

## Grandes Endemias no Brasil

### Great Endemic Diseases in Brazil

Antoniana U. Krettli

*Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz; Belo Horizonte, MG, Brasil*

As doenças endêmicas, na sua grande maioria, fazem parte do grupo das doenças negligenciadas que ocorrem geralmente entre populações mais pobres nos trópicos. Entre elas estão algumas doenças parasitárias como malária, leishmanioses, doença de Chagas e as helmintoses (esquistossomose, ancilostomose, filarioses, entre outras). As endemias humanas são responsáveis pela perda potencial de vida saudável, calculada em anos num fator denominado DALYS, um Daly é igual a um ano de vida potencial perdida, segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002). Esses valores resumidamente são:

#### VALORES DE DALYS, VIDA POTENCIAL PERDIDA EM ANOS, SEGUNDO A OMS, COMO CONSEQUÊNCIA DE ALGUMAS DOENÇAS ENDÊMICAS HUMANAS

DALYS total no mundo	1.457.257
Doenças infecciosas	359.377
HIV/AIDS	88.429
Malária	42.280
Tuberculose	36.040
Filariose linfática	5.644
Leishmanioses	2.357
Ancilostomose	1.825
Esquistossomose	1.760

Esse marcador econômico, a DALY, mostra que a malária continua sendo a endemia mais importante do mundo. Atualmente, há cerca de 2,4 bilhões de pessoas expostas a doença, sendo 80% na África, onde mais de 2 milhões morrem por ano, a maioria crianças menores de 5 anos.

Os mecanismos de transmissão das endemias humanas são vários, podendo ser por contaminação direta através de contato com o parasito no meio, por veiculação através de outros organismos vivos (os hospedeiros intermediários como insetos hematófagos, moluscos), por transfusão sanguínea (hematozoários causadores da malária e doença de Chagas), por via transplacentária, por ingestão de alimentos contaminados. Resumidamente, enquanto a maioria das helmintoses é transmitida por contato direto com parasitos

Recebido em 20/12/2007

Aceito em 25/01/2008

Endereço para correspondência: Dra. Antoniana U. Krettli. Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz. Av Augusto de Lima 1715, Bairro Barro Preto. 30190-002. Belo Horizonte, MG, Brasil. Endereço eletrônico: akrettli@cpqrr.fiocruz.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 1):74-78.

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

presentes no solo (ovos de áscaris, larvas de ancilostomídeos) ou na água (larvas de esquistossoma) os protozoários são veiculados por insetos, seja através: (i) da picada infectante de mosquitos anofelinos na malária, ou das Lutzomias, pequenos insetos hematófagos conhecidos como “mosquito palha” no caso das leishmanioses; ou (ii) por contaminação com fezes de “barbeiros” na tripanossomíase americana.

As helmintoses infectam cerca de um bilhão de indivíduos, na sua maioria vivendo em péssimas condições humanas em países menos desenvolvidos localizados na região tropical. A esquistossomose é endêmica em 74 países com 600 milhões de indivíduos em risco de infecção, 200 milhões infectados. A maioria dos indivíduos é assintomática, outros desenvolvem fibrose e hipertensão periportal, varizes esofagianas até hemorragias letais. A ancilostomose, cujo principal sintoma clínico é a anemia, gera déficit físico, intelectual e cognitivo em crianças com infecções mais intensas. Essa importante parasitose, bem como a esquistossomose, poderia ser facilmente evitada unicamente através de medidas básicas de saneamento, com o uso de privadas para que os ovos dos helmintos, eliminados nas fezes, não tenham contato com o solo ou com a água (no caso da esquistossomose). Medidas terapêuticas e preventivas, acessíveis para ambas as helmintoses, incluem tratamento em massa com anti-helmínticos, saneamento básico e educação, as quais reduziriam drasticamente sua transmissão bem como a de outras helmintoses inclusive ascariíase e enterobiose. Não há vacinas disponíveis, há algumas em fase de teste.

As medidas preventivas contra essas helmintoses intestinais são simples, sendo em resumo:

- Tratamento com anti-helmínticos;
- Saneamento básico.

