



Textos para Discussão

NEGLIGENCIADAS ENTRE AS NEGLIGENCIADAS

Perspectiva de Prevenção, Controle e Diagnóstico de
Doenças Causadas por Fungos



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

GOVERNO FEDERAL

Presidente da República
Jair Bolsonaro

Ministro da Saúde
Luiz Henrique Mandetta

Secretaria-Executiva
João Gabbardo dos Reis

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz
Nísia Trindade Lima

SAÚDE AMANHÃ

Coordenação geral
Paulo Gadelha

Coordenação Executiva
José Carvalho de Noronha

Coordenação Editorial
Telma Ruth Pereira

Apoio técnico
Natalia Santos de Souza Guadelupe

Normalização bibliográfica
Monique Santos

Projeto gráfico, capa e diagramação
Robson Lima — Obra Completa Comunicação

TEXTOS PARA DISCUSSÃO

Publicação cujo objetivo é divulgar resultados de estudos desenvolvidos no âmbito do Projeto Saúde Amanhã, disseminando informações sobre a prospecção estratégica em saúde, em um horizonte móvel de 20 anos.

Busca, ainda, estabelecer um espaço para discussões e debates entre os profissionais especializados e instituições do setor.

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e de inteira responsabilidade das autoras, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista da Fiocruz/MS.

O projeto Saúde Amanhã é conduzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no contexto da “Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030”/Fiocruz.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte. Reproduções para fins comerciais são proibidas.

URL: <http://saudeamanha.fiocruz.br/>

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R696n Rodrigues, Marcio L.

Negligenciadas entre as negligenciadas: perspectiva de prevenção, controle e diagnóstico de doenças causadas por fungos / Marcio L. Rodrigues. – Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

22 p. – (Textos para Discussão; n. 36)

Bibliografia: p. 20-21.

I. Doenças negligenciadas. 2. Prevenção. 3. Fungos. 4. Agenda 2030. I. Rodrigues, Marcio L. II. Fundação Oswaldo Cruz. III. Título. IV. Série.

CDU: 616-036.21:582.28

Textos para Discussão
Nº 36

NEGLIGENCIADAS ENTRE AS NEGLIGENCIADAS

Perspectiva de Prevenção, Controle e Diagnóstico de
Doenças Causadas por Fungos

Discussão da agenda 2030, dentro do objetivo:

“Até 2030, acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis”.

Marcio L. Rodrigues
Instituto Carlos Chagas
Fiocruz-PR

Documento apresentado durante o Seminário “Doenças Negligenciadas e a Agenda 2030”,
realizado em 31 de julho de 2019, na Fiocruz.

Rio de Janeiro, agosto 2019

AUTOR

Marcio L. Rodrigues

Farmacêutico (1995) e Doutor em Ciências (2000) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Coordenador do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Biociências e Biotecnologia do Instituto Carlos Chagas (ICC/ Fiocruz Paraná).

SUMÁRIO

Apresentação	7
Introdução: doenças fúngicas e doenças tropicais negligenciadas	11
AIDS e Doenças Oportunistas: desafio vencido ou ameaça atual?	12
Doenças Fúngicas: uma ameaça real em saúde pública	14
Mudanças de Cenário: ações em busca do decréscimo no número de mortes ligadas a doenças fúngicas	15
Financiamento para Pesquisa e Inovação em Doenças Fúngicas	16
Dificuldades no Tratamento de Infecções Fúngicas: as limitações mercadológicas	18
Considerações Finais e Perspectivas	18
Referências Bibliográficas	20

APRESENTAÇÃO

CARLOS MOREL, Coordenador do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde/Fiocruz.

JOSÉ CARVALHO DE NORONHA, Coordenador Executivo da Iniciativa Brasil Saúde Amanhã/Fiocruz

A Agenda 2030 tem como seus objetivos ser uma ferramenta para orientar esforços direcionados ao alcance do desenvolvimento sustentável. Busca-se o equilíbrio entre a prosperidade humana e a proteção do planeta, com os seguintes princípios básicos: acabar com a pobreza e a fome; lutar contra as desigualdades; e, combater mudanças climáticas. Dentre os 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, há um diretamente relacionado à saúde: ODS 3 – Saúde e Bem-Estar – assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades.

O estabelecimento pelas Nações Unidas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) para 2030 como compromissos globais constituem um marco legítimo de referência. A Fundação Oswaldo Cruz estabeleceu uma estratégia em relação a esses ODS, denominada Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030. Como instituição estratégica de Estado para a Saúde, a Fiocruz assume o compromisso de protagonizar a superação dos desafios que hoje se impõem ao sistema de saúde do país, buscando soluções efetivas para os problemas atuais e antecipando questões futuras.

O Seminário “Doenças Negligenciadas e a Agenda 2030” relaciona-se com o Objetivo do Desenvolvimento Sustentável nº 3 (“Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades”) e em particular com a meta 3.3 (“Até 2030, acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis”). Como a meta 3.3 se refere a um conjunto heterogêneo de entidades - epidemias, doenças tropicais negligenciadas, doenças transmitidas pela água, outras doenças transmissíveis, propõe-se neste documento abordar os diferentes enfoques conceituais.

Doenças Tropicais Negligenciadas: qual definição adotar?

Em artigo de 2011 no Valor Econômico¹ Morel analisou a evolução do conceito de “doenças negligenciadas” identificando quatro estágios ou pontos de vista:

- Doenças negligenciadas pelas agências financiadoras de C&T, como defendido por Kenneth Warren durante seu período como Diretor do Programa *The Great Neglected Diseases of Mankind* da Fundação Rockefeller (Warren, 1986; Keating, 2017);
- Doenças negligenciadas pelas grandes companhias farmacêuticas (Trouiller et al, 2002);

¹ “Promotoras da pobreza”, Valor Econômico 22 de agosto de 2011.

- Doenças resultantes do subdesenvolvimento (para uma revisão desta visão consultar Camargo, 2008 (Camargo, 2008);
- Doenças promotoras da pobreza; a revista *PLOS Neglected Tropical Diseases* tem sido uma propagadora desta visão, como inscrito em seus objetivos².

A visão que essas enfermidades são, ao mesmo tempo, consequência e causa do subdesenvolvimento econômico e social está presente em diversos relatórios e estudos internacionais como os organizados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001) e pelos Médicos Sem Fronteiras (Médecins Sans Frontières, 2001).

E quais são estas doenças? A lista não é unânime e reflete, necessariamente, o perfil da organização, instituição ou governo responsável pela elaboração da mesma, como demonstram as listas da OMS e da *PLOS Neglected Tropical Diseases*. Além dessas listas globais ou internacionais, é comum cada governo estabelecer suas próprias prioridades, que podem variar ao longo do tempo.

