

INFEÇÕES BACTERIANAS NEGLIGENCIADAS, ESQUECIDAS OU DESCONHECIDAS? A TRADIÇÃO EXÓTICA DO IHMT

RITA MARIA RODRIGUES TEIXEIRA DE CASTRO (R. CASTRO) *

JOÃO BORGES DA COSTA (J. COSTA) * / **

ISABEL MARIA DOS SANTOS LEITÃO COUTO (I. COUTO) ***

MARIA LUÍSA JORGE VIEIRA (M.L. VIEIRA) ****

MIGUEL VIVEIROS BETTENCOURT (M. VIVEIROS) ***

* Grupo de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa.

** Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

*** Grupo de Micobactérias, Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisboa, Portugal. Telefone: 213652600. *E-mail*: mviveiros@ihmt.unl.pt (M. Viveiros).

**** Grupo de Leptospirose e Borreliose de Lyme, Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa.

INFEÇÕES BACTERIANAS NEGLIGENCIADAS, ESQUECIDAS OU DESCONHECIDAS?

Em janeiro de 2012, foi assinada a *London Declaration on Neglected Tropical Diseases* (UCNTD, 2012), que procura unir os esforços dos governos, fundações privadas, indústria farmacêutica e organizações não-governamentais para apoio ao desenvolvimento, no sentido de promover o combate a dez doenças negligenciadas nos próximos 10 anos. Tal como as 10 doenças negligenciadas constantes da declaração, onde pontificam patologias extensivamente estudadas nos 110 anos do IHMT, como a tripanossomiase africana, a leishmaniose, as helmintíases ou a filaríase, outras há que caem dentro do contexto lato das doenças negligenciadas, algumas mais recentes e emergentes, como as infeções micobacterianas não tuberculosas ou a leptospirose, ou outras mais antigas e re-emergentes, como são as infeções bacterianas de transmissão sexual. Assumindo esta extensão da definição nosológica de doença negligenciada, propomo-nos, neste trabalho, rever a já longa experiência da Unidade de Microbiologia Médica do IHMT na área de infeções bacterianas atualmente esquecidas no contexto da saúde humana em Portugal.

INFEÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS: UMA PREOCUPAÇÃO EM PORTUGAL?

As infeções sexualmente transmissíveis (ISTs) são, prioritariamente, transmitidas por contacto sexual, porém, microrganismos como o VIH e o *Treponema pallidum* podem também ser transmitidos verticalmente ou por via sanguínea.

De acordo com estimativas da OMS, ocorrem anualmente, em todo o mundo, 448 milhões de novos casos de ISTs curáveis (sífilis, gonorreia, clamidiose, tricomonose), não se incluindo, neste número, o VIH (WHO, 2007). As ISTs, quando não diagnosticadas e tratadas corretamente e precocemente, podem ter consequências graves, como nos casos da infeção gonocócica disseminada, da neurosífilis, ou da doença inflamatória pélvica. Esta pode resultar em infertilidade (30-40% das mulheres) ou gravidez ectópica (40-50% dos casos). Na mulher grávida, as complicações de uma IST não tratada podem afetar o recém-nascido, ocasionando prematuridade, malformações congénitas, aborto ou morte fetal. Na grávida, a sífilis recente pode originar aborto em cerca de 25% de casos, ou morte neonatal em cerca de 14%; na infeção gonocócica não tratada, o aborto pode desencadear-se em cerca de 35% das situações e a morte perinatal em 10% (WHO, 2007). Já no recém-nascido, a sífilis, a clamidiose ou a gonorreia podem originar sífilis congénita, pneumonia ou recém-nascidos de baixo peso, respetivamente. Por outro lado, ISTs como clamidiose e infeção gonocócica podem evoluir

sem sintomas, como é o caso de cerca de 70% dos casos em mulheres (WHO, 2007).

Existe uma interação biológica entre as ISTs e o VIH. A presença de uma IST não tratada aumenta o risco, quer de transmissão, quer de aquisição do VIH, e a associação IST/VIH pode resultar em aparecimento de casos mais graves de ISTs (WHO, 2007).

