

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Natália de Melo Baranda

DOENÇA DO SONO:
uma doença extremamente negligenciada

Rio de Janeiro

2012

Natália de Melo Baranda

DOENÇA DO SONO:
uma doença extremamente negligenciada

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação do curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Flávio Paixão

Co-orientador: Daniel Santos Souza

Rio de Janeiro

2012

Natália de Melo Baranda

DOENÇA DO SONO:
uma doença extremamente negligenciada

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação do curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovada em 05/01/2012

BANCA EXAMINADORA

(Ms. Flávio Henrique Marcolino da Paixão – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Simone Goulart Ribeiro – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Ms. Marcos Antônio Pereira Marques – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

RESUMO

A doença do sono é causa de grande número de mortes por toda África. No entanto recebe pouca atenção e investimento por parte da indústria farmacêutica, possuindo um tratamento de alto risco. Trata-se de uma doença extremamente negligenciada que merece que esse assunto seja trazido à superfície. A doença é causada por um agente etiológico que é geneticamente muito semelhante a outro de mesma espécie que não afeta o homem. Neste estudo, são reunidas algumas características de cada subespécie, suas respectivas interações com o sistema imune humano e são debatidas também, algumas características do tratamento atualmente utilizado.

Palavras-Chave: Doença do Sono. Doenças Negligenciadas. *Trypanosoma brucei*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	5
1.2 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	7
1.2.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	7
2 OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3 AGENTE INFECCIOSO	11
3.1 CICLO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA	13
3.2 INTERAÇÃO COM O SISTEMA IMUNE HUMANO	14
3.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	17
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A doença do sono recebe esse nome por causar sonolência durante o dia e insônia durante a noite em alguns pacientes. Quando em estágio mais avançado, ela causa dores de cabeça e desordem do sono, predominantemente causada por um distúrbio no ritmo circadiano¹, que regula o funcionamento do corpo (BARRET et al., 2003). Ela é exclusivamente africana devido ao fato de a transmissão depender da mosca tsé-tsé, do gênero *Glossina*, encontrada apenas na região conhecida por África Subsaariana (REY, 2008).

Como alguns sintomas, pode-se citar: hipertrofia dos linfonodos, do baço e do fígado, edemas, distúrbios cardiovasculares e endócrinos, desmielinização; discinesia², entre outros. Perdas de peso e anomalias endócrinas, incluindo impotência, também são típicos. Porém a principal característica é a infiltração de linfócitos e células plasmáticas nos vasos cerebrais. Em casos mais avançados em que o sistema nervoso central é envolvido, pode levar ao coma e até a morte, quando não tratado devidamente (BARRET, et al., 2003).

O agente infectante é um protozoário flagelado do gênero *Trypanosoma* e da espécie *brucei* que possui 5 subtipos : *T.b. gambiense*, *T.b. rhodesiense*, *T.b. brucei*, *T.b. evansi*, *T.b. equiperdum* (REY, 2008). Destes, 3 causam doenças apenas em animais: *T.b. brucei*, *T.b. evansi*, *T.b. equiperdum* e 2 acometem humanos causando a tripanossomíase africana : *T.b. gambiense*, *T.b. rhodesiense* (REY, 2008).

¹ Ritmo sobre o qual se baseia todo o ritmo biológico do ser vivo de acordo com a luz solar. Controla a vigília, digestão, a renovação das células, as alterações de temperatura, etc. Recorrência regular, em ciclos de aproximadamente 24 horas, de processos ou atividades biológicas tais como sensibilidade a drogas e estímulos, secreção de hormônios, sono, alimentação (Biblioteca Virtual em Saúde).

² Movimentos involuntários anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco ou mandíbula, e ocorrem como manifestação de um processo de doença subjacente (Biblioteca Virtual em Saúde)

Quadro 1 - Esquema de subespécies de *Trypanosoma brucei* infectantes e não infectantes para o homem.

