ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

A patologia infecciosa no dealbar do Novo Milénio

Infectious diseases in the New Millennium

/ Henrique Lecour

Professor catedrático jubilado da Faculdade de Medicina do Porto. Professor convidado da Universidade Católica, Porto. Vice-presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosa e Microbiologia Clínica.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

e-mail: henrique.lecour@netcabo.pt

Artigo recebido em
12/10/2014

Artigo aceite para publicação em
24/10/2014

/ Resumo

É revisto o estado actual da patologia infecciosa, importante causa de morbilidade e de mortalidade a nível mundial, embora a sua incidência e tipo de doença varie conforme o nível de desenvolvimento sócio- económico da região em que essa patologia ocorre, o que logo traduz a sua dependência a essas condicionantes. São referidos os factores que favorecem a recorrência da patologia infecciosa, bem como a eclosão de novas doenças ou de novos surtos. É salientado o risco de esgotamento do arsenal antibiótico presentemente disponível em face da crescente incidência das resistências microbianas e discutida a estratégia a seguir para obstar a essa ameaça, assim como a relevância das infecções associadas à prestação de cuidados de saúde. São igualmente debatidas a influência das alterações climáticas e as repercussões da globalização na incidência e difusão das doenças infecciosas. Finalmente é chamada a atenção para as consequências da grave crise económico-social que tem afectado em particular os países do sul da Europa e a sua repercussão no âmbito da patologia infecciosa, já que uma austeridade demasiada pode contribuir para a sua recorrência ou agravamento.

Palavras-chave: globalização, doenças infecciosas, doenças emergentes

/ Abstract

The current situation of the discipline of Infectious Diseases is reviewed, an important cause of morbidity and mortality worldwide, although its incidence and type of disease varies according to the socio-economic development of the region in which these diseases occur, which reflect their close relation to these conditions. The factors that favour the recurrence of infectious diseases, as well as new diseases or new epidemics, are focused. It is pointed out the growing development of antimicrobial resistance and discussed the strategy to be followed in order to prevent this threat, as well as the relevance of health care associated infections. The influence of climate changes and the impact of globalization on the incidence and spread of the infectious diseases are also highlighted. Finally, attention is called to the consequences of the present economic and social crisis, with particular incidence on the southern European countries, and its repercussions on Infectious Diseases, since too much austerity can contribute to the recurrence or even worsening of these pathologies.

Key-words: *globalization; infectious diseases; emergent diseases*

Com o desenvolvimento da moderna quimioterapia anti-infecciosa, muito em particular com a introdução dos antibacterianos fundamentalmente ocorrida entre as décadas de 50 e 80 do século passado, muitos julgaram que a ameaça da patologia infecciosa tinha sido vencida, ilusão que cedo se desvaneceu. MacFarlane Burnet, notável imunologista australiano, Nobel da Medicina, afirmava em 1962 *"One can think of the middle of the XX century as one of the most important social revolutions in History, the virtual elimination of infectious diseases as a significant factor in social life"* [1], o que traduzia bem o cepticismo que se vivia quanto ao futuro da especialidade.

Essa mudança do paradigma da patologia infecciosa, particularmente observada nos países do Mundo Ocidental, foi resultado de múltiplos factores que se foram sucedendo a partir da segunda metade do século XX, particularmente a melhoria das condições habitacionais, do abastecimento de água potável e do saneamento básico, medidas resultantes da reconstrução das cidades destruídas durante a II Guerra Mundial, melhor nutrição das populações e maior segurança alimentar, associadas à disponibilidade de novas vacinas e à sua implantação em programas de imunização universal na infância.

Naturalmente que o despontar dos antibióticos, levando a que muitos doentes com quadros infecciosos agudos, marcados por febres altas ou mesmo por evolução fatal, de que as pneumonias ou a febre tifóide eram situações do quotidiano, ficassem apiréticos ao fim de dois a três dias e a convalescença logo se iniciasse, explica que esses novos fármacos fossem considerados como medicamentos maravilhosos que, à medida que novas moléculas se iam disponibilizando, iriam dominar todo o espectro das doenças bacterianas. Era então a época de ouro dos antibióticos.

