

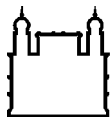
CURSO DE LABORATÓRIO DE BIODIAGNÓSTICOS EM SAÚDE  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO

Rafael Morriello

ESTUDO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS DE GRANDE IMPACTO EM PAÍSES EM  
DESENVOLVIMENTO: tuberculose e malária

Rio de Janeiro

2009



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Rafael Morriello

**ESTUDO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS DE GRANDE IMPACTO EM PAÍSES EM  
DESENVOLVIMENTO: tuberculose e malária**

Trabalho de monografia elaborado pelo aluno Rafael Morriello como exigência do curso Técnico de Nível Médio em Laboratório de Bodiagnóstico em Saúde Integrado ao Ensino Médio, sob orientação do professor Flávio Paixão.

Orientador: Flávio Paixão

Rio de Janeiro

2009

## AGRADECIMENTOS

Esse trabalho é resultado de muito esforço e dedicação. Porém, certas pessoas foram fundamentais para a realização deste feito.

Por isso quero agradecer primeiramente aos meus pais, Carlos Alberto Lombardi Morriello e Aniete Morriello, bem como ao restante da minha família, devido a todo o apoio que me deram durante toda a minha vida.

Também ao meu orientador Flávio Paixão, que acreditou em mim e me ajudou a desenvolver esse trabalho mesmo quando muitos duvidavam dessa concretização, sendo um verdadeiro mentor para mim.

A também aos meus amigos da Escola Politécnica que tornaram esses três anos de curso mais agradáveis e engraçados.

Agradeço também a FIOCRUZ, por todo o seu trabalho e dedicação na luta contra as doenças negligenciadas, sendo um exemplo para todo o mundo.

E por ultimo, mas não menos importante, a Deus por todas as graças que me concedeu e por recompensar o meu esforço.

A todos, muito obrigado!

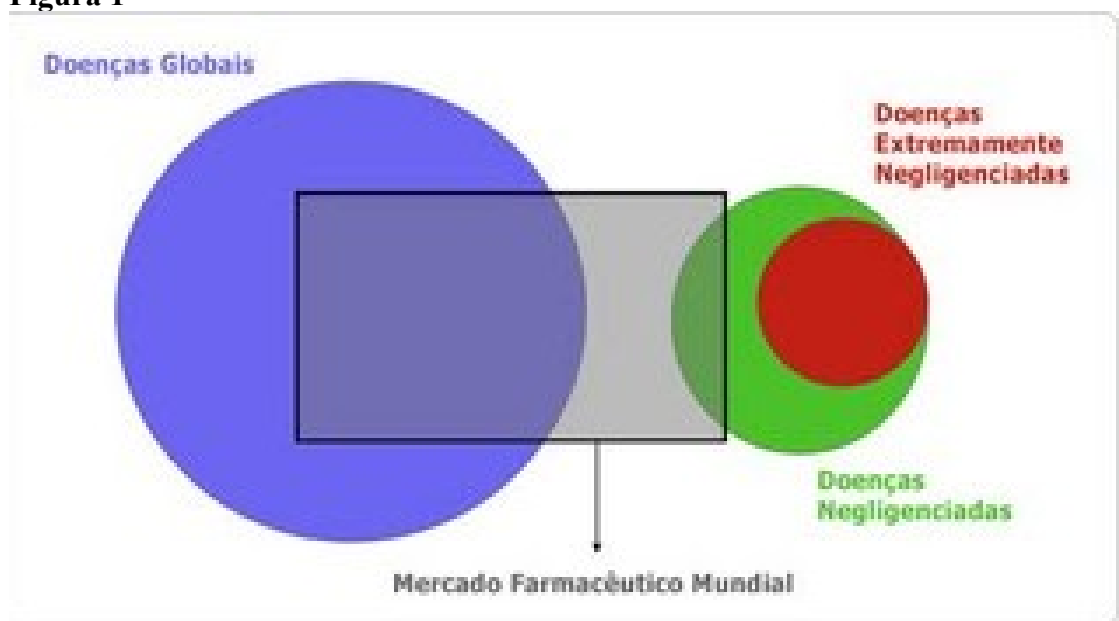
Finalizo agora com uma frase de Charles Darwin:

“Se a miséria de nossos pobres não é causada pelas leis da natureza, mas por nossas instituições, grande é a nossa culpa.”

## RESUMO

Segundo a constituição da OMS a saúde é um direito inato a todo ser humano. A saúde não é apenas não estar doente, é estar em plenas condições físicas, psíquicas e sociais. Porém, segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) cerca de 2,7 bilhões de pessoas vivem com menos de 2 dólares por dia, e essas populações que vivem em condição de miséria sofrem com as chamadas doenças específicas para esta faixa social. De acordo com a OMS as doenças podem ser divididas em três categorias: globais, negligenciadas e extremamente negligenciadas (ver figura1).

**Figura 1**



As doenças negligenciadas são doenças com grande incidência em nações em desenvolvimento, quase não afetando as nações desenvolvidas. A indústria farmacêutica investe pouco em pesquisas contra estas doenças, devido ao baixo lucro que os mercados dos países pobres oferecem a essas empresas. Há ainda o descaso dos governos que também não investem em pesquisas e não intervêm no setor farmacêutico, sendo esses adeptos da lógica neoliberal que prega uma ação estatal mínima e valoriza a terceirização e a privatização de certos setores da saúde. Mediante essa concepção organizações não governamentais (ONGs) e empresas privadas passam ocupar o lugar que outrora pertencera ao Estado. Gerando com isso a capitalização da saúde e, por conseguinte a exclusão das populações de baixo poder aquisitivo a um serviço de saúde adequado favorecendo com isso a incidência das doenças negligenciadas. Dentre as doenças negligenciadas, as mais relevantes estatisticamente são a malária e a tuberculose. Apesar da AIDS não ser categorizada como negligenciada e sim

como uma doença global, sua influência na mortalidade e qualidade de vida nas populações mais pobres é catastrófica. O estudo dessas doenças é fundamental porque o superpovoamento, a miséria, as péssimas condições de higiene e infra-estrutura na qual estão inseridas essas populações, representam fontes de contaminação em potencial. Tornando favorável a disseminação de doenças. Há ainda o fenômeno da globalização, que favorece o fluxo de pessoas através de grandes distâncias em curtos períodos de tempo, interligando assim não apenas pessoas como também patógenos que têm sua efusão global facilitada. O conjunto destes fatores torna a humanidade extremamente propensa à difusão de doenças, entre elas a tuberculose e a malária.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	8
2.1 GERAIS.....	8
2.2 ESPECÍFICOS.....	8
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	9
<b>4 TUBERCULOSE</b> .....	10
4.1 HISTÓRIA.....	10
4.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE.....	12
4.3 IMUNOPATOGENIA.....	15
4.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL.....	17
<b>5 MALÁRIA</b> .....	21
5.1 HISTÓRIA.....	21
5.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE.....	23
5.3 ASPECTOS CLÍNICOS.....	26
5.4 TRATAMENTO DA MALÁRIA.....	28
5.5 MALÁRIA NO BRASIL.....	29
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	34
6.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	34
6.2 ESTADO E INICIATIVA INTERNACIONAL.....	36
6.3 ONGS E PPPS.....	42
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>REFERENCIAS</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas constituem acometimentos que incidem principalmente sobre as populações extremamente pobres que não tem acesso a serviços de saúde adequados e a medicamentos. Essas doenças não são prioridade em pesquisas, devido à baixa rentabilidade que o mercado dos países em desenvolvimento representa para as indústrias farmacêuticas (Boutayeb, 2007).

As doenças negligenciadas afetam 56 das 58 nações mais pobres do planeta e atingem cerca de 2 bilhões de pessoas em todo mundo (Hotez, 2009). Apesar de a economia global mover anualmente 100 trilhões de dólares, o gasto com desenvolvimento de novos medicamentos está situado em apenas 50 bilhões de dólares anuais (0,05% do PIB mundial) (Trouiller, 2001). Estima-se que com 3 bilhões de dólares anuais é possível reduzir substancialmente a pobreza e, conseqüentemente a incidência das doenças negligenciadas, sendo este valor equivalente a apenas 0,003% do PIB mundial. (Hotez, 2009). Essas populações pobres estão sujeitas a três doenças que juntas são a principal causa de morte em países em desenvolvimento, destacando-se: a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA, possuindo a abreviação em inglês mundialmente conhecida – AIDS), a tuberculose e a malária (Hotez, 2006).

A AIDS é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (da sigla, em inglês, HIV) e, por ser uma doença global<sup>1</sup> recebe maior quantidade de recursos para **PeD** (pesquisa e desenvolvimento) que a tuberculose e a malária. Porém, o alto custo dos medicamentos e sua distribuição preferencial em países desenvolvidos, dificultam o tratamento de indivíduos soropositivos para o vírus causador nos países em desenvolvimento (Trouiller, 2002). Já a tuberculose é a doença negligenciada que mais recebe recursos para **PeD**, devido a sua incidência em países desenvolvidos principalmente sob a forma de cepas (subespécies) multi-resistentes, que demandam um tratamento muito mais caro que o das cepas não resistentes (Dalcomo, 2007). Além disso, a tuberculose teve sua incidência acentuada com a emergência do vírus HIV, que causa imunodeficiência no indivíduo infectado. Esses fatores aliados ao longo e custoso tratamento necessário para se curar efetivamente a tuberculose a tornam uma moléstia extremamente grave para as populações pobres, sendo fatal para esses indivíduos que forem HIV-positivos (Garret, 1994).

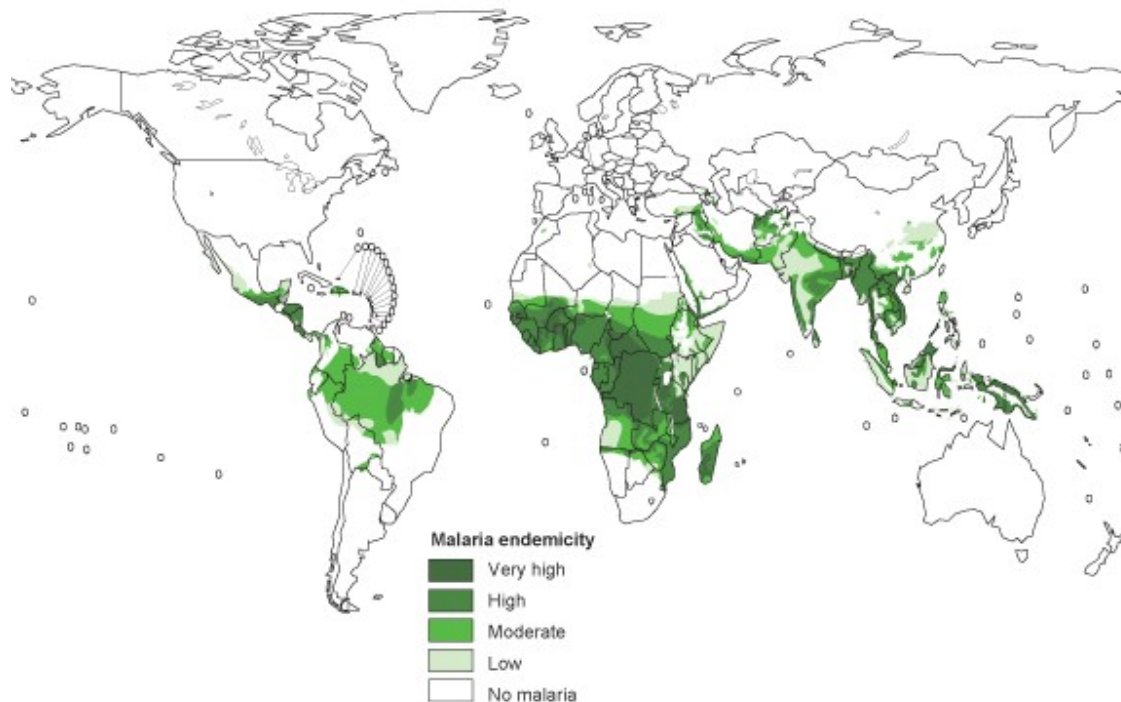
---

<sup>1</sup> Doença que é passível de acometer qualquer indivíduo independente de classe social ou nacionalidade. Sendo essas doenças as que mais recebem recursos para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

A malária recebe menos recursos para **PeD** do que a tuberculose e a AIDS, porém afeta muito mais indivíduos que as duas juntas. Isso é explicado devido a transmissão da malária ser dependente de um vetor artrópodo, que habita exclusivamente ambientes alagadiços com climas tropicais e subtropicais. Isto torna sua incidência rara nos países desenvolvidos, que em geral tem um clima mais frio e a torna extremamente endêmica nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, que normalmente têm clima mais quente e carecem de infra-estrutura adequada para controlar a alta incidência do vetor e, por conseguinte, da própria malária (ver figuras 2 e 3) (Lacerda, 2007).

Essas doenças são causadas por agentes etiológicos diferentes e tem mecanismos de contágio diferentes, a AIDS é causada por um vírus e sua transmissão se dá por via sexual ou sanguínea, a tuberculose por uma bactéria e sua transmissão ocorre pessoa-pessoa pelo ar, e a malária é causada por um protozoário e é transmitida através de um vetor artrópode (Hotez, 2006).

**Figura 2 - Incidência da Malária no Mundo em 2003:**



Fonte: OMS, acessado em novembro de 2009.

**Figura 3**

Estimativas da distribuição mundial de casos de malária, por continente

	África	Ásia	América
<i>P. falciparum</i>	93%	35%	18%
<i>P. vivax</i>	7%	65%	72%
<i>P. malariae</i> ou infecções mistas			10%
População exposta à malária	66%	49%	14%
Contribuição ao número global de casos de malária	59%	38%	3%
Contribuição ao número global de casos de malária falciparum	74%	25%	1%
Contribuição ao número global de óbitos por malária	89%	10%	<1%

Fonte: OMS, Relatório Mundial de Malária, 2005

Porém, esses três patógenos possuem algo em comum: a pobreza. A incidência dessas doenças é extremamente acentuada em áreas detentoras de miséria extrema, sendo a expectativa de vida dos habitantes dessas regiões bem menor que a de habitantes de outras regiões do mundo, o que é ocasionado, em grande parte, pela ação dessas três doenças. Isso acarreta um prejuízo econômico e social para os países subdesenvolvidos e aos em desenvolvimento, sendo que alguns estudiosos neoliberais atribuem a essas doenças a principal causa do fenômeno de subdesenvolvimento, quando na verdade elas são consequência do subdesenvolvimento (Hotez, 2009) (Garret, 1994).