As filarioses, ao contrário das demais helmintoses, são veiculadas pela picada infectante de mosquitos culicíneos infectados (os “pernilongos” ou “muriçocas”) com larvas dos filarídeos. Constituem, portanto, uma exceção entre as helmintoses humanas, a maioria adquirida por contato direto com o parasito. As filarioses são de ocorrência elevada na região amazônica, como a oncocercose (causadora de cegueira entre populações indígenas por exemplo), enquanto a filariose bancroftiana ocorre em baixas prevalências na Amazônia e em algumas outras regiões do nordeste do Brasil. Ao contrário da esquistossomose e a ancilostomose, teoricamente de fácil controle com as atuais medidas disponíveis de profilaxia, as filarioses exigem medidas mais complexas por envolver um inseto vetor e serem frequentemente assintomáticas.

Entre as grandes endemias causadas pelos protozoários, focalizaremos a malária, as leishmanioses e a doença de Chagas.

A doença de Chagas ou tripanosomíase americana é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um parasito descoberto no Brasil em 1909, pelo genial Carlos da Cruz Chagas, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz. Estima-se que a endemia acometa mais de 15 milhões de pessoas na América latina, com cerca 75-90 milhões expostas a infecção. Segundo Coura (Memórias IOC, vol 102, Suppl., 2007) inicialmente uma enzootia de animais silvestres, a doença acometia acidentalmente o ser humano, na forma de uma antropozoonose, quando esse invadia os ecótopos silvestres. A doença estabeleceu-se como uma importante endemia nos últimos 200-300 anos, um resultado da derrubada das florestas e domiciliação dos triatomíneos hematófagos. A transmissão da doença, na maioria dos casos, é através de contaminação com fezes dos insetos eliminadas imediatamente após a picada do inseto ao exercer sua hematofagia. Os parasitos eliminados penetram através das mucosas ou na solução de continuidade da mesma, no local da picada. Nos últimos anos um importante mecanismo de infecção tem sido descrito, no qual ocorre contaminação de alimentos, inadequadamente acondicionados antes de serem triturados, macerados junto com insetos naturalmente infectados.

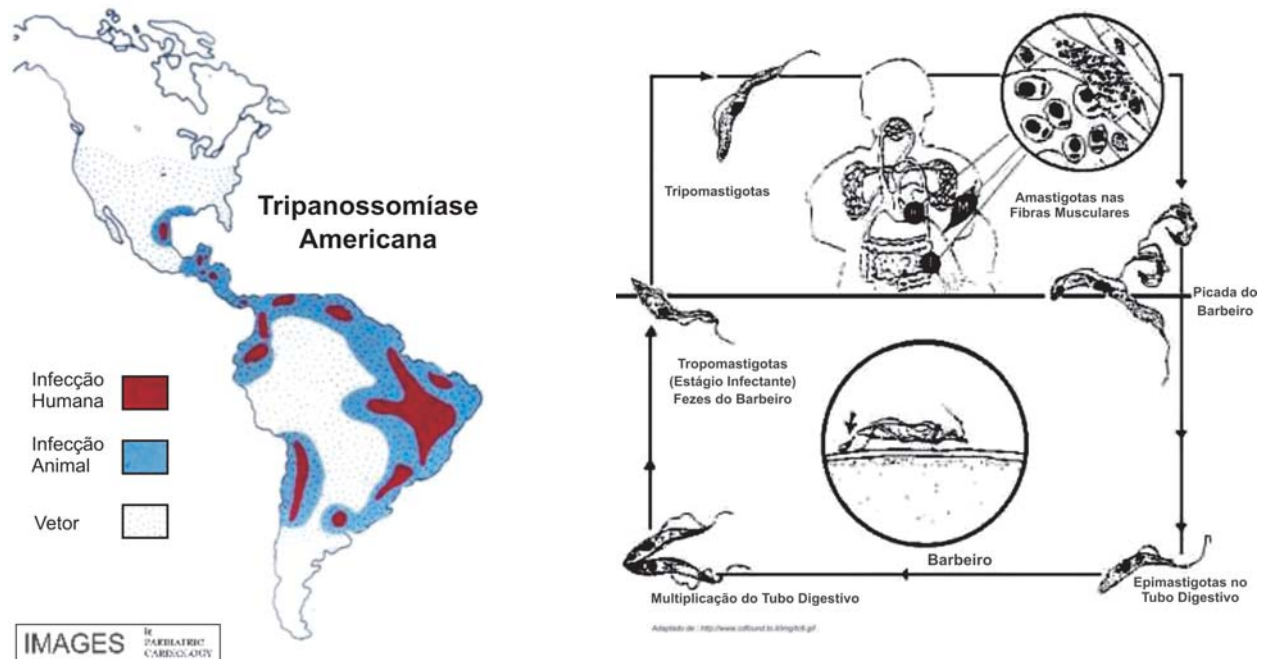
Embora a transmissão domiciliar da doença de Chagas esteja sob controle, no Brasil há cerca de 8 milhões de adultos doentes na fase crônica, a maioria não tratados. Estima-se que metade dessa população irá desenvolver sintomas importantes como cardiopatia grave, exigindo implantação de marca-passo, e/ou doença digestiva (mega-cólon, mega-esôfago) ambos de prognósticos sombrios, com freqüente necessidade de abordagens cirúrgicas. Não há tratamento medicamentoso ideal da fase crônica. Como a endemia acomete somente a América Latina, existe pouco interesse da indústria farmacêutica em desenvolver novos medicamentos, uma necessidade urgente porque os poucos fármacos disponíveis são pouco eficazes na cura da doença crônica. Outro problema crítico ainda não resolvido dificultando o controle da doença é a ausência de critérios de cura pós tratamento, sendo necessário e urgente o desenvolvimento e a padronização de técnicas para diagnóstico sorológico e controle de cura dos pacientes tratados.

