



**Os estudos em malária
aviária e o Brasil no
contexto científico
internacional
(1907-1945)**

*Studies of avian malaria
and Brazil in the
international scientific
context (1907-1945)*

Magali Romero Sá

Pesquisadora e professora do Programa de Pós-graduação em
História das Ciências e da Saúde/Casa de Oswaldo Cruz/
Fundação Oswaldo Cruz.

Avenida Brasil, 4036/405
21040-361 – Rio de Janeiro – Brasil
magali@coc.fiocruz.br

Recebido para publicação em agosto de 2010.

Aprovado para publicação em dezembro de 2010.

SÁ, Magali Romero. Os estudos em malária aviária e o Brasil no contexto científico internacional (1907-1945). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.18, n.2, abr.-jun. 2011, p.499-518.

Resumo

Aborda a contribuição de cientistas brasileiros aos estudos sobre o protozoário causador da malária. Ao colocar em foco os trabalhos de Henrique Aragão e Wladimir Lobato Paraense, destaca a importância da malária aviária para o entendimento da malária humana e sua terapêutica, a rede de relações científicas estabelecidas, as agendas comuns de pesquisa, as trocas de informações entre pesquisadores, assim como o papel por eles desempenhado no contexto internacional das descobertas científicas.

Palavras-chave: malária aviária; Instituto Oswaldo Cruz; relações internacionais; descobertas científicas; Brasil.

Abstract

The article explores Brazilian investigators' contributions to research on the protozoan causative agent of malaria. Focusing on the work of Henrique Aragão and Wladimir Lobato Paraense, it underscores the importance of avian malaria in elucidating human malaria and treatment options, and also examines the network of scientific relations forged by these researchers, their shared research agendas, exchange of information with other researchers, and role within the international context of scientific discoveries.

Keywords: bird malaria; Oswaldo Cruz Institute; international relations; scientific discoveries; Brazil.

“O Aragão conseguiu transmitir o halterídio do pombo pela *Lynchia*, tendo verificado uma evolução no pulmão do pombo. O 2º número do *Brazil-Medico* publica uma nota preliminar” (Cruz, 15 abr. 1907). Com este entusiasmado comentário, Oswaldo Cruz comunicou a Adolpho Lutz o importante feito do jovem médico do Instituto Soroterápico de Manguinhos, Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão. Oswaldo Cruz tinha realmente motivo para celebrar. Considerado uma das mais importantes descobertas de Manguinhos à época, o trabalho de Aragão teve grande repercussão no Brasil e nos centros de medicina tropical europeus. A pesquisa com o protozoário *Haemoproteus* e seu desenvolvimento assexuado nas células do endotélio pulmonar do pombo revelaram uma importante etapa do ciclo evolutivo do parasita, até então desconhecida. Na ocasião, acreditava-se que o desenvolvimento assexuado do protozoário *Haemoproteus columbae* se dava nas células vermelhas da ave, e a reprodução sexual, no inseto díptero. Aragão mostrou que o desenvolvimento ocorria inicialmente no endotélio pulmonar da ave por esquizogonia, revelando, pela primeira vez, que um hemoparasita era capaz de se multiplicar nas células de tecido.

Em 1943, outro pesquisador de Manguinhos, Wladimir Lobato Paraense, estava trabalhando com o protozoário *Plasmodium gallinaceum*, parasita de *Gallus gallus*, espécie que deu origem ao galo doméstico (*Gallus gallus domesticus*). O jovem médico do Pará conseguiu importantes avanços no modo de entender o desenvolvimento do ciclo exoeritrocítico dessa espécie de plasmódio. Seu trabalho foi publicado em *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* durante a Segunda Guerra Mundial e, por isso, passou despercebido pela comunidade científica internacional. A pesquisa do cientista brasileiro só foi reconhecida em 1945, pelo protozoologista inglês Charles Morley Wenyon, que a considerou uma das mais bem-sucedidas tentativas de elucidação do ciclo exoeritrocítico do plasmódio da malária.

Os relevantes trabalhos realizados no Brasil por Aragão e Lobato estavam inseridos no esforço global de entendimento do ciclo do parasita da malária humana, seus hospedeiros intermediários e a terapêutica para a doença. O presente estudo discute as contribuições dos dois pesquisadores brasileiros no contexto da ciência internacional, destacando a rede de relações estabelecidas na ocasião, bem como as trocas de informações com outros pesquisadores.

Protozoários, hemácias e insetos: similaridades entre a malária humana e a aviária

Estudos experimentais com hematozoários de aves passaram a ter relevância após a descoberta da similaridade entre esses parasitas e os da malária humana. Tais estudos ganharam impulso após o notável trabalho do fisiologista e protistologista russo Vassily Danilewsky (1852-1939), professor da Universidade de Kharkov, Ucrânia. Em 1885, cinco anos após a descoberta do plasmódio da malária por Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922), Danilewsky descobriu, no sangue de anfíbios, aves e répteis, parasitas intraeritrocíticos, descrevendo em detalhes a morfologia das diferentes formas observadas (Danilewsky, 1886).¹ Notou que os parasitas das aves diferiam daqueles dos animais de sangue frio e que eram muito semelhantes aos parasitas da malária descritos por Laveran, Ettore Marchiafava (1847-1935) e Angelo Celli (1857-1914).² Impressionado com a similaridade, Danilewsky levantou a seguinte questão: eram os parasitas por ele descritos idênticos àqueles da malária

humana? Motivado por tal desafio, realizou numerosos trabalhos de investigação anatomo-patológica em aves infectadas, demonstrando que a doença era acompanhada de anemia aguda, aumento do volume do fígado e baço e acumulação de pigmento. Em suas pesquisas ecológicas, observou que a infecção nas aves e a presença de parasitas no sangue estavam relacionadas à dinâmica das estações do ano, concluindo que os parasitas intracelulares sanguíneos prevaleciam, nos pássaros, nas estações quentes e que havia correlação entre a parasitemia e a temperatura do ambiente. O pesquisador russo foi responsável pela formulação dos principais caracteres do grupo Haemosporida³ e pela identificação dos três principais gêneros de parasitas intraeritrocíticos em aves (hoje conhecidos como *Plasmodium*, *Haemoproteus* e *Leucocytozoon*) (Cox, 2010). Em 1888 publicou, em russo, trabalho monográfico sobre os hemosporídeos de aves, traduzido para o francês no ano seguinte e com grande repercussão entre os cientistas (Valkiunas, 2005, p.10).

Laveran foi um dos que se interessaram pelo resultado do parasitologista russo e, em trabalho publicado em 1891, conclamou os médicos a invadir o domínio dos naturalistas e pesquisar aves. Para ele, os parasitas descritos por Danilewsky eram de particular interesse devido à grande semelhança com os da malária humana. Acreditava que, para resolver as questões ainda obscuras relacionadas a estes últimos, era necessário seguir um caminho diferente e estudar parasitas análogos em diversos animais (Laveran, 1891, citado por Slater, 2005, p.262).

Numerosos trabalhos sobre morfologia, taxonomia e desenvolvimento de protozoários parasitas de aves foram publicados a partir de 1890, estabelecendo-se, aliás, novos gêneros e espécies. Os pesquisadores italianos, que se vinham dedicando intensamente ao estudo da malária, voltaram-se de imediato para a malária aviária. Entre 1889 e 1892, Giovanni Battista Grassi (1854-1925) e Raimondo Feletti (1887-1927) publicaram diversos artigos a esse respeito. Estabeleceram o gênero *Haemamoeba*, nele englobando os parasitas das malárias aviária e humana, e descreveram as espécies *H. relictæ* e *H. subpraecox*, para as aves, e *H. vivax* e *Laverania malariae*, para o homem.⁴

Em 1890 o bacteriologista alemão Walther Krause (1864-1943) estabeleceu o gênero *Haemoproteus* para os parasitas intracelulares com a forma crescente – anteriormente descritos por Danilewsky – e descreveu três novas espécies nesse gênero: *H. danilewskii*, *H. columbae* e *H. passeris*. Em 1891 os italianos Angelo Celli (1861-1945) e Francesco Sanfelice tentaram, por sua vez, correlacionar os parasitas encontrados nas aves com aqueles da malária humana com base no ciclo de desenvolvimento, tendo descrito duas espécies novas de hemosporídeos de aves: *H. alaudae* e *H. noctuae*. Celli e Sanfelice conseguiram, pela primeira vez, infectar pássaros por meio da subinoculação de sangue infectado com parasitas da malária aviária. Tal feito abriu as portas para várias possibilidades de pesquisa em laboratório com esse parasita, já que não se conseguia cultivar o plasmódio da malária *in vitro*.⁵

Em 1891 uma contribuição adicional ao entendimento do ciclo de vida desses parasitas foi fruto de um acaso: ao misturar a substância eosina com uma solução oxidada de azul de metileno, o cientista russo Dimitri Leonidovich Romanowsky (1861-1921) obteve um corante que diferenciava o núcleo do parasita (que se tingia de vermelho) do citoplasma (que se corava de azul), evidenciando com mais nitidez as estruturas celulares.⁶ Além disso, tal descoberta possibilitou melhor caracterização e diferenciação dos parasitas em termos genéricos

e específicos – naquela ocasião, a classificação dos hemosporídeos era caótica, o que dava margem a contradições.