## 2 OBJETIVOS

## 2.1 GERAIS

- Estudo da malária e da tuberculose, analisando a incidência dessas doenças nas populações dos países em desenvolvimento, apontando os culpados pela atual situação e procurando possíveis soluções para o problema.

## 2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar quantitativamente a incidência dessas doenças e sua progressão global.
- Entender qual é a causa da atual situação, apontando culpados.
- Avaliar a participação do Estado e das indústrias farmacêuticas no controle da tuberculose, da malária e de outras doenças negligenciadas.
- Procurar possíveis soluções para controlar ou erradicar essas doenças.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Esse estudo visa analisar dados sobre as doenças negligenciadas que afetam estatisticamente mais pessoas no mundo: tuberculose e malária. Tentando mostrar a imprescindibilidade de se controlá-las, pois sua incidência nas populações dos países mais pobres do mundo é catastrófica. Gerando com isso maior qualidade e a expectativa de vida para essas populações.

## 4 TUBERCULOSE

### 4.1 HISTÓRIA

A tuberculose é uma moléstia que afeta o homem a mais de 8000 anos, e tal fato é corroborado a partir de fósseis que apresentavam lesões morfológicas características dessa patologia (Sant'ana, 2002). Ela incidia em diversos povos da antiguidade sendo até descrita por Hipócrates em 380 a.C., que deu a ela o nome de “tísica” (que significa “derreter-se”), uma referência à sintomatologia da tuberculose. Somente no século II d.C., Galeno, um médico grego, estudou a fundo a enfermidade e a partir de suas observações desenvolveu esquemas terapêuticos para a doença que serviram por quase mil anos. Tais medidas incluíam: repouso, boa alimentação e habitação em climas amenos (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Durante a Idade Média poucos estudos foram feitos sobre a tuberculose, sendo apenas a partir do século de XVIII que ela voltaria a ter importância. Isso se deve ao fato de que, com o advento da Revolução Industrial a tuberculose tornara-se uma epidemia que se difundia muito facilmente na sociedade moderna graças ao surgimento de cidades populosas e densamente povoadas. Além disso, as longas jornadas de trabalho do proletariado em fábricas com péssimas condições de trabalho e de higiene acarretaram a propagação dessa doença pela Europa e, posteriormente com a internacionalização e descentralização da produção de bens de baixo valor agregado para as Américas e para a África (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Em 1839, o nome tuberculose surge pela primeira vez, pelo médico Johann Schönheim. Em 1882, Robert Koch isola a bactéria responsável pela doença, o *Micobacterium tuberculosis*, que passa com isso a ser conhecido também como bacilo de Koch (Sant'ana, 2002). devido aos seus estudos sobre o bacilo ele ganha mais tarde o premio Nobel de medicina. Em 1921, Albert Calmette e Camile Guérin, pesquisadores do Instituto Pasteur na França, tentaram desenvolver uma vacina contra a tuberculose a partir de uma cepa atenuada do *Micobacterium bovis*, uma bactéria do mesmo gênero do *Micobacterium tuberculosis*, a vacina conhecida como BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), uma homenagem aos pesquisadores, foi inicialmente um desastre, pois a cepa não estava atenuada o suficiente, matando assim um terço das crianças recém nascidas filhas de mães tuberculosas em que foi testada. Tal evento atrasou em 20 anos os estudos com a BCG, que é utilizada até hoje como método de imunização contra a tuberculose (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Embora a descoberta da tuberculose e a análise de suas manifestações clínicas datem de séculos atrás, o diagnóstico era lento e dependia das manifestações clínicas que em geral se

tornavam características quando a doença estava em um estágio muito avançado, prejudicando o tratamento do paciente. Somente na segunda metade do século XX é que o diagnóstico pôde ser feito através do isolamento do *Micobacterium tuberculosis* em cultura, e embora específico, não é um método muito sensível, especialmente para se diagnosticar crianças (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Atualmente um dos métodos mais utilizados para o diagnóstico da tuberculose é feito através do histórico epidemiológico do paciente, no qual é feito um estudo para saber se o indivíduo mora em uma região endêmica ou se teve algum contato com uma pessoa infectada (American Thoracic Society, 2001). Há ainda o TTI (teste tuberculínico intradérmico), método baseado na reação celular desenvolvida na pele de uma mistura de proteínas de micobactérias de baixo peso molecular que reage entre 24 à 72h depois da inoculação intradérmica de PPD (do inglês, Purified Protein Derivative). Apesar de apresentar boa sensibilidade o TTI apresenta baixa especificidade, algo em torno de 7% e ocorrem falsos positivos decorrentes da interação dos antígenos da BCG com o PPD tornando o teste incapaz de distinguir pessoas infectadas de pessoas vacinadas com a BCG (Sant'ana, 2002).

O método de diagnóstico mais empregado hoje em dia é o da baciloscopia somado ao cultivo de cultura, que tem resultados lentos em geral de 8 a 10 semanas. Apesar de existirem técnicas mecanizadas que reduzem o tempo de realização deste método, ele permanece sendo pouco eficaz em crianças, apresentando especificidade abaixo de 30%. Há ainda o PCR (reação de polimerase em cadeia), método de biologia molecular que induz a replicação do DNA do *Micobacterium tuberculosis*, podendo fornecer uma resposta diagnóstica rápida e sensível. Porém, é um método ainda muito caro e exige profissionais capacitados, assim como equipamentos de última geração. Além de apresentar muitos resultados falso-positivos, esse método exige uma biópsia do paciente, processo considerado muito invasivo, e em função disso não é comumente utilizado para o diagnóstico de tuberculose (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Dos métodos alternativos à baciloscopia o mais promissor é o imunodiagnóstico. Esse método baseia-se na detecção de IFN- $\gamma$ , principal citocina envolvida na fase inicial da resposta imune adaptativa, e com base nos níveis dessa substância é possível diagnosticar a tuberculose ativa. Dos diversos antígenos disponíveis dois estão sendo intensamente estudados o ESAT-6 (early secretory antigen target) e o CFP-10 (culture filtrate protein). Eles possuem em comum uma grande especificidade, uma vez que não compartilham antígenos com a BCG nem com a maioria das micobactérias presentes no ambiente. Apesar de apresentarem uma especificidade elevada, esses testes imunológicos apresentam baixa

sensibilidade sendo pouco úteis em áreas não endêmicas. E apesar de ser teoricamente o método mais eficaz para o diagnóstico de crianças, o seu uso ainda é restrito apenas a adultos (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Além das dificuldades em se diagnosticar a tuberculose, seu tratamento é longo e complicado. Nos anos 60 se desenvolveu um sistema eficaz denominado tríplice, onde três antibióticos são utilizados simultaneamente: estreptomicina, isoniazida e ácido aminossalicílico, tendo a duração do tratamento variando de 12 a 24 meses (Dalcomo, 2007). Esse sistema foi modificado na década de 80 em função do surgimento de cepas resistentes de tuberculose e da descoberta de drogas mais potentes. Com isso passou-se a utilizar rifampicina, isoniazida e pirazinamida, sendo o tratamento reduzido para 6 meses (D.S.M. Van-Lume, 2008).

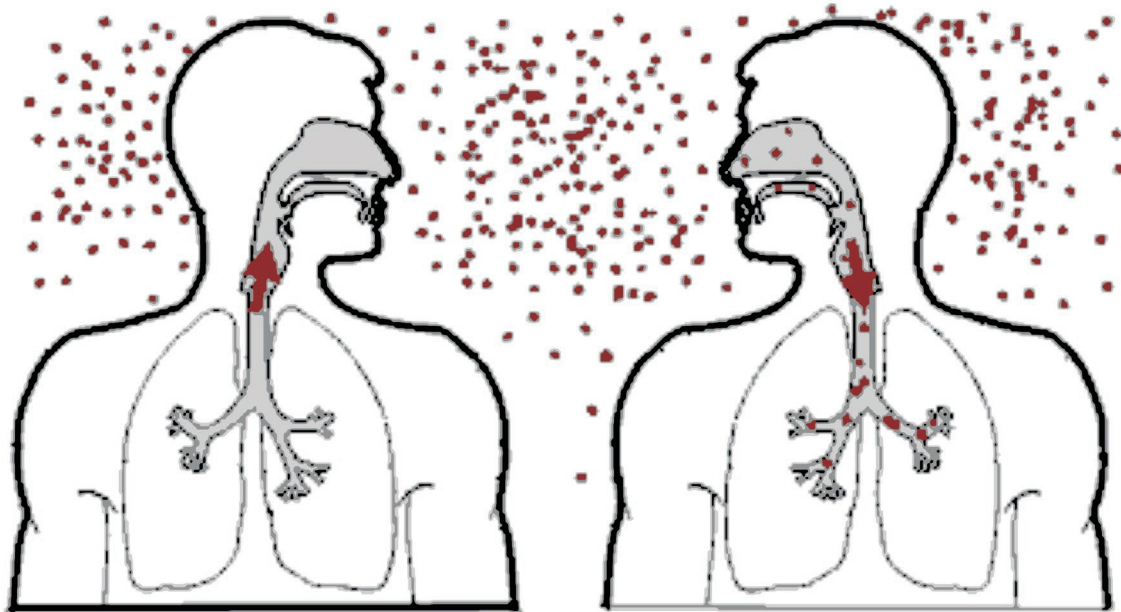
Há atualmente tuberculose multi-drogas resistente, termo do inglês multi drug resistant tuberculosis (MDRTB). Estas cepas mutantes de tuberculose em geral apresentam resistência à rifampicina e à isoniazida, podendo ter resistência a outras drogas além destas. Os MDRTB em geral são o principal motivo de morte por tuberculose nos países desenvolvidos e responsáveis pelo encarecimento, além de um prolongamento do tratamento, o que acarreta um sério problema para os países periféricos, que em geral dispõem de recursos escassos (Dalcomo, 2007).

Anualmente surgem no mundo 8 milhões de novos casos de tuberculose com 2 milhões de mortes, sendo adicionadas mais 900 mil mortes de pessoas HIV-positivo (Letvin, 2001). Caso não tratada, a doença tem uma taxa de mortalidade de 50% e é responsável por 32% das mortes de pessoas com AIDS na África (Letvin, 2001). Atualmente a tuberculose, apesar de também atingir países desenvolvidos, ocorre principalmente em países subdesenvolvidos, os quais detêm 95% dos casos no mundo e 98% das mortes (Hijjar, 2001).

#### 4.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE

A tuberculose é uma doença infecciosa que se propaga através do ar, por meio de gotículas contendo os bacilos expelidos por um paciente com tuberculose pulmonar ao tossir, espirrar ou até mesmo falar em voz alta (ver figura 4). Quando essas gotículas são inaladas por pessoas saudáveis, provocam a infecção e há então o risco de se desenvolver a doença (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, 2002).

**Figura 4 - Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, 2002**



O *Micobacterium tuberculosis* é uma bactéria pertencente à ordem dos actinomycetales, à família Mycobacteriaceae e ao gênero Mycobacterium, possuindo como característica principal ser um bacilo álcool-ácido resistente. Essa característica designa bactérias que resistem à descoloração com álcool acidificado e dessa forma apresentam coloração avermelhada (técnica de Ziehl-Neelsen) quando observadas em esfregaços ao microscópio óptico. Essa propriedade deve-se principalmente às características dos lipídeos que compõem a parede celular dessas bactérias (D.S.M. Van-Lume, 2008).

A morfologia celular do *Micobacterium tuberculosis* é a de um bacilo delgado e ligeiramente curvo, que mede 0,3 a 0,6  $\mu\text{m}$  por 1 a 4  $\mu\text{m}$ , corado em vermelho intenso pela coloração de Ziehl-Neelsen, sendo essas bactérias classificadas como micobactérias não pigmentadas de crescimento lento. Sua parede celular é composta por alto conteúdo lipídico, sendo responsável por importantes efeitos biológicos como a indução do granuloma (*Micobacterium tuberculosis* quando fagocitado pelo sistema imune), por exemplo. O bacilo da tuberculose é aeróbio estrito e é considerado um parasito intracelular facultativo, devido a sua capacidade de sobreviver e proliferar no interior dos macrófagos (Van-Lume, 2008).

A propagação da tuberculose se dá em áreas de grande concentração humana, com a transmissão sendo feita através de indivíduo adulto bacilífero. Normalmente com a forma pulmonar da doença, o paciente elimina bacilos para o ambiente através de gotículas de saliva. Essas gotículas podem permanecer em suspensão por vários dias em condições favoráveis e, uma vez aspiradas, as partículas infectantes maiores são retidas pelo sistema

mucociliar da mucosa respiratória, sendo removidas nos brônquios, deglutidas e eliminadas pelas fezes. Por outro lado, as partículas menores, com cerca de 1 a 5 µm de diâmetro, podem chegar aos pulmões (Van-Lume, 2008).

Para o entendimento do processo que leva à tuberculose doença, é necessário o entendimento da distinção entre os termos infecção e doença. São considerados infectados os indivíduos que têm histórico de contato com adulto tuberculoso e/ou teste tuberculínico positivo (TTI), mas não apresentam sinais ou sintomas clínicos específicos da doença ativa. Já a doença é caracterizada quando há desequilíbrio entre a interação bacilo-hospedeiro nos indivíduos infectados, ocorrendo dessa forma os sinais e sintomas clássicos da tuberculose. A transição do estado de infecção latente para o estado de doença ativa pode se dar vários anos após o contágio, já que o bacilo pode sobreviver em estado latente, dentro do organismo humano, por vários anos (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Os adultos infectados com mais de 5.000 bacilos/ml no escarro têm grande capacidade de transmissão da tuberculose. A chance de adquirir a infecção aumenta em famílias de baixa renda, que moram em casas pequenas, mal ventiladas e que têm pelo menos um adulto tuberculoso no seu convívio. As crianças não são capazes de transmitir a infecção tuberculosa, já que as mesmas possuem dificuldade de expectoração (Van-Lume, 2008). Convém lembrar que nem todas as pessoas expostas ao bacilo da tuberculose se tornam infectadas. A probabilidade de que essa doença seja transmitida depende de alguns fatores, tais como: a contagiosidade da fonte de infecção, o tipo de ambiente em que a exposição ocorreu, a duração da exposição e o sistema imunológico do indivíduo (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, 2002).