Em 2005 o Ministério da Saúde do Brasil lançou um programa de pesquisa e desenvolvimento em doenças negligenciadas que incluía seis doenças: dengue, doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase, malária e tuberculose. Em 2008, na segunda edição do Edital, foi adicionada esquistossomose na lista das doenças negligenciadas que eram prioritárias para a instituição (Morel et al, 2009). Já no “Relatório Saúde Brasil 2017. Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável”, o Ministério da Saúde lista as seguintes doenças como negligenciadas: doença de Chagas, esquistossomose mansoni, hanseníase, filariose linfática, leishmaniose tegumentar, leishmaniose visceral, oncocercose, raiva humana, tracoma (Brasil, 2018).

No quadro abaixo constam as doenças tropicais negligenciadas segundo visão da OMS³:

Buruli ulcer	Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses
Chagas disease	Onchocerciasis (river blindness)
Dengue and Chikungunya	Rabies
Dracunculiasis (guinea-worm disease)	Scabies and other ectoparasites
Echinococcosis	Schistosomiasis
Foodborne trematodiasis	Soil-transmitted helminthiasis
Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)	Snakebite envenoming
Leishmaniasis	Taeniasis/Cysticercosis
Leprosy (Hansen's disease)	Trachoma
Lymphatic filariasis	Yaws (Endemic treponematoses)

Para a revista PLOS as doenças tropicais negligenciadas são definidas como um grupo de doenças infecciosas crônicas promotoras da pobreza, que ocorrem principalmente em áreas rurais e áreas urbanas pobres de países de baixa e média renda. Elas promovem a pobreza por causa de seu impacto na saúde e desenvolvimento infantil, gravidez e produtividade do tra-

² A Public Library of Science (PLOS), fundada como uma alternativa às crescentes restrições das publicações científicas tradicionais, é uma organização sem fins lucrativos comprometida em tornar a literatura médica científica mundial um recurso público acessível a todos (<https://journals.plos.org/plosntds/s/journal-information>).

³ https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/

balhador, bem como por suas características estigmatizantes. As principais doenças tropicais negligenciadas dentro do âmbito de atuação da PLOS constam no quadro abaixo:

Protozoan infections	Amebiasis, Balantidiasis, Chagas Disease, Giardiasis, Human African Trypanosomiasis, Leishmaniasis
Helminth Infections	Taeniasis-Cysticercosis, Dracunculiasis, Echinococcosis, Food-borne Trematodiasis, Loiasis, Lymphatic Filariasis, Onchocerciasis, Schistosomiasis, Soil-transmitted Helminthiasis (Ascariasis, Hookworm Diseases, Trichuriasis, Strongyloidiasis), Toxocariasis and other Larva Migrans
Viral Infections	Dengue, Japanese encephalitis, Jungle yellow fever, Other arboviral infections, Rabies, Rift Valley fever, Viral hemorrhagic fevers
Bacterial infections	Bartonella, Bovine Tuberculosis in Humans, Buruli Ulcer, Cholera, Enteric pathogens (Shigella, Salmonella, E. coli), Leprosy, Leptospirosis, Relapsing Fever, Trachoma, Treponematoses (Bejel, Pinta, Syphilis, Yaws)
Fungal infections	Mycetoma, Paracoccidiomycosis
Ectoparasitic Infections	Scabies, Myiasis

HIV/AIDS, malária e tuberculose não são geralmente consideradas pela PLOS como doenças negligenciadas.

Uma recente mudança de paradigma se refere à questão: deve-se tratar de doenças negligenciadas ou de doenças de populações negligenciadas? Essa questão permeou as discussões e conclusões de quatro interessantes oficinas de trabalho promovidas em 2004-2005 pelo Ministério da Saúde de Uganda, em colaboração com a OMS, quando se buscou a integração de serviços de saúde de base populacional em vez de implementação de programas verticais focados em doenças específicas (WHO, 2005).

A falta de consenso entre pesquisadores, gestores, fomentadores, entre outros atores, tem imputado a várias organizações a responsabilidade pela omissão de determinadas doenças em listas de prioridades. Por exemplo, a própria OMS e a revista padrão no assunto, a *PLOS Neglected Tropical Diseases*, foram acusadas de negligência com a meningite criptocócica, doença tão negligenciada que nem consta nas listas dessas organizações (Molloy et al, 2017); em janeiro deste ano o pesquisador japonês Yuki Furuse demonstra como algumas doenças negligenciadas são negligenciadas pelos próprios pesquisadores (ex: ascaridíase e ancilostomíase) enquanto outras são objeto de tantos estudos que chega a ser paradoxal receberem este rótulo (ex: doença de Chagas, leishmanioses e hanseníase) (Furuse, 2019).

Embora a abordagem conceitual da iniciativa Brasil Saúde Amanhã consistente com a Agenda 2030 implique na adoção de doenças negligenciadas como aquelas que afetam populações “negligenciadas”, que foram “deixadas para trás”, o Seminário buscou se concentrar nas doenças transmissíveis que afetam predominantemente essas populações no Brasil, focando na epidemiologia, nas razões porque essas doenças persistem e nas intervenções que precisam ser desenvolvidas, melhoradas ou tornadas mais acessíveis aos pacientes.

Nesta série de Textos para Discussão, serão apresentados os quatro trabalhos elaborados por pesquisadores da Fiocruz para o Seminário:

1. “Uma estratégia integrada para eliminação das doenças tropicais negligenciadas”, por Fabio Zicker, Priscila Costa Albuquerque e Bruna de Paula Fonseca e Fonseca;
2. “Negligenciadas entre as mais negligenciadas: as doenças causadas por fungos”, por Marcio L. Rodrigues;

3. “Olhar contemporâneo ao problema secular das arboviroses no Brasil, por Thiago Moreno L. Souza”;
4. “Carga das Doenças Negligenciadas: Avanços e Dilemas”, por Laura Cristina Simões Viana, Letícia Barreiro Gomes e Joyce Mendes de Andrade Schramm.