Mas dois obstáculos foram pouco a pouco surgindo, o primeiro a crescente eclosão das resistências bacterianas, fenómeno de importância preocupante, agravado pelo facto da investigação na procura de novas moléculas ter sido nas últimas décadas algo abandonada pela indústria farmacêutica e substituída pelo investimento nas áreas cardiovascular, neurológica e oncológica, patologias mais comuns na sociedade ocidental. A título de exemplo, refira-se que nesse lapso poucos antibacterianos foram introduzidos no arsenal terapêutico, a maioria deles não sendo mais do que meras alterações do antibiótico original e não verdadeiramente novas moléculas que se distinguissem por diferentes mecanismos de actuação. Um segundo obstáculo foi a crescente importância que as infecções hoje designadas por oportunistas foram assumindo na patologia humana, de que, entre tantos outros, são exemplo as infecções fúngicas sistémicas, fruto de vários condicionalismos, muitos deles em resultado da evolução da prática médica, cada vez mais agressiva e invasiva, e do envelhecimento das populações ocidentais, com a consequente imunosenescência.

A importância da patologia infecciosa como causa de morte pode ser evidenciada por a nível mundial as principais causas de etiologia infecciosa terem sido em 2012 responsáveis por mais de 7 milhões de óbitos, o que corresponde nesse ano a cerca de 12,5% do total de óbitos [2]; de realçar contudo, que muitas patologias infecciosas, como as meningites, as doenças tropicais, com excepção da malária, as infecções associadas à prestação de cuidados de saúde e tantas outras doenças não estão incluídas nesse total, pelo que esse número é bem mais elevado. Naturalmente que a sua importância assume particular relevo no mundo subdesenvolvido, mas situação idêntica sucederia à população europeia e norte-americana se ela fosse submetida às condições vividas no Terceiro Mundo, pois é aí que as doenças infecciosas continuam a ser uma causa grande de morbilidade e de mortalidade, com particular incidência nas crianças, e consequente redução da esperança de vida, justificada por muitas doenças que no Mundo desenvolvido são hoje pouco frequentes ou mesmo praticamente inexistentes. A falta de condições de vida condignas, a desnutrição, a ausência de cuidados sanitários adequados, acrescidas de práticas e crenças infundadas, a que se associa ainda a patologia tropical prevalente nessas regiões, explicam que a tuberculose, a malária, a SIDA, em nefasta parceria, o sarampo, as gastroenterites infantis, as infecções respiratórias, as meningites, o tétano umbilical e outras doenças, sejam as grandes causas de mortalidade e prova evidente da associação entre a patologia infecciosa e a pobreza.

A erradicação da varíola declarada em 1980 pela OMS, três anos após o registo do último caso na Somália, constitui até agora o único exemplo de erradicação de uma doença infecciosa, só possível mercê de um plano bem estruturado e executado, apesar das dificuldades que foi necessário enfrentar. A erradicação de uma doença infecciosa só é possível para as patologias de evolução aguda, sem existência de portadores crónicos do agente e em que que o reservatório natural seja apenas o homem, e para a qual exista uma imunização de administração fácil e baixo custo de produção. Essa vitória logo levou a OMS a encarar a erradicação de outras doenças, perfilando-se de imediato a poliomielite e de seguida o sarampo, causas de mortalidade e de graves sequelas particularmente na criança. Esse desiderato tem contudo enfrentado graves obstáculos, levando a que a meta temporal que tinha sido prevista para a poliomielite esteja já largamente ultrapassada. Vejam-se, em relação a essa doença, os alarmantes surtos que presentemente estão a ocorrer no Médio Oriente e em certas regiões de África, favorecidos pelos conflitos e pela instabilidade que aí se observam, com risco para as próprias equipas de vacinação. Quanto ao sarampo, se nessas regiões e por idênticas razões se registam surtos da doença, deve no entanto referir-se o seu reaparecimento em países da União Europeia e nos Estados Unidos, embora por razões de diferente natureza, desde a falsa noção que o sarampo deixou de existir até justificações de índole religiosa ou filosófica, ou falsos conceitos sobre os riscos da vacinação, que levam certas seitas ou grupos a

