SITUAÇÃO MUNDIAL DA MALÁRIA

LUIZA R. S. DIAS

Endereço para correspondência:

Laboratório de Química Medicinal (LQMed), Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFF - Rua Mário Viana, 523 Santa Rosa, Niterói, RJ, 24241-000 - E.mail: ldias@vm.uff.br

RESUMO

Malária é a número um em doenças infecciosas, hoje, no mundo. Mais de um milhão de pessoas morrem, a cada ano, em todo o mundo, por infecção de malária. Esta trágica realidade é devido ao grande espectro de resistência do *Plasmodium falciparum*, que tem esgotado as opções de aperfeiçoamento de segurança e eficácia da quimioterapia disponível ao uso.

UNITERMOS: MALÁRIA, ANTIMALÁRICOS, RESISTÊNCIA ÀS DROGAS

A malária é uma doença infecciosa, febril, não contagiosa, aguda e, algumas vezes, crônica, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida, através da picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. É encontrada, comumente, nos trópicos, onde as condições ambientais são favoráveis ao mosquito, mas é também disseminada, em outras regiões do mundo, incluindo parte do Oriente Médio e Ásia.^{1,2,3} É uma doença de grande importância, uma vez que infecta anualmente um contingente expressivo da população mundial, com elevado índice de mortalidade.

Durante a primeira metade do século XX, ocorreram 2 milhões de mortes por malária, anualmente. Nas décadas subsequentes, houve redução da mortalidade, porém ainda ocorrem aproximadamente 300 milhões de casos clínicos, com cerca de 1 milhão de óbitos, por ano. O número de pessoas que viviam em áreas de risco para a doença, há quatro décadas, representava 10% da população mundial. Atualmente, estima-se que esse percentual foi elevado a mais de 40%.²

A luta contra a malária e outras doenças tropicais baseia-se nos dois tipos de esquema de combate: erradicação e controle.^{3,4,5} Erradicação significa "o fim da transmissão e dos casos infectantes", existindo duas teorias para este esquema: erradicação do vetor e erradicação da doença.⁶ Já o esquema de controle visa a reduzir a incidência e aliviar os sintomas clínicos da doença, alcançados pelo bloqueio de uma ou mais fases do ciclo vital do parasita.

Apesar dos esforços para a erradicação, a malária permanece como grande problema para o sistema de saúde nas áreas tropicais do planeta. Observa-se que esta doença tem prosperado em situações de crise ambiental e social, em sociedades onde o sistema de saúde é fraco. Antigas áreas endêmicas, onde a malária tinha sido praticamente eliminada, tem sofrido um processo de retorno da doença e de transmissão à população.^{3,6}

O ressurgimento da malária é inicialmente visto como decorrência de falhas técnicas e operacionais na execução

das campanhas aliadas à redução de recursos financeiros e arrefecimento da decisão política de erradicar a malária.^{6,7} O fracasso das campanhas realizadas demonstra que a erradicação não é tão simples, barata e eficiente. Entre as razões apontadas pelos sanitaristas para o insucesso, destacam-se a resistência dos vetores aos inseticidas, a resistência dos plasmódios aos antimaláricos, as condições de habitação impróprias à dedetização e os movimentos migratórios.⁷

As indústrias farmacêuticas, assim como outras organizações de pesquisa governamentais, ou não, poderiam ser mais efetivas na luta para o combate da malária. Vejamos: a Organização Mundial de Saúde (OMS), que já destinou 40% de seu financiamento anual para pesquisa da malária em 1960, reservou apenas 4% para 1996.

