

Moderna visão da evolução da virulência*

A modern view of the evolution of virulence

Selma Giorgio

*Departamento de Parasitologia, Instituto de Biologia da Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP) - Campinas, SP - Brasil*

Atualmente considera-se que parasitas devem evoluir em direção à virulência reduzida, pois patógenos virulentos apresentam maiores probabilidades de levarem seus hospedeiros e eles próprios à extinção. A virulência é assim considerada estágio primitivo da associação parasita-hospedeiro. A validade dessas idéias tem sido questionada. Portanto, fez-se revisão dos estudos recentes que sugerem que parasitas não evoluem necessariamente em direção à reduzida virulência. Do ponto de vista da medicina *darwinista*, na evolução da virulência podem haver muitas trajetórias coevolutivas possíveis, que dependerão da história natural do parasita, do comportamento do hospedeiro e da via de transmissão.

Virulência. Relações hospedeiro-parasita. Evolução. Transmissão de doenças.

Visão Tradicional da Relação Parasita** - Hospedeiro

A visão aceita atualmente é aquela que considera que a coevolução de parasitas e hospedeiros resultará na atenuação da virulência dos parasitas e no comensalismo. Esse conceito é bastante difundido, estando presente na maioria de livros-textos de parasitologia e genética evolutiva. Como exemplo, citamos: Pessoa e Martins¹⁶, 1982, "Existem hospedeiros e parasitas que, no curso da evolução adaptam-se uns aos outros, chegando a um estado de equilíbrio, de tolerância mútua, quase perfeita. Aliás, um caráter da associação parasita-hospedeiro é o de permitir, em geral, que ambos vivam e propaguem a espécie. Quando isso se torna difícil ou mesmo impossível, trata-se de parasitismo mal ajustado"; Trager¹⁷, 1988, "Considerando que o parasita não pode existir sem seu hospedeiro, não há vantagens para o parasita destruir esse hospedeiro ... Mutualismo ou sim-

biose devem ser vistos como o resultado evolutivo das associações parasitárias"; e Dobzansky², 1973, "Espécies interdependentes podem sofrer coevolução, minimizando os prejuízos que atingem ambos os elementos associados... A baixa virulência é provavelmente resultado da coevolução para acomodação mútua".

Essa teoria considera que não há vantagens para o parasita eliminar seu hospedeiro (o que acarretaria sua própria extinção) e, portanto, as conseqüências inevitáveis da coadaptação são a redução da virulência e o comensalismo. Considera-se que a virulência é um sinal de falta de adaptação do parasita e que esse está em estágio primitivo de associação com seu hospedeiro. Por outro lado, parasitas pouco virulentos são um indicativo de prolongada associação com seu hospedeiro, que resultou na redução gradual da virulência.

Dois dos exemplos mais utilizados pelos que acreditam que a virulência é um estágio primitivo da associação parasita-hospedeiro são os da disper-

* Estudo subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq e pela Fundação de Apoio ao Ensino e à Pesquisa/UNICAMP.

** Neste artigo, o termo parasita abrange vírus, bactérias, protozoários e helmintos.

Separatas/Reprints: Selma Giorgio - Caixa Postal 6109 - 13083-970 Campinas - SP - Brasil

Edição subvencionada pela FAPESP. Processo 95/2290-6.

Recebido em 14.2.1995. Aprovado em 18.7.1995.

são da mixomatose em coelhos da Austrália e da infecção de ruminantes com tripanossomatídeos^{2,3}. A mixomatose é uma doença devida a vírus que ocorre naturalmente em coelhos (*Sylvilagus brasiliensis*) na América do Sul, provocando uma infecção relativamente benigna (pequenos tumores e mortalidade muito baixa). Em coelhos europeus e australianos esse vírus provoca doença letal com lesões graves. Na década de cinquenta a população de coelhos na Austrália (*Oryzolagus cuniculus*, descendentes de indivíduos trazidos da Inglaterra) era estimada em centenas de milhões. Como medida de controle populacional, foi introduzido o vírus da mixomatose naquele País. Após alguns anos da dispersão do vírus a população de coelhos reduziu-se a cerca de 1% do seu tamanho anterior. No caso do tripanossomatídeo, este parasita provoca uma infecção moderada, com taxas de mortalidade muito baixas em ruminantes nativos da região Leste da África, mas torna-se extremamente virulento, ocasionando doença fatal em ruminantes domésticos, recentemente introduzidos naquela região.

