

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Rafael de Souza Pereira Sangiovanni

TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA: A NEGLIGÊNCIA ACERCA DA DOENÇA E
SEU IMPACTO NA VIDA DE UMA POPULAÇÃO.

Rio de Janeiro

2023

Rafael de Souza Pereira Sangiovanni

TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA: A NEGLIGÊNCIA ACERCA DA DOENÇA E
SEU IMPACTO NA VIDA DE UMA POPULAÇÃO.

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Tainah Silva Galdino de Paula

Coorientador (a): Flávio Henrique Marcolino da
Paixão

Rio de Janeiro

2023

Rafael de Souza Pereira Sangiovanni

TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA: A NEGLIGÊNCIA ACERCA DA DOENÇA E
SEU IMPACTO NA VIDA DE UMA POPULAÇÃO

Monografia apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Aprovado em 22/11/2023.

BANCA EXAMINADORA

Tainah Silva Galdino de Paula

EPSJV/FIOCRUZ

Daniel Souza

EPSJV/FIOCRUZ

Marcelo Meuser Batista

EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2023

*Dedico
esse trabalho ao meu falecido vô Giuseppe, por me
proteger e me apoiar mesmo não estando mais
nesta vida, e ao meu herói e pai Francesco, por me
apoiar presencialmente e fazer eu levantar a
cabeça para qualquer muralha que construam ao
meu redor.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer principalmente à minha família, especialmente à minha segunda mãe, Cleide, à minha vó, ao meu irmão e ao meu pai, por estarem comigo em todos os momentos, sejam estes felizes ou difíceis. Sem estes, nada disto seria possível.

Gostaria de fazer um agradecimento especial à Ana Caroline, àquela que está comigo em todos os momentos, que teve forte influência para que este trabalho acontecesse e me faz o homem mais feliz do mundo.

Um imenso agradecimento à minha orientadora Tainah Silva Galdino, e ao meu Coorientador Flávio Paixão, por acreditarem neste trabalho e fazer com que eu me reinvente para tratar de algo tão importante e ao mesmo tempo difícil.

Quero agradecer àquela que me aconselhou psicologicamente e com extremo carinho, Renata, que me acalmou e direcionou para o sucesso dessa monografia.

Agradeço aos meus orixás e guias, por me ajudarem a ter foco, concentração e sucesso na realização deste trabalho, Laroyê, Exú.

Um agradecimento ao professor da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio Wallace Lopes, por me aconselhar emocionalmente e me apoiar para o sucesso deste trabalho.

Um agradecimento especial à arte marcial Taekwondo e ao meu mestre Oliveira Vitor, por me fornecerem cortesia, integridade, perseverança, auto-controle e espírito indomável para que eu realizasse este trabalho com êxito.

*“Eu quero ser maior que essas muralhas que eles
construíram ao meu redor”.*

(ABEBE BIKILA)

RESUMO

A tripanossomíase humana africana, popularmente conhecida como doença do sono, é causada pelas subespécies de parasitos flagelados *Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodesiense*, e transmitida pela mosca tsé-tsé através de repasto sanguíneo. É uma doença tropical considerada como a “patogenia negligenciada das negligenciadas.” Tal classificação se dá pela limitação de tratamentos e diagnósticos eficientes e amplos, além da baixa eficácia em vigilância epidemiológica. Também se explica pelas regiões afetadas do continente africano, devido a extrema vulnerabilidade social e insuficiência econômica dos povos atingidos. Atualmente a Organização Mundial da Saúde recomenda os fármacos Fexinidazol e o Acoziborol no tratamento doença do sono sendo que o primeiro é distribuído gratuitamente por esta organização. O objetivo desse trabalho foi compreender os fatos que explicam a negligência que envolve a doença do sono. Foram apresentados fatores sociais, econômicos e históricos do continente africano realizando uma relação entre a doença e a condição atual das regiões afetadas, através de uma abordagem qualitativa utilizando a revisão de literaturas advindas de sites de bases de dados indexadas, bem como artigos de revisões de organizações mundiais, tais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Iniciativa Medicamentos Para Doenças Negligenciadas. Os resultados da pesquisa apontaram para uma completa negligência que envolve a doença do sono. Tal negligência se deve a diversas razões, como a região atingida pela doença; que possui alta vulnerabilidade e exclusão social, a baixa oferta de formas de diagnóstico e pouca produção de pesquisas que envolvam o desenvolvimento de medicamentos que contemplem o bem-estar dos indivíduos contaminados pela doença. Logo, a doença recebe a classificação de negligenciada devido a baixa atenção que recebe das autoridades e instituições de pesquisa, que leva a alta quantidade de epidemias da doença no passado, e graves problemas de saúde pública e econômicos para a população atingida. Apesar da atual baixa da quantidade de casos, é necessário que tratamentos sejam distribuídos por organizações, como a Organização Mundial da Saúde. Além disto, é importante que seja feito o controle vetorial, e trabalhos relacionados á vigilância epidemiológica. Portanto, se estabeleceu que é necessário o controle da doença, e a sua consequentemente erradicação.

Palavras-chaves: Tripanossomíase humana africana; *Trypanosoma brucei*; Doenças Negligenciadas; Fexinidazol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Formas da corrente sanguínea do <i>Trypanosoma brucei</i>	12
Figura 2- Úlcera da doença do sono (sinal de Winterbottom)	15
Figura 3- Formas replicativas da família Trypanosomatidae.....	20
Figura 4- <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> em esfregaço de sangue corado com giemsa.....	21
Figura 5- Ciclo de vida do <i>Trypanosoma brucei</i>	22
Figura 6- Glossina spp. (mosca tsé-tsé)	23
Figura 7- Armadilha para captura de mosca tsé-tsé.....	24
Figura 8- Sinal de Winterbottom.....	27
Figura 9- Número de casos na República Democrática do Congo em 1998.....	30
Figura 10- Porcentagem da população do continente africano por país que vive com menos de 1.90 dólar por dia.....	31
Figura 11- Distribuição mundial de casos da doença por TBG em 2008.....	32
Figura 12- Distribuição mundial de casos da doença por TBR em 2008.....	33
Figura 13- Estrutura química da Suramina.....	36
Figura 14- Estrutura química da Pentamidina.....	37
Figura 15- Estrutura química do Melasorprol.....	37
Figura 16- Estrutura química da Eflortinina.....	38
Figura 17- Estrutura química do Nifurtimox.....	38
Figura 18- Estrutura química do Fexinidazol.....	40
Figura 19- Estrutura química do Acoziborol.....	41
Figura 20- Cartum que aborda as doenças negligenciadas.....	42
Figura 21- Indivíduo doente portador da doença do sono, na ilha do príncipe, em 1901.....	44
Figura 22- Vilarejo na República democrática do Congo.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Tabela com o ano de maior incidência de casos e sua quantidade por país.....	33
Tabela 2- Os 9 países do continente africanos menos desenvolvidos do mundo, seguidos pelo seu IDH.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

THA- Tripanossomíase humana africana
TBG- <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
TBR- <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
OMS- Organização Mundial da Saúde
OPAS- Organização Pan-Americana da Saúde
DND'i- Iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas
IDH- Índice de desenvolvimento humano
DNA- Ácido desoxirribonucleico
HIV- Vírus da imunodeficiência humana
PCR- Reação em cadeia da polimerase
COVID-19- <i>Corona virus disease</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.2 PATOGENIA.....	14
1.3 JUSTIFICATIVA.....	16
2.0.OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. METODOLOGIA	19
4. A TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA, SEU VETOR E FORMAS DE TRANSMISSÃO	20
4.1 A FAMÍLIA DOS TRIPANOSSOMATÍDEOS.....	20
4.2 O <i>TRYPANOSOMA BRUCEI</i>	20
4.2.1 O Ciclo de Vida.....	22
4.3.O VETOR.....	23
4.4 FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	24
4.5 FORMAS DE DIAGNÓSTICO.....	25
4.6.A DOENÇA.....	26
4.6.1 Especificidades da doença por TBG.....	29
4.6.2 Especificidades da doença por TBR.....	29
4.7. A EPIDEMIOLOGIA.....	30
5. FORMAS DE TRATAMENTO: A SUBSTITUIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS LETAIS POR TECNOLOGIAS INOVADORAS	35
5.1 INTRODUÇÃO: A SITUAÇÃO DOS ATUAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA THA.....	35
5.2 COMO FUNCIONAM AS SUBSTÂNCIAS ATUALMENTE UTILIZADAS PARA TRATAR THA.....	35
5.3 AS NOVAS TECNOLOGIAS PARA TRATAR A TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA.....	39
5.3.1 O fexinidazol.....	39
5.3.2. O acoziborol.....	40

6. OS IMPACTOS DA DOENÇA DO SONO NO CONTINENTE AFRICANO	42
6.1. A DOENÇA DO SONO É A NEGLIGENCIADA DAS NEGLIGENCIADAS. MAS QUAL O MOTIVO?.....	42
6.2.A RELAÇÃO ENTRE A SUPEREXPLORAÇÃO DO CONTINENTE AFRICANO EM SUA COLONIZAÇÃO E SUA ATUAL SITUAÇÃO.....	43
6.3. OS IMPACTOS DA DOENÇA DO SONO NO CONTINENTE AFRICANO.....	44
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
8.REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

A tripanossomiase humana africana (THA) é uma doença tropical negligenciada restrita à região da África Subsaariana, que possui prevalência em áreas rurais, de baixa visibilidade política e econômica, com impacto direto na vida da população atingida (REY, 2008).

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo de patogenias endêmicas em regiões pobres ou de vulnerabilidade social. São encontradas demasiadamente nos continentes africano, asiático, e na América Latina. São causadas por vírus, protozoários, bactérias e fungos. Juntas, estas doenças matam entre 500 mil e 1 milhão de indivíduos por ano (OPAS, 2022).

Seu agente etiológico é o protozoário *Trypanosoma brucei*, cujo vetor é a mosca Tsé-Tsé (*Glossina spp*). Ela é pertencente ao gênero *Glossina*, faz parte da família *Glossinidae*, e transmite o protozoário citado acima através de repasto sanguíneo; além de ser classificada como hematófago obrigatório (REY, 2008). Ambas as moscas do sexo masculino e feminino transmite a doença. A reprodução desse vetor ocorre por viviparidade adenotrófica, onde a mosca filha nasce apenas num estágio avançado de desenvolvimento, precedida pela nutrição na mosca mãe por meio de glândulas acessórias. Após a eclosão dos ovos da mosca, necessita-se 30 dias para a emersão desta na forma adulta (TOBE,1978).

O *Trypanosoma brucei* é um parasito extracelular e unicelular, classificado como cinetoplastídeo, possuindo apenas um flagelo, responsável por sua movimentação. Ele se reproduz através da divisão binária longitudinal, possuindo as formas replicativas: epimastigota e tripomastigota procíclica e metacíclica (Fig.1) (OOI e BASTIN,2013).

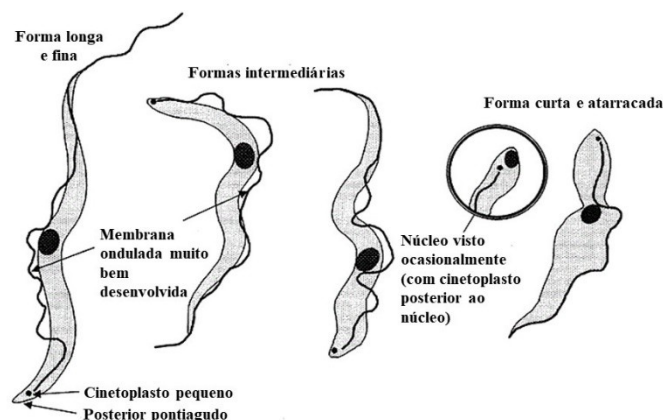


Figura 1: Formas da corrente sanguínea
do *Trypanosoma brucei*.

Fonte: Adaptado de G. Uilenberg. 1998.

As formas replicativas ocorrem no intestino médio do vetor (*Glossina spp*), onde os parasitos infectam as glândulas salivares da tsé-tsé. Após esta infecção, a mosca passa a infectar humanos, e/ou outros vetores vertebrados (OOI e BASTIN,2013).

