Raízes históricas da Medicina Evolutiva, a hipótese do *trade-off* entre virulência e transmissão, de Paul Ewald

Ricardo Waizbort [*]
Felipe Porto [α]

Resumo: As implicações da teoria da evolução por seleção natural de Darwin para entender problemas relacionados à saúde humana, e sugerir possíveis soluções, não receberam grande atenção até as últimas duas décadas do século XX. O objetivo desse trabalho é apresentar historicamente a Medicina Evolutiva e a hipótese do *trade-off* sobre a virulência dos parasitos, de Paul Ewald, ressal-tando seus principais conceitos. Segundo Alcock (2012), a Medicina Evolutiva é uma "nova disciplina científica" que utiliza o arcabouço da teoria da evolu-ção por seleção natural para compreender, explicar e propor soluções a doen-ças humanas. No caso de Paul Ewald, contrariando o estabelecido pelo co-nhecimento epidemiológico da década de 1980, ele considera que à luz da te-oria da seleção natural um parasito *pode* se tornar mais virulento e mortal ao longo do tempo, se sua forma de transmissão *não depender da mobilidade do hos-pedeiro*. Isso levou Paul Ewald a considerar a possibilidade do manejo da viru-lência dos parasitos no sentido de torná-los menos agressivos, mais benignos. Ele sugere, em face ao conhecimento da teoria da evolução por seleção natu-ral, a adoção de políticas públicas de saúde com o objetivo de tornar certas doenças menos virulentas. Por utilizar sistematicamente o raciocínio evolutivo de Darwin, das variações aleatórias selecionadas por fatores ecológicos, Ewald pode ser considerado um predecessor da Medicina Evolutiva, campo do co-nhecimento pouco conhecido no Brasil, que vem crescendo exponencialmente desde 1991 até os dias de hoje.

Palavras-chave: Medicina evolutiva; Ewald, Paul; evolução da virulência; seleção natural

[*] Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz. Rua das Laranjeiras 384, ap., 603, Laranjeiras, CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: ricw@ioc.fiocruz.br

[α] Colégio de Aplicação, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua J. J. Seabra, s/nº, Lagoa, CEP 22470-130, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: portofilipe@gmail.com

Historical Roots of Evolutionary Medicine, the Hypothesis of the Trade-off between Virulence and Transmission, by Paul Ewald

Abstract: The implications of Darwin's evolutionary theory to understand problems related to human health, and to suggest possible solutions, did not receive much attention until the last two decades of the 20th century. The objective of this work is to present historically Evolutionary Medicine and the trade-off hypothesis on the virulence of parasites, by Paul Ewald, highlighting its main concepts. According to Alcock (2012), Evolutionary Medicine is a "new scientific discipline" that uses the theory of evolution by natural selection framework to understand, explain and propose solutions to human diseases. In the case of Paul Ewald, contrary to the epidemiological knowledge of the 1980s, he considers that in the light of natural selection theory parasites may become more virulent and deadly over time if their form of transmission do not depend on mobility of the host. This led Paul Ewald to consider the possibility of handling the virulence of the parasites in order to make them less aggressive, more benign. He suggests, in the face of the knowledge of natural selection theory, the adoption of public health policies with the aim of making certain diseases less virulent. By systematically using Darwin's evolutionary reasoning, random variations selected by ecological factors, Ewald can be considered a predecessor of Evolutionary Medicine, a field of knowledge little known in Brazil, which has been growing exponentially since 1991.
Keywords: history of evolutionary medicine; Ewald, Paul; evolution of virulence; natural selection

1 INTRODUÇÃO: A MEDICINA EVOLUTIVA

[...] se debelo a grã cidade, não regresso,
mas compro glória eterna;
se torno ao doce ninho,
murcha a glória, terei velhice longa e fim tardio.
Homero, *A Ilíada*, Livro IX.

As implicações da teoria evolutiva de Darwin ficaram evidentes logo após a publicação de *A origem das espécies*, em novembro de 1859, como se depreende pela quase instantânea polêmica relacionada ao então suposto parentesco entre os homens e outros animais, principalmente os grandes primatas (Ellegard, 1990; Desmond & Moore, 1995; Mayr, 1998; Browne, 2011). Embora o mecanismo da seleção natural tivesse sido questionado quase imediatamente após a publicação de *A*

origem (Bowler, 1988; Caponi, 2011), ao longo das décadas ele ganhou aceitação e credibilidade científica e filosófica, não sem antes ter passado por um período de eclipse (Bowler, 1983), até finalmente se integrar em várias explicações envolvendo inclusive a mente (a *psique*) e o comportamento da espécie humana (Tooby, Cosmides & Barlow, 1992; Laland & Brown, 2002).

Todavia, o uso da teoria da evolução por seleção natural para explicar e compreender problemas relacionados à saúde humana, e para sugerir possíveis soluções, não recebeu grande atenção até as últimas duas décadas do século XX (Zampieri, 2009; Méthot, 2011; Cournoyea, 2013), excetuando-se aplicações isoladas como a da evolução da resistência a antibióticos (Blaser, 2013) e a co-evolução entre a malária e o genótipo heterozigoto para anemia falciforme (Haldane, 1949; Alisson, 1954). Em que pese os deploráveis usos eugênicos do evolucionismo não-darwinista entre fins do século XIX e a Segunda Guerra Mundial (Bowler, 1988), e algumas outras utilizações pouco ortodoxas nas primeiras décadas do século passado (Zampieri, 2009; Methót, 2011), os médicos em geral não utilizaram, até os últimos anos do século XX, a estrutura conceitual da teoria da seleção natural para contribuir na interpretação de afecções que ceifaram e ceifam a vida e a saúde de milhões de pessoas, e de outros animais e plantas.

Em 1991, o biólogo evolucionista George Williams e o médico psiquiatra Randolph Nesse publicaram o artigo "The dawn of Darwinian medicine", considerado o trabalho fundador da assim chamada medicina darwinista, ou medicina evolucionista (Williams & Nesse, 1991; Méthot, 2011; Zampieri, 2009; Cournoyea, 2013; Méthot *et al*., 2015), e que deu origem ao que Alcock chamou em 2012 de nova disciplina científica. Williams e Ness apresentaram sua visão da seleção natural como teoria preditiva da biologia humana, aplicando a teoria da evolução a quatro categorias de causas de doenças: 1) toxinas; 2) fatores genéticos; 3) desajustes (*mismatches*) adaptativos do corpo humano ao ambiente moderno (ocidental); e, 4) infecções por parasitos (Williams & Nesse, 1991, pp. 1-2). Nesse trabalho eles chamam a atenção para a importância da vulnerabilidade das adaptações evolutivas de nossos corpos, que estão sujeitos a inúmeras doenças. Williams e Nesse também chamam a atenção para problemas de saúde decorrentes do desajuste, *mismatch*, entre o ambiente evolutivo que moldou nosso fenótipo

fisiológico (nas savanas) e o ambiente em que vivemos agora, profundamente modificado pelo advento do trabalho e das linguagens falada e escrita (Martins, 2017).

As adaptações evolutivas não devem ser confundidas com as adaptações fisiológicas. A adaptação fisiológica é a resposta de um corpo biológico individual, humano ou não, às circunstâncias ambientais específicas que ele enfrenta. O aumento das batidas do coração durante uma atividade física é uma adaptação fisiológica. O mesmo se aplica à acomodação da visão humana quando se adentra em um ambiente escuro ou a "aclimatação" do corpo a um ambiente mais quente ou mais frio; a formação de calosidades nos dedos das mãos de um trabalhador; o curtimento da pele exposta ao sol.

Os exemplos são virtualmente infinitos e variados, e todos são explicados por causas próximas, por mudanças fisiológicas que envolvem uma expressão genética ligeiramente diferente do que ocorria antes da adaptação. Por outro lado, as capacidades que nos proporcionam realizar tais adaptações fisiológicas foram herdadas de nossos progenitores, que por sua vez as herdaram de seus progenitores e assim ascendentemente. Essas capacidades são produtos de processos evolutivos, são adaptações evolutivas, são quiçá o resultado de longos processos de variação intrapopulacional sujeita à ação ambiental das pressões de seleção natural (Caponi, 2014).

As doenças não são o resultado da seleção natural, não são adaptações evolutivas. As doenças podem resultar de vulnerabilidades que as adaptações evolutivas nos legaram, no sentido de que nenhuma adaptação evolutiva é perfeita, por mais sofisticada que seja. Além disso, todas as adaptações evolutivas são relativas ao ambiente em que se encontram. Mudanças mais ou menos radicais no ambiente podem levar a desajustes adaptativos mais ou menos graves. A seleção natural não opera tendo em vista a saúde dos indivíduos de uma população ou sua longevidade. Sendo um mecanismo cego, a seleção natural, na média, favorece aqueles indivíduos (genes) em uma população que melhor traduzem na prole o aproveitamento dos recursos do ambiente, ou seja, que utilizam esses recursos e deixam mais descendentes nas gerações vindouras.

Ao longo de sua história a medicina evolutiva se envolveu no estudo de doenças variadas como malária, anemia falciforme, sarampo,

varíola, cólera, vários tipos de câncer, obesidade, diabetes, doenças ortopédicas, cardiovasculares, psicológicas, entre outras. A intensa produção bibliográfica sobre o assunto fica evidente no estudo bibliométrico realizado por Alcock (2012), em artigos e livros no período entre 1991 e 2010. O número de publicações anuais recuperadas com o termo de busca "evolutionary medicine" em bases de dados saltou de apenas um (01) em 1991, para mais de quinhentos (+500) em 2011, indicando tratar-se de uma área de pesquisa bem consolidada, embora não inserida oficialmente em currículos de Faculdades de Medicina.