Tais exemplos sugerem que em associações antigas os parasitas, tanto o vírus da mixomatose como o tripanossomatídeo, sofreram com o tempo pressão seletiva que favoreceu virulências atenuadas. Em associações recentes, isto é, com espécies de hospedeiros "exóticas" ou "novas" de diferentes regiões, os parasitas apresentam maior virulência. Essas colocações são, no entanto, passíveis de discussão. A seleção que favorece a atenuação da virulência não é a única explicação possível para o fato de parasitas serem pouco virulentos em seus hospedeiros naturais. Na verdade, parasitas podem ter sido, no passado, menos virulentos em seus hospedeiros naturais do que são atualmente⁴. Além disso, a virulência em alguns hospedeiros "exóticos" pode ser reflexo de mecanismos pelos quais os parasitas proliferam nessas espécies. O mixoma vírus, por exemplo, não é virulento em todos os seus hospedeiros "exóticos", esse parasita multiplica-se em camundongos recém-nascidos sem, no entanto, provocar qualquer doença⁵.

No presente artigo, pretende-se revisar e discutir algumas das pesquisas recentes que questionam a teoria tradicional da associação parasita-hospedeiro. A conclusão principal que se extrai desses trabalhos teóricos e experimentais é que há muitas trajetórias evolutivas possíveis (e não apenas em direção ao comensalismo), e essas dependerão da história natural, da via de transmissão e de aspectos ecológicos relacionados às duas espécies^{1,8,9}. Esse ramo da biomedicina

insere-se na moderna área denominada "medicina darwinista"¹⁰.

A Moderna Visão da Relação Parasita-Hospedeiro

Como primeiro exemplo utilizou-se o já citado vírus da mixomatose. Apesar de responsável pela diminuição drástica da população de coelhos, na Austrália, no início da década de cinquenta, observou-se que formas menos virulentas do vírus começaram a preponderar com o tempo, naquele País⁹. Concomitantemente, os coelhos apresentaram-se mais resistentes à infecção. Formas do vírus encontradas no campo foram testadas, experimentalmente, em linhagens de coelhos de laboratório e também a susceptibilidade dos coelhos foi analisada após inoculação de formas do vírus mantidas em condições controladas de cultura. Os resultados obtidos e reanalisados mostraram que após a introdução do vírus com grau I de virulência (altamente virulento), formas menos virulentas foram surgindo no campo, com a predominância de vírus com grau médio de patogenicidade, isto é, em graus intermediários (III-IV) entre a forma original (grau I) e a forma atenuada (grau V)^{9,10}. Em relação à infecção de coelhos do campo com vírus de laboratório constatou-se que há vários graus de resistência na população. Discute-se, entretanto, se tal resistência teria um papel significativo na evolução da associação vírus-coelho, no curto espaço de tempo analisado^{1,10,14}. Pode-se assim sugerir que no caso do vírus da mixomatose na Austrália, a virulência intermediária predominou, sendo resultado de coevolução. Observações feitas na França e Inglaterra com esse vírus assemelham-se aos dados descritos acima. Reforçando também essa hipótese são os aspectos ecológicos da relação. O vírus é transmitido por picadas de mosquito e moscas. O grau de infecção e o número de vírus infectando o coelho que estará disponível para o vetor devem ser fatores importantes para a transmissão. Coelhos com infecções graves têm número elevado de lesões, o que facilita o acesso dos vetores a locais do corpo que contenham muito parasitas. A virulência, no entanto, sendo muito alta, causaria morte rápida do hospedeiro e assim a transmissão seria prejudicada. Linhagens atenuadas, por sua vez, seriam rapidamente eliminadas do organismo do hospedeiro e a transmissão do vírus pelo vetor não ocorreria^{14,15}. Portanto, seriam as linhagens de vírus com graus de virulência intermediário (causando lesões, mas que não matam

rapidamente seu hospedeiro) que apresentariam vantagens na transmissão.