Referências Bibliográficas

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios. In BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2017**. Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf>.
- CAMARGO, ERNEY P. Doenças tropicais. **Estud. av.**, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 95-110, Dec. 2008 .
- FURUSE, Y. Analysis of research intensity on infectious disease by disease burden reveals which infectious diseases are neglected by researchers. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 116(2):478{483, January 2019.
- KEATING, CONRAD. **Kenneth Warren and the Great Neglected Diseases of Mankind Programme: The Transformation of Geographical Medicine in the US and Beyond**. Berlin: Springer Biographies, 1st edition, 2017.
- MÉDECINS SANS FRONTIÈRES. Access to Essential Medicines Campaign and the Drugs for Neglected Diseases Working Group. **Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases**. Brussels: Medecins Sans Frontieres, 2001.
- MOLLOY, S. F., et al. Cryptococcal meningitis: A neglected NTD? **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 11(6):e0005575, June 2017.
- MOREL, CARLOS M. et al. Co-authorship network analysis: A powerful tool for strategic planning of research, development and capacity building programs on neglected diseases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 3(8):e501, 2009.
- TROUILLER, P. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, 359 (9324): 2188 - 2194, June 2002.
- WARREN, KENNETH S. The great neglected diseases of mankind, or All the world's an orphanage. In SCHEINBERG & WALSH (Ed.). **Orphan diseases and orphan drugs**. Manchester: Manchester University Press e The Fulbright Commission, 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Commission on Macroeconomics and Health. **Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development**. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **From neglected diseases to neglected populations: to reach the un-reached: report of the regional sensitization workshops on implementation of integrated disease prevention and control interventions.** / Compiled by M. Nanyunja, WHO Uganda ,D. Mbulamberi, MoH Uganda and N.Zagaria, WHO Geneva. Geneva: World Health Organization, 2005. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69859>>.

NEGLIGENCIADAS ENTRE AS NEGLIGENCIADAS

Perspectiva de Prevenção, Controle e Diagnóstico de Doenças Causadas por Fungos

1. INTRODUÇÃO: Doenças Fúngicas e Doenças Tropicais Negligenciadas

Segundo Molyneux (2013), a maioria das doenças tropicais negligenciadas tem características particulares, a saber:

- Afligem as pessoas mais pobres, sem acesso a água potável, saneamento e serviços básicos de saúde necessários. Grupos de alta renda raramente são afetados.
- São usualmente crônicas e de desenvolvimento lento, se tornando progressivamente piores se não forem diagnosticadas e tratadas. Os danos que essas doenças causam podem ser irreversíveis.
- Podem causar dor severa e incapacidade ao longo da vida, com consequências em longo prazo para doentes e familiares que se dedicam a cuidar da pessoa afetada.
- Pessoas com doenças tropicais negligenciadas são frequentemente estigmatizadas e excluídas socialmente, o que pode afetar sua saúde mental.

O número das doenças que se enquadra nos critérios acima é, lamentavelmente, maior do que se imaginaria para a segunda década do milênio corrente. Esse número, entretanto, é ainda subestimado, pois várias síndromes importantes se enquadram nesses critérios, mas não são formalmente reconhecidas como tal. Nesse cenário, destacam-se as doenças invasivas causadas por fungos, denominadas micoses sistêmicas. O Fundo Global de Ações contra Infecções Fúngicas (GAFFI, da denominação em inglês Global Action Fund for Fungal Infections) apresenta dados alarmantes nesse sentido (GAFFI, 2018). Mais de 1 milhão de olhos ficam cegos a cada ano afetados por ceratite fúngica. Mais de 400.000 pessoas desenvolvem pneumonia por *Pneumocystis* anualmente e morrem sem acesso à terapia. Quase um bilhão de pessoas têm micoses de pele, o que torna essa doença apenas menos comum no planeta do que dores de cabeça e cárie dentária. Finalmente, o GAFFI estima ainda que mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de alguma infecção fúngica grave a cada ano no globo. É estimado que, nesse grupo, mais de 1,5 milhões irão a óbito (Bongomin et al, 2017).

No Brasil, estimativas recentes apontam que mais de 3,8 milhões de indivíduos sofrem de alguma doença fúngica séria (Giacomazzi et al., 2016). As alternativas hoje disponíveis para o tratamento das micoses são caras, pouco eficazes e associadas a muitos efeitos colaterais (McCarthy e Walsh, 2017). Não há nenhuma vacina disponível capaz de prevenir micoses. Nenhuma doença fúngica tem notificação compulsória no Brasil. Além de serem claramente impactantes para saúde pública, as doenças fúngicas no Brasil representam um sério problema econômico. Segundo estudos de 2018 da Universidade Federal do Paraná (Borba et al., 2018),

o custo do tratamento de doenças fúngicas pode superar R\$400 mil por paciente. Considerando os números apresentados acima para prevalência das doenças fúngicas, ficam claras i) a impossibilidade do sistema público de saúde atender e cobrir os custos de pacientes com micoses invasivas e ii) a necessidade de ações visando controlar o grave problema de saúde pública relacionado a infecções fúngicas.

A maioria das micoses de alta mortalidade permanece ignorada pelas autoridades de saúde pública e tomadores de decisão. O suporte financeiro para pesquisa sobre doenças fúngicas é incrivelmente menor do que o financiamento disponível para doenças infecciosas que causam mortalidade semelhante (Rodrigues & Albuquerque, 2018; Rodrigues, 2016). Ainda assim, não há clareza sobre o reconhecimento da importância das doenças fúngicas pelos órgãos de saúde nacionais e internacionais. Por exemplo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu micetoma, cromoblastomicose e “outras micoses profundas” recentemente na lista de doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2016), mas informações específicas sobre os planos da OMS para combater doenças fúngicas ainda não estão disponíveis publicamente. Segundo o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC, EUA), os fungos são os agentes mais frequentemente associados à mortalidade por meningite microbiana (CDC, 2019). Estima-se que cerca de duzentas mil mortes ocorram por ano em decorrência da meningite causada por *Cryptococcus* spp (Rajasingham et al., 2017). De fato, o *Cryptococcus neoformans* é o fungo implicado na maior mortalidade para humanos e, no Brasil, o principal causador de morte em pacientes imunodeprimidos acometidos por micoses sistêmicas (Giacomazzi et al., 2016). Atualmente, a meningite por *C. neoformans* é a segunda causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com AIDS (CDC, 2019). Outras micoses como histoplasmose, paracoccidiodomicose, cromoblastomicose, esporotricose e mucormicose estão associadas a altos índices de mortalidade ou de geração de condições que impedem o desempenho de funções profissionais e integração social (Rodrigues & Albuquerque, 2018). Dessa forma, o complexo cenário relacionado a doenças fúngicas exige soluções inovadoras, mas ações concretas nesse sentido ainda são incomuns, conforme discutido posteriormente.

Discutiremos a seguir a relação entre o impacto das doenças fúngicas para a saúde pública e a necessidade de sensibilização de comunidades científica, médica e política para o controle dessas enfermidades.