Existem ainda os casos que acarretam uma tuberculose multirresistente. Essa resistência pode ser: **natural**, que é decorrente de mutação espontânea independente de exposição prévia a fármacos; **inicial**, observada no momento em que o paciente se apresenta para tratamento e com resistência a um ou mais medicamentos, sobre os quais não se têm informações sobre tratamentos anteriores; **primária**, ocorrendo em pacientes sabidamente não tratados antes, infectados por uma forma resistente; e **adquirida ou secundária**, resultante de uso prévio de medicação de forma inadequada (Dalcomo, 2007).

Dos quatro mecanismos conhecidos de resistência (conjugação, transformação, transdução e mutação) o *Micobacterium tuberculosis* apenas adquire resistência por mutação, sendo que a resistência à isoniazida se deve a uma mutação no gene *katG* e para resistência a rifampicina, no gene *rpoB*. Devido a não ocorrência de conjugação, o tratamento da TBMR é bifásico, consistindo em uma fase de ataque, objetivando a rápida redução da carga bacteriana

evitando a reprodução das formas resistentes, e a outra é a de manutenção, impedindo a reativação da doença (Dalcomo, 2007). Existe ainda a forma da tuberculose extremamente resistente denominada XDRTB ( da expressão em inglês - *extensively drug resistant tuberculosis*), que é resistente a maioria dos fármacos conhecidos e em geral é fatal, necessitando o uso de medicamentos de ultima geração que são muito caros e impossibilitando o acesso das populações mais pobres a esse tratamento (Dalcomo, 2007).

### 4.3 IMUNOPATOGÊNIA

Quando o indivíduo entra em contato com o *Micobacterium tuberculosis*, pode ocorrer um dos três eventos a seguir: 1- o hospedeiro elimina a infecção através de barreiras físicas do sistema respiratório, como por exemplo, a mucosa ciliada existente nos brônquios e também através da fagocitose dos bacilos por células da imunidade inata, com ação dos macrófagos em nível dos alvéolos pulmonares; 2- infecção latente, que acontece quando o sistema imune do hospedeiro é capaz de controlar, mas não de eliminar a infecção e permanecendo dessa forma focos infecciosos nos órgãos infectados durante vários anos; 3- desenvolvimento da doença ativa, que aparece quando há um desequilíbrio da relação parasito-hospedeiro, geralmente após uma reativação de um foco de infecção latente existente no hospedeiro (Van-Lume, 2008).

Quando a doença passa para a fase ativa, os bacilos iniciam a proliferação dentro dos macrófagos, levando à progressão da reação inflamatória mononuclear e com formação do foco pulmonar primário ou foco de Gohn. Esses bacilos migram via sistema linfático e chegam a linfonodos satélites da região atingida, onde continuam a se dividirem dentro das células fagocíticas. Ao lisá-las devido à proliferação, provocam uma nova reação inflamatória com conseqüente hiperplasia do linfonodo infectado. Essa série de eventos é denominada complexo primário da TB, caracterizando a primoinfecção tuberculosa (Teixeira, 2007). Nesse processo pode ocorrer a “bacilemia silenciosa”, que é a disseminação hematogênica do bacilo por todo o organismo do hospedeiro, normalmente debelada pelas células do sistema imunológico no baço, no fígado ou na medula óssea, e caso não ocorra esse refreamento da bacilemia ocorre a formação de focos metastáticos de TB (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Quando os focos de Gohn evoluem para fibrose e/ou calcificação das lesões pulmonares iniciais há a instalação da tuberculose primária que geralmente ocorre durante os 5 primeiros anos após a primoinfecção. As principais formas de tuberculose primária são: ganglionar, pneumônica, bronco-pneumônica, cavitária, atelectásicas e miliar, sendo essa

última um dos mais graves tipos de TB primária, que é o resultado de uma disseminação sistêmica do bacilo com difusão de lesões granulomatosas por vários órgãos. Cerca de 40-50 % das crianças com primoinfecção desenvolvem a TB primária, sendo este número correspondente a cerca de 5-10 % nos adultos (D.S.M. Van-Lume, 2008).'

Clinicamente a tuberculose primária pode ser caracterizada de duas formas: **aguda e grave**, que é menos comum, ou a **insidiosa e lenta**, sendo essa última com maior ocorrência (Teixeira, 2007). Alguns sintomas da forma lenta são: febre baixa, irritação, sudorese noturna, inapetência e exame físico inexpressivo, caracterizando sintomatologia inespecífica e que dificulta o diagnóstico clínico (D.S.M. Van-Lume, 2008).

A Tuberculose pós-primária é uma forma que se manifesta tardiamente, geralmente anos após a TB primária. É caracterizada por lesões circunscritas, cavitação e fibrose, decorrentes de uma ação inflamatória mais forte do sistema imune devido a memória imunológica que gera uma hipersensibilidade. Geralmente essa forma traz seqüelas graves ao hospedeiro devido às lesões altamente destrutivas do tecido parenquimatoso, no sítio de infecção (D.S.M. Van-Lume, 2008). A tuberculose pós-primária pode ser de origem endógena, com reativação de um foco latente resultante da TB primária, ou exógena, a partir de uma nova contaminação por *Micobacterium tuberculosis*, geralmente por uma cepa mais virulenta (D.S.M. Van-Lume, 2008).

A resposta imune contra o bacilo da tuberculose se dá principalmente por dois tipos celulares: os macrófagos e os linfócitos T. Os macrófagos têm a função de fagocitar a bactéria, e os linfócitos reconhecem e destroem esse organismo, utilizando citocinas nesse processo como mediadoras da resposta imune. No caso da TB destacam-se a interleucina 2 (IL-2) e o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), sendo este último utilizado como marcador em testes imunológicos, pois sua quantidade é proporcional à quantidade de *Micobacterium tuberculosis* presente no organismo (D.S.M. Van-Lume, 2008).

A despeito dos esforços do sistema imunológico, o *Micobacterium tuberculosis* tem alguns mecanismos para evadir a resposta imune, tais como: permanecer dentro dos fagossomos, escapando assim da ação dos lisossomos secundários; se proliferar dentro dos macrófagos; lisar a parede dos fagossomos e se liberando no citoplasma para infectar outras áreas do corpo, além de alguns mecanismos que ainda não foram completamente elucidados (D.S.M. Van-Lume, 2008).

#### 4.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

A Tuberculose chegou ao Brasil na época do descobrimento sendo trazida pelos colonizadores europeus e pelos escravos africanos. Devido ao desenvolvimento das cidades e o crescimento populacional a doença foi se tornando cada vez mais difícil de ser controlada chegando até mesmo a se tornar endêmica em certas regiões (D.S.M. Van-Lume, 2008).

Somente nos anos 60, com o advento dos antibióticos e com a adoção do esquema de tratamento tríplice, a incidência da Tb começou a diminuir vertiginosamente e gerou até a expectativa dessa doença infecto-contagiosa ser erradicada, como ocorreu com a varíola. Porém, nos anos 80, começou a se ter conhecimento das novas cepas do *Micobacterium tuberculosis* resistentes aos antibióticos e um fator que foi fundamental para a reemergência da tuberculose foi a disseminação do HIV, que ao causar imunodeficiência favorece a ação dessa bactéria (Garret, 1994).

Em função da reemergência da tuberculose e da disseminação de cepas resistentes o esquema da tríplice foi modificado para rifampicina, isoniazida e pirazinamida, que têm como vantagem serem medicamentos mais fortes que reduzem o tempo do tratamento pela metade. Porém, mesmo com essa mudança nas drogas da tríplice existem casos de formas resistentes que necessitam do uso de outras drogas para o tratamento efetivo (D.S.M. Van-Lume, 2008).

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento da TB consegue completar o tratamento sem sentir qualquer efeito colateral significativo. Todavia, os maiores determinantes dessas reações se referem à dose, horários de administração da medicação, idade do doente, seu estado nutricional, alcoolismo, condições da função hepática e renal e co-infecção pelo HIV (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, 2002).

Existem dois tipos de efeitos adversos, classificados como **menores** (ver tabela 1) e **maiores** (ver tabela 2). Os menores em geral são menos graves e acometem entre 5% a 20% dos pacientes, já os maiores são aqueles mais graves que implicam em modificação do esquema padronizado e atingem cerca de 2% a 8% dos pacientes (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, 2002).

**Tabela 1****EFEITOS MENORES**

<b>DROGA</b>	<b>EFEITO</b>	<b>CONDUTA</b>
Rifampicina Isoniazida pirazinamida	Irritação gástrica (náusea, vômito) epigastria e dor abdominal	Reformular os horários de administração da medicação e avaliar função hepática
Isoniazida Pirazinamida	Artralgia ou Artrite	Medicar com ácido acetilsalicílico
Isoniazida Etambutol	Neuropatia Periférica (queimação das extremidade)	Medicar com Piridoxina
Isoniazida	Cefaléia e mudança de comportamento	Orientar
Rifampicina	Suor e urina cor de laranja	Orientar
Isoniazida Rifampicina	Prurido Cutâneo	Medicar com anti-histâmico
Pirazinamida Etambutol	Hiperuricemia	Orientação dietética
Rifampicina Isoniazida	Febre	Orientar

Fonte: Manual Técnico para o controle da Tuberculose, 2002

Porém, mesmo existindo diversas drogas e o serviço de saúde ser universal no Brasil (SUS), o país está na lista das 22 nações que segundo a OMS concentram 80% dos casos de tuberculose registrados no mundo. Mais especificamente, se encontra na 15ª posição, com cerca de 110 mil casos anuais e dos quais 6 mil terminam em óbito. A incidência desta doença no Brasil é de 38,2 casos por 100 mil habitantes, com 5,9 mortes.

O número de infectados com a tuberculose é estimado em 42 milhões, sendo 10% de jovens menores de 15 anos. Em certas regiões esses números são maiores; no Rio de Janeiro, por exemplo, a média de casos é de 73/100mil hab (ver figura 5). No bairro de Manguinhos, um dos mais pobres do município e detentor de um dos piores IDHs (Índice de Desenvolvimento Humano) do país e equiparável a de certas regiões da África Subsaariana, esse número é de 341 por 100 mil habitantes (DATASUS, 2009).

Tabela 2

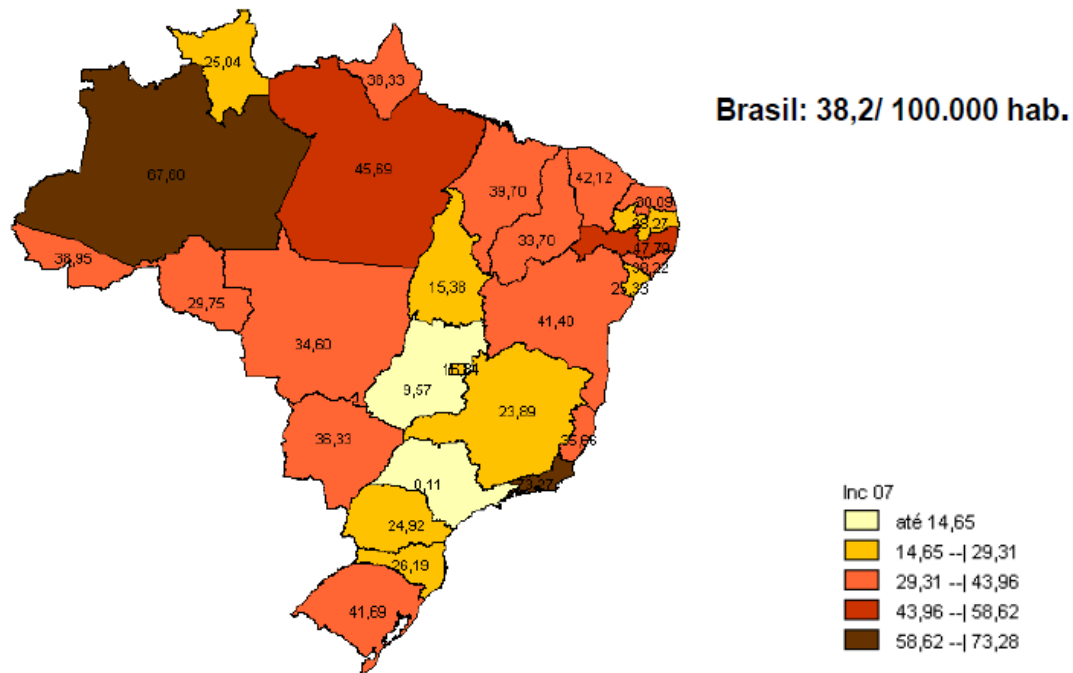
## EFEITOS MAIORES

DROGA	EFEITO	CONDUTA
Estreptomicina Rifampicina	Exantemas	Suspender o tratamento; Substituir o esquema nos casos graves ou reincidentes
Estreptomicina	Hipoacusia	Suspender a droga e substituí-la pela melhor opção
Estreptomicina	Vertigem e nistagno	Suspender a droga e substituí-la pela melhor opção
Isoniazida	Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma	Substituir por estreptomicina + etambutol
Isoniazida + Etambutol	Neurite ótica	Substituir
Todas as drogas	Hepatotoxicidade (vômitos, hepatite, alteração das provas de funções hepáticas)	Suspender o tratamento temporariamente até a resolução
Isoniazida Rifampicina	Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Suspender e reavaliar o tratamento
Rifampicina principalmente intermitente	Nefrite intersticial	Suspender o tratamento
Pirazinamida	Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	Suspender o tratamento

Fonte: Manual Técnico para o controle da Tuberculose, 2002

Figura 5

## Taxa de incidência de tuberculose\*, 2007.



Fonte: DATASUS, 2009

Esse conjunto de dados é consequência da falta de políticas públicas que resultaram em desigualdade social e pobreza, somado à falta de acesso a serviços eficientes de saúde, ao crescimento populacional, à concentração urbana e ao abandono dos programas de controle, resultando na ascensão das doenças infecto-contagiosas. Tais dados apenas corroboram o fato de a pobreza ser o fator decisivo para a incidência da tuberculose, seja ela no Brasil ou no mundo.