Antolin e colaboradores (2012), em trabalho que tem como alvo os estudantes universitários, buscaram apresentar conceitos evolutivos chave em termos de saúde humana, para que os exemplos biomédicos pudessem ser mais facilmente incorporados em cursos de evolução ou cursos mais especializados em medicina evolutiva. O objetivo deles era "ajudar na construção da fundamentação científica em biologia evolutiva para todos os alunos, e para incentivar os biólogos evolutivos a participarem na integração de evolução e medicina" (Antolin et *al.*, 2012, p. 2). Para Méthot:

> Embora a introdução de cursos evolutivos no currículo médico ainda esteja por ser alcançada, é digno de nota que os programas dedicados a questões de saúde e doença de um ponto de vista evolutivo estão crescendo em várias instituições distintas (por exemplo: o Centro de Evolução Humana, Adaptação e Doença, da Universidade de Auckland; o Centro de Medicina Evolutiva da Universidade de Zurique; e o Centro de Medicina Evolutiva, da Universidade Estadual do Arizona). (Méthot, 2015, p. 589)

O tema tem sido tratado em trabalhos mais recentes das áreas relacionadas à saúde, biologia e medicina (por exemplo, Howells *et al.*, 2017; Leclercq, 2018; Ziadie, 2018). No Brasil, raras publicações trataram do tema: um trabalho, de 1995, dedicou-se a apresentar a Medicina Evolutiva na perspectiva das infecções por parasitos (Giorgio, 1995). Outro apresentou as variadas faces da epidemiologia evolutiva (Struchiner *et al.*, 2008). Uma apresentação mais geral da Medicina Evolutiva foi publicada em 2017 por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Waizbort & Luz, 2017).

É importante, frisar que a Medicina Evolutiva não pretende substituir a medicina tradicional, nem é uma nova forma de exercer a medicina, nem um método milagroso e muito menos ainda algo relacionado a ideia de aperfeiçoar a espécie humana. É uma tentativa de compreender as causas históricas de doenças específicas complementando a busca de causas próximas, muitas vezes bem sucedida, da medicina tradicional. Compreender as causas históricas de um agravo à saúde significa buscar no passado pressões seletivas específicas relacionadas a certas circunstâncias histórico-ambientais que permitiram a doença em questão emergir e se manter em populações humanas. A partir da narrativa resultante desse empreendimento, busca-se testar a narrativa, que pode ser rejeitada ou refutada pelas evidências decorrentes do teste.

Nesse e Williams (1997, p. 3) expuseram de uma maneira mais ampla as bases dessa nova forma de conceber a saúde e as doenças humanas. No prefácio, Williams explicou que seu interesse sobre as aplicações médicas das ideias evolucionistas surgiu após a leitura de artigo de Paul Ewald (1980)[1]. Já no trabalho fundador de 1991, Williams e Nesse salientaram a importância da hipótese de Ewald, sugerindo inclusive termos e categorias (Williams & Nesse, 1991, p. 3) elaboradas a partir das propostas de Ewald, que permitem compreender que os sintomas ou sinais das relações parasito-hospedeiros podem ser adaptações que favorecem o parasito, ou adaptações que favorecem o hospedeiro, ou ser ainda um efeito não correlacionado a nenhuma adaptação.

Antes, todavia, de entrarmos de modo efetivo no trabalho de Ewald, teceremos alguns breves esclarecimentos sobre os conceitos mais centrais com que vamos lidar, parasito e virulência. Apresentaremos também brevemente a hipótese da avirulência, contra a qual Ewald propõe sua hipótese do *trade-off* entre virulência e transmissão.

---

[1] Professor de Biologia e diretor do Programa de Evolução da Doença (*Program on Dsuisease Evolution*) da Universidade de Louisville, a partir de 1980 publicou vários artigos e um livro tratando, incialmente, da evolução de doenças infecciosas, focando as relações entre a evolução da virulência e as formas de transmissão dos parasitos. A partir da década de 2000, Ewald tem produzido trabalhos que relacionam alguns tipos de câncer com determinadas infecções parasitárias específicas. Nosso interesse está em suas publicações de 1980 até meados dos anos 2000.

2 BREVE ESCLARECIMENTO REFERENTE A ALGUNS CONCEITOS

Os termos "parasito" e "virulência", importantes para a hipótese de Ewald, são de definição problemática para parasitologistas, bacteriologistas, médicos, biólogos e outros cientistas que lidam com doenças infecciosas, tanto de um ponto de vista teórico (matemático) quanto empírico (Alizon *et al*., 2009; Méthot & Alizon, 2014; Cressler, *et al*, 2016). A princípio, pode-se definir parasito como qualquer espécie de organismo, microscópico ou macroscópico, cujos indivíduos exploram indivíduos de outra espécie para sobreviver (Anderson & May, 1979, p. 361; Ferreira & Araújo, 2013, p. 352). Essa exploração do hospedeiro pelo parasito traz consigo algum dano ou perda de aptidão para o hospedeiro. Aptidão (outro termo cuja definição é muito discutida) é por vezes entendida como a capacidade de um indivíduo de deixar prole fértil. A diminuição de aptidão do hospedeiro é uma definição corrente de virulência (Read, 1994; Alizon *et al*., 2009; Cressler *et al*., 2016).

Todas as espécies de vírus que conhecemos são parasitos, mas também há muitas espécies de parasitos entre bactérias, protozoários, fungos, helmintos, insetos, aves, entre outros grupos de animais e vegetais. Existem parasitos obrigatórios e facultativos, mas também há muitas espécies de bactérias, protozoários, fungos e vermes, que não são parasitos, mas têm vida livre, habitando o solo, ou as águas dos mares e lagos entre outros ambientes; ou podem habitar também cavidades e superfícies corporais de várias espécies, animais e vegetais, sem trazerem custos à aptidão do hospedeiro. Nas últimas décadas começou-se a perceber que o parasitismo é um processo complexo que depende da interação não só entre parasitos e hospedeiros, mas também entre eles e o ambiente, biótico e abiótico, que os incluem. Espécies que compõem a microbiota simbiótica e comensal, no passado chamado de "flora bacteriana", de um indivíduo multicelular podem, em certas circunstâncias (por ex.: pelo uso de antibióticos, estresse, má alimentação), tornarem-se virulentas (Alizon *et al*., 2009; Méthot, 2012; Keen, 2012). A fronteira entre virulência e benignidade não está contida em uma essência do parasito ou do hospedeiro. Circunstâncias ambientais podem deflagrar mudanças no tipo de interação entre os indivíduos

humanos e microrganismos das mais variadas espécies. Como salienta Méthot (2012):

> As interações parasita-hospedeiro são mais bem descritas como formando um *continuum* que vai do comensalismo e mutualismo ao parasitismo e patogenicidade, não como categorias biológicas discretas. (Méthot, 2012, p. 690)

Como mencionado acima, a definição mais corrente de virulência é a diminuição de aptidão do hospedeiro. Mas a aptidão, por sua vez, é um conceito difícil de mensurar. Em muitos casos virulência é definida como o número de mortes de hospedeiros causados por uma espécie de parasito. Todavia, há outras situações em que o parasito impõe uma perda de aptidão ao hospedeiro sem, contudo, leva-lo à morte, como quando o hospedeiro contrai uma doença que embora não seja letal o debilita sensivelmente. É nesse cenário que Andrew Read, afirma que a virulência significou coisas diferentes para cientistas diferentes (Read, 1994, p. 74). Por exemplo, Alizon e colaboradores (2014) mostram, como Read, a importância de discernir entre virulência e transmissão, embora enfatizem confusão entre os termos:

> Atualmente quase parece que cada campo desenvolveu sua própria definição de virulência. Biólogos teóricos utilizam a taxa de mortalidade do hospedeiro induzida pela doença [...] enquanto biólogos experimentais frequentemente usam medidas sub-letais porque são mais fáceis de quantificar ou por razões éticas [...]. Ainda mais confusamente, no estudo de patógenos vegetais e em muitos estudos de genética de populações, há uma tradição de usar a virulência não para se referir aos danos causados por um parasito, mas à sua transmissibilidade, sua capacidade de infectar. (Alizon *et al.*, 2009, p. 249)

Vamos assumir aqui a definição de virulência como mortalidade do hospedeiro, pois essa é a definição de Ewald (1994, p. 9). Mas ficaremos atentos para a situação em que tanto o parasito quanto a virulência a ele associado devem ser entendidos como processos populacionais dinâmicos, evolutivos e ecológicos, sem um fim único predeterminado. E que determinadas espécies que habitualmente não são parasitos podem vir a sê-lo e vice-versa. Enfatizemos que todas as espécies multicelulares conhecidas são habitadas por uma rica microbiota (sobretudo seus respectivos tubos gastrointestinais), composta, principal, mas não exclusivamente, por bactérias comensais e simbióticas. No entanto, em

determinadas circunstâncias, tais bactérias podem tornar-se infecciosas. Também é digno de referência, embora de forma incidental, o fato de que muitas vezes os parasitos causam menos mal ao hospedeiro do que o seu próprio sistema imunológico, que pode suscitar uma resposta autoimune, exagerada ou desproporcional, levando a danos e consequente perda de aptidão do hospedeiro (Méthot & Alizon, 2014, p. 776).