2. AIDS E DOENÇAS OPORTUNISTAS: Desafio Vencido ou Ameaça Atual?

É crescente a perigosa percepção de que a AIDS, passadas duas décadas do início do milênio, não consiste mais na ameaça à saúde pública que representou entre 1980 e o início dos anos 2000. É indispensável, entretanto, trazer à tona a discussão sobre a relação entre o quadro de imunossupressão induzida pela AIDS e a ocorrência de doenças secundárias. Tratando-se de doenças fúngicas, é preciso ressaltar que tais síndromes dificilmente tornam-se graves em pacientes imunocompetentes. Ao contrário, pacientes imunocomprometidos são altamente susceptíveis ao desenvolvimento de micoses invasivas. Dessa forma, expansão ou controle da AIDS estão diretamente ligadas ao impacto das micoses invasivas sobre a saúde pública. Os números detalhados a seguir demonstram que, apesar de avanços recentes, o estado de vigilância sobre a relação AIDS-micoses invasivas é essencial (UNAIDS, 2018).

A implementação de novas estratégias terapêuticas teve impacto inquestionavelmente positivo sobre a saúde de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, em

decorrência desse cenário, as mortes relacionadas à AIDS caíram mais de 50% desde o pico em 2004. Entretanto, considerando o impacto da AIDS sobre a saúde pública em diversos países, faz-se necessário diferenciar a realidade observada em nações desenvolvidas, em desenvolvimento e menos desenvolvidas. Análises segmentadas nesse cenário são reveladoras em relação aos índices de mortes relacionadas à AIDS e, sendo assim, revelam a necessidade de vigilância e manutenção de programas públicos de controle da AIDS. Essa visão é reforçada pelas estatísticas mais atualizadas relacionadas à AIDS, obtidas ao fim de 2017 e detalhadas a seguir (UNAIDS, 2018).

O número global de pessoas vivendo com HIV variou entre 31,1 e 43,9 milhões em 2017. Nesse grupo, até 22,6 milhões de pessoas tiveram acesso à terapia antirretroviral. Em 2017 foram registrados cerca de 1,8 milhão de novas infecções pelo HIV e cerca de 940.000 pessoas morreram em função dessa condição. Ressalta-se que até 100 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da pandemia, resultando em valores aproximados de 35,4 milhões de mortes relacionadas à AIDS desde o início da pandemia. Na América Latina, cerca de 1,8 milhão de pessoas vivem com HIV. Nesse grupo, 1,1 milhão de pessoas em média tiveram acesso à terapia antirretroviral. A América Latina registrou 100.000 novas infecções pelo HIV em média em 2017.

Os dados resumidos acima são claramente contrastantes com os observados na África, região mais atingida pela AIDS no mundo, particularmente afetando mulheres jovens. Nas regiões da África Oriental e Austral, 800 mil novas infecções por HIV foram reportadas. Essas regiões abrigam 19,6 milhões de pessoas viviam com HIV, entre elas 1.100.000 adolescentes, incluindo 650.000 meninas. Nessas regiões, 12,9 milhões de pessoas receberam tratamento antirretroviral em 2017 (66% do número total de pessoas vivendo com o HIV). Ressalta-se que estimativas da OMS apontam que 81% das pessoas que vivem com o HIV nessas regiões tem conhecimento sobre essa condição. Em grupos de crianças de 0 a 14 anos, 59% das pessoas receberam terapia antirretroviral nessas regiões. Apesar da forte redução em comparação a 2010 (42% de queda), cerca de 380 mil mortes relacionadas à AIDS foram observadas das regiões África Oriental e Austral ao fim de 2017. Os adolescentes do sexo feminino contribuíram para 22.000 destas mortes (6%).

Mais de 300 mil novas infecções foram reportadas nas regiões de África Ocidental e Central, num universo que inclui 6,1 milhões de pessoas vivendo com HIV, entre elas 440.000 adolescentes que compreendem 250.000 meninas. Nessas áreas, 2,4 milhões de pessoas receberam terapia antirretroviral em 2017 (40% dos casos). Estima-se que nessas regiões apenas cerca de 50% das pessoas que vivem com o HIV tenham consciência de sua condição. Em 2017, 26% das crianças de 0 a 14 anos que vivem com HIV na África Ocidental e Central receberam terapia antirretroviral. Nesse cenário, 280.000 mortes relacionadas à AIDS ocorreram nas regiões de África Ocidental e Central. Adolescentes do sexo feminino representaram 13.000 dessas mortes.

A tuberculose continua a ser a principal causa de morte entre pessoas vivendo com HIV, sendo responsável por cerca de uma a cada três mortes relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2018). Ao fim de 2016, 1,2 milhão de pessoas vivendo com HIV desenvolveram tuberculose. Estima-se que 49% das pessoas que vivem com HIV e tuberculose desconhecem sua condição e, conseqüentemente, não estão recebendo terapia adequada. A tuberculose é reconhecidamente um agravo importante em pacientes vivendo com HIV, embora esteja longe de representar a única preocupação. Nesse sentido, torna-se indispensável reforçar a gravidade da relação entre AIDS e micoses invasivas. Por exemplo, a meningite causada pelo gênero *Cryptococcus* é a segunda

causa mais importante de morte em pessoas que vivem com o HIV, depois da tuberculose (Rajasingham et al., 2017). É importante ressaltar que a meningite criptocócica é uma infecção do cérebro que, se não tratada, resulta em uma morte agonizante para as pessoas que vivem com o HIV (Colombo & Rodrigues, 2015).

3. DOENÇAS FÚNGICAS: Uma Ameaça Real em Saúde Pública

Apesar de seu impacto alarmante sobre a saúde humana, as doenças fúngicas têm sido continuamente negligenciadas ao longo dos anos. Conforme discutido anteriormente, estima-se que infecções fúngicas matem mais de 1,5 milhão de pessoas a cada ano (Rodrigues, 2016). Segundo o CDC, os fungos estão entre os principais causadores de infecções oportunistas que afetam pacientes com HIV / AIDS (CDC, 2019). Mesmo com a crescente disponibilidade de tratamento anti-HIV em países menos desenvolvidos, as infecções por fungos, particularmente criptococose e histoplasmose (Bongomin et al., 2017; Rajasingham et al., 2017), ainda são um problema para as pessoas que vivem com HIV / AIDS em muitos locais com recursos limitados. Por exemplo, em todo o mundo, aproximadamente 220.000 novos casos de meningite criptocócica ocorrem a cada ano, resultando em 181.000 mortes concentradas na África subsaariana (Rajasingham et al., 2017). Na América Latina, a histoplasmose é uma das infecções oportunistas mais comuns entre pessoas vivendo com HIV / AIDS, e aproximadamente 30% dos pacientes nessa condição diagnosticados com histoplasmose morrem em decorrência dessa infecção (Bongomin et al., 2017). As taxas de morbidade ligadas a infecções fúngicas também são também preocupantes. Por exemplo, doenças como cromoblastomicose e eumicetoma geram condições debilitantes que afetam tecidos subcutâneos, pele e ossos subjacentes ligadas a condições claras de exclusão social (Queiroz-Telles, 2012). Algumas das razões que explicam o impacto causado por doenças fúngicas sobre a saúde pública incluem falta de infraestrutura de laboratório necessária para diagnóstico e altos preços e/ou indisponibilidade de antifúngicos necessários para o tratamento dessas doenças, conforme discutido nos tópicos a seguir. Essas condições representam o reflexo de falhas importantes no gerenciamento da saúde humana, conceito que também será ressaltado em tópicos posteriores.

