

LEISHMANIOSE: DOENÇA NEGLIGENCIADA DA POBREZA E EMERGENTE NO MARE NOSTRUM – OITO DÉCADAS DE CONTRIBUTO DO IHMT

LENEA MARIA DA GRAÇA CAMPINO (LENEA CAMPINO) * / **
CARLA ALEXANDRA SOARES MAIA (CARLA MAIA) * / ***
SOFIA JÚDICE DA COSTA CORTES (SOFIA CORTES) * / ***
ISABEL LARGUINHO MAURÍCIO (ISABEL L. MAURÍCIO) * / ****

* Unidade de Ensino e Investigação de Parasitologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Universidade Nova de Lisboa. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisboa, Portugal. Tel.: 213652600. *E-mail*: campino@ihmt.unl.pt (L. Campino).

** Departamento Ciências Biomédicas e Medicina, Universidade do Algarve. Estrada da Penha, 8005-139 Faro, Portugal.

*** Centro de Malária e Outras Doenças Tropicais (CMDT) / IHMT.

**** Unidade de Parasitologia e Microbiologia Médicas (UPMM) / IHMT.

A leishmaniose é uma infeção causada por protozoários intracelulares da família Trypanosomatidae e do género *Leishmania*, transmitidos aos hospedeiros vertebrados por vetores flebotómicos. Esta parasitose é endémica em 98 países, em todos os continentes, com exceção da Antártida, estimando-se que 350 milhões de pessoas estejam em risco de contrair a infeção. A prevalência mundial é de 12 milhões, com milhão e meio a dois milhões de novos casos por ano: 500 mil de leishmaniose visceral (LV) e de um a um milhão e meio de leishmanioses cutâneas. Portugal foi um dos primeiros países europeus onde se identificou a doença. No nosso país, a leishmaniose, causada por *Leishmania infantum*, é considerada uma zoonose, tendo o cão como o principal reservatório da infeção humana, na forma clínica visceral ou kala-azar do tipo mediterrânico (Campino e Maia, 2012). O primeiro caso de leishmaniose foi descrito na Tunísia, em 1909, e o primeiro caso em Portugal foi reportado por Dionysio Alvares, em 1910, numa criança do sexo feminino, de 9 anos de idade, residente em Lisboa. No ano seguinte, D. Alvares e E. Silva realizaram o primeiro rastreio em 300 cães da região de Lisboa, tendo detetado parasitas em oito animais. A partir desta data, sucederam-se inúmeras descrições de casos de leishmaniose humana e canina em Portugal. O contributo iniciado no IHMT, na década de 40, por M. Meira, T. Ferreira e J. Fraga de Azevedo, sobre os vetores e diagnóstico da leishmaniose, foi de grande relevância para conhecimento desta patologia. Na década de 50, observou-se um acentuado aumento da incidência da LV em várias regiões do país, principalmente em Trás-os-Montes e Alto-Douro, tendo passado a ser de declaração obrigatória. A

partir da década de setenta, outros investigadores do IHMT dedicaram-se, com carácter sistemático, a estudos em várias regiões de Portugal. Carlos Pires iniciou a sua investigação sobre flebotomos de Portugal em 1978 e, no ano seguinte, Pedro Abranches e a sua equipa iniciaram estudos na população humana e nos reservatórios doméstico e silvático das leishmanioses, nomeadamente na região de Alcácer do Sal, região metropolitana de Lisboa e Trás-os-Montes e Alto-Douro. Dos seus trabalhos, resultou o reconhecimento das regiões de Lisboa e Trás-os-Montes e Alto-Douro como endémicas e a identificação de *Phlebotomus perniciosus* e *P. ariasi* como as espécies flebotomínicas vetoras de *L. infantum* em Portugal (Pires, 2000). Ainda durante a década de 80, no Algarve, foram diagnosticados 43 casos pediátricos de LV. Posteriormente, foram realizados inquéritos epidemiológicos de leishmaniose canina nesta região, tendo-se encontrado uma prevalência de 7% no concelho de Loulé, principal região de proveniência dos casos humanos então diagnosticados (Abranches et al., 1993). Em Portugal, a leishmaniose visceral foi considerada como predominantemente infantil, visto que, na maioria dos casos, atingiu crianças com menos de 4 anos de idade. A partir de meados da década de 90, o número de casos pediátricos foi diminuindo nos países europeus incluindo Portugal onde se tem mantido estável. Contudo, esta diminuição foi acompanhada de aumento significativo de casos em adultos, a maioria associada a indivíduos com imunossupressão, principalmente causada por infeção com o VIH, mas também em casos de tratamento com imunossupressores, o que provocou a reemergência da leishmaniose em Portugal, assim como na Europa. A hipótese,