## 5 MALÁRIA

## 5.1 HISTÓRIA

A malária sempre foi, desde a antiguidade, um dos maiores flagelos da humanidade. Através de seu impacto direto sobre a saúde e seus efeitos indiretos em fatores como desenvolvimento econômico, migração e conflitos militares, a malária tem sido um sério problema na história do homem (Worral, 2004). Acredita-se que a malária tenha sido a principal causa de morte nos primatas precursores do *Homo sapiens*, como o *Australopithecus*. Há várias referências nas literaturas antigas e de sociedades modernas que retratam a sintomatologia clássica desta doença (França, 2008).

Os escritos de vários filósofos da antiguidade como Homero, Aristóteles, Platão, Sócrates, Horácio, Tacitus, Carus, Varro, Chaucer e Pepys mencionam febres relacionadas à malária. Porém, foi Hipócrates o primeiro a associar a malária com ambientes alagados e devido a isso a doença passou a ser descrita como *ária cattiva* ou *mal'aria* (ar ruim) pelos italianos no século XIV. De forma semelhante, os franceses criaram o termo “paludismo”, cuja raiz significa pântano, para se referirem à malária (França, 2008).

Muitos personagens famosos da história sofreram ou padeceram da febre maligna (provavelmente malária), tais como: Santo Agostinho, o primeiro arcebispo de Canterbury, que morreu em 597 a.C.; Alexandre, o grande, que morreu no auge do seu poder em 323 a.C. vítima da doença; Dante Alighieri, o poeta italiano, que morreu de febre maligna em 1321 d.C. Pedro, o grande, ficou tão aborrecido com as febres e mortes que afligiram seu exército na Pérsia no início dos anos 1720, que ordenou que eles parassem de comer melões, frutas que ele acreditava estarem causando a doença. Até mesmo o Imperador romano Carlos V morreu de malária em um monastério em Yuste, Espanha, em 1558. Nem os clérigos foram poupados: o Papa Sixtos V morreu em 1590, da mesma forma que o seu sucessor, Urbano VII. Durante o Conclave de 1623, 8 cardeais e 30 escribas e secretários morreram de febre induzida por malária, enquanto outras pessoas presentes ficaram doentes (França, 2008).

A história dos estudos sobre a doença, seu agente etiológico e seu vetor estão resumidamente listados a baixo:

- 1846: o fisiologista italiano Giovanni Rasori propôs que um parasita seria o responsável pela febre e outros sintomas associados à malária.
- 1880: Charles Louis Alphonse Laveran, um oficial médico do exército francês, observou, pela primeira vez, parasitas vivos tirados do sangue de um soldado francês

infectado com malária na Argélia, além de descobrir as quatro formas do parasita: anel, trofozoíto, esquizonte e gametócito (Marsh, 1997).

- 1886: Camillo Golgi descobriu o desenvolvimento assexuado e mostrou que o início da febre coincidia com a ruptura das hemácias e a liberação dos parasitas.
- 1891: Dimitri Romanowsky usou uma combinação de eosina e azul de metileno para colorir os núcleos e o citoplasma do parasita, facilitando muito os diagnósticos.
- 1897: William George MacCallum e Eugene L. Opie encontraram o parasita da malária no estômago de mosquitos.
- 1897: Sir Ronald Ross, um médico militar britânico, demonstrou definitivamente que a transmissão da malária se dava através de mosquitos, sendo o primeiro a demonstrar o ciclo da malária em mosquitos.
- 1898: Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami e Guiseppe Bastianelli documentaram a transmissão de parasitas da malária humana em *Anopheles claviger* e logo depois descreveram os estágios de desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* e do *Plasmodium vivax*. Eles foram os primeiros pesquisadores a descobrir que apenas mosquitos do gênero *Anopheles* podem transmitir a malária para humanos.
- 1900: Grassy detalha o ciclo completo de desenvolvimento do protozoário nos mosquitos do gênero *Anopheles*.
- 1902: Ronald Ross ganha o prêmio Nobel de medicina por seu trabalho com a malária.

Estima-se que no início do século XX, a incidência e a mortalidade da malária fossem 10 vezes maiores que atualmente. Mesmo quando não era letal, a malária, como dizia Sir Patrick Manson em 1900, tornava o homem “inapto para o trabalho e para os prazeres da vida”. Nessa época ela dominava quase o globo todo (cerca de 80%) sendo sua ocorrência mais grave nas áreas mais quentes (Camargo, 2003).

Essa incidência só foi reduzida na segunda metade do século XX, a partir do uso em larga escala de antimaláricos e de inseticidas. Essa campanha em escala global contou com a participação de vários países e com a ajuda de um órgão recém criado, a Organização Mundial de Saúde (OMS). Essa ação conjunta conseguiu eliminar a malária de vários países do mundo, principalmente nos países mais ricos, chegando ao ponto de se acreditar na época que a malária estaria em pouco tempo erradicada (Garret, 1994).

Apesar dos esforços internacionais a malária não foi erradicada, e isso ocorreu devido ao desconhecimento na época da existência dos fatores de resistência. Devido a isso, pode-se dizer que o homem subestimou a capacidade da natureza de se recuperar rapidamente, e com isso pagou um preço caro. A partir da década de 1970 o número de casos de malária passou a

crescer exponencialmente, atingindo até mesmo regiões onde não existia antes. Surgiram cepas de *Plasmodium* resistentes a certos antimaláricos e de mosquitos *Anopheles* resistentes ao inseticida DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), que era a principal arma de combate à malária. Apesar da reemergência da doença, ela ficou restrita aos países em desenvolvimento, quase não mais incidindo nos países desenvolvidos (Garret, 1994).

Diante disso, houve um abandono das campanhas preventivas no mundo todo, valorizando-se a medicina curativa. Em função dessa preferência pela medicina curativa e o detrimento das campanhas de saúde pública, surgem epidemias no mundo todo, não apenas de malária. Lugares como a Ásia e a África, onde a malária estava controlada, começaram a apresentar elevado número de casos. Esse avanço desordenado da malária pelos países subdesenvolvidos acabou resultando em pouco tempo na instauração da endemicidade da doença sobre as populações mais pobres do mundo (Garret, 1994).

Atualmente a malária está presente em mais de 100 países, sendo 40% da população mundial (2,4 bilhões) com risco de ser afetada. Há anualmente 500 milhões de casos com 1-2,5 milhões de mortes, número de óbitos maior até que o da AIDS (Malaria Foundation international, 2009).

Na África, esses números são mais expressivos: a cada 30 segundos morre uma criança em decorrência da malária, o que corresponde a 50% das mortes por malária no mundo de jovens com menos de 15 anos (Worral, 2004). Nessa região cerca de 60% das internações hospitalares são em decorrência da malária (Malaria Foundation International).

## 5.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE

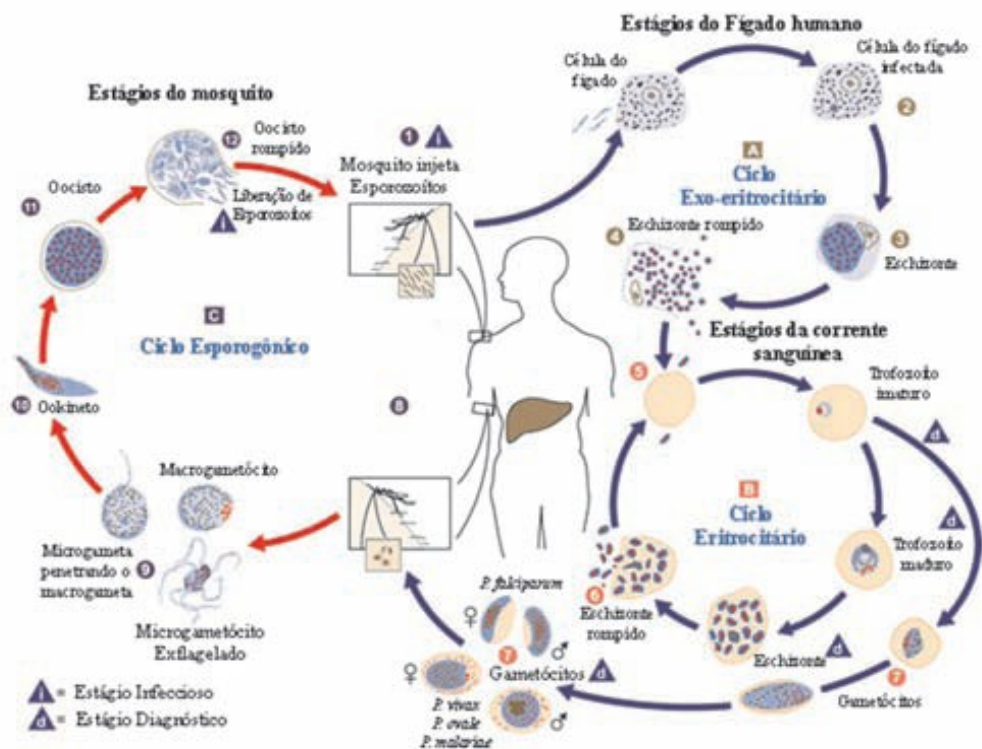
Das cerca de 10.000 espécies de protozoários existentes, apenas 30 podem infectar o ser humano. Esses protozoários patogênicos em geral se encontram em locais com péssima infra-estrutura e saneamento básico, acometendo as populações mais pobres do planeta que sofrem com a endêmicidade desses organismos. Das doenças causadas por protozoários a malária se destaca devido ao seu amplo espectro de atuação, a alta mortalidade e sua capacidade única de interferir no bem-estar dos indivíduos afetados (França, 2008).

Essa doença é causada por um organismo do Reino Protista, pertencente ao filo *Apicomplexa*, à classe *Aconoidasida*, à ordem dos *Haemosporida*, à família *Plasmodiidae* e ao gênero *Plasmodium*. A maioria das espécies do *Plasmodium* não infecta o homem e algumas dessas são utilizadas como modelo de estudo para se desenvolver novos fármacos, devido a fisiologia semelhante com as espécies patogênicas (Lacerda, 2007). As espécies capazes de

causar malária no homem são 4: o *Plasmodium falciparum*, o *P. vivax*, o *P. ovale* e o *P. malariae*. O *P. falciparum* é a espécie responsável pelas formas mais graves da doença, como a malária cerebral e também causando acometimentos como anemia grave, edema pulmonar e até mesmo coma. Das mortes anuais devido à malária mais de 95% são causadas pelo *P. falciparum* (Camargo, 2003).

O ciclo de vida do *Plasmodium* se dá em um hospedeiro vertebrado intermediário e um hospedeiro invertebrado definitivo, do gênero *Anopheles*. No caso, o mosquito é considerado o hospedeiro definitivo pelo fato de ser nesse organismo que o *Plasmodium* realiza a reprodução sexuada. Já o homem passa a ser considerado o hospedeiro intermediário, devido o *Plasmodium* realizar a reprodução assexuada nele. O ciclo se dá em duas fases no homem: a fase hepática, no fígado, e a fase eritrocítica, nas hemácias (ver figura 6) (Lacerda, 2007).

**Figura 6**



Fonte: Center of Disease Control (CDC), acessado em 2009.

O ciclo no hospedeiro definitivo se dá quando, as fêmeas do *Anopheles* se alimentam do sangue de um ser humano infectado com as formas sexuais do parasito, essas denominadas gametócitos. No estômago do artrópode ocorre a fecundação com a formação do zigoto, depois do oocineto, posteriormente do oocisto e finalmente do esporozoíto, que migra para as glândulas salivares do mosquito (Lacerda, 2007).

O ciclo hepático dura em média 14 dias e é assintomático, sendo essa a fase latente da malária. Ele se inicia quando a fêmea do *Anopheles* (gênero do mosquito causador da doença) realiza o repasto sanguíneo no indivíduo e os esporozoítos migram da corrente sanguínea para os hepatócitos do fígado. Através da proteína de adesão TRAP que se liga à proteoglicana Heparan Sulfato, presente na superfície dos hepatócitos, os esporozoítos conseguem penetrar nos hepatócitos, onde formam esquizontes responsáveis pela divisão assexuada tecidual. Esses vão dar origem a milhares de merozoítos e pode haver também a formação de hipnozoítos nas espécies *P. vivax* e *P. ovale*, que se mantêm latentes durante um tempo para depois realizarem o ciclo sanguíneo e são eles os responsáveis pelas recaídas da doença (Lacerda, 2007).

Os merozoítos liberados pelos hepatócitos invadem as hemácias, se desenvolvendo em formas trofozoítos, que ao realizarem a divisão nuclear formam os esquizontes sanguíneos. Os esquizontes, ao se fragmentarem, rompem as hemácias e liberam novos merozoítos na circulação. É nesse momento que se manifestam a maioria dos sintomas, no chamado ciclo hematológico ou ciclo eritrocítico. O ciclo se repete a cada 48 horas (*P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*), acarretando o nome de febre terçã por essa característica, e a cada 72 horas (*P. malariae*), de onde decorre o nome de febre quartã. Em geral essa sintomatologia clássica demora 2 semanas para ocorrer, sendo praticamente inexistente em áreas de rápido diagnóstico e rápido tratamento. A inserção do *Plasmodium* nas células eritrocitárias depende da espécie. O *P. falciparum*, por exemplo, utiliza sua região apical para liberar enzimas que se ligarão nos receptores eritrocitários, denominados glicoforina A e C, para penetrar nas hemácias. Já o *P. vivax* utiliza suas proteínas do complexo apical para se ligar a outro antígeno de superfície da hemácia, denominado antígeno Duffy (Lacerda, 2007).