O número de casos de ISTs tem aumentado em todo o mundo. No que se refere ao nosso país, há que ter em consideração que apenas são de notificação obrigatória a gonorreia, a sífilis recente e a sífilis congénita. Da observação dos casos notificados à Direção-Geral de Saúde (DGS, 2008), pode verificar-se que, em relação à sífilis recente, aparentemente o número de casos tem-se mantido estável, em cerca de 100 por ano. Relativamente à infeção por *Neisseria gonorrhoeae*, observou-se um aumento de casos desde 2004 (28) a 2008 (67). Estes números de casos publicados pela DGS podem ser assumidos como não preocupantes, visto parecerem aparentemente baixos. Contudo, no que se refere à sífilis congénita (média de 17 casos por ano entre 2004 e 2008), não se pode dizer o mesmo. A existência de casos de sífilis congénita, mesmo que em pequeno número, é sempre preocupante porque indicia que a vigilância pré-natal não está a ser plenamente efetuada.

No entanto, estudos realizados em Portugal por diferentes grupos parecem demonstrar prevalências de ISTs diferentes das que se concluem da análise das notificações da DGS. O grupo de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Unidade de Microbiologia Médica do IHMT da Universidade Nova de Lisboa tem efetuado vários estudos de rastreio de ISTs. Num destes estudos, em adolescentes grávidas (204), as frequências de infeção por *Chlamydia trachomatis* e *N. gonorrhoeae* encontradas foram de 11,8% (24/204) e 4,9% (10/204), respetivamente. Saliente-se que se observou prematuridade em 11,8% dos casos e que 9,8% dos recém-nascidos nasceram com baixo peso (Borges da Costa, 2009).

Noutro estudo em grávidas, analisadas às 36 semanas, encontrou-se uma prevalência de clamidiose de 3,7% (Faria, 2010). Num trabalho em curso, de rastreio voluntário para ISTs, num grupo de mulheres em contexto de prostituição de rua (124), encontrou-se, até ao presente, uma frequência de 2,4% para gonorreia e de 4% para clamidiose, tricomonose e sífilis, todos em mulheres assintomáticas, exceto três casos de tricomonose.

Na Europa, a sífilis continua presente, atualmente com maior incidência nos homens que

têm sexo com homens (HSH) (Benneto *et al.*, 2012). Esta tendência parece também estar presente em Portugal (Ferreira *et al.*, 2012). O grupo de ISTs, em associação com a organização *CheckPoint* (Centro comunitário dirigido a HSH), está a efetuar um rastreio voluntário de ISTs em Lisboa. Nos 116 indivíduos já testados (em quatro meses), foi efetuado diagnóstico de sífilis em 32, o que equivale a uma prevalência de 27,5%.

A discrepância entre o número de casos de ISTs dos estudos mencionados e os publicados pela DGS evidencia ineficácia da notificação, pelo que parece que as ISTs estão subnotificadas em Portugal, o que as coloca no grupo das doenças negligenciadas ou esquecidas no país. Tendo em conta a natureza assintomática de muitas ISTs, existem certamente muitos casos não diagnosticados. Não existindo resposta adequada dos serviços de saúde para as ISTs (uma vez que o acesso aos cuidados de saúde em caso de suspeita de IST é complicado), vigilância epidemiológica consistente, formação adequada da maioria dos profissionais de saúde no que se refere às ISTs e informação dos cidadãos em geral sobre este tema, é importante e urgente que as ISTs passem a fazer parte da agenda prioritária das instituições governamentais por elas responsáveis; no caso contrário, corre-se o risco de se ver aumentar o número de casos destas infeções e do VIH, com conseqüente morbidade e mortalidade a elas associadas.

INFEÇÕES CAUSADAS POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS: AS MICOBACTERIOSES DESCONHECIDAS EM PORTUGAL!

