

## O EQUILIBRIO BIOLÓGICO NA ETIOLOGIA DO IMPALUDISMO (1)

por E. ROUBAUD, Instituto Pasteur, Paris.

As oscilações naturais do estado palustre numa determinada região, resultam do conflito entre os fatores favoráveis e os fatores contrários ao ciclo plasmodico. Quando essas influências tendem a equilibrar-se, o estado palustre estabiliza-se em um mínimo. Esse estado de equilíbrio deve aparecer-nos como uma resultante do conflito das mais complexas intervenções biológicas. Há já muito tempo que se vem encarando, nessa ordem de idéias, as relações numéricas simples entre os diversos elementos principais do problema: o homem, o vírus e o anófeles. Muitas vezes foi dito, por exemplo, que a curva epidemiológica é, antes de mais nada, influenciada pelo número relativo dos habitantes de uma região palustre e o dos mosquitos. Ross formulou leis numéricas, válidas para condições fixadas de populações humanas e anofelinicas, que traduzem um certo estado de equilíbrio entre os diferentes fatores etiológicos. Quando qualquer um dos componentes do fator equilíbrio é modificado no seu valor numérico relativo, quer se trate do homem, do vírus ou do mosquito, as condições de infecção humana global também se modificam.

Essas noções gerais estão bem estabelecidas e me parece desnecessário voltar a elas. Porém quando procuramos definir, em detalhe a proteção humana, tropeçamos em dificuldades particulares. Si, sob o ponto de vista humano, as condições que intervêm são relativamente bem conhecidas, aquelas que regem o domínio biológico do mosquito são bastante menos. Aqui desejo simplesmente resaltar por alguns exemplos, quanto o problema, encarado unicamente sob o ponto de vista do anofelino, deve parecer-nos complexo. As influências biológicas às quais os mosquitos reagem, e que são susceptíveis de trazer elementos de notória perturbação ao equilíbrio considerado, são muito mais diversas e muito mais difíceis de interpretar do que geralmente se pensa.

Efetivamente, não é apenas o número absoluto dos anofelinos, que merece entrar em linha de conta nas previsões de sua possível intervenção como vetores de infecção; são essencialmente as múltiplas influências que tornam mais ou menos estreitas e contínuas suas relações com o homem.

Quando as influências biológicas que regem os contactos se equilibram, num sentido que as reduz a um mínimo, a proteção humana está mais ou menos assegurada; mas qualquer modificação biológica, de natureza a fazer mais frequentes e mais prolongadas as relações dos mosquitos locais com o homem, intervirá, então, num sentido desfavorável, provocando a ruptura do equilíbrio biológico protetor. Pódem-se dar diferentes exemplos dessas complexas condições de equilíbrio e desequilíbrio biológico anofelinico, das quais depende, em última análise, a proteção humana.

### O FATÔR ANIMAL E O EQUILIBRIO ZOOTRÓFICO ANOFELINICO

Sabe-se hoje em dia que a introdução do fator animal, é susceptível de influenciar profundamente a condição local do estado palustre. O desvio exercido pelos animais sobre os mosquitos, póde, reduzindo ao mínimo os contactos do anofelino com o homem, fazer alcançar um estado de proteção anti-palúdica mais ou menos completo. O valor relativo desse estado de proteção humana aparece, em primeiro lugar, como

(1) Tradução do artigo: *Les équilibres biologiques dans l'Étiologie du paludisme.*

subordinado à uma satisfação alimentar regulada dos anofelinos, à custa dos animais. Si a população dos mosquitos locais, encontra um campo largo e constante para satisfazer sua necessidade de sangue, à custa de animais, a contribuição exigida ao homem para alimentar os mosquitos será naturalmente, ao menos em principio, bastante reduzida. A proteção humana, portanto, será tributaria daquilo que eu, (em 1921 etc.,) chamei equilíbrio zootrófico; quer dizer, equilíbrio biológico que assegura a alimentação normal dos mosquitos à custa dos animais. Esse estado de equilíbrio zootrófico depende, antes de tudo, da abundancia relativa de animais **accessíveis** à população dos mosquitos. Si o rebanho fôr bastante numeroso e colocado em condições de ataque favoráveis ao mosquito, o desvío protetor poderá ser completo; porém, si fôr insuficiente, uma parte mais ou menos grande dos anofelinos locais procurará o homem, sendo que relações perigosas para o mesmo poderão advir.