posteriormente confirmada, da transmissão de *Leishmania* através da partilha de seringas e agulhas contaminadas foi, pela primeira vez, levantada em 1994, em consequência do surpreendente aumento do número de casos em doentes com sida, pertencentes ao grupo de risco de uso de drogas de administração endovenosa (Campino et al., 1994). Nestes doentes coinfectados, foram encontradas algumas estirpes de *Leishmania* pertencentes a: i) novas variantes enzimáticas e até então desconhecidas; ii) zimodemos apenas descritos em casos de leishmaniose cutânea; iii) zimodemos de proveniência geográfica muito distante. Também nestes doentes foram encontrados parasitas em tecidos e órgãos raramente ou nunca observados parasitados até à data. No grupo de coinfectados, verificou-se, pela primeira vez, um aumento muito acentuado da taxa de falha terapêutica, com várias recidivas no mesmo doente. Dos 1438 casos de infeção relatados pelos países mediterrânicos à rede de vigilância epidemiológica WHO/UNAIDS, até junho de 1998, 1403 pertenciam a Espanha (816), França (255), Itália (215) e Portugal (117); até 2003 foram reportados 1973 casos nos quatro países. Com a introdução da terapêutica antirretroviral de alta potência, o número de casos de leishmaniose em infetados pelo VIH têm diminuído na Europa, sobretudo nos países ocidentais. Pelo contrário, a leishmaniose canina parece estar em crescendo na Europa. Em Portugal, o primeiro rastreio a nível nacional realizou-se em 2009, tendo-se obtido uma seroprevalência global de 6,31%, com áreas onde se atingiu 17,4% (Cortes et al., 2012). Outros potenciais reservatórios têm sido alvo de estudo. Recentemente tem sido investigado o papel dos gatos na epidemiologia da leishmaniose através da

realização de rastreios de leishmaniose felina na região de Lisboa. Foi detetado DNA de *L. infantum* no sangue de 20,3% dos 138 animais analisados, resultado que sugere a importância do gato como reservatório doméstico/peridoméstico alternativo ao canino (Maia et al., 2010).

Apesar da leishmaniose cutânea ser uma doença pouco conhecida em Portugal, deverá deixar de ser encarada como rara, estimando-se que sejam diagnosticados anualmente cerca de dez novos casos. Como se trata de lesões de cura espontânea, na maior parte dos casos a doença não é diagnosticada. A identificação dos agentes responsáveis pelas formas cutâneas indica que é a mesma espécie das formas viscerais (*L. infantum*), sendo esta também a principal espécie causadora das formas cutâneas na Europa. A leishmaniose é considerada uma doença dos pobres de entre os mais pobres. Ao contrário do que se passa na Europa, em que a leishmaniose humana é hipoendémica, nos países da África Oriental, Ásia Central, subcontinente indiano, Médio Oriente, Brasil e Perú observa-se elevada endemicidade com formas viscerais (90% no Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão) e formas cutâneas (90% no Afeganistão, Arábia Saudita, Brasil, Irão, Perú e Síria).