É interessante ressaltar dentro desta pesquisa a existência da infecção por *Trypanosoma brucei* também em animais silvestres, como ungulados, camelídeos, animais domésticos, e principalmente o gado. Tal forma de infecção é causada pelos: *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma evansi* e *Trypanosoma equiperdum* (REY, 2008).

A doença causada em animais pertencentes ao gado interfere extremamente na produção agrícola da região africana, tendo em conta a falta de animais produtores de carne e leite. A falta destes animais em regiões endêmicas traz um obstáculo para o desenvolvimento econômico destas, o que é imensamente prejudicial ao continente africano (OOI; BASTIN, 2013).

A THA afeta gravemente certas regiões do continente africano no que diz respeito à economia e à saúde dos indivíduos. É importante ressaltar que a doença não impacta diretamente às cidades de grande predominância política e econômica do continente africano; todavia, afeta as regiões consideradas mais “pobres”, de maior vulnerabilidade e instabilidade econômica. Por serem regiões de maior pobreza e dificuldade de acesso/logística, não há grande prevalência de pesquisas científicas que possam inovar os métodos profiláticos (vacina), de tratamento e cura da tripanossomíase humana africana (OMS,2022).

Ultimamente, iniciativas vêm sendo tomadas para a pesquisa e desenvolvimento de novos métodos de tratamento e controles vetoriais da doença, como o desenvolvimento da pílula de uso oral Fexinizadol, estudo que é encabeçado pela iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas, juntamente a Sanofi. A Sanofi é uma das maiores empresas farmacêuticas do mundo, responsável por fabricar medicamentos muito utilizados globalmente (DNDi, 2019).

O presente estudo tem como foco principal a análise da doença, suas formas de controle e tratamento, além de descrever o impacto na vida da população atingida pela THA.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A distribuição da doença do sono está restrita ao continente africano, mais especificamente na região conhecida por África subsaariana, região situada ao sul do deserto do Saara (OPAS, 2012).

97% dos casos relatados são provenientes da forma crônica da doença, transmitida pelo *Trypanosoma brucei gambiense*, a qual é endêmica em 24 países do continente, como a República Democrática do Congo. Enquanto isto, apenas 3% dos casos são transmitidos pelo *Trypanosoma brucei rhodesiense*, endêmico em 13 países do continente ao exemplo de Uganda (OMS,2013).

A República Democrática do Congo é país de maior preocupação no que diz respeito à doença do sono, reportando 26.318 casos no ano de 1998, e sendo o país com maior número de casos notificados do continente. Recentemente, reportou mais de 70% dos casos notificados no continente de THA, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS,2022).

No entanto, houve uma redução de casos da doença no continente em mais de 96% entre os anos de 2000 e 2019. No início do século XX, foram relatados mais de 25.000 casos, um número considerado alarmante. Entretanto, esta quantidade de indivíduos doentes foi reduzida no ano de 2009 para 9878, e posteriormente para 1000 infectados em 2019 e 2020. A justificativa para tal redução é a cooperação entre esforços internacionais, como se vê na existência do roteiro de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS,2022).

A alta transmissão de casos entre países do continente africano pode ser explicada também pela existência de confrontos entre populações locais do continente africano, gerando assim um maior deslocamento populacional. Regiões que antes não possuíam grande existência de casos, podem ser ameaçadas com o transporte de pessoas infectadas de outros países, explicado por conflitos locais no continente africano (OMS,2022).

Como ponto importante acerca dos dados epidemiológicos da THA, observa-se a não notificação de casos novos nos últimos 10 anos em países como Níger, Etiópia, Guiné-Bissau, Libéria, Togo, Moçambique e Mali. Entretanto, a negligência sob essa doença, a falta de logística na saúde pública e transporte adequado para acesso a certas regiões ainda dificulta a realização de programas de vigilância e controle de notificação de casos (BÜSCHER et al. 2017).

1.2 PATOGENIA

A doença do sono possui duas formas diferentes de manifestação de seu quadro clínico, sendo o primeiro estágio classificado como infecção precoce, e o segundo estágio como uma infecção tardia do Sistema Nervoso Central (HEDLEY, 2005).

Um dos primeiros sinais da patogenia é o surgimento do cancro cutâneo no local da inoculação pela mosca tsé-tsé uma semana após o repasto sanguíneo. Os sintomas iniciais da

doença do sono podem se resumir em: febre intermitente, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), prurido (coceira) e dores de cabeça. Também pode ser relatada a presença de linfadenopatia, a qual foi denominada como sinal de Winterbottom e pode ser visto no triângulo posterior do pescoço, consistindo em nódulos cervicais móveis (Fig. 2) (BÜSCHER et al. 2017).



Figura 2- Úlcera da doença do sono (sinal de Winterbottom).

Fonte: Human African Trypanosomiasis in a Spanish traveler returning from Tanzania. 2017

A presença de hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço), miopericardite (inflamação no coração) e insuficiência adrenal (perdas de funções básicas dos rins) são consideradas mais incomuns no estágio precoce. Além disso, os sintomas podem ser diferentes em relação à subespécie responsável pela infecção (REY, 2008).

O segundo estágio possui a característica clínica a qual nomeou a patogenia como “doença do sono”. Neste, o parasito passa a invadir o sistema nervoso central do hospedeiro causando meningoencefalites, que consistem em processos de inflamação nas meninges do encéfalo e na medula espinhal. A invasão do SNC pelo parasito está associada a diversos sintomas neurológicos, como distúrbios sensoriais, psicose, fragmentação e desregulação dos ciclos de sono, inquietação, ataxia, disfasia e a ocorrência de demência progressiva em casos de ausência de tratamento psiquiátrico (HEDLEY,2005).

A ausência de um diagnóstico precoce e tratamentos eficientes causam a morte do paciente dependendo da subespécie de tripanossoma responsável pela infecção. Ambas as subespécies possuem diferenças no que diz respeito ao quadro clínico da patogenia (MAXFIELD,2022).

A infecção por *T. brucei gambiense* costuma ser crônica, de lenta evolução, com sintomas mais marcantes no segundo estágio e tempo de infecção aproximado de 3 anos. Enquanto a

subespécie citada gera uma fase crônica, a infecção por *T. brucei rhodesiense* é classificada como aguda, e evolui rapidamente em semanas/meses até gerar a morte do paciente (HEDLEY,2005).

1.3 JUSTIFICATIVA

As questões socioeconômicas e históricas do continente africano possuem grande influência sobre os motivos pelos quais a tripanossomíase humana africana é uma doença considerada negligenciada pela Organização Mundial da Saúde, devido aos grandes problemas econômicos e de saúde pública que afetam a região da África Subsaariana (UNESCO, 2010).

Tais problemas podem ser explicados através dos processos de colonização pela qual tais países do continente africano passaram. Se ressaltando, por exemplo a exploração dos recursos naturais e da mão-de-obra africana como o principal motivo da falta de desenvolvimento dessas áreas acometidas por essa patologia, acarretando em extrema pobreza existente (UNESCO, 2010).

Logo, esses problemas sociais afetam diretamente na eliminação da THA, tendo em conta a falta de investimentos na saúde pública do continente e em desenvolvimento tecnológico de tratamentos, a existência de conflitos populacionais internos e a dificuldade de acesso e logística de regiões isoladas (UNESCO, 2010).

A menor disponibilidade de artigos de revisão à doença do sono quando se compara a outras doenças tropicais negligenciadas, como a doença de Chagas, traz uma profunda reflexão, visto que a THA é uma doença restrita ao continente africano. Tendo como exemplo disto, quando se pesquisa no banco de dados” PubMed” a palavra-chave “Doença do sono”, encontra-se apenas cerca de 8.000 resultados (entre artigos acadêmicos, produções de revistas e organizações governamentais), enquanto se encontra mais de 20.000 resultados após pesquisar pela palavra-chave “Doença de Chagas”. Tal diferença na quantidade de pesquisas existentes relacionadas à doença nos levam a entender a negligência da doença do sono, em âmbito global (OMS,2013).

Toda a negligência que envolve a THA instiga a questionar o porquê esta ocorre no continente africano, onde muito se explorou de forma abusiva. O processo de exploração da África faz recordar a colonização brasileira, onde muito se possuiu influência de diversos povos africanos, os quais foram escravizados e trazidos a força bruta. Esta semelhança na colonização faz com que se crie maior empatia aos problemas existentes no continente devido a raízes histórico-culturais e a um importante compromisso histórico. (AMARAL, 2012).

Portanto, diante desta explicação, se compreende a importância de estudar a doença do sono no Brasil, mesmo após termos conhecimento que não há casos da doença em solo brasileiro (AMARAL, 2012).

Portanto, é de alta importância realizar o estudo desta doença tropical negligenciada, para que possamos ter consciência acerca de problemas sociais que afetam o desenvolvimento de pesquisas que abordem e revolucionem descobertas relacionadas à tripanossomíase humana africana (AMARAL, 2012).

Como inspiração pessoal para a realização deste trabalho, pode ser citada a paixão pela área de parasitologia, e de assunto relacionados a doenças. O descontentamento com a branda negligência da THA motivou pessoalmente para a realização desta pesquisa.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender os impactos da tripanossomíase humana africana na saúde pública do continente africano, abordando de forma simultânea e primordial as características e causas da doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1). Descrever a tripanossomíase humana africana, assim como seu vetor e suas formas de transmissão.
- 2). Analisar as novas formas de tratamento para a doença.
- 3). Descrever os impactos da doença nas regiões afetadas, bem como economia, saúde pública e qualidade de vida dos indivíduos.

3. METODOLOGIA

O projeto em questão teve como base a abordagem qualitativa. Foram utilizadas como ferramentas a revisão bibliográfica de literaturas, através de buscas em sites de bases de dados indexadas, como PubMed e Scielo, além da análise documental de artigos e relatórios de organizações governamentais, como a OMS (Organização Mundial da Saúde) e a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi).

Foram utilizados como descritores os termos “Tripanossomíase humana africana”, “Doença do sono africana”, “Fexinidazol” e “Doenças tropicais negligenciadas”. Ao pesquisar a palavra-chave “Tripanossomíase humana africana” na base de dados “PubMed”, foram encontrados 3.856 resultados, entre artigos científicos, teses de doutorado e relatórios de organizações governamentais, entre o período de 1980-2022. Já a palavra-chave “doenças tropicais negligenciadas”, resulta em 7.868 dados, também entre os anos de 1980-2022. Quando se pesquisou o termo “Fexinidazol” na mesma base de dados citada, encontraram-se 92 resultados, entre os anos de 1983-2022. A baixa quantidade de artigos e documentos existentes com o assunto “fexinidazol” se explica pela recente descoberta e início de pesquisa deste medicamento.

Após a pesquisa dos artigos, realizou-se fichamentos que contribuíram para filtrar as informações necessárias para a pesquisa, de modo que estas estivessem divididas em: informações de extrema importância; informações de importância média e informações complementares. Após tal fichamento, este serviu para encaminhar a elaboração da pesquisa de forma a utilizar estas informações. Durante a pesquisa, foram priorizados e filtrados artigos e produções consideradas recentes, visto que no âmbito da ciência; muitas informações e descobertas podem ser adquiridas em pouco espaço de tempo.

4. A TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA, SEU VETOR E FORMAS DE TRANSMISSÃO.

4.1. A FAMÍLIA DOS TRIPANOSSOMATÍDEOS

O *Trypanosoma brucei* e os demais tripanossomas são pertencentes a classe dos cinetoplastídeos, devido a presença do cinetoplasto que é uma região específica da mitocôndria onde se encontra o “kDNA”. Também pertencem à família dos tripanossomatídeos, ou então Trypanosomatidae. Tal grupo se caracteriza por ter protozoários unicelulares flagelados (NASCIMENTO, 2012).

A família Trypanosomatidae possui 14 gêneros. Entretanto, os de maior importância clínica e científica são os gêneros *Leishmania* e *Trypanosoma* (Fig. 3). Isto se deve a tais parasitos contaminarem humanos ou animais domésticos/ de gado. O *Trypanosoma brucei* está, portanto, incluso no mesmo grupo à qual pertence o outro protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Ambos protozoários possuem certas semelhanças, ao exemplo de possuírem como vetores, insetos hematófagos (COURA, 2013).