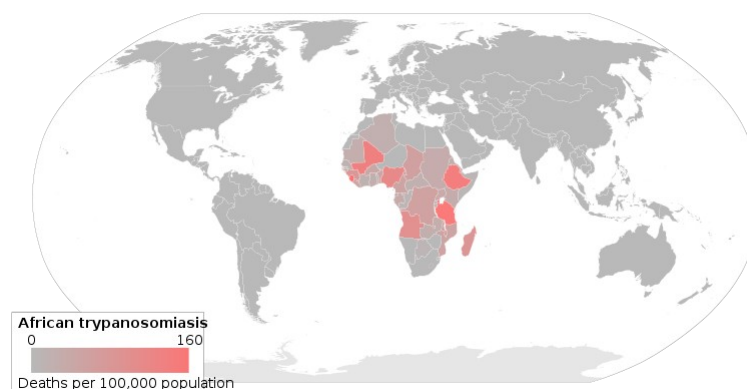
<i>Subespécies que infectam apenas animais</i>	<i>Subespécies que infectam o homem</i>
<i>T.b. brucei</i>	T.b. gambiense
<i>T.b. equiperdum</i>	T.b. rhodesiense
<i>T.b. evansi</i>	

Fonte:

Para o presente estudo, foram escolhidos dois subtipos a fim de fazer comparações: o *T. b. brucei*, que causa infecção apenas em animais, e o *T.b. rhodesiense*, que acomete humanos da maneira mais aguda. Esses dois subtipos foram selecionados por serem, do ponto de vista genético, muito parecidos (REY, 2008).

A tripanossomíase africana atinge 36 países com 200 focos endêmicos. São notificados e tratados 30 mil novos casos ao ano apesar de as estimativas serem de 300.000 a 500.000 neste período de tempo. São registrados cerca de 100.000 óbitos por esta doença anualmente (REY, 2008).

Ilustração 1 – Número de mortes por tripanossomíase africana em 2002



Fonte: <http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-1-sleeping.html>

1.2 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

O conceito de doença negligenciada não é muito bem definido, variando discretamente de autor para autor (VIDOTTI, 2007). Mas pode-se considerar uma doença como negligenciada: na falta de tratamentos efetivos para serem utilizados e o consumidor ou o governo não podem arcar com as despesas (Yamey, 2002), quando a doença apresenta sintomas graves e/ou grande taxa de mortalidade, com mercado consumidor (população infectada) pequeno ou pobre, recebendo pouca atenção, pesquisa e investimentos por parte do setor privado (Médecines Sans Frontières. Drugs for Neglected Diseases Working Group, 2001).

São mais freqüentes no que diz respeito aos países subdesenvolvidos, pois não há estímulo monetário significativo, por serem países pobres com população de pouco poder aquisitivo (VIDOTTI, 2007). Há ainda um subgrupo dentro dessa classificação: as doenças extremamente negligenciadas que são aquelas que afetam pessoas que são muito pobres e quase não possuem poder de compra (VIDOTTI, 2007).

1.2.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A doença do sono é endêmica na África havendo muitos óbitos por ano (REY, 2008). Entretanto, não há uma quantidade de pesquisas e investimentos proporcional a esses números. Em uma busca rápida utilizando o Google acadêmico como ferramenta de busca, ao colocar o termo “Human African Trypanosomiasis” (Tripanossomíase Africana Humana), são encontrados 27.300 resultados. Como termos de comparação, ao colocar os termos “Chagas disease” (doença de Chagas), “Leishmania” e “Malaria”, são encontrados, respectivamente, 87.000, 149.000 e 898.000 resultados. Todas essas são consideradas doenças negligenciadas. Pode-se utilizar como exemplo dessa falta de dados e estudos o livro Parasitologia de Luís Rey, quarta edição no qual há um capítulo destinado a protozoologia contendo 276 páginas. Nele, apenas é possível encontrar 15 páginas sobre tripanossomíase por *Trypanosoma brucei*, enquanto sobre tripanossomíase por *Trypanosoma cruzi* há 48 páginas e sobre Plasmodios e malária, 69 páginas, sendo essas doenças também consideradas como negligenciadas.

