Malaria Clash. *Wall Street Journal*, China, and in Geneva, 6 mar. 2007. Disponível em: <http://medilinkz.org/africa/global/20331.html>. Acesso em: 15 maio 2012.

Entrevistas pesquisadores

CASTRO, Fábio. *Observar a natureza*. Agência FAPESP: Especiais, 2010. Disponível em: <http://www.agencia.fapesp.br/materia/11815/observar-a-natureza.html>. Acesso em: 15 mar. 2010.

ELISABETSKY, Elaine. *Comunicação pessoal*. Jul. 2010.

GILBERT, Benjamin. [Entrevista]. Documento BP/PI/TP90002040. *Projeto Plantas Mediciniais: História e Memória da Pesquisa e da Política Científica no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1995. 1 cassete nº 2, lado A.

GOTTLIEB, Otto Richard. *Projeto Plantas Mediciniais: História e Memória da Pesquisa e da Política Científica no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1999. 1 cassete nº 9, lado A.

KRETTLI, Antoniana. História falada. SBI na Rede, São Paulo, n. 64-65, 2a. parte. 2007. Disponível em: <http://www.sbimunologia.com.br/sbinarede/SBINarede64/Entrevista.html>. Acesso em: 25 maio 2010.

LAPA, António José. [Depoimento]. Banco de Memória e Histórias de Vida da EPM. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. 2009. Disponível em: http://www.unifesp.br/centros/cehfi/bmhv/index.php/documentos-e-objetos-biograficos/search_result. Acesso em: 24 abr. 2010

LAPA, António José. *Projeto Plantas Mediciniais: História e Memória da Pesquisa e da Política Científica no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1999. 1 cassete nº 6, lado B.

MAGALHÃES, Pedro Melillo de. Entrevista realizada em 18 abr. 2011.

_____. Entrevista realizada em 17 dez. 2012.

PINHEIRO, Eloan. A Conversation with Eloan Pinheiro. *Knowledge Ecology Studies*, v. 2, 2008. Disponível em: <http://www.kestudies.org/ojs/index.php/kes/article/view/39/66>. Acesso em: 13 set. 2011.

SILVA, Edimilson. A Produção na Farmanguinhos. Entrevista com Eloan Pineiro. *Biociência, Ciência e Desenvolvimento*, v. 23, nov./dez. 2001. Disponível em: http://www.biociencia.com.br/revista/bio23/bio_23.pdf. Acesso em: 15 jun. 2012.

TAUIL, Pedro; DEANE, L.; SABROZA, Paulo. C. & RIBEIRO, C. A malária no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, mar. 1985. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1985000100009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 mar. 2010.

Sites internet oficiais do governo brasileiro

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. *Resolução Normativa nº 34, de 1 de outubro de 2007*. 82ª Relação de pesquisadores credenciados importação - Lei 10.964/2004.

Brasília: DOU, 2007. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/714933/dou-secao-1-08-10-2007-pg-6/pdfView>. Acesso em: 4 jul. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Portaria nº 6 MS/SNVS, de 31 de janeiro de 1995*. Brasília, 1995. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/6_95.htm. Acesso em: 13 nov. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº17, de 24 de fevereiro de 2000*. Brasília, 2000. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm. Acesso em: 13 nov. 2008.

_____. *Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004*. Brasília, 2004. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_48_16_03_04_registro_fitoterapicos%20.pdf. Acesso em: 13 nov. 2008.

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: Ms, 2006. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 17 jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília, 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual.pdf. Acesso em: 17 maio 2012.

_____. *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*. Brasília, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf. Acesso em: 24 set. 2012.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. *Decreto Presidencial nº 5813, de 22 de junho de 2006*. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2006. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm. Acesso em: 13 nov. 2008.

BRASIL, Presidência da República. Casa Civil. *Medida Provisória nº 2186-16, de 23 de agosto de 2001*. Brasília, 2001. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/2186-16.htm. Acesso em: 27 set. 2010.

Fontes Arquivísticas da Fundação Oswaldo Cruz

Casa de Oswaldo Cruz. BR RJCOB BG. Fundo Benjamin Gilbert.

Caixa 8. *Grupo de Fármacos. Relatório de andamento grupo de fármacos* – CEME.

Caixa 23. *Carta de Benjamin Gilbert para Antoniana Krettli René Rachou*, em 14 mar. 1980.

Far-Manguinhos. Arquivo Intermediário.

Caixa 087/11- 210. *Artesunato farmacotécnica 1999-2001. Cooperação de desenvolvimento de técnicas analíticas e síntese KNOL* – Ofício no 275/2001 DIR-FAR de Eloan Pinheiro para Terence Armstead.

Caixa 087/11- 210. *Artesunato farmacotécnica 1999-2001*. Email Melba Gomes para Juliano Barros e Isabela Ribeiro, em 27 mar. 2001.

Caixa 087/11- 210. *Artesunato farmacotécnica 1999-2001*. Email de Denise Matt para Barbara Luiza, em 13 nov. 2001.