Se, em relação às infeções anteriores, o termo “doença negligenciada em Portugal por esquecimento” se adequa plenamente, o mesmo já não será totalmente verdade no caso das micobacterioses provocadas pelas bactérias não-tuberculosas ou, na sua designação mais corrente, micobactérias atípicas. Neste caso, é mais apropriada a designação de “doença negligenciada por desconhecimento”.

O termo "micobactérias atípicas" encerra em si próprio a evolução da própria taxonomia do género *Mycobacterium*, para o qual, durante muito tempo, só se conheceram e só se valorizaram clinicamente duas espécies: *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, agentes da tuberculose e da lepra, respetivamente. Sendo agentes patogénicos estritos, estas duas espécies são muito restritas nas condições necessárias à sua multiplicação em

condições laboratoriais. Por esse motivo, quando foram descritas novas espécies de micobactérias que não apresentavam estas restrições culturais, elas foram inicialmente classificadas como atípicas, no sentido de não apresentarem algumas das características mais marcantes das duas espécies de micobactérias conhecidas até então.

Hoje em dia, o género *Mycobacterium* conta já com mais de 150 espécies descritas, a maioria das quais correspondendo a espécies ambientais com elevada adaptabilidade a diferentes nichos ecológicos e tempos de geração muito variáveis. Por esta razão, considera-se que o termo atípicas não será o mais correto, utilizando-se a designação “micobactérias não tuberculosas” para designar estas outras micobactérias, que não as do complexo *M. tuberculosis*.

O grupo das MNT começou a ganhar relevância com a pandemia do VIH-SIDA, com algumas destas micobactérias, *M. avium* em particular, a destacar-se como principal agente de infeções oportunistas causadoras de morte em doentes coinfectados com VIH (Griffith *et al.*, 2007; Tortoli, 2009). O papel de *M. avium* como principal causa de doença disseminada em doentes VIH-SIDA tornou-se particularmente importante em países com baixa incidência de tuberculose, como é o caso dos Estados Unidos. Embora a co-morbilidade nestes doentes tivesse sido o principal motivo de alarme em relação às micobacterioses por MNT, em breve se foi percebendo o potencial de *M. avium* e de outras espécies, como agentes patogénicos oportunistas, mesmo em doentes imunocompetentes, causando diferentes tipos de infeções, que incluem a infeção pulmonar, linfadenites, infeções na pele e nos tecidos moles, nas articulações, no tecido ósseo e no SNC (Griffith *et al.*, 2007; Tortoli, 2009). Hoje em dia, ultrapassam já 30 as espécies de MNT reconhecidas como agentes patogénicos oportunistas humanos (Griffith *et al.*, 2007).

Para isso, contribuem vários tipos de fatores. Por um lado, o aumento do número de doentes sujeitos a procedimentos invasivos, incluindo os cirúrgicos, tratamentos de imunossupressão ou doentes cujo sistema imunitário se apresenta, de um modo geral, debilitado e, logo, mais suscetíveis à infeção causada por estas micobactérias, na sua maioria ubíquas no ambiente. Por outro lado, maior atenção e capacidade, por parte dos laboratórios de diagnóstico, na pesquisa e identificação destas outras micobactérias, que vieram aumentar os dados de que dispomos para compreender o real impacto das mesmas como agentes de infeção. É de referir ainda *M. ulcerans*, agente da úlcera de

Buruli, a terceira maior infeção causada por micobactérias, a seguir à tuberculose e à lepra, caracterizada por evolução lenta e progressiva, com destruição significativa da pele e tecidos adjacentes. Em 2004, esta micobactéria foi declarada, pela OMS, como agente patogénico emergente (WHO, 2004).

O primeiro levantamento sistemático do isolamento de MNT no Laboratório do Grupo de Micobactérias da Unidade de Microbiologia Médica do IHMT foi realizado em 2009 e cobriu um período de três anos (2005-2007) (Couto *et al.*, 2010). Durante esse período, foram isoladas 149 MNT, correspondendo a 12,6% de todas as micobactérias isoladas no nosso laboratório (sendo os restantes 87,4% correspondentes a isolamentos do complexo *M. tuberculosis*). As 149 MNT isoladas durante este período correspondiam a 18 espécies diferentes, das quais se destacam *M. avium* (24,8%), *M. gordonae* (15,4%), *M. fortuitum*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* (9,4% cada), *M. chelonae* (6,7%), *M. xenopi* (6%), *M. peregrinum* (4,7%) e *M. abscessus* (4%). Embora não se possa excluir o ambiente como origem de parte destas MNT, o isolamento de mais de 10% destas micobactérias de produtos estéreis, nomeadamente sangue e liquor, reforça a sua importância como agentes de infeção humana.