É importante ressaltar que a epidemiologia das doenças fúngicas é dinâmica e difícil de prever. Cresce ainda a percepção de que alterações climáticas impactam diretamente sobre a capacidade de fungos de causarem danos ao hospedeiro humano. Recentemente, o patógeno multirresistente *Candida auris* surgiu como uma séria ameaça à saúde humana, causando infecções resistentes a todas as principais classes de medicamentos antifúngicos em pacientes imunocomprometidos (Clancy & Nguyen, 2017). Essa nova espécie resistente a drogas, já presente em todos os continentes, foi isolada pela primeira vez em 2009 a partir de um ouvido humano e, portanto, chamada de “auris” (Satoh et al., 2009). Desde então, tem sido associado com doença humana em muitos países e os isolados clínicos são notáveis por exibirem não suscetibilidade a agentes antifúngicos (Casadevall, Kontoyiannis & Robert, 2019). A disseminação da doença causada por *C. auris* está ligada a isolados clonais recuperados de Índia, Venezuela e África do Sul entre 2012 e 2015. O uso difundido de drogas antifúngicas vem sendo sugerido como fator determinante para a emergência de *C. auris*. Além disso, outra hipótese sugerida para a emergência de *C. auris* é a de que o fungo recentemente adquiriu características de virulência que conferiram a sua capacidade de causar dano aos hospedeiros humanos. Embora essas explicações não possam ser descartadas, é improvável que essas alterações tenham ocorrido

simultaneamente em três continentes. Considerando que pouquíssimos fungos tem capacidade de crescimento a 37°C, foi recentemente proposto que isolados de *C. auris* adaptados à temperatura corporal humana e selecionados em regiões de alta temperatura seriam os responsáveis pelo quadro atual de doenças humanas (Casadevall, Kontoyiannis & Robert, 2019). Dessa forma, esse seria primeiro exemplo de um novo fungo patogênico que emergiu em função do aquecimento global, o que explicaria várias de suas características patogênicas. Essa observação demonstra uma ligação importante entre mudanças climáticas e doenças infecciosas.

Doenças conhecidas há décadas ainda levantam preocupações. A cidade do Rio de Janeiro, no Brasil, enfrenta atualmente a maior epidemia de esporotricose da história (Gremião et al., 2017). A paracoccidiodomicose é ainda uma das mais importantes micoses sistêmicas na América Latina e a principal causa de mortalidade por micose em indivíduos imunocompetentes no Brasil (Giacomazzi et al., 2016; Queiroz-Telles, 2012). No globo, as estimativas mais recentes sugerem uma ocorrência anual global de aproximadamente 3.000.000 casos de aspergilose pulmonar crônica, mais de 200.000 casos de meningite criptocócica, 700.000 casos de candidíase invasiva, 500.000 casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, 250.000 casos de aspergilose invasiva, 100.000 casos de disseminação histoplasmose, mais de 10.000.000 casos de asma fúngica e 1.000.000 casos de ceratite fúngica (Bongomin, et al., 2017). Tratamos, portanto, de um problema de impacto inquestionável sobre a saúde humana.

4. MUDANÇAS DE CENÁRIO: Ações em Busca do Decréscimo no Número de Mortes Ligadas a Doenças Fúngicas

Segundo Morel (Morel, 2006), as doenças negligenciadas persistem devido a três tipos de falha de gerenciamento de saúde pública, a saber:

- falha de ciência: agravos sobre os quais há conhecimento insuficiente sobre os elementos ligados à fisiopatologia de agentes infecciosos e ao desenvolvimento de dados ao hospedeiro;
- falha de mercado: agravos para os quais medicamentos ou vacinas existem, mas a um custo proibitivo;
- falha de saúde pública: agravos para os quais ferramentas profiláticas e medicamentos de baixo custo ou mesmo gratuitos estão disponíveis, mas não são utilizados devido a planejamento deficiente.

O cenário em torno das doenças causadas por fungos claramente passa pelas três falhas acima descritas. Nos parágrafos a seguir, as particularidades observadas em doenças fúngicas invasivas serão associadas às características ligadas a cada lacuna existente na área de prevenção, diagnóstico e controle das infecções fúngicas.

Não existem vacinas antifúngicas licenciadas, denotando clara falha de ciência. Da mesma forma, métodos de diagnóstico confiáveis estão disponíveis para um número muito limitado de micoses, e as opções terapêuticas são restritas a poucas classes de fármacos pouco eficazes, tóxicos e caros. De fato, ferramentas inovadoras para o combate de micoses invasivas são raras e de desenvolvimento lento. Para ilustração, os antifúngicos mais recentemente desenvolvidos (equinocandinas) foram aprovados para uso clínico em 2002 (Denning, 2002), reforçando uma falha de ciência importante na área. Ressalta-se que essa classe de medicamentos é ineficaz contra

várias doenças de alta mortalidade. Estudos recentes demonstraram que o desenvolvimento de antifúngicos é modesto e focado em diferentes tipos de moléculas com alvos fúngicos diversos, refletindo a complexidade de gerar novas ferramentas terapêuticas (Santos-Gandelman, Rodrigues & Machado Silva, 2018). Dadas as dificuldades intrínsecas e os altos custos do desenvolvimento de medicamentos e a evidente falha de mercado nesse campo, foi proposto que o reposicionamento de fármacos pode representar uma alternativa promissora (Santos-Gandelman, Rodrigues & Machado Silva, 2018). Entretanto, o número de fármacos candidatos para reposicionamento é limitado. Sendo assim, para minimizar o número de mortes causadas por doenças fúngicas em curto prazo, parece mais realístico e impactante viabilizar a utilização racional dos testes diagnósticos e antifúngicos já disponíveis. De fato, o problema terapêutico das micoses não se limita à falta de novas ferramentas. De acordo com o Fundo Global para Infecções Fúngicas (GAFFI, 2018), vários antifúngicos importantes não estão disponíveis ou nem estão registrados em várias regiões onde as doenças fúngicas são mais letais. Esse cenário se agrava com a constatação de que mortalidade e morbidade ligadas a doenças fúngicas afetam principalmente indivíduos que vivem sob restrições socioeconômicas. Essas lacunas sérias em ferramentas diagnósticas, terapêuticas e preventivas para infecções fúngicas são uma combinação perigosa que resulta em altos custos e baixa eficácia de abordagens clínicas.