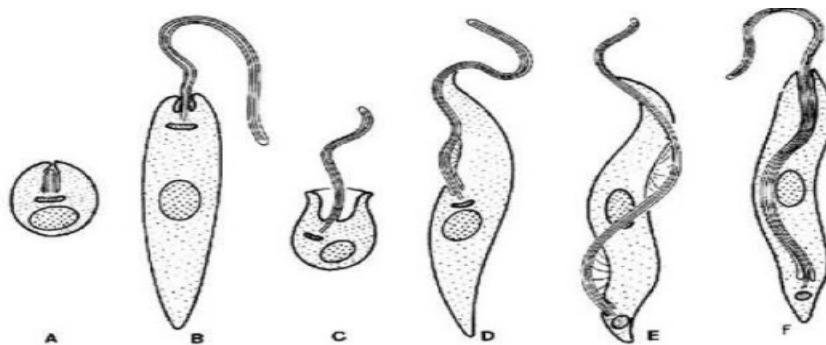


Figura 3: Formas replicativas da família Trypanosomatidae.

Fonte: Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias, p.633, 2013.

4.2 O *TRYPANOSOMA BRUCEI*

O agente etiológico da tripanossomíase humana africana é o protozoário parasito *Trypanosoma brucei* (Fig. 4). Como já foi citado, este possui duas diferentes subespécies que infectam o homem (FERNANDES,2016).

Tal protozoário foi descoberto em 1894 por David Bruce, onde este realizava uma pesquisa acerca da doença Nagana, na África do Sul. Posteriormente, o parasito recebeu seu nome em forma de homenagem por Plimmer e Bradford (FERNANDES,2016).

A THA não é uma doença que atinge apenas humanos. Essa também atinge animais e possui variações no que diz respeito às subespécies de tripanossomas infectantes. São conhecidas três subespécies de tripanossomas infectantes de animais: *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma brucei evansi*, e *Trypanosoma brucei equiperdum*. As subespécies causam respectivamente a nagana, em animais ungulados (animais de casco) de fauna nativa; a surra, em animais camelídeos (camelos, dromedários, lamas, vicunhas e alpacas), e a durina, principalmente atingindo equinos (cavalos, zebras e burros) (REY,2008).

A incidência da Tripanossomíase em animais é um fator altamente impactante para a economia da região e para a vida das famílias que possuem como forma de sustento a caça e a pecuária. Isto se explica melhor quando remetemos que animais doentes não são aproveitáveis para a pecuária, além do gasto gerado com o tratamento destes animais, que é caro, e possui certa perplexidade. Logo, pode-se destacar a tripanossomíase animal como um dos indicadores de pobreza dos países da África subsaariana (REY,2008).

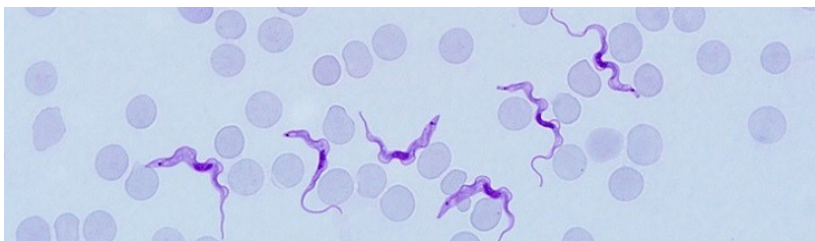


Figura 4: *Trypanosoma brucei rhodesiense* em esfregaço de sangue corado com giemsa.

FONTE: Centers for Disease Control and Prevention (2022).

O *Trypanosoma brucei* é um parasito extracelular, ou seja, realiza sua contaminação externamente à célula hospedeira. Ele pode variar de dimensões entre 10-40 μm , é unicelular (possui justamente uma célula), e possui um flagelo no qual é responsável pela sua locomoção. O agente etiológico é pertencente à família *Trypanosomatidae* e ao gênero *Trypanosoma*, juntamente ao *Trypanosoma cruzi* (OOI; BASTIN,2013).

O *Trypanosoma brucei* se reproduz de forma assexuada, através da divisão binária longitudinal, ou simplesmente bipartição. Esta reprodução consiste na divisão da célula original em duas semelhantes, resultando na multiplicação da espécie. Este protozoário pode ainda se

manifestar em diferentes formas replicativas, sendo estas: epimastigota e tripomastigota procíclica e metacíclica (COURA, 2013).

4.2.1 O Ciclo de Vida

O agente etiológico da doença do sono necessita obrigatoriamente do vetor, a mosca tsé-tsé, e de um hospedeiro, que no caso o ser humano, para que completem eficientemente seu ciclo de vida. É importante ressaltar que, caso não existisse infecção em nenhum momento, o parasito não conseguiria se replicar, e assim completar com êxito seu ciclo de vida (MOREIRA, 2016).

O ciclo de vida do parasito se inicia no trato digestivo da *Glossina* (mosca tsé-tsé), após esta realizar o repasto sanguíneo em um vertebrado que possui o parasito em seu sangue (Fig. 5). Após estes serem ingeridos pela mosca e ao chegarem enfim ao intestino, deixam de ser tripomastigotas sanguícolas e tornam-se tripomastigotas procíclicas, que deste modo, vão em direção às glândulas salivares da tsé-tsé. Ao adentrarem estas glândulas salivares, o *Trypanosoma brucei* atinge a forma replicativa epimastigota, a qual pode ser considerada apta para realizar a reprodução através de bipartição (OOI; BASTIN,2013).

Após atingir a fase epimastigota, o parasito inicia sua reprodução (multiplicação), tornando-se assim tripomastigotas metacíclicas, se mantendo nesse estágio replicativo até atingir a corrente sanguínea do homem, onde completará assim, seu ciclo de vida (MOREIRA, 2016).

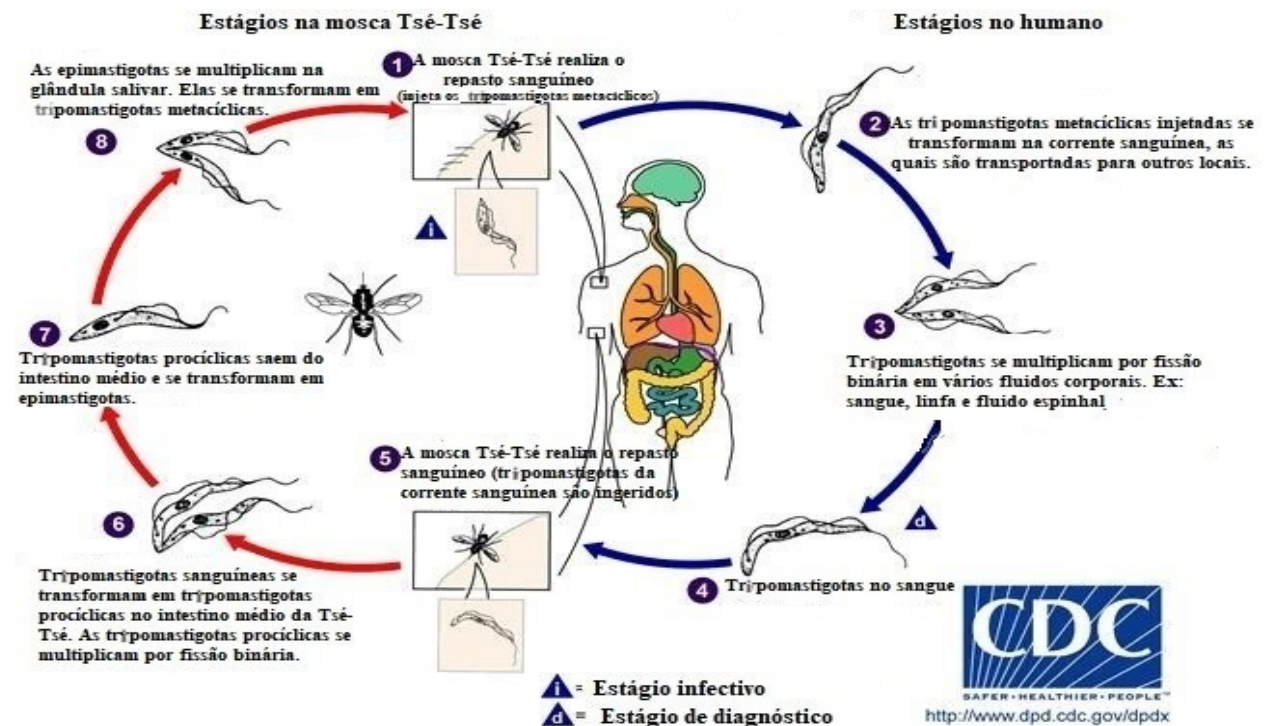


Figura 5: Ciclo de vida do *Trypanosoma brucei*

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (2021).

Na figura 3, está representado o ciclo de vida do agente etiológico da doença do sono. No número 1, ocorre o repasto sanguíneo, onde a tsé-tsé injeta os tripomastigotas metacíclicos através do sangue. Posteriormente, estas já estando no sangue, se transportam para outros lugares do corpo do indivíduo contaminado. Na etapa 3 e 4, as tripomastigotas se reproduzem através de fissão binária, e vão para o sangue, respectivamente. Após isto, no momento 5, a tsé-tsé realizará em outro indivíduo o repasto sanguíneo, onde irá ingerir os tripomastigotas que estão na corrente sanguínea. No momento 6, dentro do intestino médio da tsé-tsé, as tripomastigotas sanguíneas se transformarão em tripomastigotas procíclicas, que irão se multiplicar novamente, saindo do intestino médio e se tornando epimastigotas, como na etapa 7. Por último, estas irão se multiplicar na glândula salivar da tsé-tsé e se transformar em tripomastigotas metacíclicas, estando prontas para reiniciar o ciclo de transmissão.

4.3 O VETOR

O vetor é o inseto hematófago obrigatório cientificamente chamado de Glossina, da família Glossinidae. Também é popularmente conhecida como mosca tsé-tsé (Fig. 6) (REY,2008).



Figura 6: Glossina spp. (mosca tsé-tsé).

Fonte: El País (2014).

A mosca tsé-tsé possui duração média de vida entre 60 a 200 dias, e esta possui uma característica muito específica. Esta característica está no fato das fêmeas não colocarem ovos, visto que o desenvolvimento da larva ocorre no aparelho reprodutor da mosca. Após isso, a larva é posta para fora da mosca e terminará seu período “pupal” enterrada em solos. Em seguida, a

forma já adulta da mosca abandona o solo e busca por fecundação para completar seu ciclo anual (COURA, 2013).

A *Glossina* habita regiões com temperaturas que atinjam cerca de 25°C, onde seja um meio úmido e sombreado. Como exemplo, se tem os rios, savanas e florestas, o que explica a infecção de animais e humanos que habitam regiões próximas a estes lugares (ABBEELE et al. 2010).

O repasto sanguíneo realizado pela mosca tsé-tsé é a ferramenta utilizada pelo *T. brucei* para que este se replique. Após o repasto, o parasito irá habitar as glândulas salivares da mosca até que esta dê continuidade ao ciclo através do repasto sanguíneo em um humano ou animal (ABBEELE et al. 2010).

É importante ressaltar que o controle vetorial é uma importante ferramenta para eliminar a incidência da doença do sono no continente africano. Estratégias como, o uso dos inseticidas deltametrina e cipermetrina, e a implementação de armadilhas (telas) de algodão e poliéster são importantes para que se tenha uma redução da população de moscas tsé-tsé (Fig. 7) (REY, 2008).



Figura 7: Armadilha para captura de mosca tsé-tsé

Fonte: Rede Angola (2017).

4.4 FORMAS DE TRANSMISSÃO:

Como já posto anteriormente, a principal forma de transmissão da doença do sono ocorre através do vetor, por meio de repasto sanguíneo. Entretanto, já se sabe que este não é o único meio de transmissão da doença. Podem, então, ocorrer as seguintes formas de transmissão além de repasto sanguíneo: de mãe para filho durante a gestação (transmissão congênita), onde o parasito atravessa a placenta da mãe e infecta o feto; transmissão sexual; infecção acidental em

laboratórios ou clínicas com agulhas contaminadas de sangue que tenham o tripanossoma (OMS, 2023).