Recentemente foram identificadas, em Portugal, várias estirpes híbridas de duas espécies filogeneticamente divergentes, *L. infantum* e *L. major*. Outros estudos de genética de populações demonstraram que, apesar de anteriormente terem sido considerados predominantemente clonais, as populações de *L. infantum* da bacia mediterrânica apresentam heterogeneidade genética, fluxo génico e recombinação (Cortes et al., 2006; Kuhls et al., 2008; Maurício et al., 2006) (Figura 1).

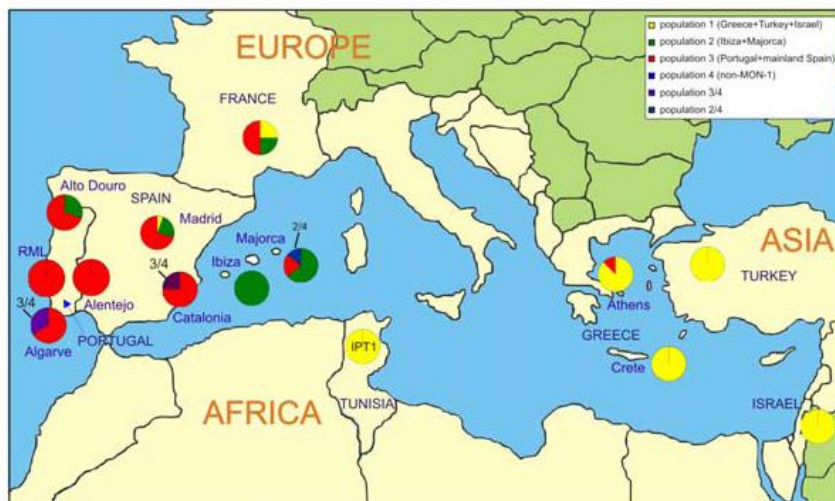


Fig. 1 - Estrutura da população de *L. infantum* em diferentes focos endêmicos da região mediterrânea, com base na aplicação de 14 marcadores de microssatélites em 141 estirpes. Os gráficos indicam a proporção das populações parasitárias nas respetivas áreas geográficas. Cada cor representa uma população (Fonte: Kuhls *et al.*, 2008).

Tendo em conta a emergência e/ou reemergência desta parasitose, ocorrida nos últimos anos devido a uma multiplicidade de fatores, de entre os quais se destacam as modificações ambientais, as condições socioeconómicas, VIH/sida e a resistência dos parasitas e dos vetores aos fármacos e inseticidas em uso, o estudo desta zoonose continua a ser uma prioridade. Diferentes linhas de investigação são presentemente exploradas, passando pela epidemiologia molecular e diversidade parasitária, estudos epidemiológicos vetoriais, interação parasita-hospedeiro-flebótomo, avaliação de novos métodos de diagnóstico e da eficácia de fármacos e de produtos candidatos à terapêutica e imunoprofilaxia em modelos experimentais. Muitas destas vertentes estão a ser estudadas na Unidade de Ensino e Investigação de Parasitologia Médica do IHMT, em colaboração com universidades e institutos de investigação da Europa, Próximo Oriente, Norte de África e América do Sul, no âmbito de projetos e redes de investigação e ensino.

De modo a desenvolver colaboração estreita entre os profissionais de saúde, médicos, médicos veterinários e investigadores, foi criado, em 2008, o Observatório Nacional das Leishmanioses (ONLeish; www.onleish.org), sendo um dos objetivos do ONLeish a criação e manutenção de uma rede de vigilância epidemiológica da leishmaniose canina (LEISHnet) e humana. São ainda objetivos dos investigadores do IHMT continuar a desenvolver atividades que promovam a vigilância e o controlo desta parasitose, contribuindo para redução significativa e sustentável da prevalência/incidência das leishmanioses canina e humana.

AGRADECIMENTOS

CM e SC são bolsistas da FCT/MEC. O trabalho no laboratório dos autores é apoiado por projetos financiados pela FCT e pela União Europeia.