Caixa 087/12 – 210. *Artesunato+ mefloquina 2000/2002 farmacotécnica*. Email de Piero Olliario para Margriet den Boer e Jacques Pinel, em 06 set. 2000.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *Relatório CPQBA sobre capacidade de produção de Artemisia annua*. Enviado por Mary Ann Foglio para Nubia Boechat, em 24 mar. 2003.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *FACT project – De-Briefing meeting between Jean-René and Solange*, em 27 jun. 2003.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. CT001/03 – DIR/FAR. *Carta para European Commision Research Dictorates de Núbia Boechat*, em 26 jul. 2003.

Caixa 116/1. 210 - *FACT 2002-2003. Email de André Daher para Núbia Boechat e Jorge Souza Mendonça*, em 13 jun. 2005.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *Audit Report on “Good Manufacturing Practice” according to WHO recommendations – com email de encaminhamento de Jean-Rene Kiechel para Nubia Boechat e Solange Wardell*, em 10 jul. 2005.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *Relatório de reunião sobre proteção intelectual dos resultados – projeto FACT*, em 18 ago. 2005.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *Correspondência HS/MSG/2005/cw/D528612, de J.P.M. Spoor (União Européia) para Eloan Pinheiro, Brussels*, em 09 set. 2005.

Caixa 116/1 – 210. FACT 2002-2003. *Correspondência emails entre Laurence Vielfaure e Solange Wardell*, entre 26 set. a 3 out. 2005.

Caixa 125/2 – 050. *Ofício n.052/2003 DIR/FAR*. De Antônio Carlos Siani para Ingrid Dragan Taricano, em 17 fev. 2003.

Caixa 203/1. *Memo n. 027/ACI/BSB de Pedro Thomé de Arruda Filho para Akira Homma*, em 31 jul. 1989.

Caixa 203/1. *Correspondências entre Wang Jusheng e Pedro Thomé Arruda Filho*, em fev. 1989.

Caixa 203/13. *Contrato (comentado) de confidencialidade entre Knoll e Far-Maguinhos*, em 2001.

Caixa 256. Gestão Tecnologia. *Correspondências entre Wang Jusheng e Pedro Thomé Arruda Filho*, entre set.-nov. 1989.

Caixa 257. Gestão Tecnológica - DPPCP/G.T.U. 02. *Projeto de pesquisa “Síntese e atividade antimalarial de artemisinina e novos derivados artemisinínicos”*, [sd].

Caixa 362. *MEMO 90/ACI/88. De Pedro Thomé de Arruda Filho para André Gemal*, em 25 jul. 1988.

Caixa 362 – U5. Gestão Tecnológica. *Obtenção de derivados de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica*. Projeto para Banco do Brasil.

Caixa 362 – U5. Gestão Tecnológica. *Obtenção de derivados de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica*. 1. reunião da comissão criada pelo ato da presidência n. 254/87, em 08 fev. 1988.

Caixa 362 – U5. Gestão Tecnológica. *Obtenção de derivados de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica*. Memória de reunião CPQBA e Far-Manguinhos. Unicamp, 17 mar. 1988.

Caixa 362 – U5. Gestão Tecnológica. *Obtenção de derivados de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica*. 3a. reunião da comissão criada pelo ato da presidência n. 254/87, em 14 jul. 1988.

Caixa 362 – U5. Gestão Tecnológica. *Obtenção de derivados de artemisinina, síntese e formulação farmacêutica*. MEMO 107/89 – SUPLAN 14/06/1989. De Dalton Hamilton para André Gemal.

Caixa 368-U1. 210 Gestão Tecnológica: *Projeto de Pesquisa PAPES 1993*.

Caixa 662/2. *Correspondência por e-mails entre integrantes do consórcio de elaboração do projeto FACT em 2001.*

Caixa 663/2 - 210. FACT 2001/2002. *Formulário de submissão de proposta de apoio financeiro para a União Européia assinado por Eloan Pinheiro, em 14 set. 2001.*

Caixa 821/1 - 210. *Artesunato +mefloquina 2001/2002.* E-mail de Piero Olliaro e Jean-René Kiechel para o consórcio do FACT, em 05 set. 2001.

Caixa 821/4 – 210. *Artesunato +Mefloquina 2001/2002. Cronograma das próximas atividades relacionadas ao estudo da associação artesunato + mefloquina, [sd].*

Caixa 821/4 - 210. *Artesunato + mefloquina 2001/2002.* Official Journal of the European Communities.

Caixa 821/4 - 210. *Artesunato + mefloquina 2001/2002.* Emails entre Robert Carter e David Tabak, em 10 maio 2001.