Por motivos ainda desconhecidos, alguns merozoítos resultantes da esquizogonia sanguínea se diferenciam em gametócitos. Os gametócitos são formas sexuadas do *Plasmodium* capazes de infectar o vetor, e é devido à formação deles que o ciclo da malária consegue se fechar, e este mosquito se tornará capaz de disseminar a malária em indivíduos sadios (Lacerda, 2007).

### 5.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA MALÁRIA

A malária pode se manifestar de duas formas: a malária grave e a malária não-grave. Sendo que a gravidade dos sintomas e sua mortalidade dependem de muitos fatores, mas principalmente da espécie de parasita causador da malária (Camargo, 2003).

A malária não-grave é a mais freqüente forma da malária, que se caracteriza pela síndrome febril indiferenciada causada pela ruptura das hemácias no ciclo eritrocítico. Devido a essa quebra de hemácias, as células do sistema imune produzem diversas citocinas proinflamatórias. Os linfócitos T ativados produzem interleucina 6 (IL-6) e IL-10, enquanto que os monócitos ativados liberam a citocina fator de necrose tumoral (TNF). Em função dessa resposta imunológica, o indivíduo tem febre e calafrios, sintomas característicos da malária. Ainda não foi completamente elucidado o motivo das gestantes desenvolverem mais episódios de malária não-grave que indivíduos normais, e também os mecanismos detalhados de infecção dessa forma de malária. Isso decorre devido à falta de interesse das empresas farmacêuticas em pesquisar melhor essa forma de malária, sendo uma negligência dentro da própria doença negligenciada (Lacerda, 2007).

A malária grave é responsável pela maior parte das mortes na área tropical, devido a isso é o foco dos estudos de malária atualmente. As formas de malária grave em geral são decorrentes do *P. falciparum*, isso ocorre devido a quatro fatores que lhe conferem maior virulência que outras espécies. A primeira é a capacidade de multiplicação, para cada esporozoíto do *P. falciparum* que penetra nos hepatócitos são formados 40.000 novos merozoítos, enquanto que no *P. vivax* formam-se apenas 10.000 merozoítos. A segunda é a capacidade de se formar novos indivíduos no ciclo sanguíneo, o *P. falciparum* forma 24 novos merozoítos por hemácia a cada ciclo sanguíneo, enquanto que o *P. Vivax* forma apenas 15 merozoítos. A terceira é a preferência por tipos de eritrócitos, enquanto que o *P. vivax* prefere apenas reticulócitos e o *P. malariae* apenas hemácias senescentes, o *P. falciparum* invade qualquer hemácia independente da idade. Já a quarta é a capacidade exclusiva do *P. falciparum* de produzir citoaderência, que permite adesão das hemácias parasitadas ao endotélio microvascular escapando assim de ser destruído pelo baço (Lacerda, 2007).

O *P. falciparum* além de ser mais virulento incide principalmente numa das regiões mais pobres da Terra, a África Sub-Sahariana, o que torna sua incidência mais grave. Alguns pacientes são mais suscetíveis a desenvolver a malária grave, são as crianças, as gestantes e os

primoinfectados, que por não terem um sistema imunológico eficiente contra a malária sofrem mais os efeitos da sintomatologia da doença.

Um dos maiores problemas decorrentes da infecção pelo *P. falciparum* é sua capacidade de citoaderência que induz o sistema imune a produzir TNF, que a induz à fagocitose das hemácias parasitadas. Porém, essa resposta imune resulta na obstrução de capilares dos principais órgãos, tais como: cérebro, pulmão, fígado e rins, cuja anóxia é a base do quadro clínico (ver tabela 3) de malária (Lacerda, 2007).

**Tabela 3**

Forma de malária grave	Manifestações clínicas	Achados em exames complementares
Malária cerebral	Prostração, rebaixamento do nível de consciência, convulsões múltiplas ou coma (score < 9 na escala de coma de Glasgow)	Tomografia computadorizada de crânio normal ou com edema cerebral difuso
Hipoglicemia	Prostração, rebaixamento do nível de consciência, convulsões múltiplas ou coma	Glicemia < 40 mg/dL
Anemia grave	Intensa palidez cutâneo-mucosa e astenia	Hematócrito < 21% em adultos e < 15% em crianças
Malária pulmonar	Angústia respiratória com crepitações à ausculta pulmonar (inicialmente nas bases)	Infiltrado alveolar difuso ou imagem de condensação difusa à radiografia de tórax
Acidose láctica	Angústia respiratória com respiração acidótica	Acidose à gasometria arterial Hiperlactatemia
Malária algida	Síndrome do choque	Pode haver hemocultura positiva para bactérias Gram-negativas
Malária renal	Oligúria (< 400 mL) mesmo após reidratação	Creatinina sérica > 3,0 mg/mL
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Sangramento de grande relevância	Plaquetopenia, prolongamento de TAP e TTPA, hipofibrinogenemia, aumento dos produtos de degradação da fibrina (PDF) e dímeros-D
Colestase hepática	Icterícia	Bilirubina sérica total > 5,0 mg/mL
Febre hemoglobinúrica	Colúria intensa	Presença de hemoglobinúria maciça ao exame sumário de urina (EAS)

Fonte: OMS, consultado em novembro de 2009

## 5.4 TRATAMENTO DA MALÁRIA

A quimioterapia da malária tem como objetivos específicos: interromper a esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção; proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito (hipnozoítas) das espécies *P. vivax* e *P. ovale* no ciclo tecidual, evitando as recaídas; e reduzir as fontes de infecção para os mosquitos, eliminando as formas sexuadas dos parasitos (Manual técnico de combate à malária, 2005).

As principais drogas antimaláricas são assim classificadas:

- **Pelo grupo químico** – quinolinometanóis (quinina e mefloquina); 4-aminoquinolinas (cloroquina); 8-aminoquinolinas (primaquina); peróxido de lactona sesquiterpênica (derivados da artemisinina); antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina);
- **Pelo alvo de ação no ciclo biológico do parasito** – esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas (cura radical do *P. vivax* e *P. ovale*); esquizonticidas sangüíneos (promovem a cura clínica); gametocitocidas (bloqueiam a transmissão).

O tratamento da malária deve ser diferenciado variando da resposta do *Plasmodium* aos antimaláricos. Caso não seja possível determinar a espécie do parasito deve-se optar pelo tratamento contra o *P. falciparum*, pelo risco de evolução grave gerado pela alta parasitemia dessa espécie, tratando o paciente com drogas injetáveis de ação mais rápida sobre os parasitos, visando reduzir a letalidade. Além da espécie do *Plasmodium* é avaliada também a suscetibilidade do parasito aos antimaláricos convencionais, verificando se a cepa não possui resistência e garantindo com isso o tratamento adequado da doença. Deve-se levar em conta também o paciente, pois, crianças, idosos, gestantes e primoinfectados (indivíduos que nunca tiveram contato com a doença) tendem a apresentar formas clínicas mais graves, necessitando de tratamento diferencial (Manual técnico de combate à malária, 2005).

Atualmente os fármacos antimaláricos visam interferir nas diversas etapas do ciclo de vida do *Plasmodium*, porém o principal objetivo dos pesquisadores é desenvolver uma vacina eficaz contra a malária, o que é dificultado pelos poucos investimentos da indústria farmacêutica em pesquisas contra a malária (França, 2008).

## 5.5 A MALÁRIA NO BRASIL

Nos escritos médicos do Brasil é possível identificar a malária já no século XVI e, daí por diante, em toda a história médica brasileira. Embora não existam, até o século XIX, registros quantitativos sobre a sua prevalência, é indubitável que sua endemicidade se estabeleceu há muitos séculos com a chegada dos europeus e dos escravos negros ao continente (Camargo, 2003).

No fim do século XIX, a malária estava presente em todo o território nacional, particularmente na costa litorânea e poupando apenas alguns segmentos dos estados sulinos. A Amazônia e todo o planalto central estavam repletos de casos, surgindo uma grande epidemia de malária decorrente da migração para essas regiões. No início do século XX, eram registrados anualmente 6 milhões de casos de malária no Brasil. Grande parte deste número se concentrava na região amazônica, que havia se tornado um pólo econômico devido à extração de borracha pelos seringueiros, atraindo várias pessoas para a região. Essa atividade era tão importante na época que o governo brasileiro mandou construir a estrada de ferro Madeira-Mamoré, que resultou na morte de milhares de operários pela malária. Devido a isso ficou conhecida como a “Ferrovia do Diabo” e foi responsável pela segunda grande epidemia de malária na região amazônica, sendo testemunhada por grandes nomes da saúde brasileira, como Oswaldo Cruz e Carlos Chagas (Camargo, 2003).

Nesse período a malária não era endêmica apenas na região amazônica, mas também o era em todas as capitais brasileiras e inclusive no Rio de Janeiro, a capital da República na época. Nesse período aconteceram duas grandes epidemias de malária no mundo. A primeira ocorreu devido à invasão japonesa aos seringais asiáticos, que durante a 2ª guerra eram a principal fonte de borracha dos aliados, cabendo ao Brasil o papel de suprir a demanda da borracha. Para isso houve uma intensa migração para os seringais amazônicos, que resultou em uma grande epidemia. Já a segunda grande epidemia ocorreu na década de 1930, em Natal, devido à inserção do *Anopheles gambiae* por destroyers (navios) franceses que faziam a rota França-Natal, e em poucos meses o vetor da malária havia ocupado uma área de 6 mil km<sup>2</sup>. As conseqüências dessa epidemia são bem expressivas: o índice de morte por malária, que em 1928 era de 28 pessoas, subiu para 336 óbitos em 1932 (Camargo, 2003).

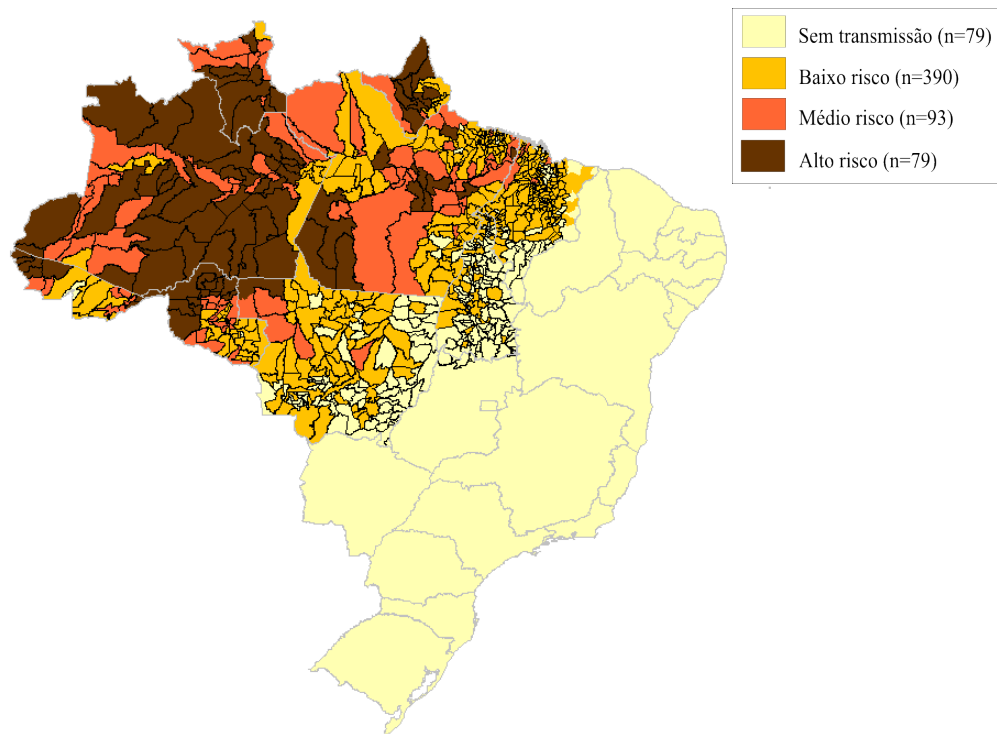
Apesar dos esforços da secretária de saúde, a malária não havia sido erradicada, chegando até ao Estado do Ceará. Em 1938, dos 250 mil habitantes do Rio Grande do Norte foram registrados 50 mil casos de malária, e no interior a situação era pior: cerca de 80% da população havia contraído a malária. Mais: a taxa de mortalidade nessa população sem imunidade para a doença era de 10%. A epidemia só foi controlada mediante a ação de Getúlio Vargas e da Fundação Rockefeller, que juntos investiram 300 mil dólares, quantia

muito alta na época. Esta empreitada para eliminar a malária na região tinha foco na eliminação dos criadouros do mosquito por meio de larvicidas e no tratamento dos doentes. A empreitada foi um sucesso e, em 1940, o *Anopheles gambiae* viria a ser completamente erradicado do Brasil. Esse foi o maior sucesso, em nível mundial, de erradicação de uma espécie nociva de uma dada região (Camargo, 2003).

Essa vitória foi muito significativa e foi um dos fatores que alimentaram a teoria positivista da época, que acreditava que todas as doenças seriam erradicadas por meio dos fármacos e dos pesticidas. Teoria essa tão forte que somente cairia em desgraça nos anos 80, com o advento da biologia molecular e a descoberta dos fatores de resistência (Garret, 1994). Dos pesticidas utilizados, aquele que foi símbolo da luta contra a malária foi o DDT, descoberto logo após a Segunda Guerra Mundial. Ele foi o responsável pela erradicação da malária nos EUA, na Europa e nas capitais brasileiras, ficando essa restrita à região amazônica. A incidência da malária no Brasil, que era no início do século de 6 milhões de casos por ano, foi reduzida a 50 mil casos por ano em 1950 (Camargo, 2003).