É importante ressaltar que essas transmissões são raras. Isso faz com que não sejam o foco central para eliminação da doença. Portanto, se tem como foco a luta contra o vetor para a redução das formas de transmissão da doença (OMS,2023).

4.5 FORMAS DE DIAGNÓSTICO:

Com o correto diagnóstico da doença, podem ser realizadas ações como o tratamento efetivo e vigilância epidemiológica, que contribuirá para se ter conhecimento correto das regiões afetadas pela doença, assim como número de casos e incidência da mosca tsé-tsé. A ausência de um diagnóstico precoce pode gerar a morte do paciente dada a uma rápida evolução da doença em alguns casos.

Muitas vezes a primeira fase da patogenia por TBG pode ser assintomática, e isso prejudica o rastreamento e vigilância epidemiológica. Necessita-se de uma eficiente triagem de casos, acompanhada por investimento humano e financeiro. Por conta disso, muitos indivíduos acabam indo a óbito mesmo antes do diagnóstico e tratamento (OMS, 2023).

São conhecidas e realizadas, portanto, as seguintes formas de diagnóstico:

- Métodos parasitológicos:

Tais testes compõem: exames de sangue, usando a técnica de gota espessa ou estendida coradas por Giemsa; punção de linfonodo, onde realiza-se uma punção lombar no paciente para detectar a presença de TBG e exame do líquido, onde são inoculados sangue ou líquido cefalorraquidiano em camundongos para detectar TBR. Esta punção por linfonodo é uma técnica eficiente ao diagnóstico, porém extremamente dolorosa ao paciente acometido pela doença, visto que se utiliza uma agulha de tamanho grande para realizar a punção. (COURA, 2013).

- Métodos Imunológicos:

Os testes existentes não são completamente específicos para a doença do sono, e não são suficientes para indicar um tratamento específico devido aos sintomas de primeiro estágio serem inespecíficos, sendo necessário um acompanhamento médico (REY, 2008).

Portanto, os principais métodos imunológicos são: teste de aglutinação em cartão (CATT), que consiste em uso de sangue, soro ou plasma de picada no dedo com a reação de aglutinação (tem sido muito importante para o controle da doença por TBG na África Central e Ocidental; técnica de ELISA realizada em laboratório que possui boa sensibilidade e é muito útil

para levantamentos para larga escala e determinação de IgM, que utiliza um papel de filtro para colher o sangue do paciente e realiza soroprecipitação em gel de gelose (OPAS,2012).

O método de diagnóstico “ELISA” (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) consiste num teste sorológico imunoenzimático que busca reações entre antígenos e anticorpos do indivíduo, através de enzimas. Este teste é utilizado em larga escala para a detecção de patologias causadas por vírus, parasitos, bactérias e fungos. Foi amplamente utilizada na Pandemia de Covid-19, por exemplo (SANAR, 2023).

Apesar da técnica de Amplificação em Cadeia da Polimerase (PCR) ser amplamente usada devido sua alta sensibilidade, para o diagnóstico de da THA esta não é muito eficiente em relação ao ensaio qualitativo, devido ao seu alvo ser genes de cópia única, diminuindo a sensibilidade analítica da técnica. A PCR é uma tecnologia de biologia molecular que utiliza fragmentos de DNA para realizar a sua amplificação, produzindo uma quantidade maior de fragmentos deste. Esta técnica vem sido utilizada em larga escala para a realização de pesquisas pré-clínicas, e em diagnósticos. O ideal seria a implementação de PCR quantitativa (PCR em Tempo Real). No entanto, a PCR necessita de equipamentos e reagentes de alto custo e lugares estéreis, além de profissional especializado para sua realização. Portanto, também existiria certa dificuldade para realizar tal método diagnóstico nas regiões afetadas (BÜSCHER et al. 2017).

4.6 A DOENÇA

A tripanossomíase humana africana é uma doença tropical negligenciada que atinge a região do continente africano situada abaixo da extensão do Deserto do Saara (ou África subsaariana) (OPAS,2012).

As doenças negligenciadas são causadas por agentes etiológicos em regiões de baixa renda e vulnerabilidade social. Estas doenças afetam milhões de indivíduos, tanto na qualidade de vida quanto economicamente, além de matar uma quantidade altíssima de pessoas (VALVERDE,2013).

Tal enfermidade atinge regiões de extrema vulnerabilidade socioeconômica da região subsaariana do continente africano, onde se observam problemas em seu sistema de saúde, educação e saneamento básico. Essas regiões são áreas rurais ou de savana, onde parte da população possui como forma de sustento atividades como caça, pesca e principalmente agropecuária. A incidência da doença do sono nestes tipos de região se deve a favorabilidade do habitat de seu vetor, a mosca tsé-tsé, e por isso não é possível o surgimento da doença em centros

urbanos distantes de áreas rurais, ao exemplo da Cidade do Cabo, capital da África do sul (OPAS,2012).

Como observação, é interessante ressaltar que os casos existentes em centros urbanos se devem a migração de indivíduos provenientes de áreas atingidas pelo vetor da THA (tripanossomíase humana africana), visto que, como já foi dito, a cidade não é um hábitat favorável ao vetor. As contaminações externas às áreas endêmicas também podem ser causadas através de turistas/viajantes que recentemente visitaram regiões com incidência da doença (OPAS,2012).

A doença do sono é considerada fatal, e pode levar a morte em pouco tempo caso não seja feito o tratamento adequado do paciente. A THA pode ser dividida em dois estágios de manifestação do quadro clínico, o qual dependerá de qual região do corpo o agente etiológico está parasitando no momento (COURA, 2013).

O estágio precoce, ou então fase linfático-sanguínea, está relacionado a sintomas iniciais, ao exemplo de febre intermitente (períodos intercalados de febre), a qual marca o início clínico da doença, fortes dores de cabeça, o surgimento de um cancro de inoculação que varia entre 3 e 4 cm na região a qual a mosca realizou o repasto sanguíneo acompanhado por prurido (ou coceira), insuficiência cardíaca e o aparecimento de linfadenopatia. Esta última consiste num inchaço dos linfonodos no triângulo cervical posterior (BÜSCHER et al. 2017). Tal inchaço pode ser nomeado como “sinal de Winterbottom”, e está representado na figura 8:



Figura 8- Sinal de Winterbottom

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (1996).

Em continuação aos sintomas do estágio precoce da doença, de forma mais rara, podem ser vistos os seguintes sinais clínicos: hepatoesplenomegalia, que consiste no aumento de tamanho do fígado e baço, disfunção endócrina, perda de libido para os homens, além de aborto espontâneo e infertilidade em mulheres (BÜSCHER et al. 2017).

Logo, visto que o primeiro estágio da THA possui sintomas iniciais e sem extrema gravidade, o segundo estágio contém sinais clínicos considerados mais perigosos, e que podem acarretar sérios problemas futuros caso não haja o correto tratamento da doença (OPAS,2012).

O segundo estágio da doença do sono, ou então fase meningoencefálica, é aquele que explica a nomeação desta doença. Este é marcado pela invasão do parasito flagelado no sistema nervoso central do paciente após a passagem pela barreira hematoencefálica (REY, 2008).

Esta barreira possui extrema importância para o corpo humano, visto que impede a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central. Esta é formada por células endoteliais alinhadas com capilares que servem como barreira para substâncias estranhas. Seu rompimento pelo parasito representa um perigo para a saúde do indivíduo contaminado (VIEIRA e MACIEL, 2013).

A condição clínica do paciente acometido pelo segundo estágio da doença do sono pode ser quase que inteiramente relacionada à distúrbios neuropsiquiátricos e desregulações do ciclo circadiano (funções biológicas do corpo humano) do indivíduo. A chegada do parasito ao sistema nervoso central e a passagem do tempo com a evolução da doença representam um risco maior ao paciente. Além disso, a dificuldade de tratamento e recuperação aumentam, e os sintomas se tornam mais brandos e característicos da doença do sono (BÜSCHER et al. 2017).

São observados como sintomas da segunda fase da THA distúrbios do sono que causam insônia noturna, que fazem com que o paciente não durma e tenha uma enorme sonolência durante o dia, o que o prejudica em suas tarefas de rotina. A febre intermitente causada no primeiro estágio também ocorre no segundo, acompanhando os demais sintomas. Também são observados neste estágio alta inquietação do paciente, ataxia, tremor de mãos e dedos, hipertonicidade ou hipotonicidade, distúrbios na fala, fraqueza motora, comportamento agressivo, indiferença, apatia e déficit de atenção (BÜSCHER et al. 2017).

Dependendo da subespécie de *Trypanosoma brucei* a qual infectará o humano, o quadro clínico pode ter diferentes manifestações, variando os sintomas, formas adequadas de tratamento

e evolução da doença. Há, portanto, duas subespécies que infectam o homem, e são estas: *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) e *Trypanosoma brucei rhodesiense* (TBR) (OMS,2023).

4.6.1 Especificidades Doença Por TBG

A infecção causada por TBG é de maior incidência no continente africano, representando cerca de 90% dos casos, e se estabelece nas regiões ocidental e central da África (OPAS,2012).

O *Trypanosoma brucei gambiense* causa uma infecção considerada de evolução lenta, ou seja, segue um curso crônico que progride ao longo do tempo, podendo assim, chegar a 3 anos (este tempo pode variar dependendo do indivíduo) (MAXFIELD,2022).

Certos sintomas podem não ser tão comuns com a infecção por essa subespécie em relação à infecção por TBR. Por exemplo, o cancro de inoculação causado pelo repasto sanguíneo do vetor costuma ser mais raro, além de possíveis infecções cardíacas serem menos brandas e perigosas. O sinal de Winterbottom citado acima ocorre na região cervical posterior do pescoço (MAXFIELD,2022).

Tais sintomas muitas vezes acabam tornando o diagnóstico mais específico da doença mais difícil, visto que as infecções são semelhantes entre si, necessitando sim, de testes eficientes de diagnóstico e uma boa observação clínica (BÜSCHER et al. 2017).

4.6.2 Especificidades Da Doença Por TBR

A doença do sono causada por TBR é considerada mais perigosa em relação à anterior e aguda, ou seja, progride rapidamente no indivíduo. Os sintomas são mais brandos, e a doença se torna fatal na ausência de tratamento. Esta é encontrada nas regiões Oriental e Austral da África, e representa apenas cerca de 10% dos casos totais de THA (OMS, 2023).

Certos aspectos clínicos da doença do sono são mais facilmente encontrados na infecção por TBR. A linfadenopatia cervical posterior (sinal de Winterbottom) encontrada na outra infecção é vista de outra forma, em outra região do corpo na doença por TBR, podendo ser axilar, submandibular ou inguinal, e não é nomeada como “sinal de Winterbottom” (MAXFIELD,2022).

Como outra marca corporal causada, encontra-se o cancro causado pelo repasto sanguíneo que pode variar entre 3-4 cm, que é mais recente neste tipo de infecção. Alguns outros sintomas também são considerados mais comuns, ao exemplo de disfunção tireoidiana, insuficiência adrenal e hipogonadismo (mau funcionamento das gônadas). Além disso, os danos cardíacos são maiores e mais brandos, causados pela miocardite, uma inflamação da camada média da parede do coração e que pode ser fatal (BÜSCHER et al. 2017).

4.7 A EPIDEMIOLOGIA

A doença atinge exclusivamente regiões rurais ou de savana, com quase que total incidência em grupos de pessoas pobres e inclusas em vulnerabilidade social. Há casos, todavia, de viajantes que contraíram a doença do sono, os chamados “casos exportados” pela OMS (OMS, 2023).

Estes casos consistem em indivíduos que visitaram parques e reservas naturais na Tanzânia, Malawi, Quênia, Uganda, Zâmbia e Zimbábue. A maioria das infecções são por TBR, e os de TBG são raros, sendo que incluem migrantes e refugiados (BÜSCHER et al. 2017. p.2

A THA possuiu ao longo de sua existência diversas epidemias que assolaram muitas regiões do continente africano, causando a morte de milhares de pessoas, como foi visto na República democrática do Congo, em 1998, com cerca de 26.000 casos registrados da doença (Fig. 9).