A indústria farmacêutica é um dos setores industriais mais lucrativos no mundo atualmente (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003). Enquanto os setores privados na saúde

começavam se emancipar, o Estado recuava como financiador da pesquisa médica e do controle e segurança dos remédios (ST-ONGE, 2006). Hoje, empresas mundiais investem pesado em pesquisas, ciência e tecnologia, como parte de estratégia de competição para ampliar seu mercado e sua influencia (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003). Dessa forma, a indústria farmacêutica é igual a qualquer outra: obedece às leis de mercado e almeja sempre maximizar seus lucros (ST-ONGE, 2006). Essa mercantilização da saúde, torna vulnerável à pressão do sistema capitalista algo que deveria ser direito de todos, gera privatizações e enfraquecendo o setor público, o que leva a uma seleção social dos usuários desses serviços (SANT'ANA, 2008). O que garante a soberania e autonomia de uma indústria sobre certo medicamento é o sistema de patentes, que assegura exclusividade sobre a exploração de determinado produto recém-desenvolvido. Isso é o que gera o monopólio do conhecimento técnico (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003).

Os países desenvolvidos, detentores do poder tecnológico, vão realizar a parte final da produção da droga, a combinação de moléculas, que posteriormente será comercializada com os países periféricos. Dessa forma as empresas farmacêuticas fazem a manutenção das disparidades (SANT'ANA, 2008). A América do Norte, a Europa e o Japão correspondem a 80% do mercado farmacêutico mundial, enquanto a África, América Latina e Oriente Médio, correspondem a 20% do mercado apesar de representarem 80% da população mundial (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003). Os Estados Unidos consomem 43% dos remédios enquanto o continente africano consome apenas 1%, de modo que a taxa de consumo pode ser representada por 1 habitante africano para cada 80 estadunidenses (ST-ONGE, 2006).

Nos últimos 25 anos, apenas 15 drogas foram aprovadas para o tratamento de doenças negligenciadas, que representam 12% das enfermidades do mundo, enquanto 179 drogas para o tratamento de doenças cardiovasculares foram aprovadas, sendo elas responsáveis por 11% das enfermidades totais (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), apenas 10% dos fundos de pesquisa é destinado a 90% das causas de doença e morte, comuns principalmente no hemisfério Sul (ST-ONGE, 2006). A maioria dos investimentos é endereçada à produção de “me-too”, que são fórmulas químicas com mesmo efeito que outras já encontradas no mercado, e doenças “de rico” como calvície, excesso de peso e outras ligadas à estética (ST-ONGE, 2006). Entre 1.393 novas drogas aprovadas entre 1975 e 1999, apenas 13 eram destinadas as doenças tropicais tendo 6 delas recebido incentivo da ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003).

O grupo de Saúde Pública da Universidade de Harvard, em 2001, realizou um estudo envolvendo 11 das 20 maiores empresas farmacêuticas do mundo em doenças negligenciadas. Oito delas não investiram nada em doenças extremamente negligenciadas e nenhuma delas investiu qualquer parcela na doença do sono (ROCHA, VIEIRA, NEVES, 2003).

Tabela 1. Número de Empresas (entre as 11 respondentes) orientadas para o desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas.

Doenças	Número de empresas com algum gasto em P & D	Seleção, estudo de viabilidade (screening) Triagem	Desenvolvimento Pré-Clinico ou Clínico	Lançamento de Produto nos últimos 5 anos
Doença do Sono	0	0	0	0
Doença de Chagas	1	0	1	0
Leishmaniose	1	0	1	0
Malária	2	1	2	2
Tuberculose	5	4	3	1
Outras doenças infecciosas (inclui doenças viróticas, bacterianas e fúngicas)	9	N/A	8	6

Metodologia: A pesquisa foi realizada com as 20 maiores empresas farmacêuticas da Europa, do Japão e dos Estados Unidos examinando os recursos destinados às doenças infecciosas e os recursos específicos destinados a doenças negligenciadas em particular. NA – não avaliado

Metodologia:

Neste trabalho, foram utilizados livros, sites, artigos e as principais ferramentas de busca serão fontes de dados conhecidas e conceituadas como Lilacs, Scielo, Pubmed, entre outras. O instrumento de procura preferencialmente utilizado foi a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever características de 2 subtipos específicos de tripanossomas: *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei brucei*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever características dos *T.b. rhodesiense* e *T.b. brucei*.
- Estudar a atuação de ambas as espécies no corpo humano, do ponto de vista imunológico.
- Estudar as características do tratamento e da medicação utilizada.