As leishmanioses afetam 12 milhões de indivíduos no mundo, enquanto 350 milhões estão em risco de adquirir a doença. No Brasil há mais de um e meio milhão de casos diagnosticados, cerca de 2.000 casos novos por ano. É a segunda endemia mais importante entre as doenças parasitárias, podendo acometer indivíduos mesmo nos grandes centros onde os vetores existem nas periferias dos mesmos, proliferando no solo úmido e rico em matéria orgânica; o cão representa importante reservatório da doença. Uma zoonose descrita há mais de cem anos, as leishmanioses ocorrem nas formas tegumentar e visceral, sendo causadas por diferentes espécies de leishmania. A leishmaniose visceral pode ser letal se não tratada, tendo no Brasil o cão e outros canídeos como principal reservatório, depois do homem. Não há vacinas disponíveis e o tratamento é de longa duração além de ser tóxico.

Há numerosos grupos trabalhando na tentativa de desenvolver vacinas contra as leishmanioses tegumentar e a visceral. Uma dessas vacinas desenvolvida no Brasil, temporariamente liberada pelo Ministério da Agricultura (mas não pelo Ministério da Saúde), foi disponibilizada e comercializada para vacinação de cães. Existe ainda polêmica em torno do uso dessa vacina, pois o antígeno vacinal, além de proteger apenas pequena parte da população canina vacinada, gera uma resposta imune humoral (de anticorpos circulantes) que pode ser um fator confusional na interpretação das medidas de endemicidade e de transmissibilidade da enfermidade para o ser humano. Outro antígeno vacinal desenvolvido para uso em humanos, tem sido proposto para ser empregado junto com medicamentos, nos casos de tratamento fracasso de indivíduos resistentes aos medicamentos disponíveis. Nesse caso, há aparente benefício da vacina por gerar uma cicatrização mais rápida das lesões produzidas pelos parasitos resistentes aos fármacos. Devido a enorme contribuição e envolvimento dos grupos da Bahia no estudo das leishmanioses, sobretudo os grupos dos Professores Manuel Barral e Edgar M. Carvalho, organizadores e conferencistas desse simpósio, pouca ênfase será dada na minha apresentação nas leishmanioses, apesar de sua indiscutível importância atual.