O primeiro cientista a chamar a atenção para as discrepâncias taxonômicas nesse grupo de protozoários foi o francês Alphonse Labbé. Seu estudo sobre parasitas endoglobulares do sangue de vertebrados foi defendido como tese de doutorado em 1894 e, apesar de ter apontado as divergências taxonômicas, incluiu dois novos gêneros de parasitas de aves, *Halteridium* e *Proteosoma* – na realidade sinônimos dos então já estabelecidos *Haemoproteus* e *Plasmodium*.⁷

Estudos sobre malária humana e aviária eram desenvolvidos por médicos e zoólogos em diversos laboratórios e em diferentes partes do mundo, resultando em descobertas quase simultâneas sobre o ciclo biológico de seus parasitas. Em 1897 o médico francês Paul-Louis Simond (1858-1947) demonstrou o ciclo sexuado de coccídios⁸ de salamandras e reconheceu nas formas flageladas o gameta sexual masculino. Simond (1897) notou que tais formas eram encontradas em diferentes espécies de hematozoários causadores da malária humana e aviária e sugeriu que nesses parasitas também ocorria reprodução sexual. Nos EUA, em 1897, William George MacCallum (1874-1944), ainda estudante de medicina na Johns Hopkins Medical School e trabalhando com halterídeo de corvídeos, observou *in vitro* a reprodução sexual nesse grupo de protozoários. Pela primeira vez, foi registrada a penetração de um microgameta (forma flagelada) no macrogameta, originando a forma vermiforme do parasita, hoje conhecida como oocineto. Assim como Simond, MacCallum supôs que o mesmo poderia acontecer com os parasitas da malária humana, tendo observado, pouco tempo depois, gametócitos transformarem-se em formas flageladas enquanto examinava sangue humano infectado ao microscópio. A relevante descoberta de MacCallum reforçava o uso do modelo aviário da doença para o entendimento da biologia do parasita humano (MacCallum, 1897, 1898).

Estava assim estabelecida a existência de uma fase sexuada no ciclo parasitário dos hemosporídeos, mas faltava desvendar em que momento do ciclo biológico ela ocorria e como se dava a transmissão do parasita ao homem e a animais vertebrados. Mesmo antes da descoberta de MacCallum, o médico inglês Patrick Manson (1844-1922) chamava a atenção para o processo de exflagelação nos parasitas da malária. O surgimento dos flagelos após algum tempo de observação de sangue contaminado ao microscópio era indício de que os parasitas deveriam continuar o ciclo de vida fora do corpo humano (Scott, 1942). As atenções voltaram-se então para os dípteros sugadores de sangue, hipótese que vinha sendo aventada por Laveran e pesquisadores italianos, entre outros. A hipótese do inseto na transmissão da malária foi reforçada pela descoberta feita por Manson, em 1877-1878, do papel do *Culex* na transmissão da filariose e, em 1893, pela comprovação do papel dos carrapatos na transmissão do protozoário *Pyrosoma bigeminum* (*Babesia bigemina*), causador da doença do gado ou febre do Texas, por Theobald Smith (1859-1934) e Fred L. Kilborne (1858-1936). Finalmente, em 1898, o médico inglês Ronald Ross desvendou o ciclo do parasita da malária aviária, *Proteosoma relictum* (*Plasmodium relictum*), no *Culex*. Ross verificou que a fase sexuada do parasita ocorria no sistema digestivo do mosquito e comprovou a transmissão por sua picada. No ano seguinte, os italianos Grassi, Bignami e Bastinelli conseguiram completar o ciclo do parasita da malária humana no mosquito do gênero

Anopheles (Cox, 2010).⁹ A descoberta de Ross, que utilizara aves, confirmou ser este um modelo animal apropriado para entender as questões relativas à malária humana.

Em 1904 o pesquisador alemão Fritz Schaudinn (1871-1906), um dos mais renomados protozoologistas da época¹⁰, publicou um trabalho sobre o ciclo evolutivo de um hemoparasita da coruja *Athene noctua*, por ele denominado *Trypanosoma noctuae*. Schaudinn enxergou, no ciclo evolutivo desse parasita, a alternância de geração entre as formas hemoproteus e tripanossoma e descreveu em detalhes seu ciclo sexuado no mosquito *Culex pipiens*. Para o investigador alemão, o halterídio (hemoproteus) da coruja representava meramente um estágio na complicada história de vida do tripanossoma, e não se tratava de dois gêneros distintos como se supunha até então.

A espécie *H. noctuae* havia até mesmo sido descrita e estabelecida, em 1891, pelos italianos Celli e Sanfelice, na mesma espécie de coruja posteriormente estudada por Schaudinn. Esse pesquisador supostamente esclarecia uma questão ainda problemática em relação às fases de desenvolvimento dos hemoparasitas nos vertebrados, animais em que se verificavam todas as fases da reprodução assexuada. Para Schaudinn, esta última só acontecia no interior das hemácias e no plasma sanguíneo dos vertebrados, no qual as formas tripanossômicas se multiplicavam por fissão longitudinal.

A alternância de geração advogada por Schaudinn recebeu, de imediato (em 1904), a confirmação dos pesquisadores franceses Edmond e Étienne Sergent. Porém, no mesmo ano, os americanos Frederick George Novy (1864-1957) e Ward J. MacNeal (1881-1946) contestaram o parasitologista alemão ao demonstrar, em cultura de ágar sangue¹¹ (meio por eles desenvolvido), que apenas ocorria o desenvolvimento dos tripanossomos, não sendo observada nenhuma alternância de geração ou crescimento de hemoproteus. Para Novy e MacNeal, os pássaros usados por Schaudinn estariam infectados por dois parasitas distintos. Apesar dessa divergência, o trabalho do protozoologista alemão continuou a receber suporte de outros cientistas em diferentes países, ainda que muitas perguntas ficassem sem resposta. Alguns anos mais tarde, em 1907, um jovem pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão (1879-1955), publicou um trabalho sobre o ciclo evolutivo da espécie *H. columbae*. Além de desvendar uma das fases do ciclo biológico do parasita ainda não conhecida – a fase exoeritrocítica –, Aragão confirmou a hipótese de Novy e MacNeal sobre a inexistência da alternância de geração nos hemosporídeos.

Os estudos sobre hematozoários de aves no Brasil

Ao iniciar os estudos sobre hematozoários de aves, Henrique Aragão teve como principal interlocutor o médico e parasitologista Adolpho Lutz (1855-1940), à época diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo.¹² Lutz foi o primeiro pesquisador brasileiro a dedicar atenção a protozoários de interesse médico e zoológico. Em 1889, quando ainda clinicava em Limeira, no interior do estado de São Paulo, publicou trabalho sobre os mixosporídeos da vesícula biliar de batráquios brasileiros. Impressionado com o trabalho publicado por Danielewsky alguns anos antes, Lutz passou a pesquisar o sangue de anfíbios, répteis e aves em busca de hematozoários. Nos relatórios do Instituto Bacteriológico, descrevia suas pesquisas sobre malária humana e com animais vertebrados e invertebrados (insetos), nos

quais observava diferentes protozoários esporozoários¹³ e seus ciclos biológicos, contribuindo assim, mesmo que indiretamente, para o conhecimento das doenças parasitárias existentes no país. Foi às aves que Lutz dedicou maior atenção.

Entre 1893 e 1907, ele e sua equipe examinaram cerca de vinte ordens de pássaros, e em nove delas encontraram hematozoários. Seguindo a classificação de Labbé, foram identificados proteosomas, halterídios e leucocitozoários em aves silvestres e urbanas, como pombos, tico-ticos, saracuras, gralhas, corujas, gaviões, jabirus, socós, seriemas, inhambus, macucos, urus, jacus etc., nas quais Lutz e seus colaboradores estudaram o desenvolvimento dos parasitas. Os resultados dessas pesquisas foram divulgados nos relatórios do Instituto Bacteriológico e em comunicação ao 6º Congresso Brasileiro de Medicina, publicado em 1907 em francês e português (Lutz, Meyer citado por Benchimol, Sá, 2005, p.889).

Os jovens médicos do Instituto de Manguinhos seguiam os passos de Lutz. O parasita da malária e seus insetos vetores estavam na agenda da instituição como objetos de pesquisa laboratorial e de ações profiláticas (Benchimol, Silva, 2008). Ao ser publicado, em 1903, o trabalho de Schaudinn causou grande impacto nos meios científicos, o do Brasil entre eles. Era a primeira vez que se desvendava toda a sequência do ciclo evolutivo de parasitos do gênero *Haemoproteus* no hospedeiro vertebrado e invertebrado (*C. pipiens*). Porém, apesar da credibilidade de Schaudinn, dúvidas em relação à sua interpretação foram levantadas, como vimos.