No que se refere à indústria farmacêutica, estima-se que apenas três delas fazem pesquisa nesta área.⁸ Depois da década de 30, o auge dos antimaláricos, a média de novos medicamentos antimaláricos é de um por década, em comparação à atual proporção de cinco medicamentos para o câncer e dois para doenças cardiovasculares, ao ano. Segundo as indústrias farmacêuticas, o desenvolvimento de novos antimaláricos geram pouco retorno financeiro, visando a algum ganho nesta área apenas em relação à imagem da empresa, mediante os países da América do Sul, África e Ásia. Assim, seus investimentos tendem a ser alocados para as doenças de Primeiro Mundo, onde conseguem melhor retorno financeiro.⁹

Devido ao alto custo de investimento e baixa rentabilidade no desenvolvimento de novos agentes antimaláricos, para algumas indústrias farmacêuticas, torna-se essencial a parceria com instituições acadêmicas, institutos de pesquisa e corporações internacionais em geral, pois o investimento nesta área é uma urgência necessária.

Pensando na urgente necessidade de resultados positivos contra malária, na Conferência Mundial de Saúde, realizada em 1999, a OMS pediu um novo esforço para retroceder os números de incidência e mortalidade da malária em campanha internacional de controle da doença denominada "Roll Back Malaria". A campanha conta com ampla parceria dos setores de saúde para combater a doença a nível local, regional e global, como: organizações internacionais (incluindo a Unicef, Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas, Banco Mundial e OMS), governo de países endêmicos e não-endêmicos, instituições acadêmicas, organizações não-governamentais e com setor privado.²

A atual necessidade de obter ferramentas para combater tanto a morbidade quanto a mortalidade por malária contradiz com a disponibilidade de drogas antimaláricas efetivas e baratas.^{1,3,4} Os agentes quimioterápicos usados na terapia da malária foram desenvolvidos, a partir da Segunda Guerra

Mundial^{1,4} e, hoje, compõem uma variedade de compostos, predominantemente heterocíclicos, obtidos de produtos naturais ou de origem sintética.

O grande vilão no controle da malária é a perda de efetividade destas drogas, devido à resistência adquirida. Por exemplo, a cloroquina,¹⁰ o medicamento antimalárico mais barato já descoberto, e certamente o mais utilizado, não é mais eficaz contra a malária causada pelo *P. falciparum* (causador da forma mais grave de malária)¹¹ em grande parte dos países tropicais.^{3,12} O *P. falciparum* também já desenvolveu resistência a outros antimaláricos introduzidos mais recentemente, tais como mefloquina¹³ e halofantrina.¹⁴ Existindo relatos de outras espécies de *Plasmodium* causadores de malária que estão também desenvolvendo resistência para cloroquina.¹⁵

A resistência às drogas antimaláricas é usualmente um resultado de trocas no acúmulo ou efluxo da droga (como ocorre com: cloroquina, amodiaquina, quinina, mefloquina, halofantrina resistentes), ou na redução da afinidade da droga no alvo, levando a pontos de mutação nos respectivos genes (pirimetamina, cicloguanil, sulfonamida resistentes).¹⁶

A resistência talvez seja inevitável, mas a proporção com que é desenvolvida pode ser alterada, consideravelmente. É importante tratar uma infecção adequadamente e minimizar a pressão seletiva. Experimentalmente, a resistência à droga pode ser induzida por repetidas exposições à infecção "in vivo" ou "in vitro" com um tratamento antimalárico insuficiente para erradicá-la. A resistência às drogas se alastrará, somente se os parasitas resistentes são transmitidos a outros hospedeiros. Isto requer: transmissão das formas sexuadas (gametócitos), derivados de mutantes para o vetor; a não perda do gene de resistência; sobrevivência do vetor capaz de transmissão para novo hospedeiro receptivo.^{16,17}

Podemos nos perguntar se a resistência está associada ao aumento ou com a diminuição da transmissão. O custo da resistência é um dos fatores cruciais que determinam a distribuição da resistência na população. O mais aparente efeito do custo da resistência é que esta pode se expandir na população somente se a proporção de infecções tratadas exceder um valor limiar determinado pelo custo da resistência, e a resistência desaparecerá, se o volume da droga for reduzido à nível abaixo deste limiar.¹⁷

O conhecimento da morfologia e fisiologia dos parasitas é importante.⁵ Pois alterações do seu metabolismo, de forma a eliminar etapas previamente susceptíveis ao quimioterápico, é um mecanismo plausível para explicar a resistência aos antimaláricos. A utilização de medicamentos que produzam efeito letal sobre os plasmódios, diminui a possibilidade de sobreviventes e a transferência epissomal de resistência ao medicamento.