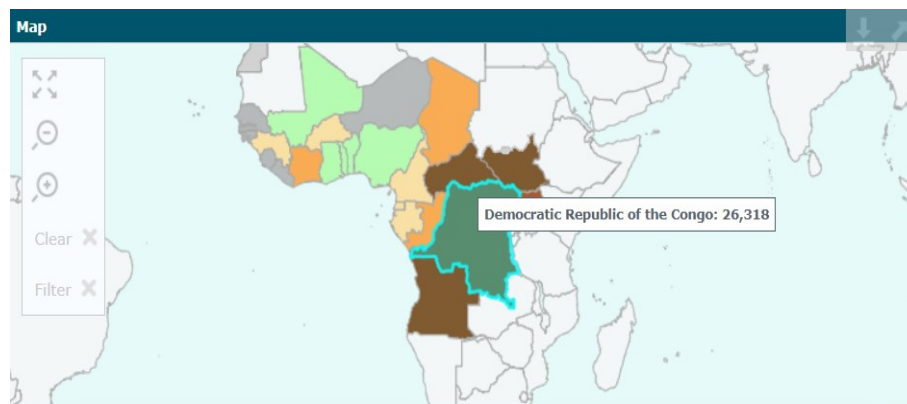


Figura 9: Número de casos na República Democrática do Congo em 1998

Fonte: Organização Mundial da Saúde (2022).

Como principais epidemias da doença do sono, podem ser citadas as que ocorreram entre os anos de 1896 e 1906, em Uganda e na bacia do Congo; na década de 1920 em uma grande quantidade de países e entre 1970 e no início dos anos 2000, como observado em Angola e no Congo (OMS,2023).

Neste tempo, a THA se tornou a primeira causa de mortalidade nestes lugares. Entretanto, juntamente à esforços internacionais, o número de casos voltou a cair nos anos seguintes, explicados por atividades de vigilância realizados pela Organização Mundial da Saúde, que prevê uma eliminação da doença do sono (zero casos totais) até o ano de 2030 (OMS,2023).

Uma baixa histórica de casos da doença ocorreu em 2017 com 2000 casos, e em 2018 com abaixo de 1000 casos, devido a esforços contínuos de controle da doença, com o combate da mosca tsé-tsé e triagem efetiva de casos (OPAS, 2012).

É importante ressaltar e deixar clara a existência de diversos problemas no continente africano que dificultam a análise epidemiológica e tratamento da doença, tais como, a extrema pobreza das regiões afetadas (Fig. 10), a inexistência de financiamentos e investimentos para trabalhos de vigilância, a recente Pandemia de Covid-19 e a existência do vírus Ebola no continente africano (OMS, 2021).

Tais enfermidades muitas vezes forçaram a parada de atividades de vigilância da THA na região. Conflitos internos civis e a negação do tratamento por parte de indivíduos contaminados também são postos como empecilhos para um acompanhamento efetivo da doença por parte do governo local e de organizações, como a OMS (OMS, 2021).

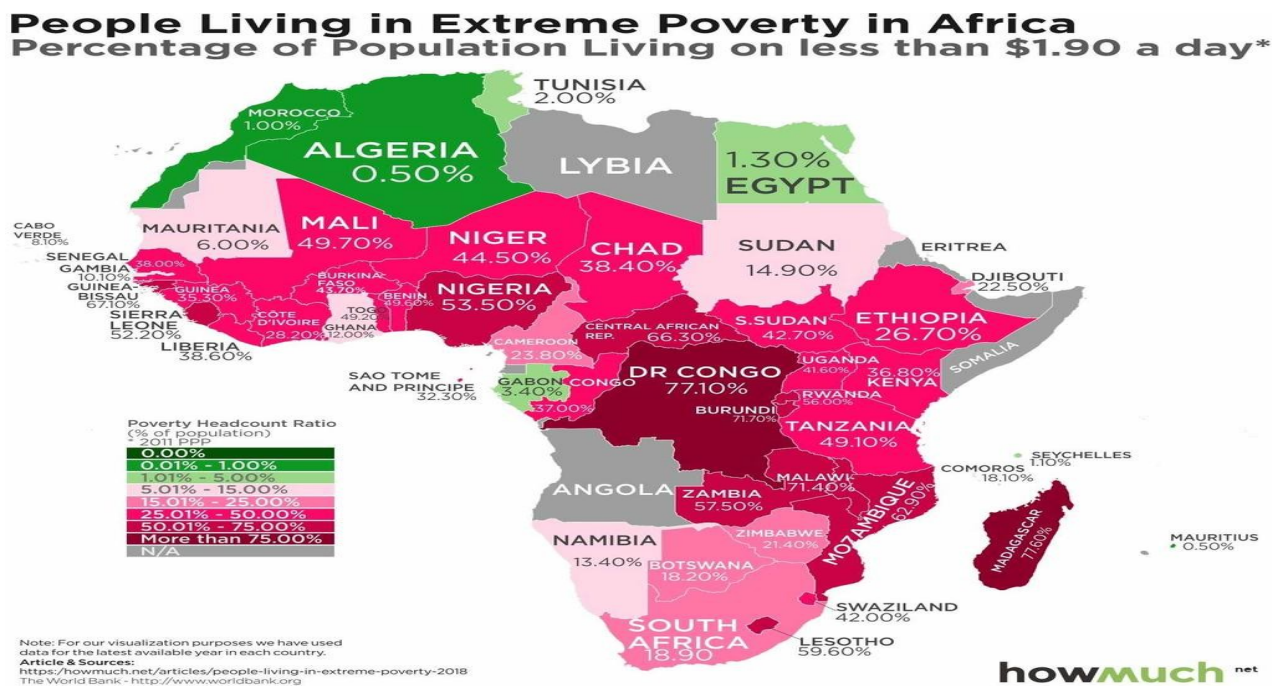


Figura 10: Porcentagem da população do continente africano por país que vive com menos de 1.90 dólar por dia.

Fonte: HowMuchNet (2018).

Também é posto como dificuldade o complexo acesso a algumas regiões, como ocorre na República Democrática do Congo, onde muitos vilarejos possuem acesso apenas através de rios ou regiões de savana. Isso dificulta, então, a distribuição de materiais e kits de diagnósticos e tratamento, devido á complexa logística da região (OPAS, 2012)

Todos os empecilhos citados podem ser colocados como razão para alguns países não possuírem informações recentes acerca da doença, como número de casos, ao exemplo de Gâmbia e Guiné-Bissau, situados na África Ocidental, evidenciando, portanto, uma subnotificação da doença nessas áreas (OMS,2021).

Nos últimos 5 anos, alguns dados foram coletados e pôde-se concluir que muitos países afetados pela doença não possuem hoje grande quantidade de casos. Entretanto, tais países ainda devem receber atenção, devido a prevenção contra o surgimento de futuras epidemias (OMS, 2023).

Para exemplificar a redução de casos da doença, seguem os seguintes dados divulgados pela Organização Mundial da saúde em 2023: Benin, Botsuana, Burundi, Gâmbia, Guiné-Bissau, Libéria, Mali, Moçambique, Namíbia, Níger, Ruanda, Senegal, Serra Leoa, Suazilândia e Togo, não apresentaram casos na última década; Burkina Faso, Gana, Quênia, Nigéria e Zimbábue representaram casos isolados no mesmo período; Angola, República Centro-Africana, Chade, Congo, Gabão, Guiné, Malawi e Sudão do Sul declararam entre 10-100 casos e Camarões, Costa do Marfim, Guiné Equatorial, Uganda, Tanzânia, Etiópia e Zâmbia declararam entre 1-10 casos (OMS,2023).

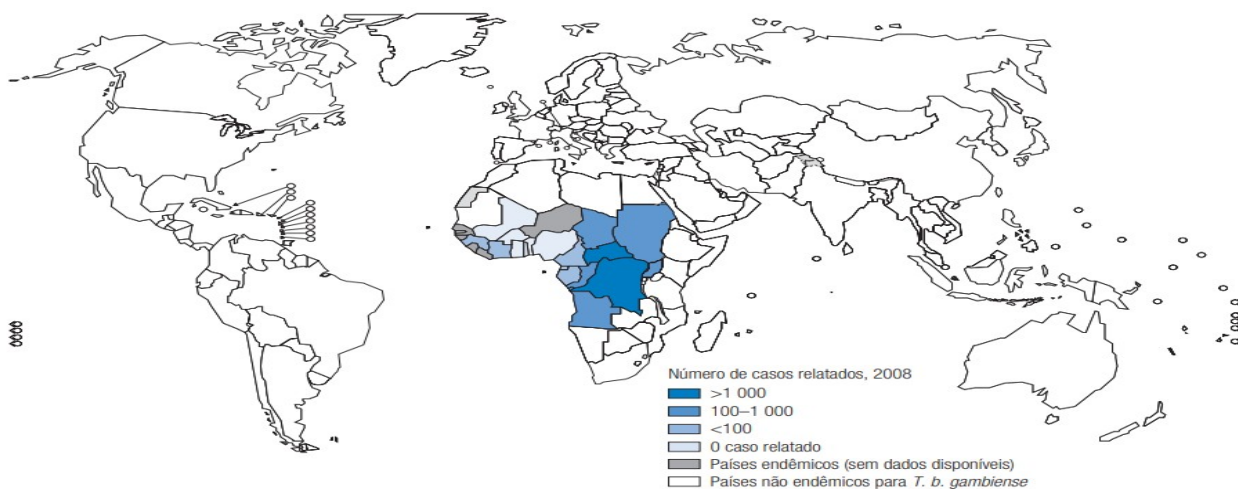


Figura 11: Distribuição mundial de casos da doença por TBG em 2008.

Fonte: OPAS (2012).

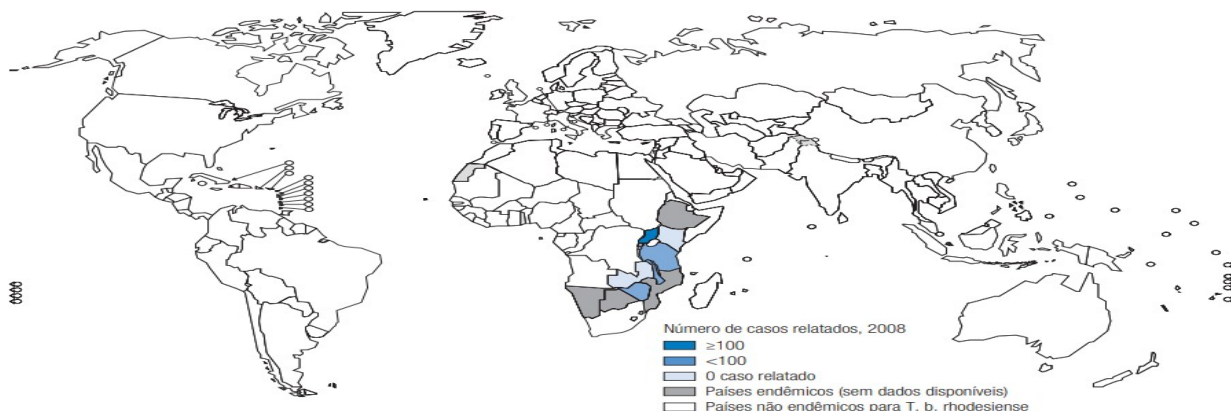


Figura 12: Distribuição mundial de casos da doença por TBR em 2008.

Fonte: OPAS (2012)

A tabela 1, com base no mapa interativo de 2022 da Organização Mundial da Saúde, o qual possibilita observar os casos por país e ano; uma tabela de autoria própria referente aos países atingidos pela doença, acompanhados pelo ano de maior incidência de casos com a quantidade desses.

A tabela foi idealizada com a finalidade de retratar e demonstrar quais países possuíram maior impacto epidemiológico pela doença do sono, assim como relatar em qual ano houve maiores epidemias a partir da década de 90:

Tabela 1- Tabela com o ano de maior incidência de casos e sua quantidade por país.