Henrique Aragão ingressou no Instituto de Manguinhos em 1903, ainda como estudante de medicina, tendo sido apresentado a Oswaldo Cruz pelo doutor Waldemar Schiller, seu amigo e colega, frequentador da instituição. O interesse inicial de Aragão era a bacteriologia, tema sobre o qual versava sua tese de doutoramento, defendida em 1905 com o título *Ensaio soroterápicos nas moléstias produzidas por germens não cultivados*. De estagiário, Aragão passou a assistente em 1º de julho do mesmo ano, e assumiu posteriormente os cargos de chefe de laboratório, chefe de serviço, biólogo com credenciais de professor catedrático e, entre 1942 e 1947, diretor do Instituto Oswaldo Cruz.¹⁴

Nos primeiros anos de funcionamento, os jovens pesquisadores do Instituto desempenhavam funções diversas. Aragão, por exemplo, ao mesmo tempo em que realizava suas primeiras investigações em bacteriologia e protozoologia, preparava soros e vacinas, estudava espiroquetas e investigava carrapatos comprovada ou potencialmente transmissores de doenças, o que fez com que adquirisse conhecimento panorâmico de vários campos da biologia, em particular da microbiologia. Em 1906 ele e Henrique da Rocha Lima publicaram o resultado de pesquisas que realizavam sobre a peste: “Nova técnica para o diagnóstico da peste”. No mesmo ano, passou a dedicar-se ao estudo sistemático dos carrapatos, linha de investigação que o levou a desenvolver um produto veterinário cuja fabricação foi iniciada em Manguinhos, em 1907. Tratava-se da vacina contra a espirilose das galinhas, doença infecciosa causada pelo *Spirillum gallinarum*, bactéria transmitida às aves de curral por *Argas*, carrapatos da família Argasidae.¹⁵ Foi, porém, o trabalho sobre *H. columbae* que o projetou no cenário internacional.¹⁶

Instigado pelo trabalho de Schaudinn sobre o *T. noctuae* e pelas controvérsias por ele geradas, Aragão tentou reproduzir as observações do pesquisador alemão com o hemosporídeo *Haemoproteus*, usando pombas infectadas, e com o mosquito *C. fatigans* como

possível hospedeiro intermediário, mas não obteve sucesso. Passou então a suspeitar de um díptero hipoboscídeo, parasito do pombo encontrado em grande quantidade nas ninhadas da ave, como possível transmissor do *Haemoproteus*, hipótese já aventada por Adolpho Lutz. Em 1906, quando dava início a essas pesquisas, os irmãos Sergent publicaram um trabalho em que confirmavam serem as *Lynchia* as transmissoras do *Haemoproteus* (Sergent, Sergent, 1906). Aragão passou então a trabalhar com esse díptero, nele verificando o desenvolvimento do parasita até a fase de oocineto.¹⁷ Ao não conseguir rastreá-lo além dessa fase, o pesquisador concluiu que, a partir de então, o parasita completava seu ciclo no organismo da pomba, no qual era introduzido pela picada do inseto.

Uma das grandes incógnitas do ciclo evolutivo de hematozoários – incluído o da malária – era o desaparecimento do parasita logo após sua introdução no organismo do vertebrado. Aragão conseguiu comprovar, em pombos, que a primeira parte do ciclo assexuado se dá no tecido pulmonar, no qual o parasita se reproduz por esquizogonia¹⁸, e que somente numa segunda fase ocorre a invasão das hemácias. Além disso, demonstrou que não havia alternância de geração, como afirmara Schaudinn – era comum a ave estar infectada com os dois tipos de parasitas, o hemoproteus e o tripanossomo. Entre 13 e 14 dias após a infecção, Aragão encontrou grandes merontes (esquizontes, ou células multinucleadas) com citômeros¹⁹ nas células endoteliais do pulmão da ave infectada. Verificou ainda que os merozoítos (células-filhas) produzidos pelos merontes (células-mães) invadiam os eritrócitos e se desenvolviam em gametócitos. Conforme já mencionado, era a primeira vez que se demonstrava a existência do ciclo exoeritrocítico em hematozoários.

Em 1907, as pesquisas de Aragão foram divulgadas em nota preliminar no *Brazil-Médico*. No mesmo ano, na Exposição de Higiene anexa ao 14º Congresso Internacional de Higiene e Demografia, em Berlim, a pesquisa foi destaque no *stand* do Brasil, juntamente com os outros trabalhos científicos do Instituto de Manguinhos e as bem-sucedidas ações de Oswaldo Cruz na saúde pública. A medalha de ouro conquistada nessa ocasião teve grande repercussão no Brasil (Benchimol, 1990).

O trabalho de Aragão repercutiu positivamente e, em 1908, foi publicado no prestigioso *Archiv für Protistenkunde*, periódico criado por Schaudinn em 1902 cujos editores eram, na época, os protozoologistas Max Hartmann (1876-1962) e Stanislas von Prowazek (1875-1915). No mesmo ano foi publicada na *Revista Médica de São Paulo* uma versão resumida do artigo (Aragão, 1908a, 1908b).

A descoberta de Aragão foi uma das grandes realizações na área da protozoologia do Instituto Soroterápico de Manguinhos que, em 1908, graças a esses significativos êxitos, se transformou em Instituto Oswaldo Cruz.²⁰ Apesar do progresso nos estudos protozoológicos, entomológicos e helmintológicos, essas disciplinas só foram oficialmente institucionalizadas com a nova regulamentação do Instituto. A consequência imediata foi a incorporação de Adolpho Lutz àquele grupo de pesquisa (transferido do Instituto Bacteriológico de São Paulo), ainda em 1908, e a vinda, por seis meses, de três importantes pesquisadores alemães: o químico Gustav Giemsa (1867-1948) e os já referidos Prowazek e Hartmann.²¹ Os protozoologistas alemães chegaram ao país num dos momentos mais relevantes para a história institucional e para a ciência brasileira, que foi a descoberta da tripanossomíase americana por Carlos Chagas. Prowazek e Hartmann exerceram profunda influência teórica nos estudos

de Chagas e nos futuros estudos em protozoologia, disciplina que se tornou definitivamente prioritária na instituição (Sá, 2005). Durante os seis meses que passou em Manguinhos, Prowazek trabalhou diretamente com Aragão desenvolvendo sobretudo pesquisas sobre varíola e clamidozoários. Em 1909 Aragão acompanhou o protozoologista alemão em sua viagem de regresso à Alemanha, e desenvolveu naquele país atividades no Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo e no Instituto Zoológico de Munique. Posteriormente, na França, Aragão visitou o Instituto Pasteur e a Estação de Biologia Marinha de Ville Franche.

Alguns anos mais tarde (1915), em discurso proferido na Biblioteca Nacional sobre as doenças causadas por protozoários no Brasil, Oswaldo Cruz referiu-se do seguinte modo a Aragão:

Não posso me furtar ao dever de lembrar com um preito de admiração e sentida homenagem dos estudos de Aragão sobre o hemoproteus dos pombos. Esses estudos feitos aqui em época difícil, onde o preparo técnico não tinha chegado à perfeição que facilitou os estudos mais tarde aparecidos, são verdadeiramente notáveis e foram eles indubitavelmente que chamaram a atenção do mundo científico para os trabalhos brasileiros de protozoologia. Aragão à custa de esforços próprios, trabalhando só, conseguiu traçar dum modo brilhante o ciclo evolutivo do hemoproteus dos pombos, demonstrando de modo cabal a sua transmissão pela mosca *Lynchia* que os parasita. Esse estudo, que teve larga confirmação por parte de todos aqueles que mais tarde se ocuparam do assunto, serviu de ponto de partida para a elucidação de outras questões correlatas e constitui uma das mais belas aquisições da moderna protozoologia (Cruz, 1915, 1972, p.738).

Conforme já mencionado, Aragão esclareceu a questão do desaparecimento dos esporozoítos ao serem introduzidos pelos mosquitos nas aves. Seus achados foram confirmados anos mais tarde, mas somente em relação aos parasitas que não infectavam o homem, isto é, os Haemoproteidae (família de protozoários que inclui os gêneros *Haemoproteus* e *Leucocytozoon*).²² Para o grupo dos Plasmodiidae, que inclui os parasitas causadores da malária humana, o ciclo exoeritrocítico só foi desvendado trinta anos após o trabalho de Aragão. Tal demora se deveu, em parte, à crença estabelecida por Fritz Schaudinn de que os esporozoítos, ao serem inoculados pelos mosquitos, iam direto para as hemácias, nas quais iniciavam o ciclo esquizogônico. Em trabalho publicado em 1902, Schaudinn descreveu em detalhes o destino dos esporozoítos do *Plasmodium vivax* (causador da malária terçã benigna no homem) após a inoculação pelos invertebrados. Em suas ilustrações, mostrou os sucessivos aspectos da penetração do esporozoíto na hemácia e seu subsequente desenvolvimento, até ocupar um quarto do diâmetro do glóbulo e alcançar o estágio de esquizonte médio (Lobato Paraense, 1944).

Apesar de falharem todas as tentativas de comprovação da teoria de Schaudinn, sua autoridade foi suficiente para que se estabelecesse como verdadeiro o ciclo biológico dos Plasmodiidae, mesmo sem sinais visíveis dos parasitas após a introdução no organismo vertebrado pelo inseto, e do surgimento dos mesmos no sangue somente dez dias após a infecção.²³ No livro sobre protozoologia que publicou em 1926, o parasitologista britânico Charles Wenyon (1878-1948), ao comparar os conhecimentos sobre Haemoproteidae e Plasmodiidae, comentou: “Nos Plasmodiidae, os esporozoítos injetados pelo invertebrado

em vez de entrar nas células endoteliais dos vasos sanguíneos para iniciar o ciclo esquizogônico, invadem diretamente os corpúsculos vermelhos onde ocorre todo o ciclo esquizogônico e são produzidos os gametócitos” (citado por Lobato Paraense, 1955, p.419).²⁴

A teoria de Schaudinn prevaleceu por várias décadas, sendo também adotada em livros didáticos, como o *Précis de parasitologie*, de Émile Brumpt (1877-1951), no qual se lê: “Todos os estágios de desenvolvimento no vertebrado são encontrados nas células vermelhas do sangue” (Brumpt, 1936b, citado por Paraense, 2004, p.439). Interpretações semelhantes encontram-se igualmente em obras de interesse puramente zoológico. Lybbie Henrietta Hyman (1888-1969), zoologista do Museu de História Natural de Nova York, publicou em 1940 o primeiro de uma série de seis livros sobre invertebrados (de Protozoa a Ctenophora). Na ordem Haemosporidia, a autora descreveu o ciclo biológico do grupo conforme o postulado por Schaudinn em 1902: “O gênero tipo é o *Plasmodium* (incluindo *Laverania* e *Proteosoma*), organismo causador da malária humana e de aves ... [nos vertebrados], os esporozoítos penetram os corpúsculos vermelhos do sangue onde crescem em organismos ameboides” (Hyman, 1940, p.153; grifos nossos).