Em estudo recente, Denning (2016) se utilizou da disponibilidade atual de testes diagnósticos e antifúngicos genéricos para propor medidas de redução das mortes causadas por doenças fúngicas. Essas ações se baseariam em modelos de melhor acesso aos principais testes de diagnóstico e terapia antifúngica já disponíveis, além de assumir que testes diagnósticos serão aplicados apropriadamente e que a terapia antifúngica será administrada em tempo hábil e de acordo com as diretrizes internacionais atuais. Dessa forma, apenas com base em ferramentas já existentes, foi estimado que até 2020 as mortes anuais causadas por meningite criptocócica poderiam cair de 180.000 para em 70.000. Óbitos decorrentes de pneumonia causada por *Pneumocystis* cairiam da faixa de 400.000 anuais para 162.500. As mortes por histoplasmose disseminada seriam reduzidas para 48.000 por ano e aquelas causadas por aspergilose pneumônica crônica cairiam para 33.500 por ano. Essas ações resultariam, dessa forma, em um total de 1 milhão de vidas salvas durante cinco anos. Naturalmente, a implantação efetiva de campanhas de controle e prevenção da AIDS também impactaria positivamente na redução de óbitos causados por infecções fúngicas. Em resumo, trata-se de ação potencialmente eficaz no combate a uma clara falha de saúde pública, considerando a existência de ferramentas de diagnóstico e tratamento de micoses.

Não há ainda registro de implementação de ações como as descritas acima. Embora programas direcionados para o tratamento de micetoma tenham sido estabelecidos recentemente (WHO, 2016), a maioria das micoses ainda demanda atenção adicional das autoridades de saúde pública e dos tomadores de decisão. Por exemplo, a meningite criptocócica, condição de alta letalidade que está entre as doenças mais mal financiadas no mundo (Rodrigues, 2016), foi recentemente proposta como uma doença tropical negligenciada (Molloy et al., 2017), mas ainda não há formalização dessa condição.

5. FINANCIAMENTO PARA PESQUISA E INOVAÇÃO EM DOENÇAS FÚNGICAS

O processo de geração de conhecimento na área também demanda ações de estimulação. O financiamento para doenças fúngicas é inquestionavelmente pequeno em comparação com o financiamento disponível para doenças infecciosas de outras classes que causam mortalidade

semelhante (Rodrigues & Albuquerque, 2018); (Rodrigues, 2016). Portanto, o cenário atual é incompatível com uma perspectiva otimista. Por exemplo, estimativas recentes sobre financiamento de pesquisa e desenvolvimento para micoses revelaram índices de apoio desproporcionais à sua importância para a saúde global, em comparação com outras doenças negligenciadas. Como ilustração, cita-se a meningite criptocócica, quinta doença infecciosa mais mortal, depois de AIDS (estatísticas resumidas em tópicos anteriores), tuberculose (aproximadamente 1.700.000 mortes anuais), doenças diarreicas (aproximadamente 525.000 mortes anuais) e malária (aproximadamente 438.000 mortes anuais). Para uma comparação mais direta da doença, a meningite criptocócica mata 20 vezes mais humanos do que a doença cerebral causada pelo patógeno bacteriano *Neisseria meningitidis*. No entanto, o financiamento para pesquisa em meningite bacteriana foi 4,35 vezes maior do que a disponível para a doença fúngica em 2017 (Rodrigues & Albuquerque, 2018). De forma preocupante, relatórios apresentados entre 2008 e 2017 sobre financiamento para doenças negligenciadas mostram que a meningite criptocócica foi a única doença fúngica com financiamento mensurável, correspondendo a 0.5% do total investido (Rodrigues & Albuquerque, 2018). A tuberculose, para fins de comparação, teve investimento 34 vezes maior (Chapman et al, 2019). Outras doenças fúngicas não foram sequer incluídas nesses relatórios, denotando financiamento insignificante. Em específico, micoses negligenciadas de importância clínica inquestionável, como paracoccidiodomicose, micetoma, esporotricose e cromoblastomicose, não foram sequer mencionadas, sugerindo que essas áreas de pesquisa receberam financiamento desprezível. Essas observações foram confirmadas por análises diretas de artigos científicos. Nessas publicações, foram analisadas as declarações de apoio financeiro às principais agências internacionais com histórico de apoio à pesquisa de doenças negligenciadas (Rodrigues & Albuquerque, 2018). Foi observado que 22,5% a 31% dos artigos publicados nas áreas de criptococose, malária e tuberculose receberam apoio financeiro de pelo menos uma grande organização financiadora, com a particularidade de que essa análise incluiu 2.245 artigos sobre tuberculose, 1.765 sobre malária e apenas 48 artigos na área de criptococose. No campo da cromoblastomicose, 13,7% dos estudos relataram grande apoio financeiro, com a particularidade de que todos esses artigos (n = 7) receberam financiamento da Fundação Nacional de Ciências Naturais da China. O quadro geral foi mais grave nos campos da paracoccidiodomicose, esporotricose e micetoma. O financiamento de grandes organizações foi relatado em apenas seis artigos focados em paracoccidiodomicose (7,5%) e quatro publicações na área de esporotricose (7,1%). Apenas um artigo sobre micetoma relatou apoio de importantes agências de financiamento (1,9%).

O reduzido apoio à pesquisa e inovação em doenças fúngicas claramente impacta a geração de conhecimento na área e seu consequente avanço. Por exemplo, tuberculose e a malária foram o foco de 8.827 e 5.687 artigos científicos publicados em 2017, respectivamente. As doenças fúngicas, por outro lado, foram muito menos investigadas, produzindo 213 artigos sobre criptococose, 80 sobre paracoccidiodomicose, 51 sobre cromoblastomicose, 53 sobre micetoma e 56 sobre esporotricose no mesmo período (Rodrigues & Albuquerque, 2018). Provavelmente esses números estão ligados a fatos alarmantes, como a já citada inexistência de vacinas capazes de prevenir doenças fúngicas.