Uma série de experimentos realizados recentemente reforça o conceito de que a virulência pode ser mantida em parasitas transmitidos horizontalmente, com o decorrer do tempo^{3,4}. Analisou-se fecundidade e sobrevivência de *Daphnia magna*, crustáceo plantônico, hospedeiro de um protozoário microsporídeo *Pleistophora intestinalis*. A transmissão horizontal desse parasita ocorre quando hospedeiros infectados defecam e outros indivíduos capturam e ingerem os esporos liberados na água. Populações de *D. magna* originadas de três regiões da Europa (Inglaterra, Alemanha e Rússia) foram experimentalmente infectadas com o protozoário originado da cepa da Inglaterra. Contradizendo a visão tradicional, os resultados mostraram que o crustáceo originado do mesmo país (Inglaterra) era o que apresentava maior número de esporos (maior infecção), quando comparado a populações de hospedeiros originadas de outras regiões da Europa. Essa é uma das primeiras evidências experimentais confirmando a hipótese de que o grau de virulência é determinado pela seleção natural para maximizar a transmissão do parasita (e não um indicativo da "anti-güidade" da relação parasita-hospedeiro).

Importância das Vias de Transmissão

Na tentativa de questionar a visão tradicional que aponta o comensalismo como o resultado final da evolução da relação parasita-hospedeiro, alguns autores interpretaram dados epidemiológicos de várias doenças e compararam com as vias de transmissão, as taxas de virulência e o comportamento do hospedeiro^{5,6,7,8}. Da análise desses dados, concluiu-se que a virulência de parasitas transmitidos por vetores artrópodes é maior que aquela de parasitas transmitidos por outras vias. Os dados compilados mostraram que dos 38 parasitas não transmitidos por vetores artrópodes, 86,8% deles ocasionam doença em que a taxa de mortalidade (usada como indicador de virulência) é menor que 1%. Por outro lado, apenas 42% das doenças analisadas, associadas a parasitas transmitidos por esses vetores, apresentam taxas de mortalidade menor que 1%. É necessário, entretanto, assinalar o fato de que doenças como tuberculose, raiva e AIDS, não transmitidas por vetores artrópodes, foram excluídas dessa análise. A inclusão dessas patogênicas, poderia alterar os resultados e as conclusões dos autores.

A gravidade das doenças associadas com transmissão por vetores resulta em parte da adaptação do parasita⁵. Agentes infecciosos transmitidos por vetores biológicos (insetos hematófagos, por exemplo) com virulência relativamente alta e que se desenvolvem em vários tecidos do hospedeiro, a ponto de impedi-lo de se locomover, teriam mais chances de se multiplicar. Isso ocorreria porque o hospedeiro debilitado e imóvel tem maior probabilidade de ser picado por insetos, facilitando a transmissão de parasitas para outros indivíduos. A gravidade de doenças tais como a febre amarela, tripanossomíase africana e malária poderia ser explicada como uma consequência evolucionária da transmissão de parasitas por vetores biológicos.

Exemplo da relação entre virulência, comportamento do hospedeiro e transmissão direta seria o do rinovírus (causador da gripe) que infecta células das vias respiratórias superiores. Esses vírus são liberados durante espirros e coriza. Indivíduos resfriados podem transmitir o vírus através do contato direto com outros indivíduos (tocando objetos de uso comum, por exemplo). Mas, se, devido a doença, o hospedeiro deixar de se locomover, milhares de vírus liberados diariamente morrerão sem contaminar outros indivíduos. Portanto, há vantagens evolutivas para o rinovírus manter seu hospedeiro em movimento, e para tal, é necessário não debilitá-lo ao extremo, isto é, não ser altamente virulento^{8,12}.