Estamos utilizando o termo *trade-off* porque não encontramos uma tradução adequada para a língua portuguesa. Para Elisson (2014), nos sistemas biológicos, as características estão frequentemente ligadas de maneira que impede sua otimização simultânea. Em suas palavras:

> Os *trade-offs* evolutivos resultantes refletem os necessários compromissos entre as funções de múltiplas características. Tais compromissos são particularmente claros quando a energia deve ser alocada entre funções metabólicas concorrentes. A energia alocada para o crescimento não está disponível para reprodução, para funções imunológica ou outros processos que consomem energia. Uma importante implicação dos *trade-offs* evolutivos para a medicina é o fato de que uma saúde ótima em todos os domínios pode não ser possível. (Elisson, 2014, p. 93)

Já para C. S. Stearns (1989), os *trade-off*s representam os custos pagos, na moeda da aptidão, por uma mudança benéfica em uma característica, relacionada a uma mudança prejudicial em outra característica. Como se fosse um jogo de compensações, ou um balanço financeiro: com um determinado recurso, você pode comprar um bem, mas não pode, ao mesmo tempo, comprar outro. Para Stearns o mais proeminente *trade-off* da história de vida envolve o custo da reprodução. Ele possui dois grandes componentes: os custos pagos na sobrevivência e os custos pagos na reprodução futura (Stearns, 1989, p. 259). A relação entre virulência e transmissão de parasitos indica esse jogo de contrapartidas entre custos e benefícios, para própria aptidão dos parasitos, de uma alta reprodução desses microrganismos, considerando os hospedeiros como parte dos recursos que esses parasitos exploram. Dessa perspectiva, contrariando o consenso epidemiológico da década de 1980, a virulência poderia aumentar ou se manter em níveis altos ao longo do tempo, dependendo da forma de transmissão do parasito.

Segundo Alizon e colaboradores (2009) a hipótese do *trade-off*, desenvolvida por Ewald, baseia-se na ideia de que não é possível para o parasito aumentar a duração de uma infecção sem pagar um custo. Para eles, pode-se

> [...] fazer uma analogia com o dilema de Aquiles, o herói grego que tem que escolher entre uma vida curta, mas gloriosa, e uma vida longa, mas maçante. (Alizon *et al.*, 2009, p. 246)

Para aumentar a duração de uma infecção o custo que o parasito deve pagar está relacionado com a sua transmissão para outro hospedeiro.

3 A HIPÓTESE DA VIRULÊNCIA OU DA BENIGNIDADE

Até os primeiros anos da década de 1980, na epidemiologia, parasitologia e outros campos médicos e biológicos que lidavam com doenças infecciosas, considerava-se que a virulência de um parasito em relação ao seu hospedeiro decrescia obrigatoriamente com o passar das gerações (Odum, 1971; Palmieri, 1982; Pianka, 1983; Doyle & Lee, 1985; Cimerman & Cimerman, 2002; Neves 2005). O prêmio Nobel Joshua Ledeberger, em artigos de 1999 e 2000, era tributário dessa visão (Ledeberger, 1999; 2000). De modo análogo, o geneticista Sérgio Pena, da UFMG afirmava:

> Parasitos bem-sucedidos e hospedeiros bem-sucedidos estão sempre em um "equilíbrio" competitivo que permite a sobrevivência de ambos. (Pena, 2005, p. 143)

É essa interpretação da evolução da virulência para a benignidade ou avirulência que Paul Ewald combateu nos anos iniciais de sua vida acadêmica. No cenário em que a avirulência é o desfecho de toda relação parasito-hospedeiro, a alta virulência seria um indício de uma infecção recente, e virulências mais brandas seriam adaptações que favoreceriam os parasitos, por matarem menos os hospedeiros, sua fonte de recursos fundamental. Parasitos que nunca tivessem encontrado populações humanas seriam invariavelmente muito agressivos quando de um primeiro contato. Assim, uma diminuição da virulência seria o desfecho evolutivo inevitável, pois se a virulência aumentasse ou se mantivesse alta o parasito acabaria matando seu hospedeiro e morrendo

junto com ele. Sob essa perspectiva, o desfecho evolutivo de longo prazo de uma relação de parasito-hospedeiro deveria ser o comensalismo, o mutualismo ou a simbiose.

O exemplo mais conhecido e citado de uma suposta evolução da avirulência refere-se ao vírus da mixomatose (Fenner, 1956, 1983; Ewald, 1991b, 1994; Alizon *et al.*, 2009; Méthot & Alizon, 2009; Cressler *et al.*, 2016). A história é bem conhecida. Resumidamente, em fins do século XIX, fazendeiros australianos, entediados com as imensidões de seu continente, importaram umas duas dezenas de coelhos para servirem de caça. Logo a prole dos pequenos mamíferos fugiu do controle e sua reprodução virou uma praga. Já em meados do século XX, alguns cientistas propuseram importar um *pox vírus*, o vírus de uma doença conhecida como mixomatose, transmitido primordialmente por mosquitos e pulgas, mas também diretamente, por contato, entre coelhos. O vírus da mixomatose é totalmente incapaz de infectar células humanas e de outros mamíferos. A princípio a doença quase exterminou todas as populações de coelhos. No entanto, após algumas gerações, a virulência diminuiu. Este fato foi utilizado para corroborar a hipótese da avirulência.

A hipótese da avirulência, no entanto, envolve aspectos que não são de consenso entre os biólogos evolutivos. George Williams considerava que a adaptação evolutiva é um conceito especial e oneroso que não deve ser usado desnecessariamente e que a adaptação não deve ser atribuída a nenhum nível superior de organização do que aquele demandado pela evidência (Williams, 1966, p. v). Ou seja, explicações envolvendo o nível do grupo só devem ser toleradas se explicações no nível do indivíduo e, sobretudo, no nível do gene, fracassarem.

William Hamilton (1964) também desenvolveu ideias análogas na mesma época. Desde então, toda uma corrente da biologia evolutiva, apesar de receber críticas (Sober & Wilson, 1999), tem afirmado que o nível fundamental em que a seleção natural opera é o nível do gene. Ewald baseia seu trabalho na evolução da virulência das doenças infecciosas sobre essa base genética e procura mostrar que uma alta virulência pode favorecer determinados tipos de parasitos contrariando a hipótese da avirulência.

4 A HIPÓTESE DO *TRADE-OFF* ENTRE VIRULÊNCIA E TRANSMISSÃO

Paul Ewald introduziu na literatura médica a expressão "epidemiologia evolutiva". Considerou a diversidade de patógenos e suas diferentes habilidades para causar doenças severas a partir de uma nova perspectiva que integrava saúde pública, ecologia e biologia evolutiva (Ewald, 1988; Restif, 2009; Cressler *et al.*, 2016).

Inicialmente (Ewald, 1980) não tratou da hipótese do *trade-off* propriamente, mas da interpretação de sinais e sintomas de doenças infecciosas à luz da teoria da evolução. Considerou os hospedeiros como ilhas temporárias para os agentes patogênicos. Para sobreviver por um período maior do que o tempo de vida de seus hospedeiros, os patógenos deveriam ter mecanismos que permitissem sua dispersão de um hospedeiro para outro. Esses mecanismos poderiam envolver a manipulação do comportamento e da fisiologia dos hospedeiros (Ewald, 1980, p. 171). Para testar a hipótese de que se um sintoma animal (como a febre, a rinorréia, a diarreia, por exemplo) fosse uma adaptação para enfrentar algum parasito, suprimi-la favoreceria o parasito. Caso o sintoma fosse um sinal de que o organismo estivesse sendo manipulado pelo parasito, a eliminação do sinal poderia contribuir para uma evolução positiva do paciente. Utilizou dados disponíveis na literatura científica sobre doenças específicas que envolvem sintomas como febre e diarreia.

Foi a partir de 1983 que ele começou efetivamente a questionar a ideia de que toda relação de parasitismo evolui para a benignidade ou avirulência. Ele não concordava com a generalização encontrada na literatura epidemiológica de que uma doença grave representaria uma falta de coadaptação entre o hospedeiro e o parasito, porque parasitos que não prejudicam seus hospedeiros teriam a melhor chance de sobreviver a longo prazo:

> A gravidade da doença é analisada em termos de sobrevivência da espécie ou de um grande subgrupo das espécies em vez de efeitos na frequência de genes dentro da espécie. A teoria evolutiva, por outro lado, enfatiza que são os efeitos na frequência de genes que produzem as mudanças evolutivas dentro de uma espécie. (Ewald, 1983, p. 465)

A teoria evolutiva a que Ewald está se referindo é a que considera o gene como o nível fundamental de seleção natural. Isso é mostrado pela referência aos trabalhos de George Williams (1966) e William Hamilton (1964), à teoria evolutiva que posteriormente foi popularizada no livro *O gene egoísta* de Richard Dawkins (1979). No artigo de 1983, Ewald aplica essa teoria à evolução da virulência de parasitos transmitidos por vetores artrópodes. Ele se refere a McNeill (1976), que defendia que o comensalismo é o ponto final evolutivo ideal do parasitismo. McNeill sugeriu que a transmissão por vetores pode estar relacionada à severidade da doença, mas propôs que um parasito não seria capaz de evoluir para um equilíbrio benigno tanto no vetor quanto no hospedeiro vertebrado. Mas, para Ewald:

> De acordo com essa hipótese, a evolução do parasitismo para a benignidade ocorre no vetor e não no hospedeiro dos vertebrados, porque um vetor saudável é mais importante para a transmissão do que um hospedeiro saudável. Essa hipótese de adaptação restrita (AR) e a hipótese da severidade adaptativa (SA) proposta neste artigo produzem diferentes previsões sobre a gravidade associada a populações de parasitos relacionadas sob o ponto de vista taxionômico, que diferem no grau em que usam humanos como seu hospedeiro vertebrado. De acordo com SA, uma população de parasitos que usa os seres humanos com mais frequência deve causar uma doença mais grave. (Ewald, 1983, p. 472)

A hipótese do *trade-off*, de Ewald, entre virulência e transmissão considera que doenças que não necessitam da mobilidade do hospedeiro para serem transmitidas podem se tornar mais virulentas com o passar do tempo, ou seja a adaptação do parasita ao hospedeiro pode levar a um aumento na severidade da doença (SA). Como assinalado acima, a hipótese de McMeill (AR), de acordo com o pensamento hegemônico da época, parte do pressuposto de que a evolução da relação parasito-hospedeiro leva a uma maior benignidade ou avirulência do parasito em relação ao hospedeiro, embora a benignidade favoreça primeiro os vetores do que os hospedeiros. Todavia, para Ewald, com a transmissão dos parasitos feita por vetores não-humanos, o custo de uma alta virulência, que debilite e/ou mate muito, diminui, e pode ser pago pelo mecanismo que envolve a transmissão do parasito por intermédio de um vetor, o que significa que a doença em questão pode se tornar mais

mortal ao longo do tempo. Ewald tem como pressuposto que há variações na virulência do parasito no interior das populações dos próprios parasitos. Para ele, circulam linhagens que variam na virulência. O que vai abrir a possibilidade, em sua obra, mais adiante, para que mudanças (intencionais, humanas) nas formas de transmissão do parasito possam favorecer determinadas variantes (linhagens) de parasito, implicando na ideia de que é possível fazer uma espécie de manejo da virulência, por intermédio de uma seleção (indireta) das vias de transmissão.

Ewald (1983) procurou averiguar se as doenças transmitidas por vetores artrópodes (terrestres) e picadores são mais severas do que doenças transmitidas sem vetores. Concluiu que, em média, doenças intermediadas por vetores artrópodes são mais virulentas. Procurou averiguar a partir dos dados disponíveis na literatura especializada sobre parasitos unicelulares e subcelulares se a sua hipótese (AS) era mais consistente do que a de McNeill (AR) (Ewald, 1983, p. 473). Seis parasitos principais foram incluídos no estudo: os protozoários *Plasmodium* (transmitidos por mosquito, *Anopheles*), *Leishmania* (transmitidos por mosquito, *Phlebotomus*), e *Trypanosoma* (transmitidos por barbeiro: *Triatoma*, *Rhodinius*); as bactérias *Borrelia* (transmitidas por carrapato, piolho) e *Rickettsia* (transmitidas por carrapato, pulga, piolho); e o vírus da febre amarela (transmitidos por mosquito, *Aedes*). Nesse caso, também, os dados eram mais favoráveis à sua hipótese (Ewald, 1983, pp. 447-478), ou seja, doenças transmitidas por vetores tornam-se mais virulentas no decorrer das gerações.

De acordo com Ewald, o aumento da virulência pode ser uma adaptação do parasito – da população ou linhagem de parasitos que invade um novo hospedeiro, uma nova ilha – ou seja, por que confere uma vantagem para os parasitos, tornando a doença mais severa. Naturalmente nenhum agente infeccioso terá sucesso evolutivo se matar seu hospedeiro antes que possa ser transmitido a um novo hospedeiro. Assim, há como que um jogo de compensações (um *trade-off*) entre o aumento (ou diminuição) da virulência e a taxa de transmissão.

Em diversas publicações Ewald foi encontrando mais evidências de que a inclusão de vetores em ciclos de doenças infecciosas levava a um aumento da severidade da doença (Ewald, 1987a, 1987b, 1991a, 1991b, 1995, Ewald & Schubert, 1989; Ewald *et al.*, 1998). Ele enfatizou a im-

portância de vetores de agentes infecciosos, que podem ser encontrados tanto a água, como mosquitos e outros artrópodes (pulgas, barbeiros, carrapatos, por exemplo), moluscos (caramujos), seringas, luvas, outros objetos, médicos ou não (tais como moedas, corrimãos, canetas, copos, os fômites) e mesmo médicos, enfermeiros, parentes e outras pessoas que por ventura tenham contato com os indivíduos que contraíram o agente infeccioso. Ou seja, parasitos podem ser veiculados tanto por vetores naturais como culturais (Ewald, 1994).

Há uma clara preocupação em todos os textos de Ewald em testar suas hipóteses. Nesse sentido, por exemplo, ele compilou moléstias causadas por vírus, bactérias e protozoários e avaliou a percentagem de mortalidade entre as doenças que são transmitidas por artrópodes terrestres e aquelas transmitidas por contágio direto. Como previsto por sua hipótese evolutiva, as doenças transmitidas por artrópodes terrestres são mais letais do que aquelas transmitidas por contágio direto (Ewald, 1987a; 1994, pp. 37-38). A disseminação do cólera pela América do Sul nos anos 1990 se constituiu em outro teste para a hipótese evolutiva (Ewald, 1991b; 1994; Ewald *et al*., 1998). Nesse caso, o vetor não é mais um inseto ou outro animal, mas a própria água que se usa para consumo humano. Ewald e colaboradores relacionaram a virulência das diferentes variedades de *Vibrio cholerae* espalhados por diferentes localidades com o acesso à água potável (Ewald *et al*., 1998). Eles focaram primeiro o Brasil, por que neste país a qualidade da água varia de lugar para lugar e o Ministério da Saúde brasileiro produzia censos da proporção de pessoas com acesso à água potável. Além disso, as dimensões continentais do país ofereciam o potencial para o *V. cholerae* evoluir em diferentes direções. A hipótese evolutiva prevê que nos lugares onde as chances de transmissão do cólera pela água contaminada forem maiores, a seleção natural deve favorecer a proliferação das linhagens mais virulentas. Isso ocorreria porque, nessa situação, vibriões que provocam excessivas diarreias poderiam ser beneficiados evolutivamente, mesmo levando seus hospedeiros à morte, já que esse custo seria compensado pela maior chance de os vibriões contaminarem outros hospedeiros, cujo acesso à água contaminada é mais frequente. Da mesma forma, onde o acesso à água potável é dominante, o esperado seria que o vibrião evoluísse para formas menos virulentas. Sendo o caso, a abordagem médica proposta por Ewald não sugere a tentativa

de eliminar o agente patogênico, mas seu manejo ou domesticação, pois ao modificar o ambiente e as vias de transmissão, indiretamente foram favorecidas linhagens de vibriões menos letais ou menos debilitantes para a vida humana. Também neste caso a hipótese evolutiva é corroborada: nas localidades com maior incidência de água potável, menos patogênicas são as variedades de *Vibrio cholerae*. O padrão se repetia em outros países da América Latina. Onde a água era tratada, como no Chile, o vibrião evoluiu para uma forma menos virulenta, enquanto no Peru, onde o tratamento da água era precário, houve um aumento na virulência (Ewald *et al.*, 1998).

Essa abordagem parecia apontar para repercussões práticas e diretas na prevenção das doenças a que estamos nos referindo. Por exemplo, no que diz respeito à malária, seria preferível, segundo Ewald, investir em mosquiteiros do que apenas em medicamentos, cujo efeito colateral, além dos físicos, é a seleção de variantes de *Plasmodium* mais resistentes. Ewald argumenta que construir casas e hospitais à prova de mosquitos seria a maneira mais viável para alcançar o objetivo de deter os agentes patogênicos transmitidos por tais vetores. Ewald desenvolve esse raciocínio em seu livro:

> No Sri Lanka, por exemplo, mostrou-se que as pessoas que vivem em casas com paredes de barro ou de palma incompletas, com telhados de colmo, tinham duas vezes mais a doença e o mosquito dentro de casa, do que as pessoas que vivem em casas com paredes de tijolos e gesso e telhados de telha completos. Fazer casas ainda melhor construídas, mais à prova de mosquitos, com telas em todas as janelas, deve diminuir ainda mais a exposição a doenças transmitidas por vetores. Na Tailândia, os moradores de casas com blindagem completa e portas que se abriam para fora sofriam de dengue cinco vezes menos que pessoas que vivem em casas sem blindagem. (Ewald, 1994, pp. 52-53)

Isso pode parecer óbvio, pois impedir que o mosquito pique pessoas é uma medida direta para evitar a doença. Mas as consequências mais importantes devem ser vistas em uma escala mais ampla, a da causalidade e da adaptação evolutiva (Mayr, 1998). Segundo Ewald, se o uso sistemático de telas e mosquiteiros fosse implementado, os mosquitos que veiculam as variantes da malária que afetam as pessoas tão adversamente a ponto de elas precisarem ficar de cama, não teriam mais oportunidade de se propagar (Ewald, 1994, p. 53). Seria como

"prender" a variante mais agressiva do *Plasmodium* dentro de casa (no hospedeiro doente), com o mosquito fora de casa. Considerando que o aumento da virulência é ao menos parcialmente devido a diferenças genéticas herdáveis, nesse caso, seria possível dirigir os patógenos transmitidos por vetores a uma menor virulência. Como ressalta Ewald, nós teríamos manejado a virulência do parasito, nós os teríamos domesticado.