Por um lado a relativa abundancia dos mosquitos, por outro a dos animais domesticos estabulados, representam, portanto, as duas variantes principais, susceptíveis de influenciar grandemente o equilíbrio zootrófico, do qual, finalmente, depende a proteção humana.

#### INFLUÊNCIA DA EXTENSÃO DAS SUPERFÍCIES DE ÁGUA NO ESTABELECIMENTO DE CONDIÇÕES PARA O EQUILIBRIO ZOOTRÓFICO

Como por outro lado, porém, a abundancia relativa dos mosquitos está, na maior parte, condicionada ao numero e à extensão das superfícies liquidas propicias ao desenvolvimento das larvas, póde-se compreender que a estabilisação dos focos por medidas de controle apropriadas, desempenhe tambem um papel fundamental no estabelecimento do equilibrio visado.

Quer o numero de animais que desvia para si o ataque dos anofelinos seja reduzido, quer os focos larvários aumentem de extensão, em ambos os casos verificaremos uma rúptura do equilibrio biológico protetor, que poderá influir gravemente sobre o estado palustre.

Muitos exemplos desse fenomeno podem ser citados, e, ele é sobretudo manifesto, em casos onde se vêem populações anofelinicas, normalmente pouco perigosas em virtude do seu contacto básico com os animais, passarem às fileiras de vetores palustres efetivos.

Na Indochina, por exemplo, as populações do *A. hycarnus sinensis*, são geralmente consideradas como mais ou menos fóra de causa na transmissão palustre local. Entretanto, em certas circunstancias, aquele anófeles póde tornar-se vetor e, entre as causas que os observadores locais revelam como determinantes do fenomeno, a multiplicação particular do mosquito em consequencia de uma multiplicidade anormal de seus focos, é certamente a principal. Assim como K. Hu e C. Toumanoff, na China (Shangai 1936), H. Gaschen e Marneffe, em Tonkim (Haïduong) (1936), constatarem o fato. Este liga-se às numerosas constatações efetuadas na Europa sobre o *A. maculipennis*, no mesmo sentido.

#### INFLUÊNCIA DA ORIENTAÇÃO TRÓFICA ANOFELINICA SOBRE AS CONDIÇÕES DO EQUILIBRIO ZOOTRÓFICO

Entretanto, o problema do equilibrio zootrófico de uma população anofelinica; não deve apenas ser julgado segundo a relação existente entre o numero relativo dos mosquitos e o dos animais protetores;; é igualmente necessário considerar a adaptação relativa das espécies anofelinicas locais aos mesmos animais. Segundo a maior ou menor seleção da orientação trófica no sentido da zoofilia, o papel protetor dos animais oferecidos aos mosquitos será de maior ou de menor eficacia.

Sabe-se, com efeito, que em conjunto, as condições de paludismo são largamente influenciadas pela orientação dos tipos anofelínicos locais, seja para a antropofília, seja para a zoofília. Onde predominam os tipos de orientação francamente zoofila como na Indochina, *A. Vagus*, *A. sinensis*, ou na Europa os biotípos *messeae*, *melanoon*, *atroparvus*, o paludismo é geralmente de um pouco vulto, relativamente às regiões onde dominam os tipos antropófilos (*A. minimus* no Extremo Oriente, *A. maculipennis labranchiae* na Europa, na Africa do Norte, etc.).

No entanto, o fato não é absoluto e conhecem-se muitos exemplos de persistência do paludismo, em regiões povoadas por anofelinos de reação trófica dominante. Na Europa Septentrional e Central, o paludismo se mantém, tanto na Espanha e em Portugal como na Costa Holandêsa, nas zonas de *atroparvus*, na Rumania, na Hungria, na Suécia, etc., em regiões povoadas pelo biotipo *messeae*.

E' aqui que os fenomenos biológicos de naturezas diversas podem intervir, para falsear o equilibrio trófico normal da fauna anofelinica, mantendo entre o homem e os mosquitos um contacto suficiente; para determinar a persistencia do paludismo.