Em doenças transmitidas pelo que se denomina "vetores culturais" (por exemplo, transmissão por água) e que é uma soma do comportamento do hospedeiro e das condições físicas do ambiente, prevê-se que os parasitas serão mais virulentos que aqueles transmitidos pelo contato direto (hospedeiro-hospedeiro). Uma população densa e altamente virulenta de patógenos terá maior facilidade em superar o efeito da diluição na água. E como os parasitas transmitidos por insetos, esses também terão "vantagens evolutivas" na imobilização de seus hospedeiros⁸. Revisando-se a literatura epidemiológica de algumas doenças gastrointestinais transmitidas por bactérias, encontrou-se correlação positiva entre transmissão pela água e mortalidade do hospedeiro. A gravidade de doenças como a febre tifóide, cólera e outras formas de disenteria podem ser explicadas como resultado da transmissão pela água. Durante surtos diarréicos provocados por bactérias patogênicas, indivíduos podem liberar os parasitas em suas roupas. Havendo precárias condições sanitárias, a água utilizada para lavagens dessas roupas pode entrar em contato com outros indiví-

duos. Nesse caso, um doente imobilizado poderá infectar outros hospedeiros.

A introdução de mecanismos de tratamento de água e de instalações sanitárias reduziria a virulência dos parasitas transmitidos pela água, pois estes não teriam "vantagens evolutivas" em se reproduzir rapidamente. Os dados obtidos na Índia, nas décadas de cinquenta e sessenta, após medidas de saneamento básico em áreas endêmicas de cólera, atestariam essa hipótese. O agente da cólera com virulência mais atenuada (*Vibrio cholerae*, El Tor) predominou em lugar da forma mais virulenta, provavelmente devido a sua menor patogenicidade e também a sua capacidade maior de sobrevivência. Em Bangladesh, no entanto, onde conflitos políticos e dificuldades econômicas ocorreram nessa época (1950-1960) resultando no atraso de medidas sanitárias, o *V.cholerae*, da forma mais virulenta, continuou a predominar. Em vários países a bactéria *Shigella dysenteriae* (a mais virulenta do seu gênero) foi praticamente eliminada após tratamento de água, e a espécie predominante tornou-se a *S.flexneri* (com virulência moderada). Com as condições sanitárias e redes de distribuição de água ainda mais desenvolvidas, *S.flexneri* foi "substituída" por uma espécie de bactéria ainda menos virulenta a *S.sonnei*. Nessas mesmas regiões o agente da febre tifóide *Salmonella typhi* também deixou de predominar, ocorrendo o aparecimento de espécies menos patogênicas da bactéria^{5,6}.

Apesar de consistentes com a nova visão da evolução de parasitas e hospedeiros, esses estudos suscitam alguns comentários. Entre eles pode-se citar o da virulência elevada atribuída a parasitas transmitidos por insetos. Os vetores artrópodes podem aumentar a probabilidade de qualquer parasita colonizar um hospedeiro, simplesmente por facilitar e acelerar sua passagem através do tegumento. Somando-se a isso, há o fato de que

doenças transmitidas por esses vetores são mais frequentes em países menos desenvolvidos, onde a mortalidade é maior por razões outras que a intrínseca virulência do parasita.

Forattini¹¹ aponta vários exemplos das duas direções possíveis na relação parasita-hospedeiro (comensalismo ou incremento da virulência). O autor aponta os casos de resistência de *Plasmodium falciparum* e *Neisseria gonorrhoeae* a cloroquina e a penicilina, respectivamente, e os interpreta como "... análogos à evolução da resposta do parasita frente à resistência do hospedeiro". Admite a possibilidade de que a evolução da relação parasita-hospedeiro encaminhe-se para situações de equilíbrio caracterizada por estados de elevada virulência para o hospedeiro. Conclui, baseado em diversas evidências, que não há necessariamente evolução do parasita para coexistência pacífica com os hospedeiros e nem que os contatos iniciais no caminho evolutivo se façam, obrigatoriamente, de maneira virulenta.

Contudo, apesar de reforçar a nova teoria sobre coevolução de parasitas e hospedeiros, os dados retrospectivos e epidemiológicos precisam se somar a estudos experimentais como o do mixoma vírus e àqueles mais recentes como o do microsporídeo *Pleistophora intestinalis*, ambos descritos anteriormente. Também crucial para a compreensão dos processos que originam os caminhos evolutivos da associação parasita-hospedeiro e da filogenia, sugere-se¹¹ os estudos de biologia molecular com análises de seqüências do RNA ribossômico e do DNA mitocondrial dos participantes dessa relação.