A malária humana é conhecida no Ocidente desde 400 AC, onde foi primeiro reconhecida por Hipócrates (Grécia antiga) como uma doença febril periódica, causadora de convulsões e de vísceras pigmentadas. No Oriente, há informações do uso de plantas medicinais para tratar febres e outras doenças a milhares de anos, inclusive da *Artemisia annua*, recentemente redescoberta e da qual se extrai o princípio ativo mais importante para tratar malária grave, a artemisinina. Responsável pela dizimação de populações de áreas rurais, a transmissão da malária foi atribuída a picadas de insetos e posteriormente associada aos pântanos, sendo por isso denominada "Mal aire" pelos romanos. Mas apenas a partir do século 18 ocorreram as grandes descobertas que permitiram caracterizar a natureza parasitária da doença, numa ordem interessante porque, primeiro foi descoberto o tratamento da doença, em 1770 sendo a descoberta do parasito feita cem anos depois. O uso de infusões de cascas de uma planta Peruana, entre ameríndios no Peru, aparentemente levou os jesuítas espanhóis a propor seu uso para tratar febres inclusive da nobreza, com sucesso. Posteriormente, levadas pelos Espanhóis, do Novo Mundo para Europa, a planta permitiu o isolamento e caracterização da quinina, princípio ativo dessa planta, e o controle da endemia que durante milhares de anos dizimava populações. Foi Alphonse Laveran, Médico Militar, que encontrou organismos móveis no sangue de um paciente febril, que identificou como parasitos. Essa descoberta lhe conferiu um Prêmio Nobel mais tarde. A descoberta do vetor ocorreu pouco depois (1887) por Donald Ross, Médico Militar Inglês trabalhando na Índia, inicialmente com modelos animais e depois com parasitos humanos. Ross também recebeu o Prêmio Nobel, assim como Paul Müller, Suíço, o descobridor da atividade inseticida do DDT em 1948.

**Figura 1.** Distribuição do *T. cruzi* no continente americano em hospedeiros vertebrados (homem e animais silvestres) e de vetores da doença, triatomíneos hematófagos; ciclo do parasito nesses hospedeiros (<http://www.cdfound.to.it/>).



O uso do DDT intradomiciliar para controle dos mosquitos vetores, e da cloroquina (composto sintetizado com base no anel quinolínico, da quinina) como profilático e curativo, permitiu o início da Campanha de Erradicação da Malária em 1955. No entanto, essa campanha foi interrompida nos anos setenta devido à emergência e grande dispersão de parasitos *P. falciparum* resistentes a cloroquina, em todo o mundo.

O ciclo dos parasitos da malária é complexo (esquema abaixo) se iniciando quando os esporozoítos são inoculados pela picada do mosquito vetor na pele do vertebrado. O principal vetor da malária humana no Brasil é o mosquito anofelino da espécie *An. darlingi* que apesar de sua grande antropofilia (prefere se alimentar em seres humanos) é muito menos suscetível a malária do que o *An gambiae*, principal vetor da malária no continente africano, onde ocorre a malária mais grave e o maior número de óbitos no mundo causados pelo *P. falciparum*. Há várias outras espécies de anofelinos vetores da malária na Amazônia legal onde a doença é endêmica sendo difícil ali o controle vetorial pelas condições ambientais e abundância de criadouros na área.

Os esporozoítos inoculados sofrem a primeira evolução no fígado, para depois iniciar o ciclo esquigônico intraeritrocítico; no sangue também circulam os gametócitos, os quais, se ingeridos pelo mosquito suscetível, iniciam o ciclo esporogônico, culminando com a formação de esporozoítas nas glândulas salivares, os quais iniciam um novo ciclo se inoculados pela picada em um hospedeiro não infectado. Há quatro espécies que parasitam o homem, o *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, apenas a última não existe no Brasil.