Justificativa:

É consenso entre os especialistas da literatura específica que a tripanossomíase africana é uma doença extremamente negligenciada. Além disso, existe tratamento, mas ele é perigoso: as drogas utilizadas oferecem sérios riscos por serem relativamente tóxicas (BALASEGARAM et. al, 2006).

A descrição desses protozoários serve para trazer à superfície o tema sobre a doença do sono que recebe tão pouca atenção por parte das pesquisas. Fatores que diferenciam essas subespécies de tripanossomas poderiam vir a contribuir para o desenvolver um medicamento. Para isso, faz-se importante a reunião dessas informações num mesmo estudo.

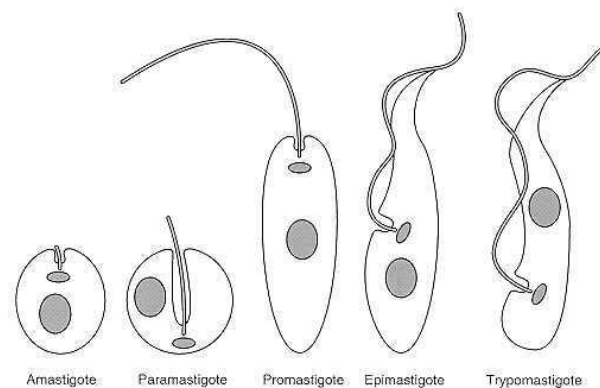
3 AGENTE INFECCIOSO

Trypanosoma brucei

É um protozoário parasita obrigatório extracelular, ou seja, que precisa de um hospedeiro para sobreviver e vive fora das células (http://www.coccidia.icb.usp.br/disciplinas/BMP222/aulas/Trypanosoma_2011.pdf). Pertence ao reino Protocista, que abrange algas e protozoários, à classe Kinetoplastea, que possui um cinetoplasto³, e à família Trypanosomatidae (http://www.coccidia.icb.usp.br/disciplinas/BMP222/aulas/Trypanosoma_2011.pdf).

São classificados como Zoomastigota, que compreende espécies que se locomovem por meio de um flagelo (AMABIS, MARTHO, 2004). De acordo com a posição do flagelo são classificados como: amastigota, paramastigota, promastigota, epimastigota, tripomastigota (<http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-1-sleeping.html>).

Ilustração 2 – Diferentes formas de protozoários.



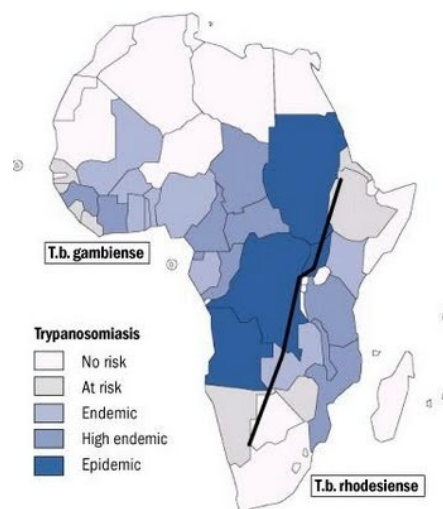
Fonte: <http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-1-sleeping.html>

³ cinetoplasto: uma região especializada da mitocôndria constituída por moléculas de DNA (http://www.coccidia.icb.usp.br/disciplinas/BMP222/aulas/Trypanosoma_2011.pdf).

Dois subtipos dessa espécie de protozoário podem causar a doença do sono: o *Trypanosoma brucei gambiense* e o *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Eles possuem um mesmo ciclo de desenvolvimento, mas se diferenciam quanto à rapidez da evolução da doença. O primeiramente citado caracteriza-se por ter progressão mais lenta, podendo levar anos, assumindo um caráter mais crônico, enquanto o último, que foi escolhido para o estudo, pode desenvolver os sintomas mais agudos em algumas semanas (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

Esses agentes etiológicos tem respectivamente o Oeste e o Leste da África como áreas de incidência (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