recusar a vacinação das suas crianças, e que a título de exemplo se pode mencionar o recente surto observado na Holanda no designado cinturão calvinista, com notificação de mais de 1200 casos [3]. Em oposição com essa situação, em Portugal, fruto de um Plano Nacional de Vacinação bem delineado e executado, o sarampo está controlado, apenas com registo de casos esporádicos [4], na sua maioria registados em imigrantes ou em turistas estrangeiros, em acentuado contraste com o verificado em Espanha, país onde só em 2011 foram notificados 2138 casos. [5]

Vários são os factores que contribuem para a eclosão e disseminação da patologia infecciosa, desde logo a Interrupção de medidas sanitárias, de que a suspensão ou o abandono dos programas de vacinação é exemplo. Para além da já citada recorrência da poliomielite e do sarampo no momento actual, refira-se o recrudescimento da difteria registado nos novos estados que resultaram da desintegração da União Soviética, em que apenas em dois anos, entre 1994 e 1995, foram notificados cerca de 100 000 casos, consequência da suspensão dos programas de imunização [6].

A capacidade de mutação dos agentes microbianos, bem como a sua adaptação às condições do meio e a troca de informação genética entre espécies diferentes, constituem mecanismos fundamentais para a eclosão das resistências, hoje uma das grandes preocupações à escala mundial, fazendo mesmo temer, a nível bacteriano, o esgotamento do arsenal antibiótico. Os exemplos de infecções por *Enterobacteriaceas* produtoras de carbopenemases, de *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina ou de ribotipos de *Clostridium difficile* mais virulentos e com maior capacidade de recorrência, são entre tantas outras, situações causadoras de grave apreensão, já que são escassas as opções terapêuticas.

O abuso e o uso inadequado dos antibióticos na patologia humana e animal, bem como o seu emprego na produção animal e vegetal, constituem uma grave ameaça que deve ser encarada com urgência, já que a pressão selectiva resultado de uma antibioterapia intensa é um mecanismo importante para a eclosão das resistências. Recorde-se a propósito que nos Estados Unidos cerca de 79% do consumo anual de antibióticos é usado como promotor do crescimento animal, apenas 19% sendo destinado ao uso terapêutico humano [7]. A importância que este tema assume em Saúde Pública, e com objectivo de contribuir para uma melhor utilização dos antibióticos e seu menor consumo, levou a que a União Europeia assinale anualmente em 18 de Novembro o Dia dos Antibióticos, sob o lema "Antibióticos a mais, saúde a menos".

Fenómeno semelhante sucede com a patologia vírica – veja-se o aparecimento das resistências do vírus da imunodeficiência humana —, e igualmente com as doenças fúngicas e parasitárias, de que podem ser exemplo as resistências aos antipalúdicos e dos vectores aos insecticidas, assim obstando à luta contra as doenças por eles transmitidas.

Como é sabido, são vários os factores que favorecem o aparecimento das infecções hospitalares, hoje melhor designadas por infecções associadas aos cuidados de saúde, já que podem ocorrer em qualquer local em que sejam prestados esses cuidados e não apenas no internamento hospitalar, apesar de ser aí que as infecções têm maior incidência e estão melhor estudados os seus custos humanos, sociais e económicos. A importância deste tema pode ser apreciada pelo elevado número de organizações e instituições internacionais e nacionais que a ele se dedicam, de que são exemplo a *World Alliance for Patient Safety*, sob a égide da OMS, ou a *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*.