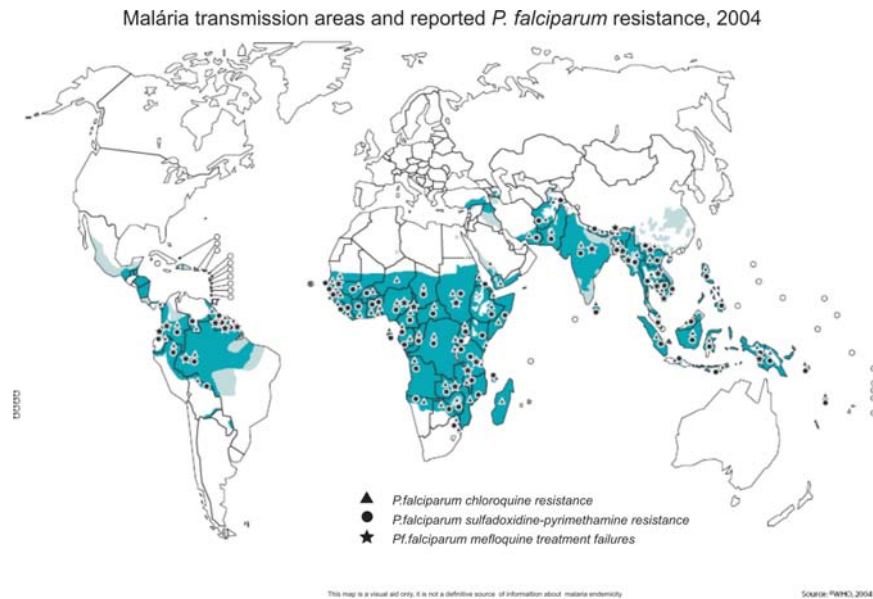
O *P. falciparum*, a espécie mais patogênica, causadora da malária cerebral grave letal para indivíduos primoinfectados não tratados, é altamente polimórfico e dotado de uma grande capacidade de adaptação. Enquanto o tratamento do *P. vivax* (espécie mais prevalente no Brasil) é feito com cloroquina e primaquina (para evitar recaídas tardias conseqüentes da reativação do hipnozoítas remanescentes no fígado), são necessárias associações de fármacos para tratar os casos de *P. falciparum* resistentes aos antimaláricos. São várias as limitações dos antimaláricos disponíveis para esse tratamento, algumas das quais resumidas no quadro abaixo.

#### LIMITAÇÃO DOS ANTIMALÁRICOS DISPONÍVEIS SEGUNDO A OMS

Cloroquina .....	Resistência
Amodiaquina .....	Toxicidade, Resistência
Quinina .....	Desistência, Toxicidade, Resistência
Mefloquina .....	Custo, Resistência, Toxicidade
Halofantrina .....	Custo, Resistência, Toxicidade
Artemisinina .....	Desistência, Toxicidade, Custo
Sulfadoxina .....	Resistência
Atovaquoneproguanil .....	Resistência
Lumefantrina .....	Desistência, Resistência, Custo

O mapa da distribuição dos parasitos resistentes aos antimaláricos, segundo a OMS (Figura 2), mostra que esse é um problema mundial importante, exigindo a pesquisa constante de novos fármacos mais potentes. Como a

**Figura 2.** Distribuição mundial da malária (em azul) e das áreas onde ocorre resistência do *P. falciparum*. Em branco, áreas onde não ocorre transmissão da doença, em azul escuro áreas de maior risco de transmissão da doença.



quimioterapia medicamentosa continua sendo a arma mais eficaz no controle da malária, a busca de novos antimaláricos tem sido intensificada. Na maior parte das áreas endêmicas a malária continua em expansão, inclusive no Brasil. A terapia combinada recomendada pela OMS nos casos da malária grave contém em geral o sal de artemisinina, um derivado da planta medicinal chinesa, *Artemisia annua*; mas já há relatos de resistência contra esse fármaco, inclusive na América latina.

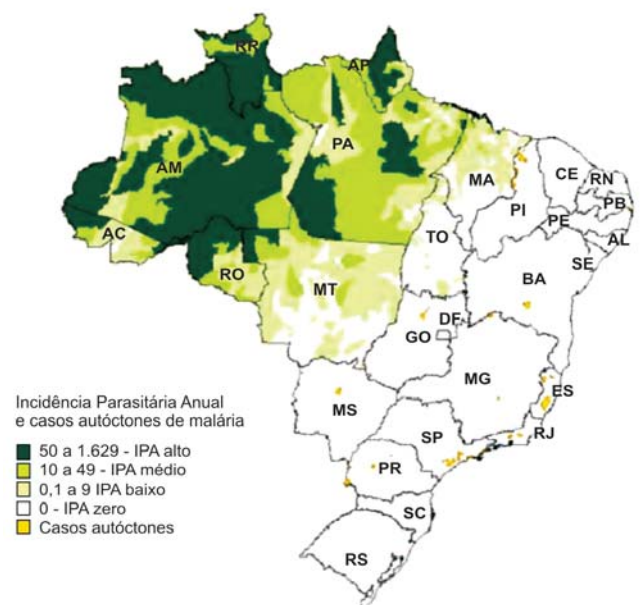
Nosso grupo tem se dedicado ao estudo da atividade antimalárica de plantas medicinais e de outras plantas brasileiras, na busca de novos antimaláricos (KRETTLI *et al.*, Memórias IOC, 2001; Ciência Hoje 2004) utilizando como modelos formas sanguíneas do *P. falciparum* in vitro ou do *P. berghei* em camundongos. Mais recentemente estudamos também novas moléculas obtidas por síntese e combinações entre antimaláricos e/ou antibióticos (ANDRADE *et al.*, EJP 2007). Esperamos encontrar compostos inéditos e obter fármacos mais eficazes contra parasitos resistentes à cloroquina, mefloquina e artemisinina. Caracterizamos diversos princípios químicos muito ativos, alguns dos quais protegidos por patentes internacionais e nacionais com nossos colaboradores, num projeto multidisciplinar de longa data.