Para os malariologistas e protozoologistas prevalecia o consenso de que, “apesar de o ciclo de desenvolvimento ser completamente conhecido, certos detalhes dele e muito dos fatores reguladores tinham ainda de ser elucidados” (Wenyon, citado por Lobato Paraense, 1955, p.419).

A derrocada da teoria de Schaudinn: a descoberta do *Plasmodium gallinaceum* e a contribuição brasileira

A utilização de hemozoários de aves como modelo nas pesquisas em malária foi consolidada após a descoberta de Ronald Ross, em finais do século XIX. Na primeira metade do século XX, esse tornou-se o método corrente para o entendimento do ciclo biológico da malária humana e para a elaboração de novos medicamentos.

O *Plasmodium relictum*, o parasita das pesquisas de Ross, tornou-se o principal modelo para estudos quimioterápicos após a publicação, em 1911, do trabalho do médico grego Phokion Kopanaris. Atuando, na época, no Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Hamburgo, Kopanaris (1911) utilizou o *P. relictum* – espécie à qual eram suscetíveis diversos tipos de aves – para infectar canários e testar, em seguida, os efeitos da quinina e do Salvarsan. Apesar de ser utilizada no combate à sífilis, essa droga havia mostrado alguma atividade contra os parasitas da malária humana. O médico grego conseguiu demonstrar que aquelas utilizadas no tratamento da malária humana eram também eficazes no caso da aviária (Slater, 2009, p.45). Em 1914 suas conclusões foram corroboradas por experiências realizadas no Instituto dirigido por Ehrlich (Georg-Speyer-Haus), em Frankfurt. Lá se comprovou que, com exceção dos arsenicais, todos os compostos eficazes contra a malária humana influenciavam a aviária (Dünschede, 1971, p.63).

Na década de 1920, tais descobertas levaram o médico Wilhelm Roehl (1881-1929), egresso do instituto dirigido por Erlich e diretor do laboratório de quimioterapia da indústria química farmacêutica Bayer, em Elberfeld, a adaptar o modelo de Kopanaris à experimentação em larga escala (Dünschede, 1971, p.62). Utilizando lógica inversa à de Kopanaris, Roehl

tinha por objetivo descobrir alguma substância ativa contra a malária aviária que pudesse ser comprovadamente eficaz contra a humana (Slater, 2009, p.46). A grande dificuldade consistia em administrar de modo controlado os medicamentos às aves. A maioria dos pesquisadores limitava-se a injetar as substâncias diluídas em água, o que, por um lado, originava efeitos colaterais tóxicos e, por outro, restringia a dose a quantidades bastante baixas. No Instituto de Frankfurt, as substâncias em teste eram administradas com ração, mas esse método continha falhas sérias, sobretudo no tocante à quantidade (grande) de substância requerida e à incerteza sobre a dose do preparado ingerida individualmente pelos pássaros. Roehl tentou aplicar a substância medicamentosa nos animais por meio de sonda, utilizando um fino cateter uretral na seringa o que lhe permitia graduar a quantidade exata da substância a administrar. Seu método abriu as portas para a experimentação controlada de drogas em aves (Dünschede, 1971).

Um dos objetivos das pesquisas realizadas em Elberfeld era aprimorar as partes tóxicas da molécula de quinina que, apesar de sua eficácia terapêutica na eliminação dos esquizontes, causava inúmeros efeitos colaterais, como vômitos, hipotensão, arritmias e problemas de visão, além de ter gosto amargo e não evitar a ocorrência de constantes recidivas após o tratamento. Quimioterapeutas e químicos de Elberfeld, trabalhando conjuntamente na manipulação da molécula de quinina, descobriram, em meados da década de 1920, o primeiro preparado sintético contra a malária, que denominaram plasmuquina. O novo composto foi testado por Roehl em canários infectados com *P. relictum*. Além de ser bem tolerado, foi considerado trinta vezes mais ativo do que a quinina e os demais compostos da série desenvolvidos pelos pesquisadores de Elberfeld (Dünschede, 1971, p.67; Slater, 2009, p.64). Roehl pôde observar que as formas sexuais eram destruídas mais rapidamente do que os esquizontes, ao contrário do que ocorria com a quinina. Após curto período em laboratório, a plasmuquina foi testada em seres humanos. Franz E. Sioli, diretor do asilo regional em Düsseldorf, testou-a em quarenta pacientes paréticos neurosifilíticos, infectados com malária terçã benigna²⁵; Peter Mühlens, do Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, em 134 pacientes ambulatoriais. Como se tratasse de casos crônicos ou de reincidência recente (em geral, com tratamento anterior com quinina), Mühlens sugeriu à fábrica que testasse o preparado em grande escala, em todos os casos possíveis de malária, nos piores locais de incidência do planeta. Mühlens cuidou pessoalmente dos testes nas regiões balcânicas da Bulgária, Grécia e Iugoslávia, que conhecia bastante bem desde os tempos da guerra. Visitou também a América Central e a do Sul, entre 1926 e 1927, realizando experiências e coletando informações sobre o uso da plasmuquina na Venezuela, Costa Rica, Guatemala, Colômbia, Panamá, São Salvador e México. Otto Fischer, também do Instituto de Hamburgo, testou a droga em Serra Leoa, na África, e Roehl e Werner Schulemann, da Bayer, fizeram-no na Espanha e na Itália (Dünschede, 1971; Wulf, 1994; Slater, 2009.). Essas experiências revelaram que a plasmuquina tinha, nas malárias terçã e quartã, efeito comparável ao da quinina; na trópica, entretanto, o efeito da plasmuquina contra os esquizontes (forma multinucleada, resultado de divisão assexuada no interior das células parasitadas) raramente suplantava o da quinina, tendo no entanto ação comprovada sobre os gametas.²⁶ Era a primeira vez que experimentos quimioterápicos com aves em laboratório eram utilizados em proveito de seres humanos e com sucesso. Contudo,

a plasmoguina, assim como a quinina, também apresentava altos índices de toxidez, acarretando cianose e desordens bioquímicas (diminuição da capacidade do sangue em transportar oxigênio). Roehl faleceu em 1929 sem finalizar os testes em laboratório com essa droga e antes de estabelecer um método-padrão para determinar as diferenças qualitativas entre a plasmoguina e a quinina. Esses trabalhos experimentais passaram a ser executados por seu sucessor, Walter Kikuth (1896-1968).

Pesquisador do Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, Kikuth foi convidado pelo diretor científico da Bayer, Philipp Heinrich Hörlein (1882-1954), para dirigir a Seção de Quimioterapia da empresa. Em carta de 18 de junho de 1929, Hörlein expôs os motivos que o levavam a convidar para a Bayer um membro do Instituto de Hamburgo: “Na minha última visita a Hamburgo, perguntei ao Professor Mayer como eles [Mayer e Nocht] se posicionariam, caso eu oferecesse ao senhor a oferta de ocupar o lugar do nosso falecido doutor Roehl... ocorreu-me que [isso] ... fortaleceria ainda mais as relações científica e de amizade estabelecidas nos últimos anos entre o Instituto Tropical em Hamburgo e a Seção Científica em Elberfeld” (Dünschede, 1971, p.139).²⁷

Kikuth havia ingressado no Instituto em novembro de 1924, após trabalhar quase dois anos como assistente no Instituto de Patologia e na clínica da Universidade de Hamburgo. No Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, atuou como assistente científico no laboratório de Martin Mayer, desenvolvendo estudos sobre a verruga peruana, a bartonelose e a malária. Kikuth deixou o Instituto em 1º de outubro de 1929 para assumir a direção do laboratório de quimioterapia da Indústria Bayer, em Elberfeld. Lá iniciou nova e proveitosa fase de estudos sobre a malária aviária, com intensa troca científica com pesquisadores estrangeiros, como veremos adiante.

Ainda como assistente do Instituto de Hamburgo, Kikuth passou seis meses no Brasil, entre outubro de 1927 e abril de 1928, trabalhando no laboratório de protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz, então chefiado por Henrique Aragão. Ali tomou conhecimento dos trabalhos feitos por este último com Haemoproteidae. Nesse período, Kikuth estabeleceu parceria com um médico alemão residente em Petrópolis, Paul Regendanz (1888-1958), colaborador do laboratório de protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz. Juntos estudaram os hemoparasitas de vertebrados, em especial as babésias e seu ciclo evolutivo nos carrapatos. Tais pesquisas eram de interesse de Henrique Aragão, que, como vimos, desde o início de sua carreira dedicou-se aos carrapatos e protozoários. Os dois pesquisadores alemães trabalharam com marsupiais (gambás, *Didelphis marsupialis* e cuícas, *Metachirus nudicaudatus*) e deram importante contribuição ao conhecimento da fauna de hemocitozoários em espécies do Novo Mundo. Entre as cuícas, encontram duas novas espécies, que descreveram como *Nuttalia brasiliensis* e *Haemogregarina metachiri* (Regendanz, Kikuth, 1928a, 1928b).