6. DIFICULDADES NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS: As Limitações Mercadológicas

O principal fármaco utilizado para o tratamento das micoses disseminadas é o poliênico anfotericina B (AmB), cuja descoberta data de 1955 (McCarthy & Walsh, 2017). As formulações de AmB indicadas para infecções fúngicas invasivas variam enormemente em eficácia, segurança e custos. As formulações denominadas convencionais são de baixo custo, mas incluem efeitos colaterais expressivos. As formulações mais efetivas e menos tóxicas são representadas pela AmB lipossomal, que pode gerar custos de até R\$400.000 por paciente (Borba et al., 2018). No Brasil, apenas a formulação convencional é fornecida pelo Sistema Público de Saúde. Embora a AmB convencional apresente aspectos críticos de toxicidade para o hospedeiro, os altos custos de aquisição de AmB lipossomal impedem seu uso em larga escala no Brasil, dados os valores atualmente praticados. Esse cenário revela uma importante falha de mercado ligada ao combate às infecções fúngicas.

Preparações lipossomais consistem dos primeiros sistemas de administração de nano-preparações farmacêuticas. Vários fármacos lipossomais estão hoje em uso clínico contra parasitoses, infecções fúngicas e tumores (McCarthy & Walsh, 2017). A AmB lipossomal é indicada para o tratamento de algumas infecções graves e potencialmente letais, incluindo a leishmaniose e a meningite criptocócica em pessoas que vivem com o HIV (WHO, 2012). De fato, a AmB lipossomal é altamente eficaz quando usada em combinação com outros medicamentos. Há pouco mais de um ano, essa preparação farmacêutica foi recomendada pela OMS como tratamento preferencial para a meningite criptocócica, tendo como base de comparação o tratamento com AmB convencional (WHO, 2018). Entretanto, conforme reconhecido pela própria OMS, os altos preços e indisponibilidade da AmB lipossomal em vários países criaram grandes barreiras de acesso ao tratamento mais recomendado em países em desenvolvimento. De fato, a AmB lipossomal está registrada e disponível para uso (ainda que a altos custos) em apenas 6 de 116 países em desenvolvimento nos quais meningites fúngicas representam um problema de saúde pública (GAFFI, 2018). Os preços são impeditivos em vários países, o que revela uma inquestionável falha de mercado. Na África do Sul, a AmB lipossomal custa até US\$ 200 por frasco, preço similar ao praticado no Brasil. Na Índia, os valores chegam a US\$ 45 por frasco. Fica clara, portanto, a necessidade de tornar formulações farmacêuticas já disponíveis no mercado mais acessíveis para pacientes sofrendo de micoses invasivas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

As doenças fúngicas diferem fundamentalmente de outras doenças infecciosas em múltiplos aspectos. Nesse sentido, cabem algumas observações que provavelmente estão ligadas ao cenário atual que revela inquestionavelmente falhas de ciência, mercado e saúde pública.

Doenças causadas por protozoários, bactérias e vírus tem sua importância reconhecida para a saúde pública há séculos. Doenças virais de grande impacto populacional como varíola, influenza e, mais recentemente, dengue, Zika e Chikungunya, atingiram – e alguns desses agravos ainda atingem – milhões de pessoas com efeitos expressivos sobre a saúde humana em nações desenvolvidas, em desenvolvimento e menos desenvolvidas. Essas condições impulsionaram a geração de conhecimento em alto rendimento, o que acarretou na erradicação da varíola, desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico e prevenção de infecções por influenza e, mais

recentemente, Zika. Doenças bacterianas impactaram profundamente a saúde humana em diferentes períodos da história e, ainda que seja motivo de extrema preocupação o fenômeno de resistência a antimicrobianos, são várias as ferramentas de prevenção, tratamento e diagnóstico de infecções bacterianas. Parasitoses humanas ainda impactam negativamente a saúde pública em diferentes partes do globo, embora estejam em desenvolvimento, hoje, várias ferramentas de prevenção, tratamento e diagnóstico de doenças como malária, doença do sono, leishmaniose, filariose e Doença de Chagas. As infecções fúngicas, entretanto, produzem um cenário absolutamente diverso. Essas doenças, por décadas, se mostraram raras ou de baixo impacto sobre a saúde humana. O aumento no número de pacientes imunocomprometidos, entretanto, mudou totalmente esse quadro, até gerar os números alarmantes aqui mencionados. Ressalta-se que o incremento no número de pacientes susceptíveis às infecções causadas por fungos não se deveu exclusivamente à pandemia da AIDS, mas, paradoxalmente, ao avanço de práticas médicas que invariavelmente geram estados de imunossupressão, como o transplante de órgãos. Dessa forma, produziu-se uma falha de ciência expressiva em comparação com doenças de importância médica reconhecida há décadas/séculos. Para ilustração, a importância médica de agravos como sífilis, influenza e Doenças de Chagas é reconhecida há mais de 100 anos, enquanto que micoses invasivas só adquiriram importância médica na década de 1980. Naturalmente, produziram-se lacunas expressivas nos índices de geração de conhecimento sobre as doenças fúngicas, conforme já aqui apontado. Soma-se a esse fato a particularidade de que infecções consistem de processos patogênicos desencadeados por microrganismos eucarióticos, o que dificulta o desenvolvimento de fármacos que sejam tóxicos para o patógeno sem afetar tecidos hospedeiros. Finalmente, é fundamental reforçar que as infecções fúngicas de maior mortalidade atingem populações claramente negligenciadas, o que acarreta em mercado reduzido de comercialização de fármacos e desinteresse do farmacêutico na área de desenvolvimento de fármacos, vacinas e testes diagnósticos para micoses humanas. Essa soma de fatores culmina com os problemas aqui relatados sobre o impacto de doenças fúngicas sobre a saúde humana.

Há iniciativas de desenvolvimento de vacinas antifúngicas e fármacos com potencial para controle das micoses invasivas. Entretanto, é ainda longa a distância entre a obtenção de resultados promissores em ambiente laboratorial e a tradução desse tipo de conhecimento e benefício para a população. O cenário para que esse tipo de lacuna seja coberta, entretanto, não parece promissor, considerando a já mencionada falta de investimento em ciência e tecnologia na área, em associação a falhas de mercado e de saúde pública já discutidas aqui. Soma-se a esse panorama complexo a emergência de patógenos multirresistentes e ainda amplamente desconhecidos, como a *C. auris*. É ainda imprevisível o impacto de infecções emergentes dessa natureza, mas faz-se preciso mencionar que a doença causada por esse patógeno está hoje distribuída por todos os continentes. Soma-se a essa observação o fato de que 75% dos isolados de *C. auris* são resistentes a pelo menos uma classe de antifúngicos, além da descrição inequívoca de isolados resistentes a todas as classes de antifúngicos disponíveis. Dessa forma, parece clara a necessidade de que as autoridades de saúde pública e tomadores de decisão passem a considerar as doenças fúngicas invasivas como um problema real e contemporâneo, visando evitar catástrofes historicamente observadas em outros modelos de doenças infecciosas.