A Amazônia legal concentra hoje 99,5% dos casos anuais registrados, cerca de 600 mil em 2005. Fora da Amazônia há focos de malária devido às migrações internas. Dezenas de novos casos por vezes ocorrem antes de se caracterizar a etiologia da doença, sobretudo nos focos de *P. vivax*, causador da febre terçã benigna. As áreas de risco de transmissão da malária no Brasil e focos com casos de transmissão autóctone, fora da região amazônica, estão ilustrados na Figura 3.

A série histórica dos casos de malária no Brasil está na Figura 4 e as espécies diagnosticadas pelos técnicos do Ministério da Saúde na Figura 5 (www.saude.gov.br/svs).

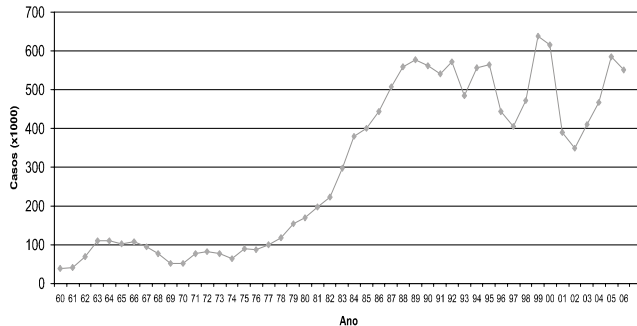
Nos últimos anos houve progressos substanciais resultado dos grandes financiamentos de agências privadas e públicas no estudo de novos fármacos e de vacinas contra a malária. No entanto, não há vacinas disponíveis apesar das centenas de antígenos vacinais já testados em animais experimentais, dezenas deles também usados em ensaios pré-clínicos e clínicos nas áreas endêmicas. Recentemente, cerca de quatro mil crianças menores de dois anos foram vacinadas nas áreas endêmicas da África (Moçambique), num projeto

**Figura 3.** Incidência parasitária anual da malária no Brasil e de casos autóctones de malária.

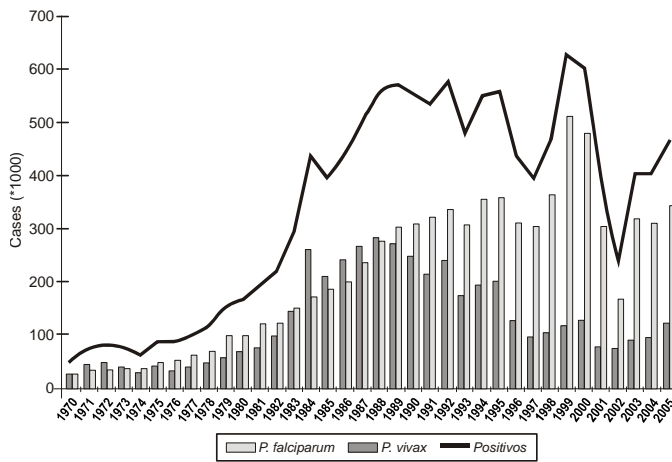


Fonte: SIVEP-Malária, Sinan/SVS/MS.