Ilustração 3 – Área de incidência dos diferentes tipos de tripanossomas



Fonte: <http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-1-sleeping.html>

O *Trypanosoma brucei rhodesiense* tem seu desenvolvimento fora das células, e tem como algumas de suas estratégias de sobrevivência no corpo humano: a escolha de um local favorável a sua replicação, a indução da produção de moléculas que facilitam sua sobrevivência no hospedeiro e a produção de antígenos variantes na sua membrana plasmática (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSON, 1997). O outro parasita em questão é o *Trypanosoma brucei brucei* que não sobrevive quando em contato com o soro sanguíneo humano, causando doenças apenas em animais domésticos e roedores (REY, 2008).

Neste estudo foram escolhidas as subespécies *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei brucei* pelo fato de serem muito parecidas geneticamente apesar de uma causar a doença do sono e a outra não ser capaz de sobreviver no sangue humano.

3.1 O CICLO DA DOENÇA

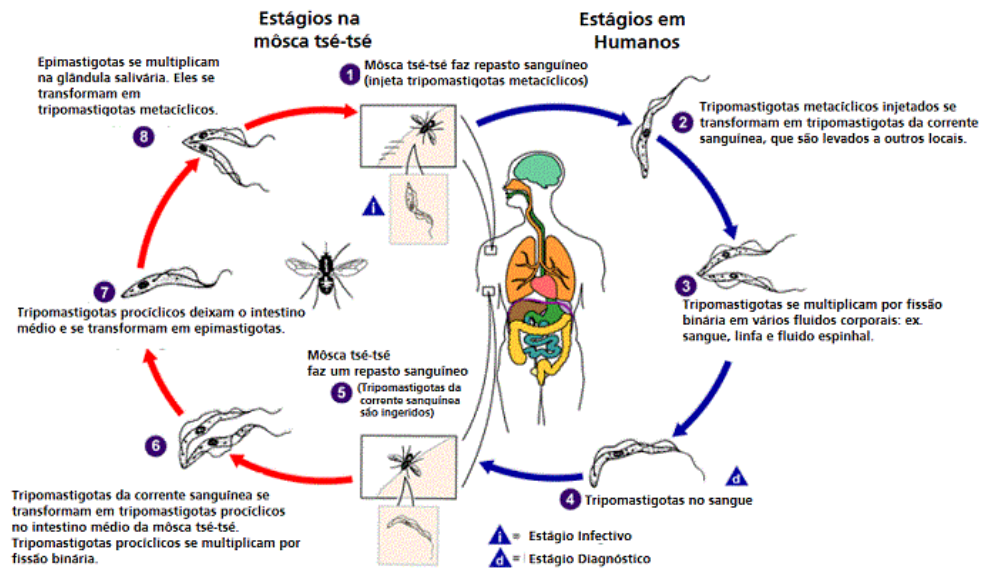
O *Trypanosoma brucei rhodesiense* necessita além do homem, seu hospedeiro definitivo, da mosca popularmente conhecida como tsé-tsé, do gênero *Glossina*, que é seu hospedeiro intermediário, indispensável para a conclusão do seu desenvolvimento.

No homem

Seu ciclo tem início no repasto sanguíneo de uma mosca fêmea infectada que injeta, no sangue do homem, o protozoário na forma tripomastigota metacíclica, forma infectiva para vertebrados (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Forma-se um cancro, um nódulo inflamatório na região do repasto, de onde o parasita migra para o sistema linfático e para a corrente sanguínea se transformando para forma tripomastigota sanguínea (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Ele prolifera no sangue do, por divisão binária, e migra para outros órgãos e tecidos causando lesões celulares (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

Na mosca

O ciclo se completa quando uma nova mosca tsé-tsé, ao se alimentar do sangue infectado, ingere o protozoário que se desenvolve no intestino, e migra para a glândula salivar, onde passará por novas transformações até assumir novamente a forma metacíclica. A mosca torna-se apta a repassar mais uma vez esse o agente infectante (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

Ilustração 4 – Ciclo de desenvolvimento do *Trypanosoma brucei rhodesiense*

Fonte: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/CHAP%203%20fig5b.gif>