> Dito de modo mais geral, esta abordagem propõe que podemos aumentar artificialmente o custo, em aptidão, que os patógenos incorrem ao nos fazerem mal. Quando os custos são muito altos a seleção natural deve favorecer as variantes do patógeno que não imobilizem o hospedeiro e que, portanto, não incorram nesses custos. Em teoria, a mesma abordagem pode ser utilizada para dirigir diretamente os patógenos transmitidos a terem efeitos mais brandos dos que agora provocam. Se políticas públicas nas escolas e nos locais de trabalho tornassem obrigatório que estudantes e funcionários fossem para casa se se sentissem ainda que levemente doentes, os agentes patogénicos que causaram tal doença tenderiam a ser purgados de circulação. O resultado líquido deveria ser uma redução evolutiva na nocividade inerente das infecções transmitidas entre pessoas. (Ewald, 1994, p. 55)

Note-se que Ewald apontava para uma solução de nível populacional, o que poderia ter um grande apelo epidemiológico. A estratégia deveria ser implementada por políticas públicas, se fosse para que o uso de mosqueteiros tivesse um impacto evolutivo e ecológico, transformando as linhagens dos patógenos em questão em linhagens menos agressivas. A ideia de domesticar patógenos se baseia na premissa da variabilidade da virulência (de linhagens) do próprio parasito e das pressões ecológicas que o ambiente exerce sobre essa variabilidade, o que é a própria definição de seleção natural.

Voltemos por um instante, ao exemplo clássico da mixomatose em coelhos, referido no início do presente ensaio. No livro de 1994, Paul Ewald discute se a diminuição da virulência ocorreu por conta de uma diminuição da virulência do vírus ou por conta da evolução do sistema imunológico dos coelhos. De qualquer forma, ele argumenta que a doença não estaria evoluindo gradualmente para uma forma cada vez mais branda:

> A mortalidade que ocorre nos coelhos, depois da diminuição evolutiva na virulência do vírus e do aumento da resistência entre os coelhos, foram comparáveis à mortalidade das mais virulentas doenças humanas mediadas por vetores; foi, por exemplo, maior do que a mortalidade associada ao *Plasmodium falciparum* e ao vírus da febre amarela. Talvez mais importante que isso, a tendência para a diminuição da virulência documentada durante a primeira década do estudo [de Fenner] não continuou. Na verdade, a virulência inerente ao vírus pode ter aumentado durante as décadas subsequentes. (Ewald, 1994, pp. 45-46)

Sem dúvida a diminuição da virulência pode ter se dado por causa da extrema agressividade do vírus. Considerando que animais mortos não costumam transmitir doenças, vírus que sejam muito rapidamente fatais poderiam não dar oportunidade para sua própria transmissão para outros hospedeiros, sendo, nesse caso, favorecidas linhagens menos virulentas que não matavam tão rapidamente e, portanto, ofereciam maiores oportunidades para a transmissão dos vírus para outros hospedeiros. De qualquer forma, como assinalado, não é observada uma tendência para uma diminuição constante ou progressiva dessa virulência. Na realidade cepas menos virulentas foram eliminadas por outras mais virulentas, e embora de fato a virulência tenha diminuído desde a primeira introdução do vírus, Ewald salienta que ela continua mais alta do que as mais altas virulências de doenças humanas.

Desde a década de 1990, esse caso se transformou no modelo para a hipótese do *trade-off* entre virulência e transmissão porque ele parece mostrar exatamente que um parasito não pode se reproduzir indefinidamente no interior de um hospedeiro sem que isso acabe se tornando um custo para a própria aptidão do parasito (Anderson & May, 1982). Então, não é o caso do parasito não aumentar sua virulência por que isso mata ou diminui o tempo de vida do hospedeiro, mas porque o aumento da virulência pode diminuir a própria aptidão dos parasitos. O caso da mixomatose pode ser encontrado em vários livros-texto da Medicina Evolutiva atuais e todos sugerem que não há uma evolução inexorável para que a relação parasito-hospedeiro acabe se tornando comensal, mutual ou simbiôntica (Perlman, 2013, pp. 84-85; Gluckman *et al.*, 2016, p. 243; Stearns & Medzhitov, 2016, p. 141).

Dentre a literatura que pesquisamos, o trabalho de Hastings (2014) é o que mais diretamente exemplifica a importância das ideias desenvolvidas por Ewald. Orientada academicamente pelo próprio Ewald

em seu processo de doutoramento, Hastings desenvolveu uma pesquisa sobre a evolução da virulência da bactéria *Clostridium difficile* (Cdiff), que eventualmente pode se tornar perigosamente mortal para pacientes internados em hospitais. Em alguns artigos e no livro de 1994 Ewald predisse que a virulência do Cdiff tenderia a aumentar. Hastings avaliou as diferenças entre as mortalidades das infecções hospitalares de Cdiff e as infecções relativas à comunidade. Ela descobriu, entre outras coisas, que havia diferentes linhagens de Cdiff e que algumas delas eram mais virulentas do que outras. Não por acaso os surtos epidêmicos que acometeram o Canadá, EUA e países europeus, a partir do ano 2000, foram causados por uma linhagem hipervirulenta conhecida ribotipo 027. Essa terminologia se refere a uma técnica usada para tipificar epidemiologicamente o Cdiff, baseada nas diferenças no RNA ribossomal de diferentes linhagens. Hastings estudou as distribuições dessas linhagens para saber se a transmissão, intermediada por atendentes (médicos, enfermeiros) em hospitais dos EUA e instalações de cuidados prolongados, favorecia ribotipos de Cdiff altamente virulentos ou não. Sua análise da literatura corrente sobre Cdiff revela que as infecções hospitalares eram significativamente mais virulentas e associadas a uma mortalidade maior. Além disso, seus dados indicaram que os ribotipos 027 e 001/smz são particularmente bem adaptados para a transmissão em ambientes de saúde, dado seu papel proeminente nas infecções hospitalares e sua quase ausência em portadores saudáveis de Cdiff na comunidade externa. Esses achados sugerem que as intervenções que impeçam a transmissão mediada por atendentes podem auxiliar na redução da incidência e na própria virulência de infecções por Cdiff (Hastings, 2014).

Em vários textos, Ewald sugeriu abertamente a ideia de intervenção pública na saúde usando suas bases darwinistas (Ewald, 1991a, p. 107; 1991b, p. 10; 1993, p. 93; 1994, pp. 52-53; 1996, p. 254; Ewald *et al.*, 1998, p. 571). Essa intervenção demandaria investimento financeiro e, portanto, implicaria decisões políticas para alocação de verbas em determinadas estratégias e não em outras, em um cenário de recursos sempre limitados. Além disso, qualquer intervenção de saúde, em nível populacional, está associada a riscos, devido ao fato de que mudanças ambientais e sociais, visando à melhoria da saúde, podem ter efeitos

inesperados, causados pela multitude de variáveis relacionadas a qualquer situação humana, social e evolutiva.

Ideia radical, parcialmente apoiada na hipótese de Ewald, sugere que ao contrário de tentar matar os mosquitos seria mais inteligente atraí-los para alimentadores artificiais (Egeth & Kurzban, 2012). Ao contrário do que se pode imaginar, as populações de mosquito são frequentemente limitadas por fatores ecológicos outros que não a oferta de sangue, tais como locais viáveis para a eclosão dos ovos. Nesse sentido, alimentar mosquitos não levaria ao aumento do número total de mosquitos, mas poderia reduzir muito o número de mosquitos que retiram seu alimento de sangue humano. Assim como as armadilhas, os alimentadores poderiam desviar os mosquitos das pessoas por meio de iscas, mas depois desse desvio, prevenir subsequentes picadas em humanos, saciando os mosquitos ao invés de tentar matá-los.

Sobretudo, nos interessa sublinhar aqui, que os alimentadores reduziriam o problema de controlar a evolução da resistência: em um cenário ecológico com alimentadores de mosquitos, que provê calorias seguras e abundantes para fêmeas adultas de mosquito, poderia haver uma pressão seletiva para as fêmeas preferirem, ao invés de evitarem, os alimentadores. Tal situação poderia levar eventualmente a uma população de mosquitos que preferisse não se nutrir em pessoas, tendo em vista que a perpétua "corrida armamentista" entre as defesas do hospedeiro e os ataques dos parasitos implica custos energéticos para os parasitos, que estão sempre tentando burlar as defesas adaptativas de seus hospedeiros e vice-versa. Alimentadores artificiais também oferecem a chance de introduzir substâncias químicas na dieta dos mosquitos, tais como drogas antimaláricas. Assim, alimentadores podem reduzir diretamente as picadas enquanto aproveitam o poder da seleção natural, favorecendo seletivamente os mosquitos que se alimentam nos alimentadores (Egeth & Kurzban, 2012). Entretanto, até agora, nenhum abordagem experimental foi tentada com essa estratégia aparentemente paradoxal.