Agradecimentos

Aos Drs. O. Augusto da Farmácia de Bioquímica da USP e S. Furtado dos Reis do Departamento de Parasitologia da UNICAMP, pelas sugestões e discussões.

Referências Bibliográficas

1. ANDERSON, R. M. & MAY, R. M. Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology*, **85**: 411-26, 1982.
2. DOBZANSKY, T. *Genética do processo evolutivo*. São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, 1973.
3. EBERT, D. Virulence and local adaptation of a horizontally transmitted parasite. *Science*, **265**: 1084-6, 1994.
4. EBERT, D. Genetic differences in the interactions of the microsporidian parasite and four clones of its cyclically parthenogenetic host. *Parasitology*, **108**: 11-6, 1994.
5. EWALD, P.W. Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity. *Ann. Rev. Ecol. Syst.*, **14**:465-85, 1983.
6. EWALD, P.W. Transmission modes and evolution of the parasitism-mutualism continuum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **503**: 295-306, 1987.

7. EWALD, P. W. & SCHUBERT, J. Vertical and vector-borne transmission of insect endocytobionts, and the evolution of benignity. In: Schwemmler, W. & Gassner, G. ed. *Insect endocytobiosis: morphology, physiology, genetics*. Boca Raton, CRC Press, 1989. p. 21-35.
8. EWALD, P. W. The evolution of virulence. *Sci. Am.*, **268** (86): 56-62, 1993.
9. FENNER, F. & RATCLIFFE, F.N. *Myxomatosis*. Cambridge, Cambridge University Press, 1966.
10. FENNER, F. Biological control, as exemplified by smallpox and eradication of myxomatosis. *Proc. R. Soc. Lond.*, B **281**: 259-85, 1983.
11. FORATTINI, O.P. *Ecologia, epidemiologia e sociedade*. São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo Artes Médicas, 1992.
12. GIORGIO, S. A esperteza dos invasores. *Ciênc. Hoje*, **18** (101): 11-2, 1994.
13. LEVIN, B. R. & EDEN, S. Selection and evolution of virulence in bacteria: an ecumenical excursion and modest suggestion. *Parasitology*, **100**: S103-S115, 1990.
14. MAY, R.M. & ANDERSON, R.M. Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. *Proc. R. Soc. Lond.*, B **219**: 281-313, 1983.
15. MAY, R.M. & ANDERSON, R.M. Parasite-host evolution. *Parasitology*, **100**: S89-S101, 1990.
16. PESSÓA, S. B. & MARTINS, A. V. *Parasitologia médica*. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1982.
17. TRAGER, W. *Living together-the biology of animal parasitism*. New York, Plenum Press, 1986.
18. TOFT, C.A.; AESCHLIMANN, A.; BOLIS, L. *Parasite-host associations. Coexistence or conflict?*. Oxford, Oxford University Press, 1991.
19. WILLIAMS, G.C. & NESSE, R.M. The dawn of darwinian medicine. *Q. Rev. Biol.*, **66**: 1-22, 1991.

Abstract

According to the prevailing, traditional view parasites should develop reduced virulence towards their hosts, because more virulent pathogens are more likely to drive the hosts, and thus themselves to extinction. Virulence is considered to be a primitive stage of a parasitive-host association. However the usefulness and validity of this view have been questioned. Recent studies suggest that parasites need not necessarily evolve towards reduced virulence. The points of view of Darwinian medicine in the direction of the evolution of virulence there may be many possible coevolutionary trajectories, depending on the details of the parasite's life-history, the host's behavior and the transmissibility of the parasite. Theoretical and epidemiological evidences indicate that pathogens transmitted by arthropod vectors are significantly more lethal to humans than those transmitted by personal contac. Water borne enteric pathogens are less virulent after purification of water supplies. Recent experiments also support the emerging theory that parasitism can evolve to be either more or less virulent in a long-term host, depending on the way the parasite is transmitted to the host and on the environment in which they live.

Virulence. Host-parasite relations. Evolution. Disease transmission.