Kikuth retornou à Alemanha em abril de 1928. Regendanz, por sua vez, após aquela proveitosa parceria, trabalhou durante um período no laboratório de Eduard Reichenow, no Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, ainda com babésias e carrapatos. De volta ao Brasil, continuou a desenvolver investigações com pesquisadores do laboratório de protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz (Regendanz, Muniz, 1936).

Ao assumir o laboratório de quimioterapia da Bayer, Kikuth retomou os experimentos com malária aviária iniciados por Roehl, utilizando como modelos não só os plasmódios

(*Plasmodium relictum*), mas também os hemoproteus. A metodologia utilizada por Roehl não se mostrava adequada para comprovar a qualidade característica da plasmocina, isto é, seu efeito sobre os gametas. Na infecção com hemoproteus, a esquizogonia (divisão celular) acontece nas células endotélicas dos órgãos internos – como descrito primeiramente por Henrique Aragão –, encontrando-se na circulação periférica as formas sexuadas correspondentes aos gametas da malária trópica. Os hemoproteus não realizam a esquizogonia eritrocitária (divisão celular dentro das hemácias) como fazem os plasmódios, transformando-se diretamente em gametócitos. A ausência desse processo nos glóbulos vermelhos é o único fato que permite distinguir os hemoproteídeos dos plasmodiídeos. Dessa forma, tornavam-se viáveis os testes com plasmocina em hemoproteus, já que a substância tinha efeito gametocida comprovado e permitia verificar, tanto qualitativa como quantitativamente, o efeito nos gametas da plasmocina e de novas substâncias químicas.²⁸

Em suas experiências, Kikuth utilizou as aves *Padda oryzivora* (tentilhão-dos-arrozais), naturalmente infectadas com *Haemoproteus oryzivorae*.²⁹ Comprovou que a plasmocina exerce igual influência sobre os gametas dos hemoproteus e os da malária trópica, diferentemente da quinina, que não agia sobre os gametas de ambos.

Ainda com plasmódios e hemoproteus, Kikuth passou a experimentar novas substâncias que pudessem ter efeito contra os esquizontes (Kikuth, 16. Okt. 1930). Em 1930 testou em aves, com sucesso, um novo composto elaborado em Elberfeld pelos químicos Hans Mauss (1901-1953) e Fritz Mietzsch (1896-1958). Denominado atebrina, era o primeiro composto sintético que rivalizava com a quinina na eliminação dos esquizontes. Assim como a plasmocina, a atebrina foi testada clinicamente por Sioli em pacientes paréticos e por Mühlens, no Instituto de Hamburgo e nas Américas Central e do Sul. Em 1932 a atebrina foi lançada no mercado.

Em meados desse mesmo ano, o monopólio indiano-holandês da quinina, ameaçado pelas novas descobertas terapêuticas, proibiu as exportações de pássaros *P. oryzivora*. O embargo das compras feitas pela Bayer dificultou os trabalhos experimentais com os hemoproteus. Para evitar que fossem interrompidos, foi acionado o representante da I.G. Farben³⁰ em Deli, doutor Urchs, para que exportasse pássaros da Índia (Dünschede, 1971, p.76). Tais dificuldades foram superadas três anos mais tarde, com a descoberta de um novo plasmódio de aves que seria amplamente utilizado como modelo para as experimentações químico-terapêuticas. Os estudos assim realizados levariam finalmente à descoberta do ciclo exoeritrocítico em Plasmodiidae, invalidando a teoria equivocada de Schaudinn, seguida pelos malariologistas ao longo de mais de três décadas. Vejamos em que circunstâncias isso se deu.

Em 1935 o parasitologista francês Émile Brumpt descreveu novo plasmódio, *Plasmodium gallinaceum*, a partir de esfregaço de *G. gallus*, espécie originária da Ásia Oriental, Índia e Sri Lanka, e que deu origem à atual galinha doméstica. O esfregaço fora trazido do Vietnã por um aluno de Brumpt, em 1910, e durante longo tempo permaneceu guardado em seu laboratório. Em viagem ao Extremo Oriente, entre 1935 e 1936, o cientista francês teve oportunidade de trazer cepas do parasita para Paris. Realizou então experiências para verificar sua receptividade em diferentes aves e comprovou a transmissibilidade pelo mosquito *Aedes aegypti* (Brumpt, 1935, 1936a). Brumpt assinalou a vantagem da utilização do novo parasita

em estudos quimioterápicos, distribuindo cepas suas para vários laboratórios e instituições de pesquisas.

Diversas vantagens foram atribuídas àquele plasmódio: o tamanho, a facilidade de se encontrar o hospedeiro – experimentalmente era possível infectar galinhas domésticas, gansos, faisões, perdizes e pavões – e a transmissibilidade por algumas espécies de mosquito (Slater, 2009, p.53, 2005, p.281). A possibilidade de se ter um modelo experimental de fácil manejo alavancou pesquisas sobre a malária em várias partes do mundo.

Em 1936, ao tomar conhecimento do desejo de Henrique Aragão de receber cepas do novo plasmódio, Brumpt mostrou-se preocupado em enviar o material para o Brasil, já que acabara de comprovar sua transmissibilidade pelo *A. aegypti*. Em carta a Aragão, datada de 23 de outubro de 1936, explicou:

Tive o prazer de encontrar no Congresso de Londres seu colaborador, o doutor Penido ... Ele me falou de seu desejo de obter o vírus da galinha o *Plasmodium gallinaceum* ... Entretanto, nesse momento, uma nova razão faz com que eu não lhe envie o vírus, e eis por que: acabo de constatar a grande receptividade do mosquito *Stegomyia fasciata* a esse parasita, que evolui em 100 por cento dos casos nesses insetos. Como a doença natural é frequentemente mortal para as galinhas, seja por inoculação ou pela picada do inseto, eu terei algum escrúpulo de ser a causa indireta da aclimação de um parasita semelhante que não existe em seu país (Brumpt, 23 out. 1936).

Apesar dessa preocupação, Aragão conseguiu cepas de *P. gallinaceum*, viabilizando pesquisas que trouxeram novas contribuições relevantes ao entendimento do ciclo exoeritrocítico do novo parasita, realizadas no Instituto Oswaldo Cruz.

Em 1937 Sydney James e Parr Tate, pesquisadores de Cambridge, Inglaterra, demonstraram a existência de um ciclo exoeritrocítico no *P. gallinaceum*.

Este parasita, como outros membros da família Plasmodiidae, tem um ciclo esquizogônico de desenvolvimento nos corpúsculos sanguíneos vermelhos circulantes dos hospedeiros vertebrados (aves domésticas) e um ciclo esporogônico de desenvolvimento no inseto que, como tem mostrado Brumpt, é o mosquito da febre amarela *Stegomyia fasciata* (*Aedes aegypti*). Porém, nosso trabalho revela um ciclo esquizogônico até agora desconhecido, cujo desenvolvimento ocorre nas células do retículo endotelial do fígado, baço, rim e outros órgãos internos, sabendo-se que em alguns casos verifica-se nas células do retículo-endotelial que se estendem os capilares do cérebro (James, Tate, 1937, p.545).

O trabalho desses cientistas solucionava uma das questões mais intrigantes do ciclo parasitário da malária: o destino imediato do esporozoíto quando posto em contato com os tecidos do vertebrado pela picada do mosquito.³¹ A partir de então, numerosos trabalhos passaram a ser realizados tanto com *P. gallinaceum* quanto com outras espécies de plasmódio, de maneira a comprovar os resultados de James e Tate. Apesar dos resultados positivos, muitas perguntas permaneciam sem resposta. Kikuth, que desde 1936 desenvolvia, na Bayer, pesquisas com o *P. gallinaceum* de Brumpt em galinhas, relatou a este último os resultados que vinha obtendo:

Realmente pudemos confirmar as observações de James em uma das galinhas que o senhor mandou. Encontramos os primeiros parasitas no sangue desse animal no sétimo dia (10.5) após a infecção no sangue... Devido a esse resultado, penso poder concluir que

a esquizogonia endotelial, quando se trata de um ciclo especial de desenvolvimento, não forma um estado que precede o ciclo de desenvolvimento no sangue. Em todo caso, estamos muito empenhados em prosseguir com as nossas pesquisas nessa direção, e agradecemos mais uma vez por nos ceder esta cepa extremamente interessante (Kikuth, 17. Jun. 1937).