Efetivamente, não são apenas as variações do numero da população anofelinica que são susceptíveis de perturbar o equilibrio da proteção humana; qualquer perturbação nas condições fisiológicas habituais dos mosquitos, pôde traduzir-se por uma alteração nos seus trofismos e na sua conduta agressiva, capaz de influir sôbre as possibilidades de transmissão do paludismo.

Examinemos algumas das causas naturais, plausíveis de perturbar os habitos dos mosquitos, portanto, susceptíveis de romper o equilibrio biológico em detrimento do homem.

### INFLUÊNCIA DAS MODIFICAÇÕES FISIOLÓGICAS HIBERNAIS SÔBRE A CONDUTA TRÓFICA DOS MOSQUITOS

As maravilhosas pesquisas realizadas há uma dezena de anos nos Países Baixos, por N. H. Swellengrebel e seus colaboradores, bem mostraram a influência exercida pelas mudanças fisiológicas hibernais sôbre o comportamento do *atroparvus* e a transmissão local do impaludismo. As pacientes pesquisas dos autores em questão, feitas comparativamente sôbre os dois tipos biológicos locais do *anófeles maculipennis*, o *atroparvus* e o *messeae*, acentuaram que a persistencia do paludismo na costa da Holanda, está, antes de tudo, ligada à chegada outonal de uma perturbação fisiológica fundamental do *atroparvus*, perturbação sôbre a qual eu, desde 1923, tenho chamado a atenção. Esta perturbação consiste na supressão do ritmo habitual de nutrição, que subordina o crescimento dos óvulos e a postura, à digestão da refeição sanguinea. E' a discor-dancia gonotrófica de Swellengrebel, ou a arritmia trofogenética, que aqui provoca a rúptura do equilibrio biológico habitual. Pelo outono, efetivamente, se observa uma mudança radical no ritmo reprodutor normal do mosquito em questão. As fêmeas, chamadas a hibernar, sofrem uma paralisção particular no desenvolvimento dos seus óvulos, apesar de refeições sanguineas mesmo repetidas. Sedentarisam-se nos locais que ocupam, deixando nas habitações humanas, de obedecer à corrente de desvio zootrófico, que no verão, arrasta-as para os estabulos.

A aptidão hemofágica sendo conservada emquanto que a aptidão reprodutora encontra-se temporariamente suspensa, essas fêmeas picam, a pequenos intervalos, os hospedeiros que estiverem ao seu alcance. Nas habitações humanas onde se encontram portadores latentes da infecção paludica, elas tornam-se os agentes da dispersão familiar, cuja importancia epidemiológica os autores dos Países Baixos tão bem traduziram.

Para outros biotípos de anofelinos como o biotípo *messeae* do *A. maculipennis*, o período de inverno é geralmente considerado como um período de quási completa interrupção da atividade hemofágica, durante o qual os mosquitos perdem a possibilidade de qualquer intervenção patogênica. Porém, si esta referencia é exata no que se refere às fêmeas pertencentes àquele tipo racial, quando já adquiriram a carga de gordura que as faz passar ao verdadeiro estado de hibernantes, segundo Grassi, isto certamente não acontece durante as primeiras semanas que seguem à eclosão. Efetivamente, observei com M. Treillard (1936), que o desenvolvimento das reservas de gordura nessas fêmeas, sobrevém em prosseguimento à repetidas refeições de sangue, durante as quais as hibernantes do tipo *messeae* se conduzem sensivelmente da mesma maneira que as do *atroparvus*. Acham-se aptas a multiplicar as picadas, sem que com isto os seus óvulos se desenvolvam e sem que sejam levadas, em consequência, para os expelir, a se afastarem dos locais e dos hospedeiros que exploram. Quando se trata de habitações humanas, teoricamente nada se opõe a que os mosquitos, tendo penetrado nos locais para se alimentarem, contraíam em tais condições, relações favoráveis à transmissão palustre.

Vê-se por êsses exemplos quantas perturbações pôdem ser causadas ao equilíbrio relativo de proteção humana, por uma modificação fisiológica profunda, sobrevinda nos mosquitos. Os fenomenos hibernais e estivais susceptíveis de oferecer, nos diferentes tipos anofelínicos, uma tão acentuada escala de variações biológicas possíveis, devem ser seguramente responsáveis, aliás grandemente responsáveis, pelas perturbações biológicas variadas que concernem ao estado palustre. A reativação metabólica que aféta muitas espécies após o período hibernal ou estival, é de natureza a modificar inteiramente o papel vêtor normal, exacerbando nas fêmeas as necessidades de sangue. Não se pôde sinão desejar que os malariologistas penetrem ainda mais no estudo, até agora insuficientemente compreendido, das modificações de hábitos que provocam os ritmos de inatividade (asténobiose), nos diferentes anofelinos.