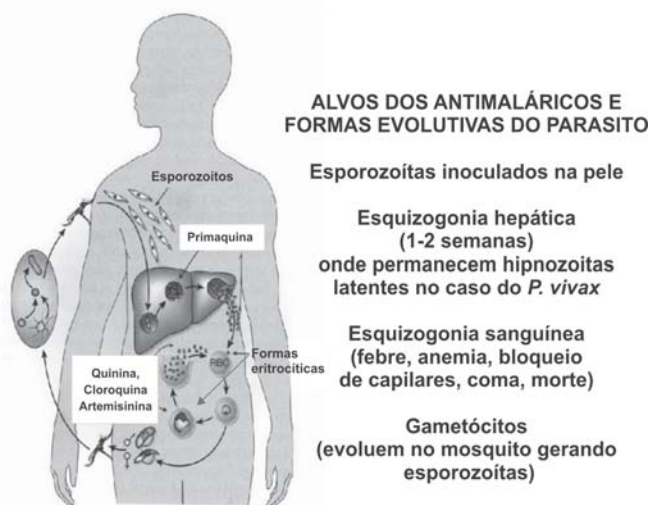
**Figura 4.** Série histórica dos casos de malária no Brasil (organizados por FONTES, C.J., UFMT).



**Figura 5.** Número de casos de malária conforme as espécies, segundo o Ministério da Saúde.



**Figura 6.** Ciclo da malária (adaptado de RICHIE & SAUL, Nature, 415, 2002) e alvos dos antimaláricos.



multinacional com dezenas de parcerias (ALONSO *et al.*, Lancet, 2006 e 2007). A vacinação resultou em proteção contra a malária medida pela reduzida mortalidade, menor incidência da doença grave, menor intensidade dos sintomas da malária bem como menor prevalência da doença. No entanto, nenhuma das vacinas testadas contra malária no campo até o momento preveniu a infecção humana ou gerou uma resposta protetora de longa duração.

A utilização de tecnologias da genômica e bioinformática deve contribuir para a descoberta de alvos específicos contra os parasitos da malária, além da obtenção de métodos rápidos e mais eficazes de diagnóstico, de novos inseticidas, bem como protocolos de manipulação genética dos vetores da doença. O genoma do *Plasmodium falciparum*, principal responsável pela malária cerebral e pelas mortes resultantes da endemia humana, está totalmente seqüenciado, como também está o do *An. gambiae*, principal transmissor da malária no continente africano. Esse conhecimento deverá mudar profundamente as abordagens usadas na busca de mecanismos de controle da doença, na obtenção de novos antimaláricos e nas técnicas de intervenção da transmissão da doença.

Os países mais ricos (G8) recém criaram um fundo (*Global Network*) visando combater as principais endemias humanas nos trópicos (malária, HIV-AIDS e outras infecções parasitárias e bacterianas) através da coordenação de atividades integradas para medidas de controle dessas doenças. A proposta é criar-se uma “vacina contra a pobreza” com conseqüentes mudanças das políticas públicas de saúde. Essas, sem dúvida, fazem parte do caminho de soluções definitivas para controlar as endemias, difíceis no Brasil, onde o modelo de desenvolvimento desigual concentra bens e riquezas numa minoria, enquanto a maioria da população empobrece. Apesar das tecnologias adequadas avançadas, e mesmo se vacinas específicas forem construídas com sucesso, suas aplicações só serão possíveis com a erradicação da pobreza. Antígenos vacinais poderosos teriam pequeno impacto sem a possibilidade de sua aplicação controlada entre as populações pobres, as mais afetadas. Isso significa ter de se substituir políticas compensatórias, atualmente adotadas, por políticas de emprego e de melhoria salarial, menores diferenças entre as classes sociais e melhor acesso a saúde e a educação pelas populações mais pobres.

As recomendações para melhorar o controle das grandes endemias no nosso meio, em resumo, são: (i) acesso ao diagnóstico rápido e eficaz; (ii) tratamento adequado, atualmente precário nas leishmanioses e na doença de Chagas porque os fármacos disponíveis são tóxicos; e na malária onde há resistência medicamentosa; (iii) desenvolver novos quimioterápicos urgentemente para tratar a malária, as leishmanioses, e, a doença de Chagas; (iv) acesso as medidas básicas de saúde e a educação; (v) investimento na pesquisa e na tecnologia – transferir a ciência em produto depende de grandes investimentos.