Aliás, a distinção entre infeção e contaminação ambiental como origem das MTN isoladas de amostras clínicas é um dos maiores desafios que se apresenta ao clínico perante um resultado laboratorial que indique a presença de MNT, razão pela qual a *American Thoracic Society* e a *Infectious Diseases Society of America* emitiram um conjunto de princípios orientadores para ajudar o clínico nesta distinção (Griffith *et al.*, 2007).

Dados mais recentes do nosso laboratório, respeitantes ao período compreendido entre 2009 e 2011, indicam o isolamento de 13% de MNT entre todos os isolamentos de micobactérias efetuados, mantendo-se a distribuição de espécies já anteriormente encontrada, com exceção de *M. gordonae*, que aumentou para 32%, tornando-se a espécie mais isolada neste período e superando *M. avium* que, neste período, corresponde apenas a 12% dos isolamentos. Este aumento reflete maior capacidade laboratorial para isolar *M. gordonae*, MNT comumente encontrada nas canalizações urbanas de água, a qual pode ser causa de infeção, sobretudo quando associada a tratamentos estéticos e de utilização recreativa de águas, situações nas quais indivíduos imunossuprimidos entram em contacto com águas contaminadas.

Estes exemplos e a nossa experiência apontam para o papel essencial desempenhado pelo laboratório no diagnóstico destas infeções, indispensável para a sua terapia atempada e eficaz. De referir que menos de um terço das MNT isoladas no Laboratório de Micobacteriologia do IHMT corresponde a *M. avium*, o que reforça a importância do laboratório ser capaz de providenciar uma identificação rápida e fidedigna, essencial para implementação das medidas terapêuticas mais adequadas. Este diagnóstico atempado das MNT como agentes de infeção é também essencial para evitar confusão com estirpes de *M. tuberculosis* resistentes aos antibióticos, em particular com estirpes multirresistentes (M/XDR-TB), já que muitas destas MNT são naturalmente resistentes aos principais antibióticos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose.

Assim, embora *M. tuberculosis* continue a ser a micobactéria com maior relevância a nível clínico, nunca esquecida e prontamente valorizada, o aumento da incidência das MNT como agentes de infeção tem vindo a refletir-se nos laboratórios de Micobacteriologia. Contudo, as patologias associadas a estas infeções são ainda desconhecidas de um grande número de clínicos, e negligenciadas pelas autoridades de saúde, nomeadamente no que se refere às medidas de prevenção da infeção, em particular no que concerne ao tratamento das águas.

LEPTOSPIROSE: UMA ZOONOSE (RE)EMERGENTE, DO PASSADO AO PRESENTE, EM PORTUGAL!

A leptospirose é uma doença infecciosa de caráter zoonótico e grande impacto mundial, sendo reconhecida como uma doença (re)emergente que afeta anualmente, na forma mais severa, cerca de um milhão de pessoas em todos os continentes (WHO, 2009). A doença ocorre de forma endémica ou epidémica, sendo causada por mais de 250 serovares de espiroquetas distribuídos por nove espécies patogénicas do género *Leptospira*. Estas bactérias têm, como reservatórios naturais, micromamíferos silváticos, em particular, os roedores, apesar de animais de produção pecuária, como bovinos, suínos e equinos, e ainda alguns animais domésticos (cães), poderem atuar também na sua transmissão.