Caixa 856/4. 210 – *Projeto antimaláricos, 2003. Memorando de Antoniana Krettli para Nubia Boechat, com relatório de pesquisa anexo, em 21 maio 2003.*

Caixa 856/4. 210 – *Projeto antimaláricos, 2003. Relatório confidencial para Far-Manguinhos de autoria de Daniela Peralva-Lima e Antoniana Krettli, em 31 out. 2003.*

Caixa 1421/09 - APGT. *Projeto Artemisia annua. Correspondência de Eloan Pinheiro, Isabela Ribeiro e Benjamin Gilbert para Marcos Boulos, em 2001.*

Caixa 1421/09. APGT. *“Projeto Artemisia annua” 2001. Conference Report RITAM.*

Caixa 1421/09 - APGT. *Projeto Artemisia annua. Memo n. 612/2001 DPDT-FAR, de Benjamin Gilbert para Eloan Pinheiro, em 22 out. 2001.*

Caixa 1768/4 – 230. *Project FACT. E-mail de Jean-René Kiechel para Yeves Champey e outros destinatários não especificados, em 15 fev. 2002.*

Caixa 1771/15 – 230. *Artesunato de mefloquina - 2002 a 2005. Relatório e Proposta para visita técnica visando adequação para inspeção da OMS, em 22 ago. 2005.*

Caixa 2314/3. *Parecer PGn. 1222/2001, processo 31P-064995-2001. Unicamp, em 17 maio 2001.*

Caixa 2340/1. *Telefax de M. Andrial para Giuliana Tabusso e Melba Gomes, em 24 jan. 1996.*

Caixa 2340/1. *Agreement between WHO/TDR and Mepha Limited, em 12 dez. 1996.*

Caixa 2340/1. *Facsimile 022.7910746 de W.Scheiwe e C.Hendriksen para Melba Gomes*, em 14 maio 1997.

Caixa 2340/1. *Carta e relatório anexo de Jytte Roswall para Melba Gomes*, em 26 jun. 1998.

Caixa 2340/3. *Relatório resumido do projeto “Desenvolvimento industrial de 5 medicamentos fitoterápicos”*, de Ana Paula Brum Pizzarro, [sd].

Caixa 2340/3. *Transcrição de conferência em Conthey, Suíça*, em 24 set. 1999, enviado por Pedro Melillo de Magalhães para Benjamin Gilbert, [sd].

Caixa 2340/3. *Anamed Malaria Program (1999)*.

Caixa 2340/3. *Correspondências entre Vera L.G. Redher e Antonio Carlos Siani*, em 31 out. 2000.

Caixa 2340/3. *Memo circular n. 007/2001 DPDT/FAR – Pauta de Reunião* - de Ana Paula Brum Pizarro para participantes de reunião de Far-Manguinhos e CPQBA, em 13 fev. 2001.

Caixa 2340/3. *Ata da reunião sobre o desenvolvimento de um medicamento à base de Artemisia annua*, Rio de Janeiro, em 26 mar. 2001.

Caixa 2340/3. *Análise técnica do projeto “Artemisia annua”*, de Isabela Ribeiro para Ana Paola Brum Pizzarro, em 25 jul. 2001.

Caixa 2340/3. *Memo n. 555/2001 DPDT-FAR – Relatório de viagem à Europa* - de Benjamin Gilbert para Eloan Pinheiro, em 25 set. 2001.

Caixa 2340/3. *E-mails entre Geoff Burrell e Benjamin Gilbert*, em 18 out. 2001.

Caixa 2340/3. *Ofício n. 522/01 – DIR/FAR de Eloan Pinheiro Benjamin Gilbert para Marcos Boulos e Alexandre Padilha*, em 13 dez. 2001.

Caixa 2340/3. *E-mail enviado por Pedro Melillo de Magalhães para Benjamin Gilbert*, em 26 abr. 2002.

Caixa 2341/2. *CPQBA-UNICAMP – Artemisia annua L. e malária*. Correspondência entre Markus Mueller e Benjamin Gilbert, em 15 mar. 2001.

Caixa 2368/9 – 230. Artesunato Mefloquina 2008. *Relatório “Visit to DNDi and Far-Manguinhos in Rio (21 to 27/01/2008). An update of the ASMQ development activities”*, de Jean-René Kiechel, em 04 fev. 2008.

Caixa 2370. - 230 - *Blister de apresentação do ASMQ*, [sd].

Fontes Arquivísticas Fundo Privado

Fundo André Gemal

CARTA de Naftale Katz para Sérgio Arouca, em 02 dez. 1987.

RELATÓRIO Missão Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz à Republica Popular da China, em 08-20 jun 1987.

Fundo Mary Ann Foglio

CORRESPONDÊNCIA de Ding Guang-Sheng para Mary Ann Foglio em 4 jun. 1988.

CORRESPONDÊNCIA de Jin-Sheng Zhang para Wallace Alves de Oliveira. Xangai, 29 mar. 1990.

MEMÓRIA de reunião do Núcleo de Planejamento e Gestão de Projetos Far-Manguinhos. Brasília, 28 jul. 2001.

CARTA de A. Benakis para Pedro Melillo de Magalhães, Genève, em 16 out. 1992.

CARTA de A. Marston para Pedro Melillo de Magalhães, Lausanne, em 20 out. 1992.

CARTA de Hermann J. Woerdenbag para Pedro Melillo de Magalhães, Groningen, em 20 out. 1992.

CARTA de John Baker para Glyn Mara Figueira, Mississippi, em 9 nov. 1992.

Fundo Pedro Melillo de Magalhães

FOTO de Wallace de Oliveira no campus do CPQBA durante entrevista ao jornal Folha de São Paulo, em 12 mar. 1989.