Discussões realísticas sobre como evoluirão epidemiologia, prevenção e controle das doenças fúngicas demandam uma separação entre ações concretas dentro do cenário atualmente conhecido e de ações de prevenção ao que há por vir. Naturalmente, ações profiláticas contra quadros ainda desconhecidos são complexas e de difícil execução, mas o histórico recente sobre doenças

fúngicas emergentes revela uma clara necessidade de produção de conhecimento e vigilância. Além do já discutido exemplo do patógeno multirresistente *C. auris*, outros exemplos recentes comprovam as falhas múltiplas relacionadas a doenças fúngicas. Por exemplo, em setembro de 2012 nos Estados Unidos da América, foi identificado um surto de meningite fúngica em pacientes que receberam injeções de esteróides contaminados com o até então desconhecido fungo *Exserohilum rostratum*. Essa observação revela as limitações de conhecimento sobre o impacto das infecções fúngicas sobre a saúde humana. Estimular atividades de produção de conhecimento e inovação na área é, portanto, fundamental para que o impacto de doenças fúngicas pouco conhecidas ou ainda desconhecidas sobre a saúde humana seja reduzido.

É impossível desconsiderar, por outro lado, que ações de impacto a curto e médio prazo precisam ser implantadas. Por exemplo, a OMS reforçou em 2019 a necessidade de uso do teste de detecção de antígenos do patógeno *Histoplasma capsulatum* para diagnóstico da histoplasmose, doença causada por essa espécie fúngica. Esse teste permite que o diagnóstico da doença seja feito em mais de 85% dos pacientes dentro de 48 horas, permitindo a implantação de terapia antifúngica salva-vidas. Sem o diagnóstico correto, os pacientes são tratados usualmente para tuberculose, doença de sintomas similares. Nessas condições, os pacientes em geral vêm a óbito em 1-3 semanas. Estima-se que 48.000 vidas poderiam ser salvas ao longo de 5 anos em um cenário de diagnóstico e tratamento adequados para a histoplasmose.

Os exemplos acima ilustram o balanço entre o que há de conhecido e de desconhecido sobre doenças fúngicas. Para ambos os cenários, ações concretas podem ser implantadas, incluindo estímulo à pesquisa e ao desenvolvimento tecnológico, mas também a sensibilização de profissionais de saúde e tomadores de decisão com relação ao grande impacto das doenças fúngicas sobre a saúde humana. O cenário atual, entretanto, é preocupante, considerando as limitações de financiamento na área, bem como a falta de programas públicos de prevenção e controle dessas doenças. A alta incidência de micoses invasivas em pacientes com AIDS e exemplos como os de *C. auris* e *E. rostratum* mostram que, caso não se modifique esse cenário, são sombrias as perspectivas de como as doenças fúngicas impactarão a saúde humana nas próximas décadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONGOMIN, F. et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J. Fungi* 3, 57, 2017; doi:10.3390/jof3040057.
- BORBA, H. H. L. et al. Cost effectiveness of amphotericin B formulations in the treatment of systemic fungal infections. *Mycoses*, v. 61, n. 10, p. 754-763, 2018.
- CASADEVALL, A., KONTIOYIANNIS, D. P. & ROBERT, V. On the emergence of *Candida auris*: climate change, azoles, swamps and birds. bioRxiv, junho 2019. doi:10.1101/657635
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Fungal Diseases**. (2019). Available at: <https://www.cdc.gov/fungal/index.html>. Acesso em 27 de junho de 2019.
- CHAPMAN, N. et al. **Neglected Disease Research and Development: reaching new heights**. Sydney: Policy Cures Research, 2019.
- CLANCY, C. J. & NGUYEN, M. H. Emergence of *Candida auris* : An International Call to Arms . *Clin. Infect. Dis.*, v. 64, n. 2, p. 141–143, Jan., 2017. doi:10.1093/cid/ciw696.

- COLOMBO, A. C.; RODRIGUES, M. L. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 87, n. 2 (suppl.), p. 1293-1309, 2015.
- DENNING, D. W. Echinocandins: a new class of antifungal. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 49, n. 6, p.889-91, Jul, 2002 (2002). doi:10.1093/jac/dkf045.
- DENNING, D. W. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. **Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.** v. 371, n. 1709, Dez. 2016. doi:10.1098/rstb.2015.0468.
- GAFFI. **Global Fund for Fungal Infections**. 2018. Disponível em: <<https://www.gaffi.org>>. Acesso em: 8 ago 2018.
- GIACOMAZZI, J. *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v. 59, p. 145–150, 2016.
- GREMIÃO, I. D. F., *et al.* A. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLOS Pathog.**, v. 13, n. 1p. 1-7, 2017. e1006077 (2017). doi:10.1371/journal.ppat.1006077.
- MCCARTHY, M. W. & WALSH, T. J. Drug development challenges and strategies to address emerging and resistant fungal pathogens. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, v.15, n. 6, p. 577–584, 2017.
- MOLYNEUX, D. Neglected tropical diseases. **Community Eye Heal.**, v. 26, p. 21–24, 2013.
- MOLLOY, S. F. *et al.* Cryptococcal meningitis: A neglected NTD? **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 11, n. 6, 2017. doi:10.1371/journal.pntd.0005575.
- MOREL, C. M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cad. Saude Publica**, v. 22, n. 8, 2006. doi:10.1590/S0102-311X2006000800001.
- RAJASINGHAM, R. *et al.* Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. **Lancet Infect. Dis.** v. 17, n. 8, p. 873–881, 2017.
- RODRIGUES, M. L. & ALBUQUERQUE, P. C. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 12, n. 16, 2018. e0006479.
- RODRIGUES, M. L. Funding and Innovation in Diseases of Neglected Populations: The Paradox of Cryptococcal Meningitis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 10, n. 3, mar 2016. e0004429.
- QUEIROZ-TELLES, F. Neglected mycoses. **Mycoses**, v. 55, p. 27-27, junho 2012.
- SANTOS-GANDELMAN, J., RODRIGUES, M. L. & MACHADO SILVA, A. Future perspectives for cryptococcosis treatment. **Expert Opin. Ther. Pat.**, v. 28, n. 1, p.1-10, ago 2018.
- SATOH, K. *et al.* *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiol. Immunol.**, v. 53, n. 1, p. 41–44, 2009. doi:10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
- UNAIDS. **Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet**. 2018. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em 27 de junho de 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Recommended treatment regimens for visceral leishmaniasis**. 2012. <https://www.who.int/leishmaniasis/research/978924129496_pp67_71.pdf>. Acesso em 15 de junho de 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**. Geneva: World Health Organization, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Executive Board recommends mycetoma resolution to World Health Assembly. (2016). Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/news/EB_recommends_mycetoma_to_WHA/en/>. Acesso em 27 de junho de 2019.