3.2 INTERAÇÃO COM O SISTEMA IMUNE HUMANO

Trypanosoma brucei brucei

O homem é naturalmente resistente ao *Trypanosoma brucei brucei*, possuindo um mecanismo de sua imunidade inata capaz de lisá-lo. Essa atividade tripanolítica é carregada por 2 complexos multiprotéicos contidos no soro sanguíneo: a fração mais densa de partículas HDL⁴, chamada HDL3 e um pobre complexo lipídico caracterizado pela presença de anticorpos IgM⁵. Eles apresentam 3 moléculas cruciais que contribuem para a apoptose: a apolipoproteína L1 (apoL1), a haptoglobina associada (Hpa) à hemoglobina (Hb) e a apolipoproteína A1 (apoA1) (PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

A apoL1 tem estrutura e função semelhantes à família Bcl, proteínas de propriedades apoptóticas. Mata tripanossomas através da formação um poro na membrana do lisossomo, organela responsável pela digestão intracelular (PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

A Hpa, em associação com a Hb, promove a ligação dos complexos tripanolíticos com o receptor de hemoglobina da superfície dos tripanossoma, facilitando a entrada da apoL1. Sua

⁴ Fração do colesterol que circula na corrente sanguínea associado a lipoproteínas de alta densidade (High Density Lipoprotein).

⁵ Anticorpo que é o primeiro a ser produzido durante uma infecção (TEVA ET al, 2010).

dosagem é controlada pela inflamação. Pode também estar associada a IgM(PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

A apoA1 é um fator lítico, um complexo tóxico que vai permitir uma associação adequada entre apoL1 e Hp que não interagem diretamente entre si (PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

O mecanismo da lise do tripanossoma é a formação de um poro aniônico na membrana lisossomal através da peroxidação induzida pelo Hpa associado a Hb. Com isso, o lisossomo perde o controle osmótico da membrana, deixa de controlar as diferenças de concentração interna e externa, causando seu inchaço e ruptura (PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

A habilidade do *Trypanosoma brucei rhodesiense* e do *Trypanosoma brucei gambiense* de causar a doença do sono é devido às suas resistências adquiridas à imunidade inata humana (PAYS, VANHOLLEBEKE, 2009).

Trypanosoma brucei rhodesiense

Uma vez que a resposta imune inata não é capaz de eliminar o parasita, o sistema imune aciona a resposta adaptativa que é a que envolve reconhecimento do antígeno por linfócitos e gera memória imunitária (TEVA ET. Al, 2010). Os linfócitos são as células que possuem maior diversidade de receptores antigênicos tendo o poder de reconhecer uma grande variedade de antígenos. Eles se diferenciam entre linfócito B e linfócito T, originados na medula por um mesmo progenitor, a célula tronco linfóide, que dará origem respectivamente ao progenitor B e ao progenitor T. A maturação dos linfócitos B ocorre nos órgãos linfáticos secundários (nódulos linfáticos, baço e mucosas) e têm como principal função a secreção de anticorpos, quando acionados (TEVA ET. Al, 2010). No timo, ocorre a maturação do progenitor T que se diferenciam em duas classes principais: as células T citotóxicas ou CD8+, que matam células infectadas, e as células T auxiliares ou CD4+, que atuam na ativação de outras células como o linfócito B (TEVA ET. Al, 2010).

De acordo com a natureza do agente infeccioso, a resposta imune adaptativa pode seguir 2 caminhos diferentes: a resposta intracelular, mediada por linfócitos T do tipo CD8+ e a resposta extracelular, que envolve linfócitos B na produção de anticorpos específicos (TEVA ET. Al, 2010).