Os fenomenos de repouso de inverno ou verão, que afetam numerosas espécies, são geralmente encarados como diretamente ligados às simples ações da temperatura exterior. Um estudo mais profundo mostra que são muito poucos os casos em que se trata realmente de mudanças mais complexas, de natureza rítmica ou cíclica, sobrevindas espontaneamente nas necessidades fisiológicas dos mosquitos. E essas perturbações, a epidemiologia deve considerar, em grande parte, como capazes de exercer uma influência mais ou menos desfavorável, sob o ponto de vista humano, no equilíbrio habitual dos fatores anti-paludicos.

### INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO LARVARIA SÔBRE O COMPORTAMENTO TRÓFICO ANOFELINICO

Um outro fenomeno ao qual até agora pouca atenção se conferiu, na interpretação das perturbações biológicas susceptíveis de refletir sôbre o equilíbrio das condições de paludismo, está nas mudanças sobrevindas na alimentação das larvas dos anofelinos.

Pensa-se geralmente, que sómente as condições de alimentação sanguínea oferecidas aos anófeles, entram em linha de conta na agressividade relativa que as fêmeas manifestam para com o homem. Isto, porém, é um ponto de vista assáz limitado, e, nós demonstramos, especialmente com M. Treillard, (1934), que as condições da alimentação larvaria, influem igualmente sôbre o comportamento dos mosquitos alados. As fêmeas do *maculipennis*, saídas de larvas pobremente nutridas de substancias protéicas, são mais agressivas e picam mais cêdo do que aquelas que tiveram uma alimentação protéica mais acentuada. O fenomeno é da mesma natu-

reza, embora menos marcado, que o observado com o *Culex pipiens*, da raça autogena, quando é mal nutrido em seu estado larvario. Há bases para supôr que as modificações sofridas pela alimentação larvaria, no decurso de modificações periódicas ou não do regime das águas, não deixam de influir sobre as necessidades de sangue relativas dos anófeles locais e, portanto, sobre o equilíbrio biológico do qual depende a proteção humana.

Constatei por exemplo, (1932), em uma localidade da Vendéa, onde minhas observações proseguem já há muitos anos, que a agressividade dos anófeles locais da raça *atroparvus*, varia notadamente para uma mesma época, segundo os anos. Certos anos de verão chuvoso, deixam observar uma agressividade para o homem muito mais pronunciada do que a normal. Esses periodos coincidem não somente com a abundancia maior dos mosquitos, mas tambem com a invasão, pela população anofelinica, de novos focos larvarios constituídos pelas póças de inundação. Os focos habituais são então desprezados por outros, que contém elementos planktonicos novos;; eu atribuí a tal mudança das condições alimentares, a agressividade aumentada dos anófeles.

Essas observações me fazem concordar inteiramente com Gil Collado, (1937), quando êle tende a considerar que as circunstancias desfavoraveis ao desenvolvimento larvario anofelinico na Espanha, não deixam de exercer uma influencia favoravel sobre o desenvolvimento local do paludismo: mosquitos mal alimentados em estado larvario, podem ser incontestavelmente mais perigosos, em razão de suas necessidades de sangue acrescidas, do que mosquitos aos quais uma alimentação larvaria rica favoreceu com a elaboração de importantes reservas nutritivas. As fêmeas de anofelinos largamente providas de recursos proteicos ou lecitinicos, picarão mais tarde e chegarão à postura, após uma refeição de sangue minima. É fácil conceber que sua atividade hemofágica perigosa fique assim notavelmente reduzida, mesmo quando se trata de biotipos fundamentalmente orientados para a zoofilia.