A ideia de manejo da virulência suscitou muitas críticas à hipótese do *trade-off*. Elas parecem se acentuar a partir do livro de Ewald, de 1994, *Evolution of infectious disease*. Em 2003, Carl Zimmer, em um comentário publicado no periódico *Science*, mostra como, nessa época, a

comunidade científica estava dividida a respeito da hipótese que estamos examinando (Zimmer, 2003). As críticas podem ser resumidas, um tanto esquematicamente, em cinco pontos: 1) A hipótese de Ewald é muito simples, ela reduz toda a complexidade das doenças infecciosas a duas dimensões apenas, virulência e transmissão, quando há outros fatores em jogo, como a densidade de hospedeiros suscetíveis na população, a taxa de reprodução do parasito, a taxa de morte natural do hospedeiro e a taxa de recuperação do hospedeiro devido ao seu sistema imunológico, além das histórias de vida (evolutivas) das espécies de parasitos, de hospedeiros e eventuais vetores (Alizon *et al.*, 2009 p. 246; van Baalem & Sabelis, 1995; Ebert & Bull, 2003); 2) Ela não leva em conta o fato de que, na realidade, um hospedeiro pode estar infectado por várias espécies de parasitos diferentes (van Baalem & Sabelis, 1995; Ebert & Bull, 2003); 3) Ela não leva em consideração a estrutura espacial das populações biológicas envolvidas em uma doença (Cresssler *et al.*, 2006); 4) Ela não leva em consideração de que há *trade-offs* entre outros fatores relacionados com a doença, como por exemplo, entre virulência e recuperação "natural" (imunológica) da doença (van Baalem & Sabelis, 1995; Alizon *et al.*, 2009; Cressler *et al.*, 2006, p. 246); 5) Ela não leva em consideração que uma infecção por um parasito é um processo que ocorre em fases e níveis muito mais complexos que os modelos epidemiológicos poderiam prever até pouco tempo atrás (Hall, Bento & Ebert, 2017).

Muitas das críticas à teoria do *trade-off* de Ewald são de uma complexidade que estão além do escopo deste trabalho. Isso é bem captado por uma revisão publicada no ano de 2016 por Cressler e colaboradores, em que os autores afirmam que existem inúmeras análises da evolução da virulência na literatura, mas que é difícil encontrar um tratamento amplo da teoria e dos dados sobre o assunto que seja acessível a não especialistas. Eles desenvolvem, então, uma avaliação abrangente da literatura teórica e empírica disponível que testa previsões relacionadas com a hipótese do *trade-off* de Ewald. De forma significativa, para os nossos objetivos, as palavras-chaves desse artigo de revisão são: "doença infecciosa", "hipótese do *trade-off*" e "medicina evolutiva". Embora ao longo desse trabalho não haja referências explícitas à Medicina Evolutiva (excetos nessas palavras-chaves), todo o texto se estrutura em torno de pressões seletivas sobre variações: 1) na virulência;

2) na transmissão; e 3) na defesa imunológica das populações hospedeiros ao longo das gerações. Os autores apontam que há uma espécie de disjunção entre modelos matemáticos e empíricos, e que eles pouco dialogam entre si: "Experimentos raramente medem as características exploradas pela teoria [matemática], e a teoria raramente modela as características medidas pelos experimentalistas" (Cresller *et al*., 2016, p. 916). Eles então examinam as predições e os experimentos, testando essas predições, sobre como a virulência evolui em resposta ao modo de transmissão (transmissão pelo ambiente, por vetores e transmissão vertical), à taxa de mortalidade do hospedeiro, à dinâmica epidemiológica, à estrutura espacial e à vacinação. Para cada tópico, eles apresentam a previsão geral da teoria do *trade-off* e articulam as nuances descobertas pelos modelos matemáticos e, em seguida, resumem a evidência experimental relacionada a essas predições. Assim, eles mostram que há vários desenlaces possíveis para a relação parasito-hospedeiro que articulam outros fatores além da virulência e transmissão, sem que esses fatores, todavia, possam jamais serem desprezados.

5 CONCLUSÃO

A Medicina Evolutiva é uma disciplina científica ativa e em pleno desenvolvimento. Ultimamente, o arcabouço da teoria da evolução tem sido utilizado para questões relacionadas à obesidade e nutrição (Basile *et al*., 2017), à nefrotpatia (Kruzel-Davila, Wasser, Skorecki, 2017), à psiquiatria (Nesse, 2017), tendo sido também aplicado em terapia intensiva (Padilla-Cuadra, 2018) e à relação entre helmintos e câncer (Scholte, Pascoal-Xavier, Nahum, 2018), para ficar em apenas alguns exemplos. Este último, se refere a um artigo de revisão científica realizado por um grupo de brasileiros radicados em instituições nacionais, publicado em periódico norte-americano, *Frontiers in Medicine*, sobre a importância da teoria da evolução para se encontrar marcadores moleculares relacionados a certos tipos de câncer causados por helmintos. Como indicado acima, o próprio Ewald publicou em 2018 uma atualização de sua doutrina do *trade-off*, em capítulo de livro sobre ecologia e evolução de doenças infecciosas, sob a perspectiva do controle público de patógenos.

A hipótese do *trade-off* de Ewald (Ewald, 2018), desenvolvida a partir de 1983, é a primeira tentativa explícita e sistemática de aplicar a

teoria da evolução por seleção natural a problemas médicos. Infelizmente, praticamente nada da Medicina Evolutiva, e de sua história, é conhecida no Brasil. Ewald não foi o primeiro autor a usar o pensamento evolutivo na elucidação de problemas de saúde. Também em princípios da década de 1980, Anderson e May desenvolveram trabalhos teóricos (com modelação matemática) na mesma direção (Anderson & May, 1982; Alizon *et al*., 2009), embora sem usar explicitamente o arcabouço da teoria da evolução. Artigos de John Tooby (1982) e William Hamilton e Marlene Zuk (1982), destacaram também a importância dos parasitos como um componente ambiental que constituía uma pressão de seleção sobre populações naturais não humanas. Para Hamilton e Zuk, por exemplo, no caso de certas espécies de aves, os indivíduos menos parasitados exibiam plumagens mais exuberantes. Os mais parasitados apresentavam uma plumagem menos viçosa e colorida e na média eram preteridos pelas fêmeas que preferiam os mais vistosos. Embora esses trabalhos não tenham relações diretas com a saúde humana, eles discutem, à luz de evidência empírica, a importância das adaptações, da seleção natural e da seleção sexual para questões relacionadas à doença e à saúde de espécies animais. O próprio George Williams também já havia publicado em 1957 o artigo no qual ele discutia a possibilidade de genes que seriam adaptativos em determinados estágios iniciais da vida humana pudessem trazer malefícios à saúde mais tarde, a chamada pleiotropia antagônica (Williams, 1957).

Ewald trabalhou por mais de dez anos sobre a hipótese do *trade-off* entre virulência e transmissão e, segundo nosso argumento, a qualidade e importância de seus artigos o qualificam como um dos predecessores da própria Medicina Evolutiva. Ele contribuiu fortemente para um modo de pensar a evolução da virulência que não pode ser ignorada. Sob esse aspecto, embora muitas das críticas à hipótese do *trade-off* pareçam pertinentes, deve se levar em consideração que Ewald contribuiu muito para desmistificar a ideia de que a evolução de um parasito seria sempre na direção da avirulência, da benignidade. A lógica da evolução de uma doença não é a lógica da seleção de grupo, de parasitos atenuando uma doença para que suas gerações vindouras tenham onde se albergar, mas a lógica dos parasitos e genes, lutando também metaforicamente (no sentido de Darwin), aqui e agora, para deixar represen-

tantes genéticos para a próxima geração, mesmo que isso custe, eventualmente, a vida das própria populações constituídas pelas espécies de parasitos e hospedeiros envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCOCK, Joe. Emergence of Evolutionary Medicine: Publication Trends from 1991-2010. *Journal of Evolutionary Medicine*, **1**: 1-12, 2012[2].

ALISSON, Anthony C. The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malária. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **48** (4): 312-318, 1954[3].

ALIZON, Samuel; HURFORD, Amy; MIDEO, Nicole; van BAALEN, Minus. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *Journal of Evolutionary Biology*, **22**: 245–259, 2009[4].

ANDERSON, Roy M.; MAY, Robert M. Population biology of infectious diseases: Part I. *Nature*, **280** (2): 361-367, 1979[5].

_____. Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology*, **85**: 411-426, 1982[6].

ANTOLIN, Michael F.; JENKINS, Kristin P.; BERGSTROM, Carl T.; CRESPI, Bernard J.; DE, Subhajyoti; HANCOCK, Angela; HANLEY, Kathryn A.; MEAGHER, Thomas R.; MORENO-ESTRADA, Andres; NESSE, Randolph M; OMENN, Gilbert S.; STEARNS, Stephen C. Evolution and Medicine in Undergraduate

---

[2] Disponível em: <http://www.ashdin.com/journals/JEM/235572.pdf>. Acesso em: 13/11/2017.

[3] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920354901017>. Acesso em: 10/12/2017.

[4] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x>. Acesso em: 10/10/2017.

[5] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/280361a0.pdf>. Acesso em: 10/12/2017.

[6] Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/224043344_Coevolution_Of_Hosts_and_Parasites>. Acesso em: 11/04/2016.

education: a prescription for all biology students. *Evolution*, **66** (6): 1991-2006, 2012.

BASILE, Anthony J.; SCHWARTZ, David B.; RIGDON, Joseph; STAPELL, Hamilton M. Evolutionary Medicine's place in Nutrition and Dietetics. *Journal of Evolution and Health*, **2** (1): 1-3, 2017[7].