A interação entre antígeno e o sistema imune é mediada por moléculas peptídicas denominadas citocinas (TEVA ET. Al, 2010). Elas desempenham um importante papel contra o patógeno, pois são reguladoras do tipo de resposta, intracelular ou extracelular, de acordo

com a natureza do agente infeccioso. Porém alguns deles se adaptaram a isso desenvolvendo um mecanismo de sobrevivência (MHLANGA, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). O que ocorre no caso do tripanossoma é que ele possui ainda outra forma de burlar o sistema imunológico humano: ele induz os linfócitos T à produção de uma molécula favorável ao seu desenvolvimento (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Ele é um protozoário extracelular, mas durante a interação com o sistema imune, produz uma molécula que induz à resposta intracelular, em que envolve o linfócito T CD8 a secretar a citocina interferon gama. Essa citocina ao mesmo tempo promove o crescimento do parasita e causa imunossupressão (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

As citocinas são fundamentais no que diz respeito à resposta imune, porém não afeta apenas as células imunes. Descobriu-se que receptores para elas são expressos em diversas células do corpo, incluindo as células do sistema nervoso. Com isso, essa relação parasito-citocina tem grandes conseqüências para o sistema nervoso, causando grandes danos (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

Esses parasitas possuem ainda mais um mecanismo para escapar da imunidade adquirida humana: produzem uma série de antígenos variantes de superfície glicoprotéicos (VSG) que são expressos em sua membrana um a um (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Cada vez que o sistema imunológico do hospedeiro reconhece o antígeno e fica apto a exterminá-lo, o tripanossoma troca de antígeno na sua membrana, o que causa picos periódicos de infecção (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Estudos moleculares indicam que ele possui aproximadamente 1.000 genes para VSG, ocupando 10% do seu genoma (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997). Desse modo, ele consegue resistir aos ataques imunológicos e sobreviver no corpo do hospedeiro. É também esse mecanismo de escape que impede a produção de uma vacina (BARRET et. al.). Afinal, a vacina gera imunização a partir do reconhecimento do antígeno pelo sistema imunológico. Porém esse protozoário modifica as proteínas de sua membrana de acordo com determinados períodos de tempo, impossibilitando que este seja exterminado (MHLANGAM, BENTIVOGLIO, KRISTENSSON, 1997).

3.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Primeiramente, o diagnóstico é feito, inicialmente, com o teste rápido de hemaglutinação para tripanossomas. Se positivo, é feita a observação do sangue e dos linfonodos na busca pelos protozoários. Para a identificação do estágio da doença, faz-se ainda necessária a punção do líquido céfalo-raquidiano que será analisado e será positivo na presença de tripanossomas ou leucocitoses. Quando o sistema nervoso central é envolvido, considera-se que a doença chegou ao estágio avançado (BALASEGARAM ET. AL, 2006). O tratamento destinado à tripanossomíase por *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b.r*) é feito, segundo a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), à base dos medicamentos tripanocidas suramina, pentamidina e melarsoprol e a eflornitina. A escolha do tratamento depende do exame do líquido cefalorraquidiano, de acordo com a gravidade da doença (REY, 2008).

Os medicamentos utilizados causam sérios efeitos colaterais. Para a o primeiro estágio da doença, utiliza-se a pentamidina ou a suramina (BARRET ET al.). Já no estágio avançado da doença, quando há o envolvimento do sistema nervoso central, as principais drogas utilizadas são a eflornitina e o melarsoprol (BALASEGARAM et. al, 2006).

A pentamidina é um antiprotozoário ligado à inibição da biossíntese de macromoléculas, que tem como alguns efeitos colaterais como toxicidade e insuficiência renal (www.biam2.org/www/Sub1137.html#SubPharma). É utilizada apenas no caso da doença do sono causada pela subespécie *gambiense* (BARRET ET al.). Ela não pode ser utilizada se o parasita invadir o sistema nervoso central, pois não atravessa a barreira sangue-cérebro. A suramina tem atividade inibitória contra uma série de enzimas protozoárias. Tem como alguns dos efeitos adversos: febre, dores nas articulações e nas plantas dos pés e insuficiência renal, sendo essa última uma contra-indicação formal ao uso da droga (BALASEGARAM et. al, 2006).

O melarsoprol é um composto arsênico, droga de alta toxicidade que é utilizada como veneno usado por assassinos e suicidas (www.cq.ufam.edu.br/Artigos/arsenio/arsenio.html). Ele é dissolvido em propileno-glicol, um solvente muito irritante, que é injetado no sangue (REY, 2008). Atua inibindo a glicólise, que é a quebra da glicose para a obtenção de energia para o parasita. Porém, tem como efeitos secundários: reação local, diarreia intensa, febres, tremores, dificuldades da fala, manifestações convulsivas podendo levar até ao coma. Causa encefalopatia em 5-10% dos pacientes e aproximadamente 40% desses pacientes morrem (BALASEGARAM et. al, 2006). A eflornitina funciona como um inibidor irreversível da

ornitina descarboxilase, uma enzima que é necessária para a síntese de DNA e RNA do parasita. Ela produz pancitopenia reversível: diminuição dos elementos figurados do sangue, hemácias, leucócitos e plaquetas (BALASEGARAM et. al, 2006).