A malária não foi erradicada da região amazônica (ver figura 7) devido à inviabilidade de se aplicar o DDT em toda a floresta, que fornecia criadouros naturais para os mosquitos transmissores da malária. Além disso, representaria um alto custo sem garantia de eficiência e tal prática poderia ainda causar um desastre ambiental de grandes proporções. Por isso, a esperança das autoridades de saúde da época para eliminar a malária da região era o tratamento e isolamento dos doentes. Com o uso das novas drogas antimaláricas, o índice de mortalidade havia sido reduzido drasticamente. Porém, eles se depararam com um fator inesperado: os hospedeiros assintomáticos, indivíduos que por contrair constantemente a malária haviam adquirido certa resistência e por isso não apresentavam os sintomas. Estes eram capazes de infectar os mosquitos e esses infectavam novos indivíduos, garantindo com isso a eficiência do ciclo do plasmódio (Camargo, 2003).

**Figura 7 - Mapa do Risco de Transmissão da Malária no Brasil em 2007:**

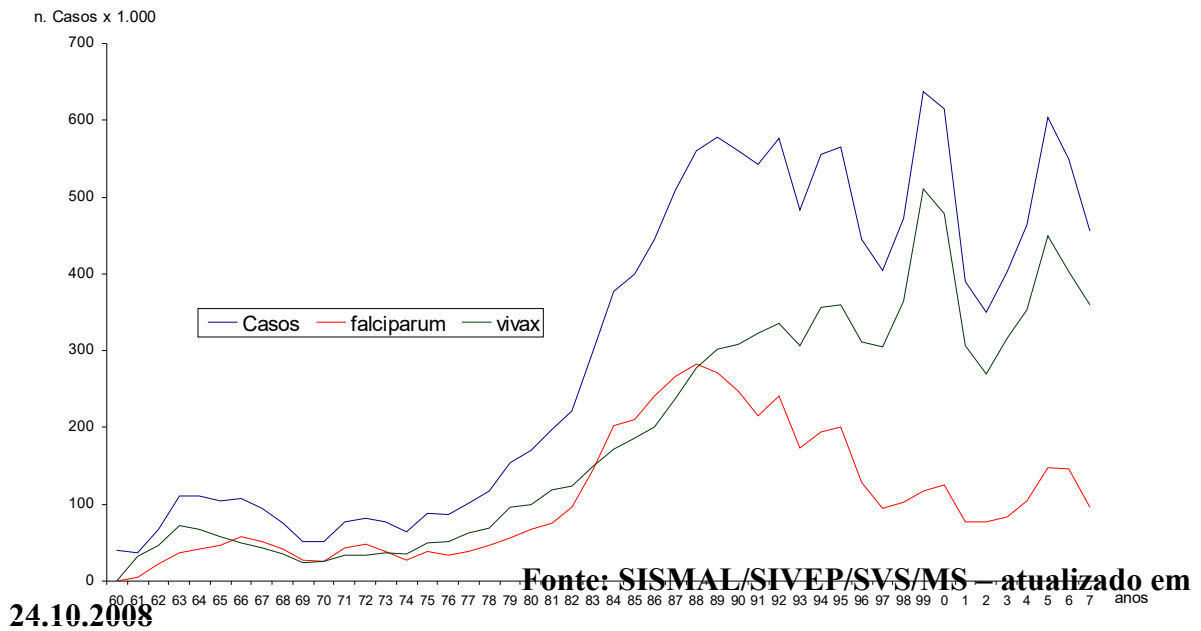


Fonte: Sivep\_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008

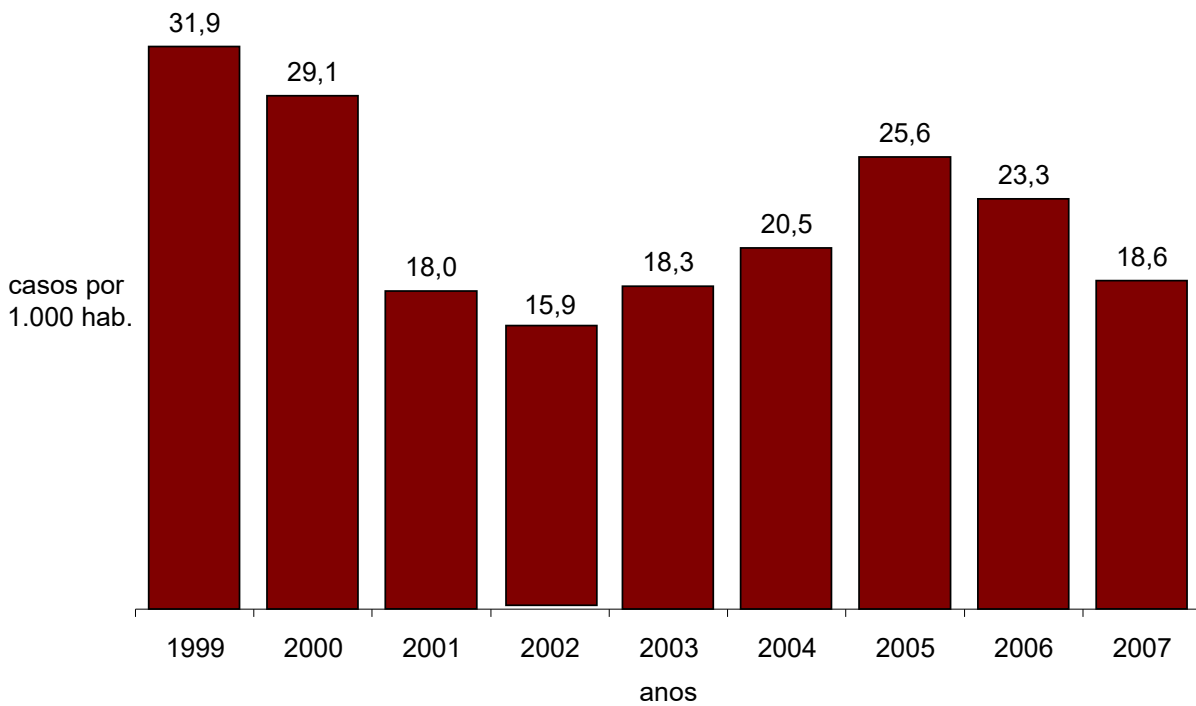
No Brasil, em 1970, foram registrados 52.469 casos na região amazônica. Este valor subiria para 169.871 em 1980, sendo que na década de 1990 o número de casos chega a sua maior marca desde o início do século XX, atingindo 632.813 casos (ver figura 8) (Camargo, 2003).

Isso decorre da ocupação desordenada da região amazônica, incentivada por diversos órgãos governamentais, da construção de usinas hidroelétricas, do desenvolvimento de projetos agropecuários e da instalação de inúmeros garimpos. Devido a isso, na década de 90 a Amazônia legal (composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) foi responsável por 99,7% dos casos de malária no Brasil. Diante desta gravíssima situação, no ano 2000 o Ministério da Saúde intensificou suas ações em parceria com os municípios e estados amazônicos tentando diminuir a incidência da malária na região (ver figura 9) (França, 2008).

**Figura 8 - Número de casos de malária de 1960 até 2007:**



**Figura 9 - Incidência da malária de 1998 a 2007:**



Fonte: Sivep\_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008.

A meta atual do governo brasileiro é reduzir o número de casos de malária em 2010 para 306.621 casos (50% menos casos que em 2002) e em 2015 a expectativa é de apenas

153.310 casos (número 75% inferior ao número de casos registrados em 2002) (Ministério da Saúde, 2009).

Apesar dos esforços atuais do governo brasileiro em se tentar minimizar a incidência dessa doença no Brasil, a malária continua endêmica na região amazônica. Isto é decorrente de anos de descaso público culminando no abandono dos programas de prevenção e controle da malária. Tal fato não é exclusivo do Brasil, diversas outras nações incorporaram a partir dos anos 1980 a lógica neoliberal, que pregava a redução dos gastos do Estado. Com, isso a malária reemergiu (rever figura 8), se tornando novamente um problema de saúde pública.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica pode ser definida como um conjunto de oligopólios com produtos diversificados em segmentos de classes terapêuticas específicas, em que o consumo é mediado pela necessidade de prescrição médica. Os lucros desse setor são baseados na diversidade dos produtos e no pioneirismo na produção de fármacos. Tal fato, torna as indústrias farmacêuticas extremamente dependentes da ciência, sendo as inovações geradas a partir de conhecimentos advindos da infra-estrutura de ciência e tecnologia (**CeT**) e da pesquisa e desenvolvimento (**PeD**) (Oliveira, 2006).

Com a finalidade de se realizar investimentos de maior porte e obter mais recursos para **PeD**, a partir da década de 1980, os maiores laboratórios do mundo se fundiram em grandes corporações farmacêuticas. Em função disso, hoje cerca de 100 companhias de grande porte produzem cerca de 90% dos produtos farmacêuticos, sendo que as 10 maiores indústrias farmacêuticas são responsáveis por 40,4% do mercado mundial (Oliveira, 2006)

Os países desenvolvidos representam 75% do mercado mundial de produtos farmacêuticos. Em função disso, uma maior proporção dos gastos com **PeD** tem sido direcionada às doenças que mais afetam essas populações, que em geral são as doenças globais. Enquanto que as doenças negligenciadas, que incidem principalmente em países em desenvolvimento, carecem de recursos e investimentos em **PeD** (Oliveira, 2006). Devido a essa demanda de consumo, 90% da produção mundial de produtos farmacêuticos, tais como: medicamentos, vacinas e produtos de biotecnologia em geral, e 97% dos investimentos em **PeD** ocorrem nos países desenvolvidos. Esse é o denominado capital intelectual que garante aos países desenvolvidos domínio do mercado e pioneirismo tecnológico (Trouiller, 2002).

Durante 25 anos, de 1975 até 1999, foram produzidas 1393 novas drogas pela indústria farmacêutica, sendo apenas 4 destinadas à malária, 3 à tuberculose, 26 para a AIDS (devido a essa ser uma doença global e maior pressão social) e 13 para as outras doenças negligenciadas. Esse número equivale a apenas 3,3% do total de novos medicamentos produzidos para doenças que juntas acometem quase um terço da população mundial (ver tabela 4) (Trouiller, 2002).

Tabela 4

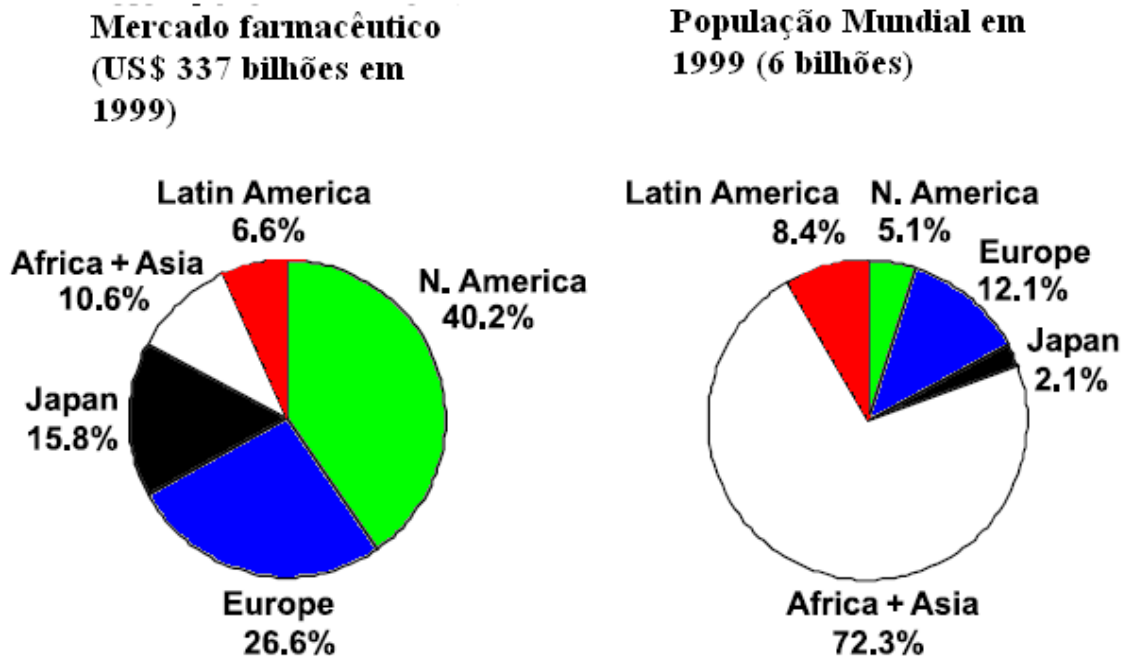
	<b>População afetada</b>	<b>NCE* aprovadas</b>	<b>Medicamentos vendidos</b>
<b>AIDS</b>	34,3 milhões	26 (1,9%)	US\$ 44 milhões
<b>TB</b>	8 milhões	3 (0,2%)	US\$ 11 milhões
<b>Malária</b>	500 milhões	4 (0,3%)	US\$ 5 milhões
<b>Outras DN</b>	1 bilhão	13 (0,9%)	US\$ 3 milhões

Fonte: Lancet, 2002.

\* a sigla vem do inglês: new chemical entities, que significa novas drogas produzidas.

Além dessa escassa produção de medicamentos, o alto preço desses dificulta o acesso das populações dos países em desenvolvimento (ver figura 10). Esse elevado preço dos novos fármacos é resultante da política de proteção a propriedade intelectual, pois em função das patentes as empresas pioneiras ganham exclusividade de mercado e garantem com isso lucros elevados que justificam os grandes gastos com PeD (Trouiller, 2002).

Figura 10



Fonte: Tropical Medicine and International Health, 2001

Segundo a Federação Internacional das Associações dos Fabricantes Farmacêuticos (IFPMA), o motivo do baixo investimento em PeD para doenças negligenciadas é a baixa rentabilidade desse mercado que não compensa o alto gasto com pesquisas. A IFPMA coloca a culpa nos países em desenvolvimento e na iniciativa internacional, pois segundo ela não garantem a proteção da propriedade intelectual e não oferecem incentivos financeiros e fiscais para pesquisas contra essas doenças.

Apesar de isso ser verdade, as indústrias farmacêuticas possuem uma grande parcela de culpa. Devido ao superfaturamento de matérias primas, do abuso nos preços dos medicamentos e da exclusividade de mercado, elas obtêm lucros exorbitantes às custas do Estado e da população (Oliveira, 2006).