País	Ano de maior incidência de casos e quantidade
República Democrática do Congo	1998-26.318 casos
Congo	2002-1005 casos
Gabão	1990- 80 casos
Angola	1997- 8275 casos
Uganda	1990- 2066 casos
Guiné Equatorial	1994- 85 casos
República Centro-Africana	2008- 1094 casos
Camarões	1990- 86 casos
Chade	2009- 510 casos
Sudão do Sul	2002- 3121 casos
Nigéria	2003- 31 casos
República do Benin	2003-20 casos

República Togolesa	1995- 3 casos
República de Côte d'Ivoire	1992-456 casos
República do Gana	1992- 16 casos
Guiné	2002-132 casos
Mali	1997-23 casos
Burkina Faso	1992- 27 casos
Zâmbia	2019- 15 casos
Moçambique	1992- 24 casos
Zimbábue	1997- 9 casos
República Unida da Tanzânia	1995- 422 casos
Quênia	1990- 91 casos
República do Malawi	1990-228 casos

Fonte: De autoria própria baseada em Organização Mundial da Saúde (2022).

5. FORMAS DE TRATAMENTO: A SUBSTITUIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS LETAIS POR TECNOLOGIAS INOVADORAS

5.1: A SITUAÇÃO DOS ATUAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA THA:

A tripanossomíase humana africana possui alta letalidade nos pacientes afetados, como já abordado no capítulo anterior. O óbito do paciente pode se dar por diversos motivos, como a negligência do próprio ao negar o tratamento, ou principalmente pela ineficácia e incerteza do tratamento utilizado para combater a doença do sono (REY, 2008).

Os atuais tratamentos existentes para a doença do sono consistem em drogas limitadas que possuem alta toxicidade, ou seja, podem oferecer sérios riscos para o paciente o qual fará o uso do medicamento, podendo até mesmo ser levado a óbito. Recomenda-se, portanto, que o paciente seja hospitalizado durante o tratamento, e seja evitado que este não se contamine por outras doenças, como a malária, visto que isto dificultaria o combate à doença do sono (DNDi, 2019).

São utilizadas atualmente cinco substâncias, para o tratamento da doença do sono. São estes: Suramina, Melasorprol, Pentamidina, Eflortinina e Nifurtimox. Estas substâncias são consideradas perigosas devido a sua composição, como no caso do Melasorprol. Este é derivado do arsênico, um metal altamente tóxico para o corpo humano e que causa a morte de 1 a cada 20 pacientes submetidos ao seu uso (OMS, 2023).

Portanto, o risco representado por estas drogas deve ser eliminado com o uso de novas substâncias que tenham capacidade de combater o parasito, seja ele de subespécie TBG, ou TBR, e não representem graves efeitos colaterais ao paciente (DNDi, 2019).

Logo, novas substâncias estão sendo desenvolvidas, como o acoziborol, e outras já estão sendo utilizadas, como o Fexinidazol e o NECT, com a finalidade de tratar de forma eficiente e segura a doença do sono. Tais substâncias foram desenvolvidas pelo DNDi (iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas) e outras organizações (OMS, 2023).

Um destes fármacos, o fexinidazol, está apresentando ótima eficácia no combate a infecção da doença, o que confere otimismo no que diz respeito à redução dos casos. Este assunto será abordado nos próximos tópicos (DNDi, 2019).

5.2. COMO FUNCIONAM AS SUBSTÂNCIAS ATUALMENTE UTILIZADAS PARA TRATAR THA:

O tratamento da doença deve ser realizado de forma mais rápida possível, para que o paciente tenha maiores chances de sobrevivência. A escolha do medicamento dependerá do estágio a qual o paciente está acometido pela doença, devido a mudança de posição do tripanossoma no corpo, o qual poderá estar no sangue/ linfa, ou no sistema nervoso central do indivíduo. Além disso, também dependerá da subespécie de tripanossoma infectante (BÜSCHER et al, 2017).

Em certos medicamentos, estes podem ser utilizados apenas para um dos estágios da doença. Muitas vezes não se utiliza medicamentos próprios para segundo estágio na cura do primeiro, visto que estes necessitam atravessar a barreira hematoencefálica, sendo assim, de difícil administração e muitas vezes tóxicas (BÜSCHER et al, 2017).

Será realizada uma breve descrição das atuais substâncias que tratam a THA, a fim de abordar suas características, assim como seus riscos e efeitos colaterais:

- Suramina (Fig. 13): Desenvolvida pela Bayer em 1917, tal substância é utilizada apenas no primeiro estágio na infecção por TBR, visto que a suramina não atravessa a barreira hematoencefálica. Não é possível utilizá-la na infecção por TBG devido a possibilidade de co-infecção por oncocercose, que resultaria em reações alérgicas (SCHLITZER, 2009).

Esta é administrada de forma lenta e intravenosa, rapidamente após a diluição para que o composto não se deteriore no ar. São relatados alguns efeitos colaterais, como: neuropatia periférica (danos nos nervos), agranulocitose e trombocitopenia (queda do número de plaquetas) (SCHLITZER, 2009).

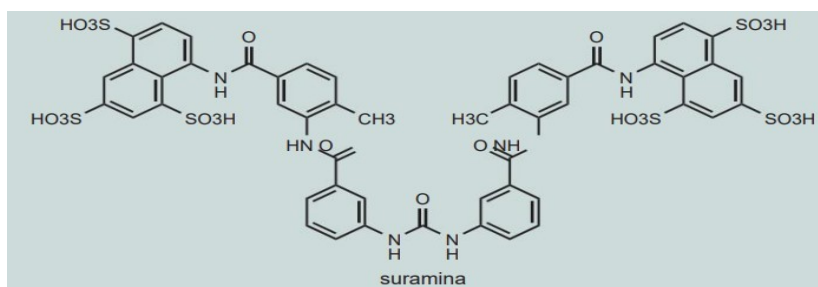


Figura 13- Estrutura química da suramina.

Fonte: Pharmazie in Unserer Zeit, 2009.

- Pentamidina (Fig. 14): Tal medicamento foi desenvolvido no ano de 1926, e possui como principal objetivo deixar os tripanossomas sem sua energia (glicose), ou seja, baixando forçadamente os níveis de açúcar no sangue do paciente.

É utilizado para infecção de 1º estágio por TBG, e é administrado por via intramuscular uma vez a cada 7 dias, ou infusão intravenosa em solução salina por duas horas. Efeitos adversos: hipoglicemia, dores abdominais e problemas gastrointestinais (SCHLITZER, 2009).

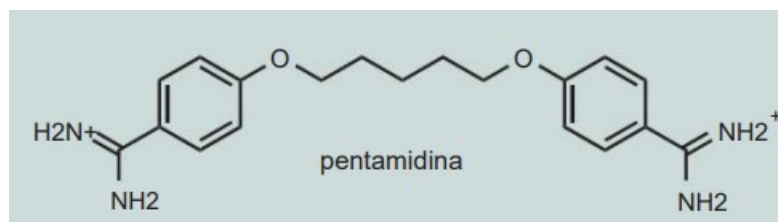


Figura 14- Estrutura química da pentamidina.

Fonte: Pharmazie in Unserer Zeit, 2009.

- Melarsoprol (Fig. 15): Tal droga é utilizada exclusivamente para o tratamento de segundo estágio da doença por TBR. A substância é um composto trivalente do arsênio, um metal altamente tóxico para o corpo humano que pode gerar até mesmo a morte (BÜSCHER et al, 2017).

O melarsoprol entra no parasito por difusão, e após isso se transforma em óxido de melarseno, de maneira que melhore a absorção da droga pelo parasito. Efeitos adversos: síndrome encefalopática que gera a morte de 5-18% dos casos tratados (BÜSCHER et al, 2017).

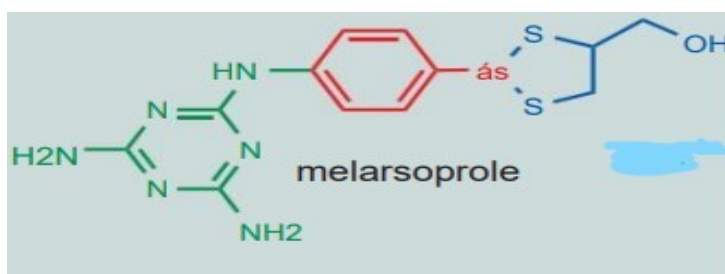


Figura 15- Estrutura química do melarsoprol.

Fonte: Pharmazie in Unserer Zeit, 2009.

- Eflortinina (Fig. 16) e Nifurtimox (Fig. 17): A eflortinina é uma droga desenvolvida na década de 1970 para o câncer, que posteriormente passou a ser usada para THA. É usada especificamente para o segundo estágio da doença por TBG, onde se realiza uma junção desta com o Nifurtimox, substância introduzida pela Bayer em 1967 para tratar a Doença de Chagas. A junção destes medicamentos para a THA nomeiam a terapia conhecida como NECT (SCHLITZER, 2009).

Tal tratamento vem demonstrando boa eficiência e é uma alternativa a ser melhor estudada para tratamento da doença do sono. Este foi incorporado na Lista de Medicamentos essenciais da OMS no ano de 2009 devido às suas altas taxas de cura, além de possuir baixa letalidade para o indivíduo (BÜSCHER et al, 2017).

Além disso, o NECT confere fácil e simples administração na pessoa infectada, e de acordo com seu histórico de uso, percebeu-se que o parasito não cria resistência a esta combinação de fármacos (SCHLITZER, 2009).

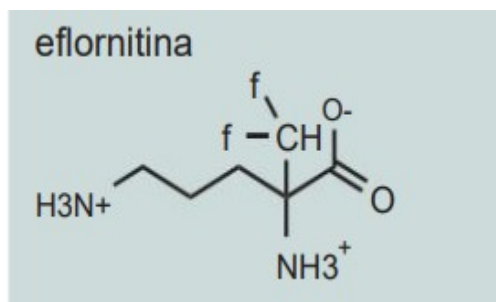


Figura 16- Estrutura química da Eflornitina

Fonte: Pharmazie in Unserer Zeit, 2009.

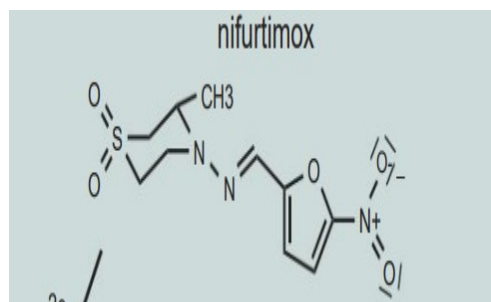


Figura 17- Estrutura química do Nifurtimox.

Fonte: Pharmazie in Unserer Zeit, 2009.

Com a apresentação de tais informações, pode-se concluir que apesar de alguns tratamentos usados atingirem boa eficiência, ainda são muito específicos para certo estágio da doença, ou subespécie a qual está infectando o indivíduo (OPAS, 2012).

Além disso, há problemas de logística no que diz respeito aos tratamentos usados, pois muitos necessitam de um ambiente adequado de armazenamento, com temperatura e umidade adequadas, o que muitas vezes não é encontrado nos locais de foco da doença (OMS,2023).

Tal logística é necessária para manter a qualidade do fármaco mesmo após a passagem deste por etapas de pesquisa e controle de qualidade. Isto visaria, portanto, eficiência no

tratamento da doença e a inexistência ou diminuição de reações adversas para o indivíduo acometido ao tratamento (OMS,2023).

Portanto, conclui-se que é necessário o estudo de novos fármacos com finalidade de tratar a doença do sono. Tais fármacos devem ser idealizados de forma que possam ser usados em ambos os estágios da doença e subespécies infectantes (OPAS, 2012).

Além disto, seria ótimo caso tais fármacos fossem distribuídos pela Organização Mundial da Saúde, visto que esta tem realizado ações de combate à doença do sono (OPAS, 2012).

Tal distribuição de medicamentos pela OMS garantiria uma igualdade no que diz respeito à população a qual receberia o tratamento, visto que a THA atinge majoritariamente indivíduos imensamente pobres que estão em vulnerabilidade social (OMS, 2023).