Uma pesquisa feita da República do Congo sobre o tratamento utilizado para o estágio avançado da doença do sono mostra que ambos os tratamentos: eflortinitina e melarsoprol causaram a morte de, respectivamente, 6,5% e 10,7% dos tratados (BALASEGARAM et. al, 2006).

As pesquisas para novas opções de tratamento no estágio avançado são escassas sendo conduzidas por poucos programas nacionais, instituições de pesquisa e organizações não governamentais (BALASEGARAM et. al, 2006).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença afeta uma grande parte do continente africano causando milhares de mortes por ano. Há um número muito restrito de drogas utilizadas para o tratamento, mas que oferecem grande risco além da doença que se intensiona tratar. E mesmo assim, há um escasso número de investimentos em pesquisa e desenvolvimento para essa doença que já se enquadra como extremamente negligenciada. A indústria farmacêutica, em sua grande maioria, tem sua visão voltada para a ideologia de mercado que visa sempre o lucro. E dessa forma a saúde se torna uma mercadoria, a qual apenas terá acesso quem tiver poder aquisitivo para obtê-la. Os países subdesenvolvidos, onde predominam as doenças negligenciadas, se tornam cada vez mais submissos, à mercê desse mercado.

Pode-se considerar importante a ciência dessas características particulares, pois tornar-se-á mais fácil produzir uma molécula que tenha efeito sobre essa particularidade. Torna-se importante conhecer as diferenças para que se encontre um meio de atuar sobre o fator que o torna o *Trypanosoma brucei rhodesiense* infeccioso para o homem.

REFERÊNCIAS

- BALASEGARAM, Manica Et al. **Melarsoprol versus eflortine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo**. Bulletin of the World Health Organization, 2006.
- BARRETT, Michael Et al. **The trypanosomiasis**. The Lancet, v. 362, p.1469-1480, 2003.
- ROCHA, KB; VIEIRA, NC; NEVES, FAR. **Novas drogas e Patentes**. A Formação em Farmácia - Perspectivas e necessidades da área de medicamentos. 2003.
- Médecins Sans Frontières (MSF). Drugs for Neglected Diseases Working Group. **Fatal Imbalance : The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases**. Geneva: MSF, 2001.
- MHLANGAM, Jama; BENTIVOGLIO, Marina; KRISTENSSON, Krister. **Neurobiology of Cerebral Malaria and African Sleeping Sickness**. Brain Research Bulletin, Estados Unidos, v. 44, n. 5, p. 579-589, 1997.
- REY, Luís. **Parasitologia**, Ed.4. 2008.
- SANT'ANNA, Gilherme Ferreira. **A biotecnologia como realidade comercial: a bioeconomia, o acesso aos medicamentos e a crise de pesquisa e desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Fiocruz/EPSJV, 2008.
- VIDOTTI, Carlos César Flores. **Medicamentos novos e as necessidades do Sistema Único de Saúde: políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil**. Dissertação (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade de Brasília, Brasília, 2007. Disponível em:
<http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/2775/1/2007_CarlosCezarVidotti.pdf> Acesso em: 11 dez. 2011.
- YAMEY, G. **The world's most neglected diseases**. BMJ. 2002; 325: 176-7.
- CARLOS, Adriana. Aula de Tripanossomíases. USP. Disponível em:
<http://www.coccidia.icb.usp.br/disciplinas/BMP222/aulas/Trypanosoma_2011.pdf> Acesso em: 23 dez. 2011.
- ST-ONGE, Jean-Claude. **O outro lado da pílula ou os bastidores da indústria Farmacêutica**. 11º Congresso Mundial de Saúde e 8º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, 2003.