No Brasil, outro jovem pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz traria relevante contribuição para o entendimento do ciclo exoeritrocítico dos plasmodídeos. Em 1939, dois anos após concluir o curso de medicina na Faculdade de Medicina do Recife, Wladimir Lobato Paraense (1915-) ingressou na Instituição como assistente de pesquisa no Serviço de Estudo das Grandes Endemias, dirigido por Evandro Chagas. Já no ano seguinte foi escolhido para dar aulas sobre células sanguíneas e patologia da malária, no curso sobre malária que o filho de Carlos Chagas coordenava no Instituto de Patologia Experimental do Norte, em Belém do Pará. Ao se preparar para a nova função, Lobato Paraense tomou conhecimento do ciclo parasitário de *P. gallinaceum*, recém-descoberto por James e Tate, e dos trabalhos subsequentes de Giulio Raffaele (1938), Kikuth e Lilly Mudrow (1938), entre outros. Apesar dessas investigações, alguns aspectos do ciclo exoeritrocítico do parasita permaneciam obscuros, a exemplo do momento de surgimento das formas exoeritrocíticas no decurso da infecção malárica. Para alguns autores, o esporozoíto, uma vez inoculado, realizava imediatamente a esquizogonia exoeritrocítica; para outros, o ciclo só acontecia depois de estabelecida a infecção sanguínea. Disposto a entender o que realmente acontecia, o médico paraense iniciou uma série de pesquisas com cepas de *P. gallinaceum*, anteriormente adquiridas por Henrique Aragão, e com mosquitos *A. aegypti*, cedidos pelo laboratório de febre amarela da Fundação Rockefeller (estabelecido no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz). Lobato Paraense conseguiu identificar o momento exato em que surgiam as formas exoeritrocíticas após a inoculação no tecido. Suas primeiras observações foram publicadas em 1943: “cerca de três dias após a inoculação – escreveu ele – são vistos em quantidade relativamente grande, no ponto de inoculação, elementos semelhantes às formas exoeritrocíticas, dentro de células reticuloendoteliais do tecido subcutâneo” (Paraense, 1943, p.356). Além disso, verificou, durante o período de incubação, a conjunção de dois tipos de esquizogonias: uma constituída por esquizontes com núcleos volumosos, outra com esquizontes com núcleos muito menores.³² Em trabalho independente, utilizando como modelo o *P. praecox* em canários, Edward Reichenow (1883-1960) e Lilly Mudrow (1908-1957), do Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, chegaram a igual resultado naquele mesmo ano. Assim como o pesquisador brasileiro, os alemães assinalaram as diferenças morfológicas dos esquizontes, denominando-os macro e microesquizontes (Paraense, 1947, p.102). Em 1944 os norte-americanos Clay G. Huff e Frederick Coulston publicaram trabalho conclusivo sobre o destino dos esporozoítos dos plasmódios nas aves após a inoculação, complementando as pesquisas de Paraense e de Reichenow e Mudrow.³³ Conforme mencionado, a inovadora pesquisa do brasileiro só foi reconhecida internacionalmente após o término da Segunda Guerra Mundial, pelo parasitologista inglês Charles M. Wenyon (1945).

Em 1947, finalmente, os pesquisadores britânicos Henry Edward Shortt (1887-1987) e Percy Cyrill Claude Garnham (1901-1994) descobriram o ciclo exoeritrocítico da malária

humana. Só, porém, em 1980 pesquisadores americanos e britânicos descobriram as formas latentes do ciclo exoeritrocítico ou ciclo hepático, os hipnozoítos, decifrando afinal o problema das recidivas na malária humana (Krotoski et al., 1980).

No contexto das descobertas científicas e da circulação de conhecimentos, os pesquisadores brasileiros contribuíram substancialmente para o entendimento do ciclo evolutivo dos parasitas da malária humana e de outros vertebrados, dos insetos vetores e da profilaxia da doença.³⁴ Apesar de as pesquisas em malária terem evoluído consideravelmente durante o século XX, essa doença ainda hoje é considerada a mais importante endemia mundial, com alto índice de mortalidade. As aves deram lugar aos símios e camundongos como modelos de experimentação, e novos desafios continuam sendo postos, sobretudo nas buscas de drogas antimaláricas e antirrecidivas a partir de produtos naturais.

NOTAS

¹ Deve-se ao cientista inglês Ray Lankester a descoberta do primeiro hemosporida. Em 1871, ele descreveu o *Drepanidium ranarum*, hemoparasita de anfíbios.

² Em 1884 Laveran mostrou a Ettore Marchiafava e Angelo Celli o novo parasita que descobrira em 1880, por ele tido como causador da malária humana. Os dois pesquisadores italianos, de posse de um poderoso microscópio de imersão, confirmaram a teoria de Laveran no que diz respeito a se tratar de um animal parasita e a ele deram o nome de *Plasmodium*. Em 1885-1886 Camillo Golgi (1843-1926) demonstrou a relação entre o desenvolvimento cíclico do parasita e a periodicidade das febres, deduzindo que as febres terçã e quartã eram causadas por espécies distintas de *Plasmodium* (*P. vivax* e *P. malariae*). Marchiafava, Celli, Amico Bignami (1862-1929) e Giuseppe Bastianelli (1862-1959), entre outros, demonstraram que a conhecida febre estivo-otonal (terçã maligna) era causada por um parasita distinto, denominado *Haematozoon falciparum*, em 1897, pelo parasitologista americano William H. Welch e posteriormente incluído no gênero *Plasmodium*.

³ Hemosporídeos são parasitas protozoários esporozoários microscópicos e intracelulares encontrados na circulação sanguínea e em tecidos de répteis, mamíferos, anfíbios e aves, tendo como vetores dípteros sugadores de sangue. Pertencem ao reino Protista, filo Apicomplexa, ordem Haemosporidia.

⁴ Tais espécies foram incluídas no gênero *Plasmodium*, estabelecido por Marchiafava e Celli em 1885. O gênero *Haemamoeba*, por sua vez, passou a subgênero do gênero *Plasmodium*, atualmente englobando as espécies que infectam aves.

⁵ Em 1912 os médicos Charles C. Bass e Foster M. Johns, do laboratório de Medicina Tropical e Higiene da Universidade de Tulane, em Nova Orleans, divulgaram em artigo o sucesso do cultivo *in vitro* do *P. vivax* e *P. falciparum*. Porém esses resultados iniciais estavam limitados a um único ciclo do parasita, e o tempo de cultivo, somente a alguns dias (Bass, Johns, 1912). Nas décadas seguintes, tentou-se expandir o tempo de vida e os diferentes ciclos *in vitro* desses parasitas, como também os da malária aviária e simiana. Somente em 1976 conseguiu-se uma cultura contínua de *P. falciparum* (Jensen, 2002).

⁶ A esse respeito, ver Desowitz (1991, p.172). Variações do método de Romanowsky foram feitas pelo químico alemão Gustav Giemsa, em 1902, e pelo patologista americano James Homer Wright, na mesma época.

⁷ Ainda hoje a classificação taxonômica dos Protistas é objeto de controvérsia. Com o desenvolvimento de novas metodologias e técnicas oriundas da biologia molecular, da imunologia, da bioquímica e da genética, novos arranjos taxonômicos vêm sendo propostos (ver Adl et al., 2007).

⁸ Coccídios são parasitas unicelulares pertencentes ao filo Apicomplexa, classe Conoidasida.

⁹ Para estudo detalhado sobre as descobertas de Ross e dos pesquisadores italianos, ver Fantini, 1999, e Bynum, 1999.

¹⁰ Fritz Schaudinn descobriu, juntamente com Erich Hoffman, em 1905, a bactéria *Spirochaeta pallida* (também conhecida como *Treponema pallidum*), agente causador da sífilis.

¹¹ Ágar é um hidrocoloide extraído de diversos gêneros e espécies de algas marinhas vermelhas, que consiste em mistura heterogênea de agarose e agarpectina. Novy e MacNeal desenvolveram um

procedimento para crescimento de tripanossomos em cultura pura em água condensada de tubos inclinados com ágar sangue, sendo os primeiros a cultivar protozoários patogênicos. A esse respeito, ver Long, 1959, p.335.

¹² Sobre o Instituto Bacteriológico de São Paulo, ver Lemos, 1954.

¹³ Ver os estudos de Lutz sobre drepanídios e pebrina em Benchimol, Sá, 2005, p.821-840, 843-878.

¹⁴ Aragão nasceu na cidade de Niterói, Rio de Janeiro, em 21 de dezembro de 1879. Filho do médico Francisco Pires de Carvalho Aragão e de Elisa de Beaurepaire-Rohan Aragão, era neto materno do visconde de Beaurepaire-Rohan, fundador da cartografia brasileira. Para dados biobibliográficos sobre o pesquisador, ver Nery-Guimarães, 1955.

¹⁵ Para a história do Instituto Oswaldo Cruz, ver Stepan, 1976, e Benchimol, 1990.

¹⁶ A infecção com *Haemoproteus* é conhecida como pseudomalaria devido às similaridades com as espécies de *Plasmodium*.

¹⁷ Anos mais tarde, Helen Adie conseguiu ir adiante e mostrou que os parasitas chegavam à fase de esporozoítos no mosquito, assim como os da malária, sendo então introduzidos no hospedeiro definitivo por meio das glândulas salivares do inseto (Adie, 1915).

¹⁸ Esquizogonia é o processo de divisão celular em três ou mais células, comum em protozoários do gênero plasmódio.

¹⁹ Citômeros são estruturas formadas quando os conteúdos de um grande e simples esquizonte ou meronte (célula multinucleada) são separados em múltiplas células-filhas (merozoítos) no decorrer de uma esquizogonia. São encontrados em algumas espécies de esporozoos em processo de divisão exoeritrocítica assexual.