O controle da malária no século XXI deverá ser alcançado, através do fortalecimento dos sistemas de saúde, em trabalhos conjunto com comunidades locais para identificar problemas específicos de cada área. Há disponível uma vasta guarnição de ferramentas, tanto para prevenção, quanto para tratamento efetivo,^{1,3,6} no qual uma grande incursão pode ser feita no controle da morbidade e mortalidade, quando em tratamento adequado.

A capacidade de desenvolver resistência torna a malária

um adversário formidável, mas apesar do crescimento da resistência é estimado uma redução de 20% na morte infantil nos países da África,³ onde ocorrem os maiores índices de mortalidade por malária. No Brasil, alcançou-se uma redução de 79% nos índices de mortalidade na última década e há uma expectativa do Ministério da Saúde de reduzir a magnitude da doença em 50%, até o ano 2002.¹⁸

O êxito destas estimativas dependerá da união dos sistemas de saúde, os quais devem levar conhecimento atualizado e técnicas disponíveis a toda população, pois a disseminação do conhecimento disponível é um pré-requisito para o progresso futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DIAS, L.R.S.; FREITAS, A.C.C. - Malária: uma revisão. *Bio-Ciência Rev. Científica do CCM UFF*, Niterói-RJ, v.9, n. 1, p.39-44, 1997.
2. The World Health Report 1999 - Roll back malaria. <http://www.who.int/whr/1999/en/report.html>
3. Division of control of Tropical Diseases, World Health Organization, Geneva, *W.H.O. Statist. Quart.*, 43, p. 68, 1990.
4. da SILVEIRA, M.A.B. - A luta contra a malária. *Rev. Bras. de Farm.*, v. LXII, n.2, p. 50, 1982.
5. RIZZINI, C.T.; MORS, W.B. - *Botânica Econômica Brasileira*, Ed. Pedagógica Universitária, São Paulo, 1976.
6. BRADLEY, D.J. - *Malaria waiting for the vaccine*. London School of Hyg. Trop. Med., 199.
7. BARATA, R.B. - *Malária e seu controle*, Ed. Hucitec, São Paulo, 1998.
8. HORTON, J. - Malaria: dispatches from the front (Symposium). *The Pharmaceutical Journal*, v.257, p.419, 1996.
9. ROCHE, G.; HELENPORT, J.P. - The view of the pharmaceutical industry. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, v.88 (suppl. 1), p. 57, 1994.
10. GINSBURG, H. - Enhancement of the antimalarial effect of chloroquine on drug-resistant parasite strains. A crucial examination of the reversal of multidrug resistance. *Experimental Parasitology*, v.73, p.227-232, 199.
11. PHILLIPS, R.E.; SOLOMON, T. - Cerebral-malaria in children, *Lancet*, v.336, p. 1355, 1990.
12. PANESKO, D.M.; KEYSTONE, J.S. - Treatment of Malaria, *Drugs*, v.39, p. 160, 1990.
13. SUEBSAENG, L.; WERSDORFER, W.H.; ROONEY, W. - Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand, *Bull. W.H.O.*, 64, p.759, 1986.
14. RINGWALD, P.; LE BRAS, Q.; VOYER, C. et al - Reduced *in vitro* susceptibility to halofantrine of *Plasmodium falciparum* in West Africa, *Lancet*, v.335, p. 421, 1990.
15. RIECKMANN, K.H.; DAVIS, D.R.; HUTTON, D.C. - *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine, *Lancet II*, p. 1183, 1989.
16. WHITE, N. - Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, v.354, p.739-749, 1999.
17. KOELLA, J.C. - Cost and benefits of resistance against antimalarial drugs. *Parasitology Today*, v.14, n.9, p.360-364, 1998.
18. Guia de Doenças - Malária - Situação atual da doença, consultado em 20/07/2001 - <http://www.funasa.gov.br>