BLASER, Martin J. *Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics Is Fueling Our Modern Plagues*. New York: Henry Holter, 2013.

BOWLER, Peter J. *The eclipse of Darwinism*. Baltimore & London: The John Hopkins University Press, 1983.

_____. *The non-darwinian revolution: reinterpreting a historical myth*. Baltimore & Londres: The John Hopkins University Press, 1988.

BROWNE, Janet. *Charles Darwin: o poder do lugar*. São Paulo: Editora Unesp, 2011.

CAPONI, Gustavo. *La segunda agenda darwiniana: contribución preliminar a una historia del programa adaptacionista*. México, DF: Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales Vicente Lombardo Toledano, 2011.

_____. Contra el neolamarckismo escolar: la representación fisiológica de la adaptación como obstáculo para la comprensión de la Teoría de la Selección Natural. *Acta Scientiae*, **16**, (2): 189-199, 2014[8].

CIMERMAN, Benjamin; CIMERMAN, Sérgio. *Parasitologia humana e seus fundamentos gerais*. São Paulo: Ateneu, 2002.

COURNOYEA, Michael. Ancestral assumptions and the clinical uncertainty of evolutionary medicine. *Perspectives in Biology and Medicine*, **56** (1): 36-52, 2013[9].

CRESSLER, Clayton E.; MCLEOD, David V.; ROZINS, Carly; van den HOOGEN, José; DAY, Troy. The adaptive evolution of virulence: a review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology*, **143**: 915-930, 2016[10].

---

[7] Disponível em: <http://jevohealth.com/cgi/viewcontent.cgi?article=1062&context=journal>. Acesso em: 12/03/2017.

[8] Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/269095771>. Acesso em: 08/07/2016.

[9] Disponível em: <http://muse.jhu.edu/article/509323/pdf>. Acesso em: 08/05/2017.

[10] Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-

DAWKINS, Richard. *O gene egoísta*. Belo Horizonte: Itatiaia, São Paulo: Edusp, 1979.

DESMOND, Adrian; MOORE, James. *Darwin: a Vida de um Evolucionista Atormentado*. São Paulo: Geração, 1995.

DOYLE, Ronald Jennings; LEE, Nancy. Microbes, warfare, religion and human institutions. *Canadian Journal of Microbiology*, **32**: 193-200, 1985.

EBERT, Dieter; BULL, James J. Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible? *Trends in Microbiology*, **11** (1): 15-20, 2003[11].

EGETH, Marc; KURZBAN, Robert. Artificial Natural Selection: Can Supplemental Feeding Domesticate Mosquitoes and Control Mosquito-Borne Diseases? *Evolutionary Psychology*, **10** (3): 602-610, 2012[12].

ELLEGÅRD, Alvar. *Darwin and the general reader: the reception of Darwin's theory of evolution in the British periodical press, 1859-1872*. Chicago: University of Chicago Press, 1990.

ELLISON, Peter T. Evolutionary Tradeoffs. *Evolution, Medicine, and Public Health*, **1**: 93, 2014[13].

EWALD, Paul W. 1980. Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. *Journal of Theoretical Biology*, **86**: 169-76, 1980[14].

---

core/content/view/30EC8AB1717BF7A173CF5E051DBB498F/S00311820150009 2Xa_hi.pdf/_div_class__title__The_adaptive_evolution_of_virulence__a_review_of _theoretical_predictions_and_empirical_tests__div_.pdf>. Acesso em: 12/03/2017.

11 Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0966842X02000033/1-s2.0-S0966842X 02000033-main.pdf?_tid=07f4684d-facb-4d42-aff0-79a64cfcf5c7&acdnat=15284750 93_6ecc584f42c267891dd66cc5167ea282>. Acesso em: 10/04/2016.

12 Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/14747049120100 0315>. Acesso em: 31/03/2016.

13 Disponível em: https://academic.oup.com/emph/article/2014/1/93/1845606. Acesso em: 12/07/2017.

14 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022519380 900739>. Acesso em: 10/05/2016.

_____. Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, **14**: 465-85, 1983[15].

_____. Transmission modes and evolution of the parasitism-mutualism continuum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **503**: 295-306, 1987 (a)[16].

_____. Pathogen-induced cycling of outbreak insect populations. Pp. 269-286, *in*: BARBOSA, Pedro; SCHULTZ, Jack C. *Insect outbreaks*. San Diego: Academic Press, 1987 (b).

_____. Cultural vectors, virulence, and the emergence of evolutionary epidemiology. *Oxford Surveys in Evolutionary Biology*, **5:** 215-245, 1988.

_____. Waterborne transmission and the evolution of virulence among gastrointestinal bacteria. *Epidemiology and Infection*, **106**: 83-119, 1991 (a)[17].

_____. Transmission modes and the evolution of virulence, with special reference to cholera, influenza and AIDS. *Human Nature*, **2**: 1-30, 1991 (b)[18].

_____. The evolution of virulence. *Scientific American*, **268** (4): 86-93, 1993.

_____. *Evolution of infectious disease*. Oxford: Oxford University Press, 1994.

_____. The evolution of virulence: a unifying link between parasitology and ecology. *Journal of Parasitology*, **81**: 659-669, 1995.

_____. Guarding against the most dangerous emerging pathogens: insights from evolutionary biology. *Emerging Infectious Diseases*, **2** (4): 245-258, 1996[19].

---

[15] Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.es.14.110183.002341>. Acesso em: 13/09/2016.

[16] Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-6632.1987.tb40616.x>. Acesso em: 01/06/2015.

[17] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271857/pdf/epidinfect00025-0085.pdf> Acesso em: 04/07/2017.

[18] Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF02692179.pdf>. Acesso em: 02/04/2016.

[19] Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/2/4/pdfs/96-0401.pdf>. Acesso em: 23/02/2017.

_____. Evolutionary control of infectious disease in low-income countries. Pp. 127-143, *in*: ROCHE, Benjamin; BROUTIN, Helene; SIMARD, Frederic (Eds.) *Ecology and Evolution of Infectious Disease: pathogen control and public*. Oxford: Oxford University Press, 2018.

EWALD, Paul W., & SCHUBERT, J. Vertical and vector-borne transmission of insect endocytobionts, and the evolution of benignness. Pp. 21-35, *in*: SCHWEMMLER, Werner (ed.). *CRC handbook of insect endocytobiosis: Morphology, physiology, genetics and evolution*. Boca Raton: CRC Press, 1989.

EWALD, Paul W.; SUSSMAN, Jeremy. B.; DISTLER, Matthew. T.; LIBEL, Camila; CHAMMAS, Wahid. P.; DIRITA, Victor J.; SALLES, Carlos André; VICENTE, Ana Carolina; HEITMANN, Ingrid; CABELLO, Felipe. Evolutionary Control of Infectious disease: prospects for vectorborne and waterborne pathogens. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **93**: 567-576, 1998[20].

FENNER, Frank. Evolutionary aspects of Myxomatosis in Australia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **54**: 271-278, 1956[21].

_____. Biological control, as exemplified by smallpox eradication and myxomatosis. *Proccedings of Royal Society of London B*, **218**: 259-285, 1983[22].

FERREIRA, Luiz Fernando; ARAÚJO, Adauto. Parasito ou bactéria? Bactéria também é um parasito. *Revista História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, **20** (1): 351-352, 2013[23].

GIORGIO, Selma. Moderna visão da evolução da virulência. *Revista de Saúde Pública*, 29 (5): 398-402, 1995[24].

---

[20] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v93n5/24m.pdf>. Acesso em: 17/05/2017.

[21] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v54n1/tomo54(f1)_269-276.pdf>. Acesso em: 20/05/2017.

[22] Disponível em: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/218/1212/259.full.pdf>. Acesso em: 20/05/2017.

[23] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v20n1/22.pdf>. Acesso em: 21/06/2017.

[24] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v29n5/10.pdf>. Acesso em: 04/08/2016.

GLUCKMAN, Peter; BEEDLE, Alan; BUKLIJAS, Tatjana; LOW, Felicia; HANSON, Marc. *Principles of Evolutionary Medicine*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2016.

HALDANE, John Burdon Sanderson. The rate of mutation of human genes. *Hereditas*, **35**: 267-273, 1949[25].

HALL, Matthew D; BENTO, Gilberto; EBERT, Dieter. The Evolutionary consequences of stepwise infection processes. *Trends in Ecology and Evolution*, **32** (8): 612-623, 2017[26].

HAMILTON, William. The genetical evolution of social behavior, I and II. *Journal of Theoretical Biology*, **7**: 1-52, 1964.

HAMILTON, William; ZUK, Marlene. Heritable true fitness and bright birds: a role for parasites? *Science*, **218**: 384-387, 1982.

HASTINGS, Lindsey E. Epidemiology and virulence of *Clostridium difficile*: an evolutionary perspective. *College of Arts & Sciences Senior Honors Theses*, **87**: 1-27, 2014[27].

HOWELLS, Michaela E.; OCOBOCK, Cara; LYNN, Christopher; ROBINSON, Carolyn A. Jost; WOOLARD, Katherine. It's a dead man's party: Integrative evolutionary education through Darwin Day. *EvoS Journal: The Journal of the Evolutionary Studies Consortium*, **7** (1): 132-149, 2017[28].

KEEN, Eric C. Paradigms of pathogenesis: targeting the mobile genetic elements. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **2**: 1-3, 2012[29].