Portanto, a indústria farmacêutica deve sim investir em CeT e em PeD para doenças negligenciadas, aliando isso a uma diminuição dos preços dos medicamentos já existentes.

## 6.2 ESTADO E INICIATIVA INTERNACIONAL

No início do século XX epidemias de malária, de tuberculose e de diversas outras doenças eram comuns, sobre tudo nos períodos pós-guerras. Tal cenário só mudaria com a descoberta dos antibióticos, dos inseticidas residuais e do avanço da medicina como um todo. Tais avanços permitiram o combate a essas doenças, que eram um problema de saúde pública, e alimentaram a teoria positivista<sup>2</sup> da época (Garret, 1994).

Os resultados eram inegáveis: doenças que antes eram consideradas mortais passaram a ser curadas rapidamente. As doenças infecciosas estavam regredindo no mundo todo, a tuberculose era combatida com o uso de antibióticos, a malária era combatida através da eliminação do vetor pelo uso do DDT. O auge para os positivistas foi à erradicação da varíola, que começou em 1959 com o programa global de erradicação da doença. Este foi financiado pela iniciativa internacional através da OMS, conseguindo em 1980 cumprir sua meta. Devido a tal vitória, a teoria positivista ganhou espaço e muitos acreditavam que todas as doenças seriam erradicadas como a varíola (Garret, 1994).

Com isso a esperança de erradicação da malária crescia, pois um programa de erradicação, análogo ao da varíola, havia sido criado pela OMS em 1955. Porém a malária não foi erradicada como a varíola e o programa teve que ser encerrado devido aos gastos excessivos (Garret, 1994).

Esse fenômeno ocorreu muito pelo fato de, na época, ainda não haver os conhecimentos de biologia molecular e dos fatores de resistência que se conhecem atualmente. Devido a anos de uso indiscriminado de inseticidas e de antibióticos, organismos que eram geneticamente resistentes a essas substâncias foram selecionados. Com isso, mosquitos resistentes ao DDT e bactérias resistentes aos antibióticos clássicos resultaram na reemergência da malária e da tuberculose. Em função disso, a teoria positivista caiu em desgraça para os epidemiologistas (Garret, 1994).

Cabe ressaltar o contexto político em que ocorreu a reemergência dessas doenças. Foi durante a década de 1980, o capitalismo não ia bem e estava se recuperando da crise ocorrida na década de 1970. Nesse contexto foi implementada em vários países uma nova concepção de governo: o Estado neoliberal. Esse modelo pregava a redução dos gastos sociais, e entre eles a saúde pública. Com isso, os programas de prevenção de doenças realizados pelos Estados ou eram abandonados ou tinham uma redução significativa de suas verbas (Almeida, 1997).

---

<sup>2</sup> Corrente filosófica do século XX, que reitera e radicaliza a posição empirista já característica do positivismo originário criado por Auguste Comte no século XIX. Essa teoria valoriza os aspectos objetivos da medicina e prioriza o uso da tecnologia como meio de se erradicar doenças (Almeida, 1996).

Tal fato culminou no avanço das doenças infectocontagiosas, sobretudo nos países em desenvolvimento, pois havia nesses países uma infra-estrutura precária e pobreza extrema. Aliando a isso, a redução das verbas disponibilizadas pela iniciativa internacional para o combate a doenças, essas nações se viram vítimas do aumento estatístico das doenças negligenciadas (Hotez, 2009).

As nações que mais sofrem com as tais doenças, sobretudo a tuberculose e a malária, são as da África subsaariana. Além disso, esses países sofrem com crises econômicas, guerras constantes e má administração dos governos, sendo alguns autoritários e que não respeitam os direitos humanos (Hotez, 2009). Somente no ano de 1999 foram gastos na África subsaariana 1 bilhão de dólares com as doenças negligenciadas, sendo que no mesmo período a soma com gastos militares foi sete vezes maior (Boutayeb, 2007). A população em geral é rural, onde normalmente as mulheres e as crianças trabalham no campo e os homens trabalham nas cidades. Essa estrutura econômica doméstica é desequilibrada devido à ação das doenças, sendo as três principais: a AIDS a tuberculose e a malária (Russel, 2004). A AIDS, a tuberculose e a malária são conhecidas como o “Big Three” (as três grandes), pois são as principais doenças que mais interferem na qualidade e na expectativa de vida das populações dos países subdesenvolvidos. Além de sofrerem com esses três agravos, essas populações estão expostas às outras doenças negligenciadas e à desnutrição, que enfraquecem seu organismo e favorece a disseminação do Big Three (Hotez, 2006).

O impacto dessas doenças na qualidade de vida das populações pobres é drástico. Na Zâmbia, por exemplo, o tratamento de um indivíduo tuberculoso corresponde a 99% da renda familiar média, sendo em outras áreas da África e da Ásia o equivalente a 50% da renda familiar, isso levando em consideração apenas os gastos diretos com a doença, se avaliarmos os gastos indiretos, tais como: alimentação e transporte do paciente e tempo de trabalho perdido, esse número aumenta drasticamente. Sendo que para a malária, que acomete muito mais indivíduos que a tuberculose e que tem uma transmissão sazonal, os gastos diretos no tratamento variam de 62% a 70% da renda familiar média mensal nos casos de malária grave (Russel, 2004).

A AIDS é outro problema sério para essas populações: ela afeta cerca de 34,3 milhões de pessoas no mundo e é extremamente endêmica na África Subsaariana, chegando, em certas regiões a mais de 10% da população adulta infectada com o vírus causador. O impacto econômico dessa alta endemicidade é catastrófico, pois o custo dos retrovirais é elevado e o tratamento de um doente consome cerca de 50% da renda familiar anual (Russel, 2004). Isso sem falar nos gastos indiretos, pois a AIDS causa imunodepressão e tornando favorável a

disseminação de doenças oportunistas, sendo a principal a tuberculose. Estima-se que cerca de 3 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente, sendo 900 mil HIV- positivas. Outro dado preocupante é o dos órfãos da AIDS, que são crianças que perderam seus pais para a referida doença e podem ou não também possuir o vírus. Esses jovens representam um alto encargo econômico e social para as nações subdesenvolvidas (Letvin, 2001).

Esses gastos exorbitantes podem ser minimizados pela ação Estatal e é o caso, por exemplo, do Sri Lanka. Neste país os gastos diretos com o tratamento de um paciente com tuberculose são de apenas 1,2% da renda familiar mensal. Isso ocorre pelo fato da internação hospitalar ser gratuita, já que os hospitais são públicos e o governo possui um programa de tratamento da tuberculose (Russel, 2004). Outro tipo de ação Estatal eficaz é a fiscalização das indústrias farmacêuticas, impedindo com isso as falhas de mercado e o encarecimento desnecessário de medicamentos essenciais à população (Oliveira, 2006).

Com relação a isso, o Brasil é um grande exemplo a ser seguido. Com a política dos genéricos, o Sistema Único de Saúde (SUS) e com o seu parque industrial farmacêutico público, o Brasil se destaca das outras nações emergentes. Além disso, nosso país se encontra entre os 10 maiores mercados farmacêuticos do mundo, com um faturamento anual de 10,3 bilhões de dólares (Oliveira, 2006).

O mercado brasileiro, assim como o internacional, tem características oligopólicas com domínio de transnacionais. Existem atualmente cerca de 400 empresas farmacêuticas no Brasil, sendo que 20 são multinacionais e dominam cerca de 80% do mercado e as 380 empresas de capital nacional dominam apenas 20% do mercado brasileiro. As empresas farmacêuticas brasileiras enfrentam um paradoxo, pois temos as indústrias, mas não temos a matéria prima. Tal fato é decorrente do dismantelamento de grande parte do complexo industrial de química fina do Brasil, que resultou numa dependência maior de importação de matérias primas. Além disso, o investimento em **PeD** para a produção de medicamentos em nosso país é irrelevante (Oliveira, 2006).

O Brasil é um dos poucos países do mundo a possuir um parque público estatal de produção de medicamentos (ver tabela 5).

**Tabela 5 - Laboratórios Farmacêuticos Estatais**

Laboratório	UF	Ano de fundação	Personalidade jurídica	Produção*
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF), Universidade Federal da Paraíba	Paraíba	–	Autarquia	193.080,0
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE), Universidade Federal do Ceará	Ceará	–	Autarquia	7.200,0
Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFE), Ministério do Exército	Rio de Janeiro	1808	Administração direta	209.419,4
Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), Ministério da Marinha	Rio de Janeiro	1906	Administração direta	120.800,0
Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Secretaria de Estado de Saúde	Minas Gerais	1907	Fundação pública de direito público	692.340,0
Instituto Vital Brazil S.A. (IVB), Secretaria de Estado de Saúde	Rio de Janeiro	1918	Sociedade de economia mista	10.680,0
Instituto de Tecnologia de Fármacos (FAR-MANGUINHOS), Fundação Oswaldo Cruz	Rio de Janeiro	1956	Unidade técnica	1.289.067,3
Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO), Secretaria de Estado de Saúde	Goiás	1964	Sociedade de economia mista	618.000,0
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S.A. (LAFEPE), Secretaria de Estado de Saúde	Pernambuco	1967	Sociedade de economia mista	1.345.680,0
Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos (LEPMC), Universidade Estadual de Maringá	Paraná	1967	Departamento	21.000,0
Laboratório Farmacêutico de Santa Catarina (LAFESC), Secretaria de Estado de Saúde	Santa Catarina	1969	Diretoria	38.400,0
Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA), Ministério da Aeronáutica	Rio de Janeiro	1971	Administração direta	242.352,0
Fundação para o Remédio Popular (FURP), Secretaria de Estado de Saúde	São Paulo	1972	Fundação pública de direito público	3.903.840,5
Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul (LAFERGS), Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde	Rio Grande do Sul	1972	Departamento	375.800,0
Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas (LIFAL), Secretaria de Estado de Saúde	Alagoas	1974	Sociedade de economia mista	1.728.144,0
Laboratório de Produção de Medicamentos (LPM), Universidade Estadual de Londrina	Paraná	1989	Autarquia especial	96.000,0
Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAN), Universidade Federal do Rio Grande do Norte	Rio Grande do Norte	1991	Órgão suplementar da UFRN	876,3
Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba (LIFESA), Secretaria de Estado de Saúde	Paraíba	1997	Sociedade de economia mista	80.000,0
<b>Total</b>				<b>10.972.679,2</b>

\* Em milhões de unidades farmacêuticas/ano.

Fonte: Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil, 2005

Em função disso o Brasil pode oferecer medicamentos a preços mais baixos e reduzir os custos dos programas públicos de saúde. Cerca de 75% dos medicamentos gratuitos distribuídos pelo SUS são produzidos pelo Estado brasileiro através desses laboratórios públicos (ver tabela 6) (Oliveira, 2006).

**Tabela 6**  
**Produtos dos Laboratórios Oficiais Brasileiros e Número de Fabricantes**

PRODUTO	LABORATÓRIOS PRODUTORES
Ácido acetilsalicílico (analgésico/antitérmico)	13
Captopril (anti-hipertensivo)	13
Propranolol (anti-hipertensivo)	13
Sulfametoxazol+Trimetoprima (antimicrobiano)	12
Dipirona (analgésico/antitérmico)	11
Hidroclorotiazida (anti-hipertensivo)	11
Furosemida (anti-hipertensivo)	10
Mebendazol (anti-helmíntico)	10
Metronidazol (bactericida)	09
Paracetamol (analgésico/antipirético)	09
Cimetidina (antiulceroso)	07
Sulfato ferroso (antianêmico)	07
Amoxiciclina (antibiótico)	05
Estavudina (anti-retroviral)	04
Zidovudina (AZT) (anti-retroviral)	04
Benzilpericilina (antibiótico)	03
Etambutol (antituberculose)	03
Didanosina (anti-retroviral)	03
Indinavir (anti-retroviral)	02
Mefloquina (anti-infeccioso/antimalárico)	02
Primaquina (antimalárico)	02
Antimoniato de meglumina (contra leishmaniose)	01
Cloroquina injetável (antimalárico)	01
Oxaminiquina (esquistossomose)	01
Praziquantel (esquistossomose)	01
Talidomida (tratamento de eritema nodoso de lepra)	01
Metformina (diabetes)	-
Artemeter (antimalárico)	-
Oxaciclina (antibiótico)	-

Fonte: DataSUS 2009

Além de produzir diversos medicamentos, o Brasil é um Estado que intervém no setor farmacêutico. Limitando os preços praticados pelas empresas privadas, quebrando a patente de certos medicamentos e priorizando a produção de medicamentos de menor interesse para o setor público. Apesar, da grande vantagem que os parques industriais estatais representam, eles sofrem com burocracia exarcebada e investem pouco em **PeD**. Porém, mesmo assim eles são a principal arma para o combate às doenças negligenciadas (Oliveira, 2006).

Dentre as instituições nacionais de saúde, destaca-se a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que é uma instituição de referência mundial ao combate das doenças negligenciadas e age não apenas no Brasil, tendo parcerias com diversas nações do mundo, sobretudo com as da África. Onde atua fornecendo treinamento para os profissionais de saúde, medicamentos e vacinas.

A intervenção estatal é essencial para o combate às doenças negligenciadas, porém ela sozinha não resolve. Há também a necessidade de uma cooperação internacional para ajudar as nações mais pobres, enviando recursos, medicamentos, vacinas e profissionais capacitados.

### 6.3 ONGs e PPPs

Existem ainda as organizações não governamentais (ONGs) e as parcerias público-privada (PPP). As ONGs têm a função de complementar a ação estatal e são, em geral, instituições sem fins lucrativos que funcionam com donativos, tendo por isso uma ação limitada sendo apenas uma solução paliativa para o problema das doenças negligenciadas. Alguns estudiosos culpam as ONGs pela atual situação, pois essas são um mecanismo neoliberal criado para suprir a falta do Estado em certos setores o que acaba contribuindo para o descaso do Estado com a saúde pública. Já as PPPs são provenientes de ações conjuntas da iniciativa privada e do Estado, que visam uma cooperação mútua para atingir seus objetivos (Trouiller, 2002).