5.3- AS NOVAS TECNOLOGIAS PARA TRATAR A TRIPANOSSOMÍASE HUMANA AFRICANA

5.3.1- O FEXINIDAZOL:

O Fexinidazol Winthrop, ou apenas fexinidazol, é um fármaco inibidor da síntese de DNA utilizado para ambos os estágios da doença (linfático-sanguíneo e meningo-encefálico) por TBG, e pode ser utilizado em adultos e crianças a partir dos 6 anos que possuam >20kg (DEEKS, 2019).

Este novo medicamento consiste numa pílula que é administrada por via oral, que pode ser considerado inovador em relação aos outros já existentes, que são administrados via intravenosa, muscular e exigem punção lombar (DEEKS, 2019).

Tal fármaco foi desenvolvido pela organização sem fins lucrativos “DNDi” (iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas), em parceria com a indústria farmacêutica Sanofi, e sendo apoiado por instituições financeiras públicas, governamentais e privadas (DNDi, 2019).

A DNDi identificou o fexinidazol no ano de 2005 como uma droga potencialmente tóxica e ativa para os tripanossomas, sendo estes TBG, TBR, *Trypanossoma brucei brucei* e *Trypanossoma cruzi*. Após o ano de 2009, foi realizado um acordo entre a DNDi e a Sanofi, com a finalidade de estabelecer funções no que diz respeito ao desenvolvimento do medicamento (DNDi, 2019).

Neste acordo, foi estabelecido que a organização sem fins lucrativos seria a responsável pelo desenvolvimento pré-clínico, clínico e farmacêutico da droga, enquanto a farmacêutica

trataria do desenvolvimento industrial, registro e fabricação do Fexinidazol (Fig. 18) (EMA, 2018).

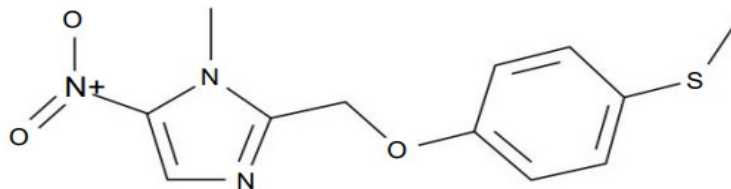


Figura 18- Estrutura química do Fexinidazol

Fonte: Deeks, 2019, p.2.

Além disso, podem ser citadas diversas instituições que colaboram financeiramente com o desenvolvimento deste fármaco, ao exemplo dos Médicos Sem Fronteiras, Agência Francesa de Desenvolvimento, Ministério Federal Alemão da Educação e Pesquisa através do Banco de Desenvolvimento KfW, Reino Unido e a Fundação Bill e Melinda Gates.

Em outubro de 2014, a Fundação Bill e Melinda Gates doou cerca de US\$ 60 milhões para a DNDi, com a finalidade de desenvolver tratamentos para doenças tropicais negligenciadas. Entre estas doenças, estariam a THA, filariose e leishmaniose visceral (DEEKS, 2019).

Recentemente, o fexinidazol passou nos testes de pesquisa clínica e está aprovado pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) desde 2018, além de ser indicado e distribuído pela OMS para o tratamento da doença do sono e estar na lista de medicamentos essenciais (EMA, 2018).

Tal aprovação favorecerá sua distribuição, que ocorre gratuitamente em regiões que necessitam do tratamento, por parte da OMS (EMA, 2018).

Foram apresentados nos testes clínicos do fármaco efeitos adversos, tais como: cefaléia, vômitos, insônia, e tremor, entretanto estes são mais leves do que o próprio NECT e outros tratamentos. A baixa quantidade de efeitos adversos e sua baixa gravidade favorece, portanto, o uso do medicamento, visto que não é algo de extrema preocupação (EMA, 2018).

5.3.2- O ACOZIBOROL:

O acoziborol (SCYX-7158) (Fig. 19) é um benzoxaborol oralmente ativo de dose única utilizado no tratamento da THA em ambos os estágios, mais especificamente na infecção por TBG. O medicamento ainda não é utilizado efetivamente, mas está em fase de testes e possui

uma ótima eficácia e segurança, o que contribuirá para a eliminação da doença do sono (ROSEN, 2023).

Tal droga está sendo desenvolvida pela DNDi, tendo como colaboradores diversas instituições, entre elas: Fundação Bill & Melinda Gates, UK AID, Agência Suíça para o Desenvolvimento e Cooperação, Médicos Sem Fronteiras, e entre outras (VKB KUMESO et al, 2022).

Apesar da boa eficiência do medicamento (95% dos pacientes em estágio avançado foram curados), o estudo deste é insuficiente devido à baixa quantidade de indivíduos participantes da pesquisa. Entretanto, um novo estudo está em elaboração, pela DNDi, que contará com 1200 participantes (ROSEN, 2023).

A aprovação e uso do medicamento trariam ótimos resultados para a eliminação da doença do sono devido à sua eficiência, facilidade de logística e dose oral única, o que é bastante promissor (ROSEN, 2023).

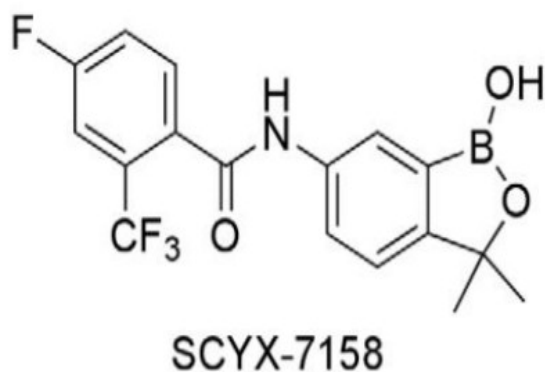


Figura 19- estrutura química do Acoziborol.

Fonte: Jacobs RT, Nare B, Wring SA, Orr MD, Chen D, et al. p.2, 2011.

6.OS IMPACTOS DA DOENÇA DO SONO NO CONTINENTE AFRICANO

6.1- A DOENÇA DO SONO É A NEGLIGENCIADA DAS NEGLIGENCIADAS. MAS QUAL O MOTIVO?

A tripanossomíase humana africana é classificada como doença tropical negligenciada pela OMS, como já foi citado nos capítulos anteriores. Além disso, visto que a THA é mais negligenciada em relação às outras, como oncocercose, doença de Chagas e dengue, esta pode ser considerada a “negligenciada das negligenciadas” (OMS, 2023).

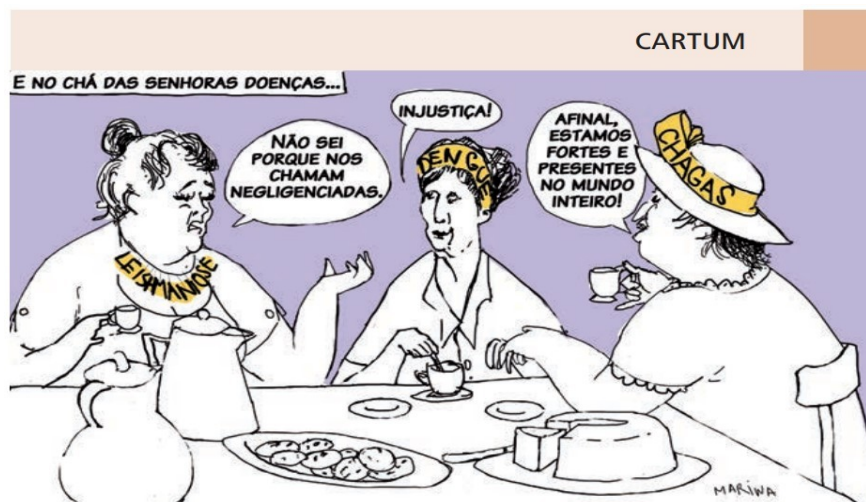


Figura 20- Cartum que aborda as doenças negligenciadas.

Fonte: RADIS 124, 2013.

Tal afirmação se baseia nas dificuldades expostas ao se pesquisar sobre a doença, assim como seus impactos no continente africano (ANDRADE; ROCHA, 2015).

Estas dificuldades estão ligadas à quantidade baixa de medicamentos para tratamento (os de maior disponibilidade são letais e tóxicos) e dificuldades de logística para diagnóstico e acompanhamento médico da doença, visto que ótimas formas de diagnóstico, como a PCR, são pouco usadas devido à baixa disponibilidade de recursos nas regiões afetadas pela doença (ANDRADE; ROCHA, 2015).

Além disso, fatores sociais e históricos podem ser incluídos para explicar tal classificação. O fato da doença do sono atingir regiões de extrema vulnerabilidade social, com predominância em indivíduos pretos, pobres e sem escolaridade pode ser considerado um fator para esta classificação (RADIS 124, 2013).

A prevalência da enfermidade neste grupo de pessoas não chama atenção em nível mundial, como ocorre com o câncer, por exemplo, que atinge mundialmente diversos grupos de indivíduos (MEBIAME, 2020).

Portanto, é um motivo para indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa não elaborarem efetivamente medicamentos e formas de diagnóstico mais específicas, visto que a partir deste ponto, não seria lucrativo para as mesmas. Esta afirmação demonstra uma visão capitalista de mundo, onde não se põe o bem humano, mas sim os fins lucrativos (RADIS 124, 2013).

Ademais, o fato da doença não atingir centros urbanos também pode ser considerado um fator determinante para chamar, ou não, a atenção de governos locais e instituições de pesquisa. Pode-se afirmar que caso o impacto da doença espelhasse em regiões urbanas e em centros, maior atenção e vigilância seria conferida à doença (MEBIAME, 2020).

Portanto, conclui-se que a doença recebe tal classificação devido à: local de incidência e grupo de indivíduos que são atingidos. Diante de tal apresentação, pode-se concluir e compreender, portanto, o motivo pelo qual a THA é considerada a “negligenciada das negligenciadas” (MEBIAME, 2020).

6.2- A RELAÇÃO ENTRE A SUPEREXPLORAÇÃO DO CONTINENTE AFRICANO EM SUA COLONIZAÇÃO E SUA ATUAL SITUAÇÃO.

É notável que a atual situação do continente africano, no que diz respeito à qualidade de vida da população, não remete apenas ao presente (MEBIAME, 2020).

Pode-se relacionar tal situação a colonização durante o período do neocolonialismo a qual o continente inteiro foi submetido em séculos anteriores. Isto pode ser exemplificado no evento conhecido historicamente “Partilha da África”; a qual países europeus, como Portugal, Alemanha, Bélgica, França e Inglaterra, dominaram o continente e repartiram em forma de exploração entre si os recursos naturais, assim como a escravização daquele povo (UNESCO, 2010).

Tal superexploração do continente gerou graves problemas sociais que estão presentes até hoje, e podem, portanto, serem explicados por isto. Como exemplo destes problemas, podemos remeter que entre os 10 países com menor IDH (índice de desenvolvimento humano) do mundo, 9 estão no continente africano (SUNO ARTIGOS, 2022).

Segue uma tabela 2 com tais países, para atribuir maior clareza e informação à pesquisa:

Tabela 2: Os 9 países do continente africanos menos desenvolvidos do mundo, seguidos pelo seu IDH.

Sudão do Sul	0,385
Chade	0,394
Níger	0,400
República Centro-Africana	0,404
Burundi	0,426
Mali	0,428
Moçambique	0,446
Burkina Faso	0,449
Guiné	0,465

Fonte: De autoria própria baseada em Suno Artigos, 2022.

Toda esta descrição acerca da exploração da África (1880-1914) no período do imperialismo foi feita para relacionar a extrema pobreza e vulnerabilidade do continente, com os impactos da doença do sono (AMARAL, 2012).

Portanto, conclui-se que a doença, juntamente aos outros fatores socioeconômicos existentes, piora e agrava de forma branda a qualidade de vida da população atingida por ambos (MEBIAME, 2020).

Esta condição pode ser observada na extrema fragilidade social existente (Fig. 21): má qualidade na educação; ausência de um eficiente sistema de saúde coletiva, que é agravado também por outras doenças, como HIV, EBOLA e Covid-19; ausência de saneamento básico e segurança e baixa renda (AMARAL, 2012).