²⁰ Essa descoberta só foi superada dois anos mais tarde com a magistral descoberta de Carlos Chagas da tripanossomíase americana, em 1909. A este respeito, ver Kropf, 2009.

²¹ Giemsa e Prowazek faziam parte do corpo de pesquisadores do Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo, fundado na mesma época que a instituição brasileira. Hartmann, por sua vez, integrava o Instituto de Doenças Infecciosas de Berlim. Prowazek, tinha a intenção de que ele o ajudasse na organização de um laboratório de protozoologia em Manguinhos (Livro..., s.d., p.24).

²² Apesar da evidência, demonstrada por Aragão, de uma fase exoeritrocítica em células de tecido e dos trabalhos de Novy e MacNeal contestando a alternância de geração, muitos pesquisadores insistiam em concordar com Schaudinn, figura de grande prestígio entre os cientistas. Em 1913 Brumpt assim escreveu, em seu livro *Précis de parasitologie*: “de acordo com os trabalhos de Schaudinn, [os parasitas] têm uma evolução muito complexa e, chegando ao tubo digestivo dos mosquitos, se transformariam em tripanossomos. Haveria até então, portanto, um parentesco não suspeitado entre flagelados e esporozoários” (Brumpt, 1913, p.93).

²³ Em 1901, antes da publicação do trabalho de Schaudinn, Grassi havia sugerido que os esporozoítos inoculados no organismo humano deveriam, antes de tudo, passar por estágio de desenvolvimento fora das células sanguíneas vermelhas, produzindo elementos infectantes aptos a invadir as hemácias. Porém, assim que o trabalho de Schaudinn veio a lume, Grassi foi um dos que apoiaram inteiramente a teoria do cientista alemão.

²⁴ Nesta e nas demais citações de textos em outros idiomas, a tradução é livre.

²⁵ O método de malarioterapia foi desenvolvido, em 1910, pelo médico austríaco Julius Wagner von Jauregg em pacientes sífilíticos com distúrbios neuropsiquiátricos e, principalmente, no tratamento da paralisia geral causada pela sífilis. No Brasil, começou a ser utilizado nos hospitais psiquiátricos na década de 1920 (Lopes, 2001).

²⁶ Nos casos de reincidência em malária trópica causada pelo *P. falciparum*, a quinina passou a ser administrada juntamente com a plasmocina, com melhores resultados.

²⁷ Agradeço a Juliana Manzoni Cavalcanti e a Theodora Breitkopf Fay a tradução dos trechos em alemão.

²⁸ O ciclo do *Plasmodium* inicia-se quando o mosquito *Anopheles* inocula os esporozoítos diretamente na circulação. Eles vão para o fígado e transformam-se em criptozoítos. No fim do crescimento, o núcleo do criptozoíto começa a se dividir várias vezes, de forma assexuada. Esse processo resulta em uma forma multinucleada, o esquizonte. Rompe-se o esquizonte e são liberados os merozoítos. Essa etapa completa é denominada esquizogonia pré-eritrocítica e dura de seis a 16 dias após a inoculação. Cada merozoíto

liberado na fase anterior infecta uma hemácia. No interior da hemácia, o merozoíto realiza esquizogonia e evolui para trofozoíto. O núcleo do trofozoíto começa a se dividir várias vezes, de forma assexuada, o que resulta em uma forma multinucleada, o esquizonte. O esquizonte rompe-se, liberando merozoítos que podem repetir o processo assexuado ou iniciar o ciclo sexuado. A repetição do ciclo assexuado nas hemácias é denominada ciclo eritrocítico. Nesse caso, as esquizogonias (divisões assexuadas) se repetem com uma periodicidade que é específica para cada espécie e que se relaciona com o ritmo das crises febris. Já no ciclo sexuado dá-se a formação de gametócitos masculinos ou femininos a partir dos merozoítos. Os gametócitos formados no homem são ingeridos por um mosquito anofelino durante a hematofagia. A fecundação ocorre no tubo digestivo do mosquito. A fusão dos gametócitos leva à formação do oocisto em célula do epitélio intestinal do mosquito. Com a esporulação, ocorre a ruptura do oocisto para dentro da hemocele do mosquito, liberando os esporozoítos. Estes migram para a glândula salivar do mosquito, sendo posteriormente inoculados no hospedeiro vertebrado.

²⁹ Uma grande quantidade desses pássaros (*Padda oryzivora*), oriundos das antigas regiões coloniais das Índias britânicas e das terras holandesas, sofre de infecção crônica das hemácias por *Haemoproteus oryzivora*, transmitida pelos Hippoboscidae.

³⁰ Sigla de Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie A.G., conglomerado de companhias químicas alemãs criado em 1925.

³¹ Em 1931, ao tratar pacientes com malarioterapia, James notou que as recaídas eram comuns nos casos em que os pacientes eram picados por mosquitos, em vez de inoculados com sangue contaminado, e que o quinino era mais eficiente nos casos inoculados. Formulou então a hipótese de que os esporozoítos, em vez de entrarem nos glóbulos vermelhos, entrariam nas células do tecido conjuntivo, hipótese esta que confirmaria alguns anos mais tarde (Paraense, 1944, p.474, ver também Pays, 2010).

³² Em 1944 Lobato Paraense publicou trabalho sobre o ciclo exoeritrocitário dos parasitas da malária e, em 1946, outro estudo sobre a ação patogênica das formas exoeritrocitárias do *Plasmodium gallinaceum* (Paraense, 1944, 1946).

³³ Essas descobertas levaram a pesquisas importantes em relação a recidivas, como comentou Kikuth, em seu relatório anual de 1943: “Com a ajuda dos novos pareceres sobre o processo do desenvolvimento dos esporozoítos no hospedeiro animal vertebrado, é possível fornecer uma explicação mais simples a uma série de questões sobre a epidemiologia e clínica da malária, cuja interpretação até então era penosa ... as recidivas da primavera são manifestamente causadas pela persistência das formas reticuloendoteliais nos órgãos internos e que sobrevivem à fase precoce da infecção, e, após cerca de nove meses de latência, aparecem clinicamente através do ataque dos eritrócitos” (Kikuth, 29. Feb. 1944).

³⁴ A esse respeito, ver também Benchimol, Sá, 2005, 2006 e Benchimol, Silva, 2008.

REFERÊNCIAS

- ADIE, Helen A.
The sporogony of *Haemoproteus columbae*.
Indian Journal of Medical Research, New Delhi, n.2, p.671-680. 1915.
- ADL, M. Sina et al.
Diversity, nomenclature, and taxonomy of protists. *Systematic Biology*, Oxford, v.56, n.4, p.684-689. 2007.
- ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire.
Über den Entwicklungsgang und die Übertragung von *Haemoproteus columbae*.
Archiv für Protistenkunde, Jena, v.12, p.154-167. 1908a.
- ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire.
Sobre o cyclo evolutivo e a transmissão do *Haemoproteus columbae*. *Revista Médica de São Paulo*, São Paulo, v.11, n.20. 1908b.
- ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire.
Sobre o cyclo evolutivo do halterídeo do pombo: nota preliminar. *Brazil-Medico*, Rio de Janeiro, v.21, n.15, p.141-142, 1907.
- BASS, Charles C.; JOHNS, Foster M.
The cultivation of malarial plasmodia (*Plasmodium vivax* and *P. falciparum*) in vitro. *Journal of Experimental Medicine*, New York, v.16, n.4, p.567-579. 1912.
- BENCHIMOL, Jaime L.
Manguinhos do sonho à vida: a ciência na Belle Époque. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz/ Fiocruz. 1990.
- BENCHIMOL, Jaime L.; SÁ, Magali R.
Apresentação histórica. In: Benchimol, Jaime L.; Sá, Magali R. (Ed.). *Adolpho Lutz: obra completa. Adolpho Lutz e a entomologia médica no*