A infeção humana é acidental e ocorre, em regra, depois de contacto direto ou indireto com urina de animais em leptospirose, ou através de água, solo ou vegetação contaminados com leptospiros, pelo

que a doença atinge predominantemente pessoas com profissões de risco: agricultores, trabalhadores de saneamento básico, militares e veterinários. Em muitos lugares do mundo, a leptospirose é, ainda, uma doença associada à pobreza.

Porém, importa referir que o padrão epidemiológico da leptospirose tem vindo a alterar-se e se, até há poucos anos, se considerava como doença ocupacional, recentemente são comuns os relatos de casos de leptospirose, por vezes até com desenlace fatal, decorrentes de atividades de lazer realizadas em coleções de água doce (rios, barragens, lagoas) ou, até, na prática de alguns desportos, como o golfe. Esta mudança epidemiológica é dinâmica e complexa e, talvez por isso, no final do século XX, um reconhecido leptospirologo, Paul Levett (Levett, 1999), ousou colocar a questão “Leptospirose, uma doença re-emergente ou redescoberta?”

Em Portugal, o primeiro registo de leptospirose remonta a 1931 (Figueira, 1931). Contudo, só nos anos 40, Fraga de Azevedo, notável investigador do IHMT, realizaria os primeiros inquéritos serológicos no País, trabalho que se prolongou por três décadas, tendo contribuído, na época, para o conhecimento da epidemiologia e diagnóstico da doença. Anos mais tarde, esse trabalho seria retomado, na mesma instituição, pela investigadora Margarida Collares-Pereira, que incrementou os estudos de leptospirose humana e animal, em particular, nos domínios da bioecologia dos reservatórios e bacteriologia dos agentes.

Desde então, com base no trabalho desenvolvido pela referida investigadora e colaboradores, conhece-se mais sobre leptospirose no país (continente e ilhas), nomeadamente, no que respeita à distribuição geográfica, espécies de reservatórios de *Leptospira* spp. (Collares-Pereira *et al.*, 2000), identificação dos grupos profissionais de maior risco de infeção e ocorrência de leptospirose animal nas espécies pecuárias. Houve ainda lugar ao isolamento inédito em bovinos do serovar Hardjo (serogrupo Sejroe), responsável por importantes perdas económicas e, na espécie humana, por uma forma de leptospirose muito debilitante, com tendência para cronicidade (Collares-Pereira, 1991), e à obtenção, em 2009 (São Miguel/Açores), dos primeiros isolados humanos de duas espécies patogénicas de *Leptospira* (Gonçalves *et al.*, 2010).

Em Portugal, à exceção dos Açores, área endémica, tem-se verificado que a doença está relativamente circunscrita a infeções acidentais do tipo esporádico ou epidémico. Contudo, a verdadeira prevalência da leptospirose humana, a

nível nacional, parece estar longe da realidade, como demonstrado pelas estatísticas oficiais da DGS e INE. Esta situação deve-se, por um lado, a dificuldades no diagnóstico e, por outro, a deficiências no sistema de notificação dos casos ocorridos, pese embora o facto de ser uma doença de declaração obrigatória desde 1950 para *L. icterohaemorrhagiae* e, desde 1987, para todas as leptospirosas patogénicas.

Um exemplo desta discrepância foi um estudo realizado entre 1986 e 1995, pelas duas instituições de referência para diagnóstico laboratorial da leptospirose em Portugal - o INSA e o IHMT, através da Unidade de Ensino e Investigação de Leptospirose e Borreliose de Lyme (atual Grupo com o mesmo nome, da Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica) -, que mostrou uma prevalência média anual de 15,5%, enquanto as estatísticas oficiais apontaram para 8,6%, no mesmo período (Vieira, 2006).

Um outro estudo retrospectivo (1986-2003) evidenciou os Açores como área endémica de leptospirose com uma incidência anual de 11,1 casos (Vieira *et al.*, 2006), o que equiparava o arquipélago a outras regiões endémicas do globo.

A referida incidência foi, no período em apreço, igualmente acompanhada de um crescente número de óbitos, tornando esta espiroquetose zoonótica um sério problema de saúde pública para a região.