Figura 21: Indivíduo doente portador da doença do sono, na ilha do príncipe, em 1901.

Fonte: AMARAL, p. 1285, 2012.

6.3- OS IMPACTOS DA DOENÇA DO SONO NO CONTINENTE AFRICANO.

Durante todo o trabalho, pôde-se observar todos os impecílios e males trazidos pela THA ao continente africano. Além disso, foi abordada de forma breve a atual situação das regiões socioeconômicamente vulneráveis que são afetadas pelo parasito na África.

Pode-se realizar uma relação, portanto, entre os impactos que a doença causa, e a pobreza das regiões afetadas pela mesma. Esta relação é vista em muitos episódios, e um deles é a incidência da doença do sono em animais que fazem parte da pecuária, importante atividade econômica de algumas regiões rurais do continente africano (OMS, 2023).

Os animais afetados pela doença, mais especificamente o gado, acabam se tornando improdutivos devido a sua condição clínica, o que afeta sua atividade no ambiente rural. Tal animal não produzirá estando doente, e necessitará de cuidados veterinários, o que muitas vezes poderá gerar custo ao produtor (UNESCO, 2010).

Além disso, devido a complexidade de logística e tratamento da doença nos animais, estes muitas vezes podem ir à morte, o que implicará uma perda financeira para o dono deste gado (UNESCO, 2010).

Portanto, é observável que a doença do sono em animais é um dos indicadores intensificadores de pobreza (Fig. 22) visto que implicará na perda da atividade econômica do indivíduo (OMS, 2023).



Figura 22: Vilarejo na República democrática do Congo

FONTE: ALETEIA, 2017.

É de conhecimento prévio que a THA juntamente às outras doenças existentes na África, como HIV, Ebola, Covid-19, Malária e Oncocercose; impactam fortemente na saúde pública de vilarejos e cidades afetadas (OPAS, 2012).

A ausência de um sistema de saúde público de qualidade, como o SUS no Brasil, dificulta extremamente a triagem de casos e posteriormente seu diagnóstico e tratamento (MEBIAME, 2020).

Por conseguinte, para realizar uma conclusão deste capítulo, é necessário afirmar que a doença do sono necessita ser erradicada (visto que seu controle foi realizado), para que assim haja certa melhora na qualidade de vida da população afetada. Com a erradicação da doença, os indivíduos que vivem em regiões endêmicas poderiam viver com menor preocupação no que diz respeito a contrair a doença (MEBIAME, 2020).

Tal erradicação da THA poderia diminuir a sobrecarga do sistema de saúde, os impactos na economia de cidades e vilarejos do continente africano, melhora na educação (visto que a doença atinge também crianças e adolescentes estudantes), e seria uma justa forma de melhorar a qualidade de vida da população (OPAS, 2012).

Entretanto, é importante ter em mente que a THA não é o único problema existente no continente africano, mas a resolução deste seria importante para a redução de danos na vida dos indivíduos afetados (OMS, 2023).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados coletados possibilitaram concluir que a doença do sono é considerada a doença tropical mais negligenciada dos tempos atuais.

Portanto, recomenda-se que tanto as autoridades locais da África, quanto as organizações mundiais, devem tratar a doença com importância e seriedade. Devem continuar sendo elaborados planos de vigilância epidemiológica para a triagem de casos e seu respectivo tratamento. Tratamentos devem continuar sendo pesquisados e testados para que haja uma maior humanização do paciente durante o tratamento da doença do sono. Além disso, diagnósticos mais eficientes e amplos devem ser elaborados para facilitar e contribuir para o controle e tratamento da doença do sono.

O vetor da doença, a mosca tsé-tsé, também deve ser combatido através de uso de inseticidas e armadilhas eficientes. Este controle do vetor contribuiria fortemente para a erradicação da doença.

Por conseguinte, a erradicação da tripanossomíase humana africana no respectivo continente necessita ocorrer, e está próxima. Tal erradicação contribuiria fortemente para a melhora da qualidade de vida da população atingida pela doença.

A contribuição deste trabalho é de suma importância para o assunto e para a ciência, tendo em mente que há poucos artigos de revisão e monografias que abordem o assunto. Este trabalho, portanto, servirá como um impulso para que mais produções sejam realizadas, atraindo assim, maiores olhares e atenção para o assunto.

8. REFERÊNCIAS

ABBEELE J, et al. **Trypanosoma Brucei Modifies the Tsetse Salivary Composition, Altering the Fly Feeding Behavior That Favors Parasite Transmission**. PLOS Pathogens, vol. 6, n° 6. 2010.

Agência Europeia de Medicamentos. **Medicamentos para uso fora da União Européia**. 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em 2 jun. 2023.

AMARAL, I. **Bactéria ou parasita? A controvérsia sobre a etiologia da doença do sono e a participação portuguesa, 1898-1904**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.19, n.4, p.1275-1300. 2012.

AMPE, R. **Mais de 50 casos suspeitos de doença do sono nos últimos 15 dias**. Rede Angola. 2017. Disponível em: <http://www.redeangola.info/mais-de-50-casos-suspeitos-de-doenca-do-sono-nos-ultimos-15-dias/>. Acesso em: 15 mai. 2023.

ANDRADE, B; ROCHA, D. **“Doenças negligenciadas e bioética: diálogo de um velho problema com uma nova área do conhecimento”**. Revista Bioética. Vol. 23, p. 105-13. 2015

ATTARDO, G. Imagem do problema de doenças tropicais negligenciadas da PLoS. PLOS Doenças Tropicais Negligenciadas, vol. 2, n° 3. 2008.

BÜSCHER, P. et al. Human African Trypanosomiasis. **The Lancet**, vol. 390, n° 10110. 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Ciclo celular do *Trypanosoma brucei***. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-protozo%C3%A1rios-extraintestinais/doen%C3%A7a-do-sono-african0a0>. Acesso em 7 mai. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Sinal de Winterbottom**. 1996. Disponível em: https://www.microbiologybook.org/lecture/wint_sign.jpg. Acesso em 5 mai. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Tripanossomíase africana**. 2022. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/images/sleepingsickness/home_page_image_sleeping_sickness3.jpg?_=30068. Acesso em 5 mai. 2023.

COMITÉ REGIONAL AFRICANO, 55. (2005). **Controle da tripanossomíase humana africana: Estratégia para a Região Africana**. Organização Mundial de Saúde. Escritório Regional para a África. Disponível em: <https://apps.OMS.int/iris/handle/10665/112044>. Acesso em 14 mar, 2023.

COURA, José. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

DEEKS, E.D. **Fexinidazole: First Global Approval**. *Drugs* 79, p.215–220, 2019.

DNDi (Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas). **Relatório anual global: Fazendo história na medicina com tratamentos revolucionários**. 2019

FERNANDES, A. *Trypanosoma brucei*. Know.net. 2016. Disponível em: <https://know.net/ciencterravida/biologia/trypanosoma-brucei/>. Acesso em 8 mai. 2023.

GÓMEZ, J. PINAZO, MJ. CASTRO, P. FERNÁNDEZ, S. MAS J, CHAGUACEDA et al. **Human African Trypanosomiasis in a Spanish traveler returning from Tanzania**. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017

HEDLEY, L. et al. Doença do sono africana. **Br J Hosp Med (Londres)**, v.77, n. 10, pág. C157-C160, 2016.

HowMuchNet. **Percentage of population living on less than \$1.90 a day**. 2018. Disponível em: <https://howmuch.net/articles/people-living-in-extreme-poverty-2018>. Acesso em 12 mai. 2023.

JACOBS RT, NARE B, WRING SA, ORR MD, CHEN D, et al. **SCYX-7158, um benzoxaborol oralmente ativo para o tratamento da tripanossomíase humana africana em estágio 2**. *PLoS Negl Trop Dis* 5(6), 2011.

MAXFIELD L, BERMUDEZ R. **Tripanossomíase**. Atualizado em 11 de agosto de 2021. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls, 2022.

MEBIAME, G. **Cenário das Doenças Tropicais Negligenciadas na África**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 2020

MOREIRA, B. **Caracterização celular e molecular das proteínas gigantes do citoesqueleto de *Trypanosoma brucei***. 2016. Tese (Doutorado)- Curso de Biologia Celular e Molecular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2016.

NASCIMENTO, J. **CARACTERIZAÇÃO DE DOIS HOMÓLOGOS DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO CAP, EIF4E5 E 6, DE *Trypanosoma brucei* e *Leishmania major***. 2018. Universidade Federal de Pernambuco.

OOI, C. P.; BASTIN, P. **More than meets the eye: understanding *Trypanosoma brucei* morphology in the tsetse**. *Front Cell Infect Microbiol*, 3, p. 71, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (**Tripanossomíase Humana Africana. Doença Do Sono**) 2023. Disponível em: [https://www.OMS.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.OMS.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)). (Acesso em 17 mai. 2023)

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dia mundial das doenças tropicais negligenciadas de 2022**. Disponível em: <https://www.paho.org/en/campaigns/world-neglected-tropical-diseases-day-2022>. Acesso em 04 dez. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**. p. 82-90, 2012.

RADIS. Negligência: **Congresso de Medicina Tropical evidencia doenças relacionadas à pobreza**. Disponível em: www.ensp.fiocruz.br/radis. N° 124. 2013.

REY, Luis. **Rey parasitologia**. 4. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008.

REIS, T. **Conheça os 10 Países Menos Desenvolvidos do Mundo. Suno Artigos**. Disponível em: <https://www.suno.com.br/artigos/paises-menos-desenvolvidos/#:~:text=1.,%2C%20Qu%2C%20Sud%2C%20e%20Uganda>. Acesso em 20 jun. 2023. 2022.

ROSEN, Megan. **A doença do sono está se aproximando da eliminação. Uma droga experimental pode ajudar**. Science News. 2023. Disponível em: <https://www.sciencenews.org/article/sleeping-sickness-elimination-experimental-drug-africa>

SAMPEDRO, Javier. **O genoma da mosca tsé-tsé revela seus pontos fracos**. *El País Brasil*. 2014. Disponível em: https://brasil.elpais.com/brasil/2014/04/24/sociedad/1398360794_475995.html. Acesso em 10 mai. 2023.

SANAR MEDICINA. **ELISA: o que é, como é feito, quando pedir e mais**. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/elisa>. Acesso em 04 dez 2023.

SCHLITZER, Martin. **“Wirkstoffe Zur Behandlung Der Afrikanischen Schlafkrankheit. Im Letzten Jahrhundert Entwickelt”**. *Pharmazie in Unserer Zeit*. vol. 38, n° 6, p. 552–58, 2009.

TOBE, S. Reproductive physiology of Glossina. *Annu Rev Entomol*, v.23, p. 283-307, 1978.7

UILENBERG, G. **Um guia de campo para diagnóstico, tratamento e prevenção da tripanossomose animal africana**. Organização das nações unidas para alimentação e agricultura. 1998.

UNESCO. **HISTÓRIA GERAL DA ÁFRICA, VII: África sob dominação colonial, 1880-1935**/ Editado por Albert Adu Boahen. – Brasília: UNESCO, 2010.

VALVERDE, Ricardo. **Doenças Negligenciadas**. 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/print/4740>. Acesso 25 abril 2023.

VIEIRA, G; MACIEL, C. **Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica.** Journal of Health & Biological Sciences, vol. 1, nº 4, p. 166, 2013.

VKB KUMESO ET AL. **Eficácia e segurança do acoziborol em pacientes com tripanossomíase humana africana causada por *Trypanosoma brucei gambiense* : um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, fase 2/3 .** *The Lancet Doenças Infecciosas.* 2022.

OMS. et al. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second OMS report on neglected diseases,** p. 60-66, 2013.

OMS. **Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness),** 2022. Disponível em: [https://www.OMS.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.OMS.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)). Acesso 18 ago. 2022.

OMS. **Relatório da quarta reunião de partes interessadas da OMS sobre eliminação da tripanossomíase humana africana gambiense e rhodesiense.** 2021

OMS. **Human African trypanosomiasis: Number of new reported cases of human African trypanosomiasis.** 2022. Disponível em: https://apps.OMS.int/neglected_diseases/ntddata/hat/hat.html. Acesso 16 mai. 2023.