KRUZEL-DAVILA, Etty; WASSER, Walter G.; SKORECKI, Karl. APOL1 Nephropathy: A population genetics and evolutionary

[25] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1601-5223.1949.tb03339.x>. Acesso em: 23/06/2016.

[26] Disponível em: <https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/pdf/S0169-5347(17)30134-9.pdf>. Acesso em: 29/03/2018.

[27] Disponível em: <https://ir.library.louisville.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1066&context=honors>. Acesso em: 14/08/2016.

[28] Disponível em: <https://ir.ua.edu/bitstream/handle/123456789/3473/CLynn_Its%20a%20Dead%20Mans%20Party_Anthropology.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em: 10/03/2018.

[29] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522046/pdf/fcimb-02-00161.pdf>. Acesso em: 14/09/2017.

medicine detective story. *Seminars in Nephrology*, **37** (6): 490-507, 2017.

LALAND, Kevin; BROWN, Gillian. *Sense and nonsense: evolutionary perspectives on human behavior*. Oxford: Oxford University Press, 2002.

LECLERCQ, José Sebastian Romero. "Evolución?", nuevos y diferentes puentos de vista de la ciência para el estudiante de Medicina de pregrado. *Morfologia*, **10** (1): 27-33, 2018[30].

LERDERBERG, Joshua. Infectious Disease as an Example of Evolution. Pp. 13-17, *in*: DESALLE, Robert (Ed.). *Epidemic! The World Infectious Disease*. New York: The New Press & The American Museum of Natural History, 1999.

_____. Infectious history. *Science*, **288** (5464): 287-293, 2000.

MARTINS, Maurício V. *Marx, Espinosa e Darwin: Pensadores da Imanência*. Rio de Janeiro: Consequência Editora, 2017.

MAYR, Ernst. *O desenvolvimento do pensamento biológico*. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1998.

McNEILL, William H. *Plagues and people*. New York: Anchor, 1976.

MÉTHOT, Pierre-Olivier. Understanding pathogens in the era of next generation sequencing. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **6** (9): 689-691, 2012[31].

_____. Research traditions and evolutionary explanations in medicine. *Theoretical Medicine and Bioethics*, **32** (1): 75-90, 2011[32].

_____. Darwin, Evolution, and Medicine: Historical and Contemporary Perspectives. Pp. 587-616, *in*: HEAMS, Thomas; HUNEMAN, Philippe; LECOINTRE, Guillaume; SILBERSTEIN, Marc (Ed.). *Handbook of Evolutionary Theory in the Sciences*. Dordrecht: Springer, 2015.

[30] Disponível em: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/viewFile/72246/66037>. Acesso em: 04/04/2018.

[31] Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/23000871/776>. Acesso em: 18/09/2017.

[32] Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11017-010-9167-4.pdf>. Acesso em: 10/09/2017.

MÉTHOT, Pierre-Olivier; ALIZON Samuel. What is a pathogen? Toward a process view of host-parasite interactions. *Virulence*, **5** (8): 775-785, 2014[33].

NESSE, Randolph M. Evolutionary foundations for psychiatric research and practice. Pp. 769-780, *in*: SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

NESSE, Randolph. M.; WILLIAMS, Geogre. C. *Por que adoecemos: a nova abordagem da medicina darwinista*. Rio de Janeiro: Campus, 1997.

NEVES, Davi Pereira. Relação parasito-hospedeiro. Pp. 7-13, *in*: NEVES, Davi Pereira; MELO, Alan Lane; LINARDI, Pedro Marcos; VITOR, Ricardo. W. de Almeida. *Parasitologia médica*. São Paulo: Atheneu, 2005.

ODUM, Eugene. P. *Fundamentals of ecology*. Philadelphia: Saunders College, 1971.

PADILLA-CUADRA, Juan Ignacio. Medicina evolucionista en terapia intensiva: un nuevo paradigma. *Acta Médica Costarricense*, **60** (1): 7-14, 2018[34].

PALMIERI, James R. Be fair to parasites. Nature, **298**: 220, 1982.

PENA, Sérgio. Parasitos e hospedeiros: evolução genômica sob o jugo da Rainha Vermelha. Pp. 143-147, *in*: COURA, José Rodrigues. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

PERLMAN, Robert. *Evolution and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2013.

PIANKA, Eric R. *Evolutionary ecology*. Nova York: Harper & Row, 1983.

READ, Andrew F. The evolution of virulence. *Trends in Microbiology*, **2** (3): 73-76, 1994[35].

---

[33] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/21505594.2014.960726?needAccess=true>. Acesso em: 05/07/2017.

[34] Disponível em: <http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/986/901>. Acesso em: 10/09/2017.

[35] Disponível em: <https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/0966-842X(94)90537-1.pdf>. Acesso em: 07/07/2016.

RESTIF, Olivier. Evolutionary epidemiology 20 years on: Challenges and prospects. *Infection, Genetics and Evolution*, **9**: 108-123, 2009[36].

SCHOLTE, Larissa L. S.; PASCOAL-XAVIER, Marcelo A.; NAHUM, Laila A. Helminths and cancers from the evolutionary perspective. *Frontiers in Medicine*, **5**: 1-6, 2018[37].

SOBER, Eliot; WILSON, David Sloan. *Unto others*. Harvard: Harvard University Press, 1999.

STEARNS, Stephen C. Trade-Offs in Life-History Evolution. *Functional Ecology*, **3** (3): 259-268, 1989[38].

STEARNS, Stephen C.; MEDZHITOV, Ruslan. *Evolutionary Medicine*. Sunderland: Sinauer Associates, 2016.

STRUCHINER, Claudio José; LUZ, Paula Mendes; CODEÇO, Claudia Torres; MASSAD, Eduardo. The many faces of epidemiology: evolutionary epidemiology. *Ciência & Saúde Coletiva*, **13**, (6): 1743-1752, 2008[39].

TOOBY, John. Pathogens, Polymorphism, and the Evolution of Sex. *Journal of theoretical Biology*, **97:** 557-576, 1982[40].

TOOBY, John; COSMIDES, Leda, BARKOW, John (orgs.) *The adapted mind: evolutionary psychology and the generation of culture*. New York: Oxford University Press, 1992.

van BAALEN, Minus; SABELIS, Maurice W. The scopef or virulencem anagement: a comment on Ewald's view on the evolution of virulence. *Trends in Microbiology*, **3** (11): 414-416, 1995[41].

---

[36] Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S1567134808001809/1-s2.0-S1567134808001809-main.pdf?_tid=d8eefcf1-9ac3-4746-9627-ff502373403e&acdnat=1528480511_7d5f42ee9a390d3274fc4cec498d7e84>. Acesso em: 22/05/2017.

[37] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911458/pdf/fmed-05-00090.pdf>. Acesso em: 08/05/2018.

[38] Disponível em: <http://cescos.fau.edu/gawliklab/papers/StearnsSC1989.pdf>. Acesso em: 27/03/2016.

[39] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n6/a09v13n6.pdf>. Acesso em: 14/11/2016.

[40] Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/0022519382903587/1-s2.0-0022519382903587-main.pdf?_tid=78546707-5da9-4940-bef4-59998de7ff5e&acdnat=1528480939_8bda3709714b26c991204c159b7307a7>. Acesso em: 04/12/2016.

[41] Disponível em: <https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/S0966-842X(00)88991-X.pdf>. Acesso em: 09/10/2017.

WAIZBORT, Ricardo F.; LUZ, Maurício Roberto Motta Pinto da. Medicina Evolutiva: Incorporando a Teoria da Evolução na Formação de Profissionais de Saúde Brasileiros. *Revista Brasileira de Educação Médica*, **41** (4): 487-496, 2017[42].

WILLIAMS, George C. Pleiotropy natural selections and the evolution of senescence. *Evolution*, **11**: 398-411, 1957[43].

_____. *Adaptation and natural selection*. New Jersey: Princeton University Press, 1966.

WILLIAMS, George C ; NESSE Randolph. The Dawn of Darwinian Medicine. *The Quarterly Review of Biology*, **66** (1): 1-22, 1991[44].

ZAMPIERI, Fabio. Origins and History of Darwinian Medicine. *Humanamente*, **9**: 13-38, 2009[45].

ZIADIE, Michelle. A.; ANDREWS, Tessa C. Moving Evolution Education Forward: A Systematic Analysis of Literature to Identify Gaps in Collective Knowledge for Teaching. *Life Sciences Education*, **17**: 1-10, 2018[46].

ZIMMER, Carl. Taming pathogens: an elegant idea, but does it work? *Science*, **300**: 1362-1364, 2003[47].

Data de submissão: 11/06/2018
Aprovado para publicação: 15/09/2018

[42] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbem/v41n4/0100-5502-rbem-41-04-0487.pdf>. Acesso em: 05/02/2018.

[43] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1558-5646.1957.tb02911.x>. Acesso em: 25/06/2016.

[44] Disponível em: <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/DawnDawinianMed-QRB-1991.pdf>. Acesso em: 28/10/2011.

[45] Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.535.9588&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 06/04/2017.

[46] Disponível em: https://www.lifescied.org/doi/10.1187/cbe.17-08-019>. Acesso em: 20/05/2018.

[47] Disponível em: <https://www.academia.edu/2744845/Taming_pathogens_An_elegant_idea_but_does_it_work?auto=download>. Acesso em: 13/11/2016.