Assim, na sequência desta realidade, iniciou-se, precisamente em 2003, um projeto de investigação “Epidemiologia e Controlo da Leptospirose na Região Autónoma dos Açores (2003-2008)”, financiado pelos EUA e Governo Regional dos Açores (*USA Cooperative Agreement No. 58-4001-3-F185*). Desta intervenção, importa registar alguns dos principais resultados, desde logo, e, mais importante: *i*) ausência de óbitos por leptospirose até à presente data, a par de decréscimo do número de casos confirmados (Figura 1); *ii*) atual capacidade para realização de diagnóstico laboratorial, envolvendo testes serológicos de rastreio e de diagnóstico molecular nos hospitais locais; *iii*) intervenção das autoridades de saúde veterinária no controlo ativo de roedores; *iv*) incremento da sensibilização da população quanto ao risco de exposição às leptospirosas.

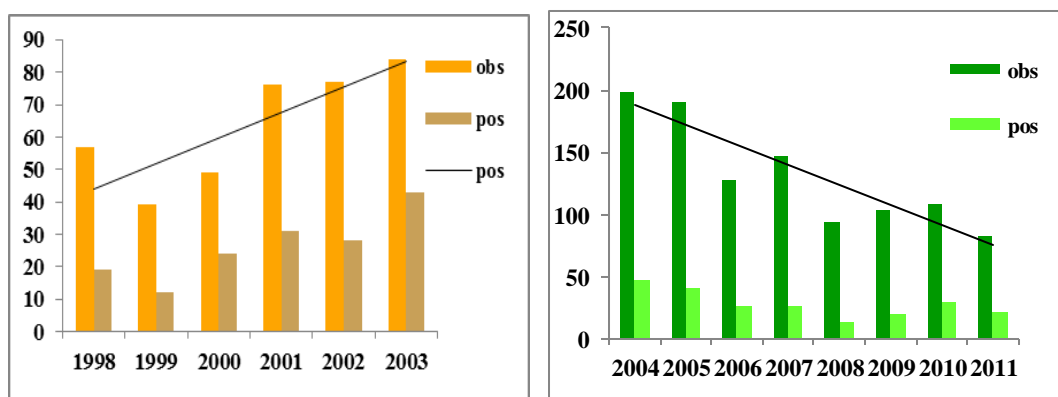


Fig.1 - Representação gráfica da casuística (doentes observados *versus* casos positivos), antes, durante e após o desenvolvimento do projeto “Epidemiologia e Controlo da Leptospirose nos Açores (2003-2008)”.

Na prática, os resultados obtidos permitiram, entre outros aspetos, reconhecer a atualidade da questão levantada por Levett, e considerar que, em Portugal, a leptospirose é uma doença emergente e, nos Açores, menos negligenciada.

Assim, conclui-se, pelo atrás exposto, que muitas das infeções bacterianas causadoras de doenças comumente consideradas como negligenciadas, em Portugal, são-no muito por esquecimento ou desconhecimento das autoridades e dos atores em saúde no país, e não tanto por serem

verdadeiramente raras e singulares. Toma aqui particular importância a crónica dificuldade em notificar as doenças de declaração obrigatória e como esta dificuldade cria uma espiral de problemas que contribuem para que não se consiga controlar, ou mesmo erradicar, estas doenças em Portugal, com os custos humanos e financeiros associados. É nossa esperança que, no bicentenário do IHMT, estas infeções sejam já uma mera memória do quotidiano nacional, fruto do trabalho

desta instituição em não as negligenciar nem deixar esquecer.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer o apoio recebido de todos os colegas envolvidos nos vários trabalhos descritos, em particular Professora Doutora Filomena Pereira, Investigadora Doutora

Margarida Collares-Pereira e Professora Doutora Margarida Santos-Reis, bem como todos os colegas dos Hospitais e Centros de Saúde nossos colaboradores e às entidades financiadoras dos projetos mencionados, especialmente Coordenação Nacional para a Infeção VIH/Sida, GAT/PreVIH, Fundação Calouste Gulbenkian, USA Department of Agriculture e Gov. Reg. Açores.