As PPPs são oriundas do neoliberalismo, sendo criadas para reduzir os gastos do Estado. Em teoria uma ação conjunta do setor público com o privado é uma boa alternativa para o combate às doenças negligenciadas, porém essa relação é desvantajosa para o Estado visto que o setor privado visa o lucro, o que prejudica a criação de uma ação eficaz para se beneficiar as populações mais pobres. Ainda que cerca de 90% dos 300 produtos que compõem a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) tenham sido desenvolvidos pela indústria privada, a maioria resultou de contribuições tecnológicas e uso de profissionais de instituições de ensino e pesquisa e laboratórios farmacêuticos públicos (ver tabela 7) (Bastos, 2006).

As PPPs recebem recursos da iniciativa internacional, dos países onde atuam e do setor privado. Existem diversas parcerias para o controle de doenças negligenciadas, como, por exemplo, a Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), da qual a FIOCRUZ, os Médicos Sem Fronteiras, o governo brasileiro e até mesmo a ONU fazem parte. Essas iniciativas conjuntas são muito eficazes e são o principal mecanismo de combate as doenças

negligenciadas. Contudo, esses programas necessitam de um maior investimento e de mais colaboradores para conseguir obter êxito. É necessária ainda uma análise detalhada de seus recebimentos e gastos, uma vez que estas fundações e ONGs citadas situam-se em um patamar de confiança e transparência.

**Tabela 7**

**Inovações Originadas em Descobertas de Entidades Públicas**

NOME GENÉRICO	MARCA	INDICAÇÃO	DATA DA DESCOBERTA-CHAVE	POR ENTI-DADE PÚBLICA?	DATA DA SÍNTESE DO COM-POSTO	POR ENTI-DADE PÚBLICA?	DATA DA INTRO-DUÇÃO NO MER-CADO	ANOS ENTRE A DES CO-BERTA E A INTRO-DUÇÃO NO MER-CADO
<b>Modelo de Descoberta de Medicamentos por Random Screening</b>								
Cydosporina <sup>1</sup>	Sandimmune	supressão imune	n.d.	–	1972	Não	1983	–
Floconazol	Diffucan	antifúngico/antimicótico	1978	Não	1982	Não	1985	7
Foscarnet	Foscavir	infecção por citomegalovirus (herpes) <sup>2</sup>	1924	Sim	1978	Sim	1991	67
Gemfibrozil	Lopid	hiperlipidemia	1962	Não	1968	Não	1981	19
Ketoconazole	Nizoral	antifúngico/antimicótico <sup>2</sup>	1965	Não	1977	Não	1981	16
Nifedipina	Procardia	anti-hipertensivo	1969	Não	1971	Não	1981	12
Tamoxifen	Nolvadex	neoplasia mamária	1971	Sim	n.d.	–	1992	21
<b>Drug design de medicamentos</b>								
AZT	Retrovir	HIV	contencioso	Sim	1963	Não	1987	–
Captopril	Capoten	anti-hipertensivo	1965	Sim	1977	Não	1981	16
Cimetidina	Tagamet	úlcera péptica	1948	Sim	1975	Não	1977	29
Finasterida	Proscar	hiperplasia prostática benigna <sup>3</sup>	1974	Sim	1986	Não	1992	18
Fluxetina	Prozac	antidepressivo	1957	Sim	1970	Não	1987	30
Lovastatina	Mevacor	hiperlipidemia	1959	Sim	1980	Não	1987	28
Omeprazol	Prisolec	úlcera péptica	1978	Não	1982	n.d.	1989	11
Ondansetron	Zofran	antiemético <sup>4</sup>	1957	Sim	1983	Não	1991	34
Propranolol	Inderol	anti-hipertensivo	1948	Sim	1964	Não	1967	19
Sumatriptan	Imitrex	anti-enxaquecoso	1957	Sim	1988	Não	1992	35
<b>Descoberta de Medicamentos por Meio da Ciência Fundamental</b>								
Acydovir	Zovirax	infecção por citomegalovirus (herpes) <sup>2</sup>	n.d.	–	n.d.	–	1982	–
Cisplatina	Platinol	neoplasias	1965	Sim	1967	Sim	1978	13
Eritropoietina	Epogen	anemias <sup>5</sup>	1950	Sim	1985	Não	1989	39
Interferon beta	Betaseron	hepatite, esclerose múltipla	1950	Sim	diversos	Não	diversos	–

Fonte: Cockburn & Henderson (1997).

<sup>1</sup>Torra possível os transplantes de órgãos ao reduzir a rejeição dos órgãos transplantados pelo sistema imunológico.

<sup>2</sup>Infecções oportunistas em portadores de HIV.

<sup>3</sup>Atualmente, também usado contra calvície.

<sup>4</sup>Combate de náuseas associadas a tratamentos de quimioterapia.

<sup>5</sup>Associadas a pós-diálise, tratamentos contra câncer, pós-transplante renal.

Fonte: Revista do BNDES, Rio de Janeiro, 2006.

Nem todas as instituições dessa área, porém, recebem fiscalizações rigorosas. Determinados eventos, como a quebra de patente de remédios, que em teoria priorizam o bem-estar da população de países pobres, podem ocultar ganhos de rendas para determinadas empresas e pessoas de vida pública.

## 7 CONCLUSÃO

A partir dos levantamentos bibliográficos e análise dos dados é possível inferir que o problema das doenças negligenciadas, sobretudo a tuberculose e a malária, não possui um único culpado. Sendo os principais responsáveis: países, tanto desenvolvidos quanto subdesenvolvidos e em desenvolvimento, as indústrias farmacêuticas, a desigualdade social aliada à pobreza extrema, o descaso da iniciativa internacional e o neoliberalismo.

Os Estados detêm sua parcela de culpa devido aos anos de descaso na prevenção de doenças, a investimentos escassos no setor de saúde, a má administração, à sua não intervenção no mercado farmacêutico e principalmente devido à escassez de investimentos sociais. Isso culmina em desigualdade social e pobreza que facilitam a efusão de doenças, principalmente as doenças negligenciadas, tais como a malária e a tuberculose.

A indústria farmacêutica também é culpada, pois o alto preço dos medicamentos e o não investimento em **CeT** e **PeD** para essas doenças contribuem para a atual situação. Além disso, os monopólios farmacêuticos fazem cartel, o que garante uma alta margem de lucro e prejudica todos os consumidores, em especial os mais pobres que não conseguem com isso acesso a determinados medicamentos.

Além disso, cerca de 2,4 bilhões de pessoas no mundo vivem com menos de 2 dólares por dia. Essa situação precária torna essas populações extremamente propensas à difusão de doenças. Somando a isso os fatores anteriormente expostos, conclui-se que a população dos países em desenvolvimento e dos subdesenvolvidos estão extremamente vulneráveis à ação da tuberculose e da Malária.

A iniciativa internacional é responsável também pela incidência das doenças negligenciadas. Devido a sua não intervenção nos países subdesenvolvidos, que em geral carecem de recursos para combater essas doenças. Além é claro dos fracassos da OMS, em controlar a tuberculose e a malária, e a evasão de recursos essenciais para outros setores e programas, o que desfavoreceu as nações mais pobres.

O neoliberalismo detém grande parcela de culpa, pois com a implementação do modelo houve um abandono dos programas de saúde pública, que tiveram seus recursos substancialmente reduzidos ou até mesmo em alguns casos foram encerrados, resultando na ascensão de diversas doenças, entre elas a malária e a tuberculose. O modelo além de favorecer a redução dos gastos estatais dentre eles os sociais, medida que resultou na

intensificação da pobreza, foi também responsável pela crescente capitalização da medicina e pela formação dos oligopólios farmacêuticos transnacionais. Transformando com isso a saúde em um mero produto do capitalismo.

Para se resolver o problema das doenças negligenciadas é necessário uma ampliação da ação estatal no setor farmacêutico. É preciso investir em parques estatais de produção de produtos farmacêuticos e em **PeD** de possíveis vacinas e medicamentos que possam agir sobre as doenças negligenciadas, garantindo com isso uma produção contínua de medicamentos e produtos para essas doenças. O Estado deve também intensificar a fiscalização do setor farmacêutico para se evitar o superfaturamento de medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. Além, é claro, de impor restrições a política de proteção do patrimônio intelectual, quebrando a patente de medicamentos que possam ser utilizados no combate às doenças negligenciadas.

O Estado além de intensificar sua presença no setor farmacêutico deve também abandonar a lógica neoliberal, que sob a desculpa de reduzir os gastos estatais acaba o enfraquecendo, garantindo apenas o fortalecimento das corporações transnacionais, que exploram a população e o Estado para conseguir lucrar. Sendo esse modelo o principal responsável pela disseminação da pobreza extrema e da intensificação da desigualdade social.

Já no caso dos países mais pobres, onde o Estado não tem condições de lidar sozinho com as doenças negligenciadas é preciso a ajuda da iniciativa internacional. Estima-se que com apenas 13 bilhões de dólares (0,013% do PIB mundial) anuais é possível controlar a malária e com apenas 3 bilhões de dólares (0,003% do PIB mundial) anuais é possível controlar, e em alguns casos até erradicar, as doenças negligenciadas das áreas endêmicas. Porém, apenas dinheiro não é suficiente, é preciso também enviar pessoal capacitado, medicamentos e realizar uma fiscalização rigorosa para garantir que não há evasão de recursos.

O principal fator para se resolver o problema das doenças negligenciadas é o combate a pobreza. Através de investimentos do Estado e da iniciativa internacional, é possível se reduzir substancialmente a pobreza e melhorar a qualidade de vida das populações dos países em desenvolvimento.

Se todas essas práticas forem aplicadas corretamente a humanidade conseguirá progredir como civilização, colocando as doenças negligenciadas e a miséria no seu devido lugar: nos livros de história.

## REFERÊNCIAS

- Boutayeb, Abdesslam. Developing countries and neglected diseases: challenges and perspectives. **International Journal for Equity in health**. 2007 nov 26.1-4.
- CAMARGO, Erney Plessmann. Malária, maleita, paludismo. **Cienc. Cult.** [online]. 2003, v. 55, n. 1, pp. 26-29.
- Hotez P, fenwick A, Savioli L, Molyneux D.H. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. **Lancet** 2009 mai 2. 1570(75).
- Malaria Foundation International [homepage na Internet]  
[http://www.malaria.org/index.php?option=com\\_content&task=section&id=8&Itemid=32](http://www.malaria.org/index.php?option=com_content&task=section&id=8&Itemid=32).  
 Acessado 27 de julho de 2009.
- Worral E; Rietveld A; Delacollette C. The Burden of Malaria Epidemics and cost-effectiveness of interventions in epidemic situations in Africa. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2004. 136(40).
- Wanderley DMV, Silva RA, Andrade JCR. Aspectos epidemiológicos da malária no Estado de São Paulo, Brasil, 1983 a 1992. **Revista de Saúde Pública**, 1994 mar 28.192(7).
- Letvin NL, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for Vaccines to Protect Against AIDS, Tuberculosis and Malaria. American Medical Association, 2001 fev 7. 606(11).
- Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, 2007 jun 19. 34(42).
- Silva JLR, BOECHAT N. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. **J. bras. Pneumologia**. 2004 jul/ago. 478(84).
- Garret L. Tradução: Black MD, Appenzeller SSM. **A Próxima Peste: novas doenças em um mundo em desequilíbrio**. Nova Fronteira, 1994.
- Russel S. The Economic Burden of Illness for Households in Developing Countries: a Review of Studies Focusing on Malaria, Tuberculosis, and Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2004.
- Oliveira E.A; Labra M.E.; Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, novembro de 2006.
- Hotez P.J.; Molyneux D.H.; Fenwick A.; Ottesen E.; Sachs S.E.; Sachs J.D. Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria. **Plos Medicine**, volume 3, maio de 2006.

Trouiller P.; Olliaro P.; Torreele E.; Orbinski J.; Laing R.; Ford N. Drug development for Neglected Diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, vol 359, 22 de junho de 2002.

Marsh K.; Snow R.W. Host-parasite Interactions and Morbidity in Malaria Endemic Areas. **The Royal Society**, 1997.

Trouiller P.; Torreele E.; Olliaro P.; White N.; Foster S.; Wirth D.; Pécoul B. Drugs for Neglected Diseases: a failure of the market and a public health failure? **Tropical Medicine and International Health**, vol 6, 2006.

Van-Lume D.S.M. **Diagnóstico Imunológico da Tuberculose Infantil Utilizando os Antígenos Recombinantes ESAT-6 e CFP-10**. Dissertação (mestrado em saúde pública) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2008.

American Thoracic Society 2001. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. **Morbidity and Mortality Weekly Report** 49: 1-51.

Sant'Anna CC, Mourgues LV, Ferrero F, Balançar AM 2002. Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil – uma visão atualizada de um antigo problema. **Jornal de Pediatria** 78: 205-214.

Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. **Cadernos de Atenção básica** nº 6, Brasília, 2002.

Teixeira H.C.; Abramo C.M. Martin E. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. **J. bras. pneumol.** [online]. 2007, vol.33, n.3, pp. 323-334. ISSN 1806-3713.

Lacerda M.V.G. **Manifestações Clínicas da Plaquetopenia na Malária**. Dissertação (doutorado) da Universidade de Brasília, 2007.

Guia de vigilância epidemiológica. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

França T.C.C.; Santos M.G.; Figueroa-villar J.D. **Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia**. Divisão de Ensino e Pesquisa, Seção de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2008.

Sivep\_malária/SVS/MS: gráficos e estatísticas sobre a malária . Ministério da Saúde, 2008.

Federação Internacional das Associações dos Fabricantes Farmacêuticos (IFPMA). Principal Foco e Medidas da Indústria Farmacêutica de Pesquisa para Contribuir para a Saúde Global. Web: [www.ifpma.org](http://www.ifpma.org), acessado em junho de 2009.

ALMEIDA, A.M. de et al. Pesquisa em enfermagem e o positivismo. **Rev.Esc.Enf.USP.**, v.30, n.1, p.25-32, abr. 1996.

Bastos, V.D. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Doenças Negligenciadas: Perspectivas de Política Pública. **Revista Do Bndes**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 25, p. 269-298, jun. 2006