Tenho insistido muitas vezes sobre o fato das manifestações de orientação trófica dos anofelinos, não poderem ser julgadas sinão por um equilibrio normal de nutrição sanguinea. Sob a influencia do jejum, as fêmeas dos anófeles vêm exacerbarem-se suas necessidades de sangue, e os hospedeiros habitualmente pouco procurados, podem então ser atacados com insistencia. Sob a influencia de condições alimentares larvarias deficientes, poder-se-á, portanto, vêr espécies ou raças comumente pouco inclinadas ao homem, como os representantes do biotipo *messeae*, tornarem-se exploradoras perigosas das habitações humanas. Assim, se póde explicar que em inumeras regiões da Europa Central e Septentrional onde o tipo de anofelino zoofilo predomina, um certo estado palustre se possa manter.

Não será tambem necessário considerar aqui o fenomeno que denominei (1933) "Memória trófica", ou tendencia, nos anofelinos que acidentalmente se alimentaram num hospedeiro pouco habitual, a voltar ao mesmo? Esses fenomenos que assinali e estudei no decorrer de experiencias de laboratorio, não deram, até agora, origem a experiencias e constatações seguidas. Insisto aqui sobre a necessidade de proseguir, neste campos de idéias, em novas pesquisas. O fenomeno das "casas palúdicas" particularmente, em certas circunstancias talvez não seja extranho ao fato da "memória trófica", que leva certos anófeles acidentalmente alimentados em determinados hospedeiros humanos, a voltarem ao mesmo contacto.

PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO TRÓFICO  
LIGADAS AO HIBRÍDISMO (\*)

De um modo geral, qualquer perturbação nas condições biológicas dos anófeles, si fôr de natureza a provocar uma recrudescência brusca de sua atividade metabólica e de sua aptidão hemofágica, será susceptível de traduzir-se, quanto ao ponto de vista humano, por uma recrudescência possível do estado palúdico.

Entre essas perturbações perigózas, cuja biologia anti-palúdica deve entrar em consideração, convém igualmente citar os entre-cruzamentos naturais entre as variedades locais ou sub-espécies fisiológicas dos anófeles. Sabe-se que os estudos modernos tendem a fazer resaltar cada vez mais, a frequência de diferenciação em raças ou em biotípos diversos de uma determinada espécie culicidiana, de grande dispersão geográfica. No que se refere ao *A. maculipennis*, já são numerosos os biotípos da espécie que foi possível diferenciar no decorrer desses últimos anos, depois que Falle-roni soube despertar o interesse sobre as modificações morfológicas dos óvos característicos dos diferentes biotípos. Em que proporção os diferentes tipos raciais que frequentemente coexistem nas mesmas zonas geográficas, são susceptíveis de misturar-se entre si, é o que até agora se tem tornado difícil de averiguar com precisão. As experiencias de laboratorio feitas em diversos pontos, na Holanda, na Italia, na França, sobre o mesmo assunto — o híbridismo —, mostraram que enquanto entre certos biotípos se puderam realizar facilmente, fracassaram entre outros. Especialmente *pennis atroparvus* e *A. maculipennis messeae*, não pode até agora ser experimentalmente constatado como fenomeno positivo, por A. de Buck e N. H. Swellengrebel (1937).

Entretanto, as observações e experiencias que realisei com meus colaboradores, J. Colas, Belcour e M. Treillard (1937), demonstraram que na natureza, tais híbridismos seguramente não são impossíveis para os dois biotípos anofelinicos.

Os híbridos obtidos no laboratorio entre as raças ou espécies de culicidios, sobretudo como constatei (1933) entre os dois biotípos europeus do *Culex Pipiens*, dão mostras de uma agressividade para o homem, frequentemente muito acrescida. É para mim um motivo de supôr que as modificações fisiológicas resultantes da interferencia genética das formas anofelinicas, representam fatores certos de desequilibrio biológico, susceptíveis de exercerem, em certas circunstancias, um reflexo sobre o estado palustre.

Limitarei a êsses os exemplos de desequilibrio fisiológico anofelinico, plausíveis de entrarem em linha de conta nas cogitações dos malariologistas. Ainda que me sejam suficientes para insistir aqui sobre a necessidade de penetrar cada vez mais estreitamente, na fisiologia dos anófeles, até o presente momento ainda insuficientemente conhecida. Sobretudo, formularei um voto para que se esforcem em melhor definir todas as causas biológicas capazes de reagir sobre a agressividade e as relações das populações anofelinicas com o homem, e assim, sobre as condições do paludismo.

(\*) *Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis*, Pars II Amsterdam, 1937, pgs. 130-138.