Embora a comparação entre países seja dificultada por falta de uniformidade nos inquéritos realizados, óbice que a União Europeia tenta ultrapassar, o último inquérito nacional realizado pela Direcção-Geral da Saúde e que incidiu em 103 hospitais nacionais, abrangendo um total de 11 258 doentes internados nas diversas áreas médico-cirúrgicas, revelou uma taxa de 10,6% [8], conquanto se julgue que esse valor seja inferior à taxa real de infecção hospitalar. De qualquer modo o valor obtido é já muito superior à média dos países da União Europeia, que é de 6,1%. A prescrição de antimicrobianos e o seu uso na profilaxia da infecção são também em Portugal superiores à média europeia, o que indicia má prática médica [8].

Em marcado contraste com a situação vivida entre nós, um estudo realizado em 2011 nos Estados Unidos e que incidiu em 183 hospitais, situados em vários estados americanos, abrangendo um total de 11 290 doentes, revelou que 1 em cada 25 doentes teve pelo menos uma infecção hospitalar, o que traduz uma prevalência de 4% [9].

Apesar de se aceitar que um terço das infecções hospitalares pode ser evitado, o que não está cabalmente demonstrado, grande parte das medidas e atitudes preventivas são de baixo custo, desde logo sendo exemplo maior a higienização das mãos. Refira-se ainda que no campo da prevenção é fundamental a interiorização pelos profissionais de saúde da importância dessas práticas, o que naturalmente implica uma política persistente na sua formação.

De citar ainda, neste âmbito, os grandes avanços da Microbiologia que tornam hoje possível a identificação da origem de surtos de infecção nosocomial através de métodos de epidemiologia molecular e genómica, contribuindo desse modo para a sua contenção.

A situação vivida entre nós e o marcado contraste especialmente com os países do norte e centro da Europa levou a que a Direcção Geral da Saúde instituísse em 2013 o Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), juntando no mesmo programa esses dois vectores fundamentais para a consecução dos objectivos pretendidos. Naturalmente que um dos pilares fundamentais para combater o abuso e o mau uso da terapêutica antibiótica é a sua indicação

criteriosa, para a que devem ser estabelecidas normas de prescrição, abrangendo não apenas as suas indicações, como também a duração do tratamento, restrições ao uso indiscriminado de alguns antibióticos, o ajustamento da prescrição logo que viável e a franca redução da profilaxia antibiótica, limitada às indicações definidas e apenas por curto período. Obviamente que os objectivos pretendidos implicam também uma campanha de educação da população, este ano já ensaiada.

As alterações climáticas e dos ecossistemas constituem igualmente factores de relevo na patologia infecciosa, já que o aquecimento global leva a uma maior sobrevivência e incremento da actividade dos vectores e dos reservatórios dos agentes microbianos, tendo como consequência uma mais alargada sazonalidade das doenças e a introdução de certas afecções em regiões até então indemnes. Cite-se a propósito a eclosão da Febre do Nilo Ocidental em Nova Iorque no verão de 1999, doença até então desconhecida no continente americano, e a sua pronta disseminação, primeiro nos Estados Unidos e depois em todo esse continente, e também no sul da Europa. Outros exemplos podem ser citados como a ocorrência de epidemias de dengue no hemisfério norte, quer em Cabo Verde em 2009 [10], quer na ilha da Madeira em 2012-2013, com mais de dois mil casos prováveis [11], e mais recentemente de casos esporádicos da doença na Europa Mediterrânica [12,13].

Também é disto exemplo a Febre Chikungunya, patologia endémica no Índico e que no verão de 2007 pela primeira vez eclodiu na Europa, na província italiana de Ravena, tendo-se aí registado 197 casos, num surto favorecido pela introdução do mosquito *Aedes albopictus* no sul da Europa [14]. A extensão que esta doença está presentemente a assumir nas Caraíbas, logo se alargando ao continente americano e afectando diversos estados dos Estados Unidos, verdadeira epidemia com milhares de casos e uma progressiva extensão, dado que o vector está disseminado por todo esse continente, é um dos problemas de Saúde Pública com que autoridades sanitárias regionais presentemente se debatem, com grave prejuízo na actividade turística da região [15].