- Brasil. v.2, livro 3, p.11-223. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2006.
- BENCHIMOL, Jaime L.; SÁ, Magali R. Insetos, humanos e doenças: Adolpho Lutz e a medicina tropical. In: Benchimol, Jaime L.; Sá, Magali R. (Ed.). *Adolpho Lutz: obra completa*. Febre amarela, malária e protozoologia. v.2, livro 1, p.43-244. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2005.
- BENCHIMOL, Jaime L.; SILVA, André Felipe Cândido da. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.719-762. 2008.
- BRUMPT, Émile. [Carta a Henrique Aragão]. Paris. Brumpt, E. Correspondance thématique, BPT.B10. (Archives de l'Institut Pasteur). 23 oct. 1936.
- BRUMPT, Émile. Réceptivité de divers oiseaux domestiques et sauvages au parasite (*Plasmodium gallinaceum*) du paludisme de la poule domestique. Transmission de cet hématozoaire par le moustique *Stegomyia fasciata*. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, Paris, n.203, p.750-752. 1936a.
- BRUMPT, Émile. *Précis de parasitologie*. 5ème. ed. Paris: Masson. 1936b.
- BRUMPT, Émile. Paludisme aviaire: *Plasmodium gallinaceum* n. sp. de la poule domestique. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, Paris, n.200, p.783-785. 1935.
- BRUMPT, Émile. *Précis de parasitologie*. 2ème. ed. Paris: Masson. 1913.
- BYNUM, William F. Ronald Ross and the malaria-mosquito cycle. *Parassitologia*, Roma, v.41, p.49-52. 1999.
- COX, Francis. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors*, v.3, n.5. 2010. Disponível em: <http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/5>. Acesso em: 2 jul. 2010.
- CRUZ, Oswaldo. *Oswaldo Gonçalves Cruz: Opera Omnia*. Org., Emília Bustamante. Rio de Janeiro: Imprensa Brasileira. p.721-738. 1972.
- CRUZ, Oswaldo. Algumas moléstias produzidas por protozoários: conferência feita na Biblioteca Nacional. *Brazil-Médico*, Rio de Janeiro, v.29, n.44, p.345-346; n.45, p.353-356. 1915.
- CRUZ, Oswaldo. Carta a Adolpho Lutz. Rio de Janeiro. Fundo Adolpho Lutz, pasta 213. (Museu Nacional do Rio de Janeiro). 15 abr. 1907.
- DANILEWSKY, Basil. Zur Parasitologie des Blutes. *Biologisches Zentralblatt*, Leipzig, n.5, p.529-537. 1886.
- DESOWITZ, Robert S. *The malaria capers*. New York: W.W. Norton. 1991.
- DÜNSCHEDE, Horst-Bernd. *Tropenmedizinische Forschung bei Bayer*. Düsseldorf: Michael Triltsch. 1971.
- FANTINI, Bernardino. The concept of specificity and the italian contribution to the discovery of the malaria transmission cycle. *Parassitologia*, Roma, v.41, p.39-47. 1999.
- HUFF, Clay G.; COULSTON, Frederick. The development of *Plasmodium gallinaceum* from sporozoite to erythrocytic trophozoite. *Journal of Infectious Diseases*, Arlington, n.75, p.231-249. 1944.
- HYMAN, Libby Henrietta. *The invertebrates: protozoa through ctenophora*. New York: McGraw-Hill. 1940.
- JAMES Sydney P.; TATE, Parr. New knowledge of the life-cycle of malaria parasites. *Nature*, London, n.139, p.545. 1937.
- JENSEN, James B. In vitro culture of *Plasmodium*. In: Doolan, Denise L. (Ed.). *Methods in molecular medicine*. Totowa: Humana Press. p.477-488. (Malaria Methods and Protocols, v.72). 2002.
- KIKUTH, Walter. Jahresbericht 1943. Chemotherapeutisches Laboratorium de I.G., Werk Wuppertal-Elberfeld. Bayer Business Services. Elberfeld, Deutschland. (Corporate History and Archives). 29. Feb. 1944.
- KIKUTH, Walter. [Carta a Émile Brumpt]. Correspondência Brumpt, E. Laboratoire de Parasitologie para Direktion Werk Elberfeld II – 1929-1939. Bayer Business Services. Elberfeld, Alemanha. (Corporate History and Archives). 17. Jun. 1937.
- KIKUTH, Walter. Bericht über die Halteridium-Infektion des Reisfinken als Modellversuch. Bayer Business Services. Elberfeld, Deutschland. (Corporate History and Archives). 16. Okt. 1930.

- KIKUTH, Walter; MUDROW, Lilly.
Die endothelialen Stadien der Malariaparasiten in Experiment und Theorie. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Jena, n.142, p.114-132. 1938.
- KOPANARIS, Phokion.
Die Wirkung von Chinin, Salvarsan und Atoxyl auf die Proteosoma- (Plasmodium praecox) Infektion des Kanarienvogels. *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten*, Hamburg, v.15, p.586-596. 1911.
- KRAUSE, Walther.
Über Blutparasiten. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, und für klinische Medizin*, Berlin, n.121, p.359-373. 1890.
- KROPE, Simone.
Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação (1909-1962). Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2009.
- KROTOSKI, Wojciech A. et al.
Relapses in primate malaria: history of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. *British Medical Journal*, London, v.1, p.153-154. 1980.
- LAVERAN, Alphonse.
Des hématozoaires des oiseaux voisins de l'hématozoaire du paludisme. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales*, Paris, v.43, p.127-132. 1891.
- LEMOS, Fernando Cerqueira.
Contribuição à história do Instituto Bacteriológico (1892-1940). *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, São Paulo, v.14, número especial, p.1-61. 1954.
- LIVRO...
Livro de Assentamentos Funcionais. Rio de Janeiro. Fundo Instituto Oswaldo Cruz, livro 1, p.24. (Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz). s.d.
- LONG, Esmond R.
Frederick George Novy (1864-1957). Washington: National Academy of Sciences, p.326-350. (Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences, n.33). 1959.
- LOPES, Maria Helena Itaquí.
Pesquisa em hospitais psiquiátricos, Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/psiqpes.htm>. Acesso em: 10 ago. 2010. 2001.
- MACCALLUM, William George.
Notes on the pathological changes in the organ of birds infected with haemocytozoa. *Journal of Experimental Medicine*, New York, v.3, n.1, p.103-116. 1898.
- MACCALLUM, William George.
On the flagellated form of the malarial parasite. *The Lancet*, London, v.150, n.3872, p.1240-1241. 1897.
- NERY-GUIMARÃES, Felipe.
Notas bio-bibliográficas do Prof. Dr. Henrique de Beaurepaire Aragão, Diretor Emérito do Instituto Oswaldo Cruz. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.53, n.2, 3, 4, p.143-156. 1955.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
A fragment of malaria history. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.99, n.4, p.439-442. 2004.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
The discovery of the schizogony cycle in the pigeon's halteridium and its influence on the advancement of protozoology. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.53, n.2,3,4, p.416-420. 1955.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
Estudos sobre o ciclo exoeritrocitário do Plasmodium gallinaceum. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.45, n.1, p.101-118. 1947.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
Ação patogênica das formas exoeritrocíticas do Plasmodium gallinaceum. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.44, n.1, p.147-191. 1946.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
O ciclo exoeritrocitário dos parasitos da malária. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.41, n.3, p.469-493. 1944.
- PARAENSE, Wladimir Lobato.
Aspectos parasitários observados no local inoculado com esporozoitos de Plasmodium gallinaceum. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.38, n.3, p.353-359. 1943.
- PAYS, Jean François.
Characterisation of the exoerythrocytic stage of the asexual cycle of the human plasmodia: a painstaking process. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Paris, v.103, n.4, p.272-279. 2010.
- RAFFAELE, Giulio.
La fase primaria dell'evoluzione monogonica dei parassiti malarici. *Rivista di Malariologia*, Rio de Janeiro, v.17, n.5, p.331-343. 1938.
- REGENDANZ, Paul; KIKUTH, Walter.
Sur un parasite du sang des quica (Metachirus quica), Nuttallia brasiliensis n. sp. et influence

- de la rate sur les infections latentes du sang. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales*, Paris, n.98, p.1567-9. 1928a.
- REGENDANZ, Paul; KIKUTH, Walter.
Sur les hémogregarines du 'gambá', (Haemogregarina didelphydis), de la 'quica', (Haemogregarina metachirin. n.sp.) et sur l'haemogregarina ratti. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales*, Paris, n.98, p.1565-1567. 1928b.
- REGENDANZ, Paul; MUNIZ, Julio.
O Rhipicephalus sanguineus como transmissor da piroplasmose canina no Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.31. n.1, p.81-84. 1936.
- REICHENOW, Eduard; MUDROW, Lilly.
Der Entwicklungsgang von Plasmodium praecox im Vogelskörper. *Deutsche tropenmedizinische Zeitschrift*, Hamburg, v.47, p.289-299. 1943.
- SÁ, Magali Romero.
The tropical medicine in Brazil: the discovery of Trypanosoma cruzi in the German School of Protozoology. *Parassitologia*, Roma, v.47, p.309-317. 2005.
- SCHAUDINN, Fritz.
Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, Berlin, v.20, n.3, p.387-439. 1904.
- SCHAUDINN, Fritz.
Studien über krankheitserregende Protozoen II. Plasmodium vivax (Grassi & Feletti), der Erreger der Tertianfiebers beim Menschen. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, Berlin, v.19, p.169-250. 1902.
- SCOTT, Harold H.
A history of tropical medicine. London: Edward Arnold. 2 v. 1942.
- SERGEANT, Edmond; SERGEANT, Etienne.
Sur le second hôte de l'Haemoproteus (Halteridium) du pigeon. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales*, Paris, v.58, n.2, p.494-496. 1906.
- SIMOND, Paul-Louis.
Recherches sur les formes de reproduction asporulée dans le genre Coccidium. Note présentée par E. Metchnikoff. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales*, Paris, v.49, p.425-428. 1897.
- SLATER, Leo B.
War and disease: biomedical research on malaria in the twentieth century. New Brunswick: Rutgers University Press. 2009.
- SLATER, Leo B.
Malaria birds: modeling infectious human disease in animals. *Bulletin of the History of Medicine*, Baltimore, v.79, p.261-294. 2005.
- STEPAN, Nancy.
Gênese e evolução da ciência brasileira. Rio de Janeiro: Artenova. 1976.
- VALKIUNAS, Gediminas.
Avian malaria parasites and other haemosporidia. Boca Raton: CRC Press. 2005.
- WENYON, Charles M.
Tropical medicine in war and peace. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, v.39, p.177-194. 1945.
- WENYON, Charles M.
Protozoology. London: Bailliere, Tindall and Cox. v.2. 1926.
- WULF, Stefan.
Das Hamburger Tropeninstitut, 1919 bis 1945: auswärtige Kulturpolitik und Kolonialrevisionismus nach Versailles. Hamburg: Reimer. 1994.