Casos de malária autóctone, doença eliminada da área da União Europeia em 1975 e que até meados do século passado assolava ainda algumas regiões do nosso País, voltaram recentemente a ser registados na Grécia e na Roménia [16]. Ainda no âmbito da malária, uma das principais causas de morte infantil nos países africanos, se por um lado se anuncia a eficácia de uma vacina que pode vir a atenuar a incidência da doença nessas áreas, por outro lado o registo de novas resistências a fármacos em que se depositavam grandes esperanças, como é o caso da artemisina, vem levantar novas preocupações a considerar nos protocolos de prevenção e tratamento da doença. Por tudo isto, pode seguramente afirmar-se que um Mundo mais quente será um Mundo mais doente.

A circunstância da OMS ter dedicado em 2014 o Dia Mundial da Saúde, que se comemora a 7 de Abril, às doenças transmitidas por vectores, sob o lema "*Small bite, big threat*", traduz igualmente a importância desta patologia, já que é rápida a propagação de uma doença transmitida por um vector desde que reunidas as condições locais propícias ao seu desenvolvimento.

Alterações tecnológicas na produção industrial alimentar podem também contribuir para o surgimento de novas doenças, de que é exemplo notório a doença das vacas loucas, pois a disseminação dessa encefalopatia espongiforme foi justificada pela utilização de rações de farinha de ossos e de carne de herbívoros na alimentação do gado bovino, com o objectivo de aumentar a produção leiteira e de carne, usando processos industriais de menor custo que não permitiam a necessária esterilização [17].

São também situações do quotidiano a ocorrência de surtos de toxi-infecções alimentares com gravidade diversa, em resultado da falência dos mecanismos de esterilização no decurso do processamento da cadeia alimentar ou da sua contaminação ulterior, mesmo em países de elevado padrão sanitário, e que hoje, num Mundo globalizado, rapidamente se disseminam.

Entre tantos outros, *L. monocytogenes* e *E. coli* enterotoxigénica são dos agentes mais frequentemente causadores de situações graves de toxi-infecção alimentar. O crescente consumo da chamada comida exótica, quer nos países tropicais, quer no Mundo Ocidental, muitas vezes importada sem a segurança adequada, é razão acrescida desses surtos.

A importância desta patologia pode ser bem evidenciada pela instituição da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), que atende particularmente à segurança alimentar em todas as fases da cadeia alimentar, desde a produção até ao consumo.

Outro campo em que a patologia infecciosa volta a revelar-se por doenças que as gerações mais novas consideravam já do passado, são as infecções sexualmente transmissíveis, de que, para além da infecção por VIH, são exemplo o retorno da sífilis, não obstante a penicilina continuar a ser o fármaco de primeira opção, a blenorragia, agora com a ameaça de resistência ao tratamento antibiótico disponível [18], e o linfogranuloma venéreo, doença que tinha praticamente desaparecido da prática quotidiana [19].

A par da globalização de pessoas e bens hoje observada, os fenómenos migratórios, especialmente oriundos de países do chamado Terceiro Mundo, na sua grande maioria situados nas regiões tropicais, e a rapidez das viagens intercontinentais, acarretam consigo a introdução de certas patologias prevalentes nessas regiões. Cite-se neste domínio, a introdução da Doença de Chagas em Espanha e noutros países europeus, nos Estados Unidos e mesmo no Japão e na Austrália, resultado da imigração proveniente de países da América Latina onde a doença é endémica, o mesmo também se registando com outras afecções[20].

Cerca de dois terços das novas doenças víricas são zoonoses patogénicas para o Homem. O facto de nas últimas décadas se ter

disseminado na sociedade ocidental o hábito de ter como companhia animais exóticos, na sua maioria provenientes das regiões tropicais e que frequentemente são portadores de agentes microbianos que podem causar doença humana, contribui naturalmente para a sua transmissão ao Homem. Exemplo desse potencial risco foi a ocorrência em 2003 de um surto de varíola do macaco que causou 81 casos de doença humana em seis estados do interior dos Estados Unidos, país que até então desconhecia essa patologia, e que resultou da contaminação por cães da pradaria vendidos em lojas de animais exóticos onde tinham sido contagiados por convívio com pequenos roedores importados da África Ocidental e portadores do vírus [21]. De salientar que mais de 200 000 animais exóticos são anualmente importados nos Estados Unidos, desde roedores e répteis a peixes e aves. O incidente relatado fez com que seja presentemente mais rigoroso o controlo das autoridades sanitárias americanas sobre a importação de animais exóticos, eventuais portadores de agentes patogénicos.

A recente epidemia de Doença de Ébola, a maior até agora registada na história dessa doença identificada em 1976, a sua elevada mortalidade e a sua preocupante extensão aos países vizinhos da Guiné-Conakri, onde foram relatados os primeiros casos, veio causar enorme preocupação a nível mundial. A epidemia tem rapidamente alastrado, favorecida pelas condições de vida dessas populações, pelos seus escassos recursos sanitários e pelas suas tradições e costumes. Margaret Chain, actual directora da OMS, disse muito recentemente que a expansão da epidemia nos países africanos se explicava por uma única palavra: pobreza [22]. Sendo naturalmente possível a ocorrência de casos isolados da doença nos países ocidentais, nunca poderá surgir neles uma semelhante epidemia por não existirem as condições favorecedoras para a transmissão e expansão da doença, cuja disseminação implica o contacto íntimo com sangue ou outras secreções dos doentes.

A investigação dos países ocidentais tem que necessariamente atender a esta e a tantas outras doenças infecciosas tropicais, designadas por doenças negligenciadas, pois o investimento na procura de fármacos e antídotos para essas afecções é diminuto por não ser economicamente rentável. Poderá não o ser imediatamente, mas ao poupar vidas num Terceiro Mundo que começa a revelar algum desenvolvimento estruturado, esse investimento irá certamente ser benéfico a médio prazo, para além das questões éticas que se levantam.

Outro exemplo do dinamismo da patologia infecciosa pode ser referido com a gripe. O esperado aparecimento de uma nova pandemia, dada a frequente ocorrência de mutações do vírus, a sua fácil transmissão e o incremento das viagens intercontinentais, desse modo favorecendo uma rápida disseminação da doença, só veio a surgir na Primavera de 2009, com a eclosão da gripe provocada pela estirpe H1N1 variante Califórnia. A menor virulência dessa estirpe, a pronta disponibilidade de uma vacina eficaz, e de fármacos e meios para o tratamento da doença e das suas eventuais complicações, impediram que a pandemia viesse a assumir a gravidade e a mortalidade das três pandemias ocorridas no decurso do século XX, particularmente a da chamada "pneumónica", que assolou o Mundo entre 1918 e 1920 e se julga ter sido responsável por entre 20 a 40 milhões de mortes, bem superior ao causado pela Grande Guerra, e com a particularidade de maior incidência nos grupos etários jovens. Mencione-se, a título de mera curiosidade, que nos anos 90 do século passado foi possível recuperar o vírus causador dessa pandemia, isolado de tecido pulmonar do cadáver de uma mulher vítima da doença, enterrada numa vala comum numa povoação do Alasca, tecido conservado pelas baixas temperaturas locais, e a partir desse fragmento reconstituir o vírus e entender porque essa estirpe foi causadora da elevada mortalidade que marcou essa terrível pandemia [23].

Mas no âmbito da gripe novos desafios surgiram com a ocorrência de epidemias causadas por vírus da gripe aviária. Embora o Homem seja raramente afectado por essas estirpes, estão relatados surtos com atingimento humano, quer pelo vírus H5N1, estes marcados por elevada mortalidade [24], quer pelo vírus H7N7, que em 2003 afectou aviários na Holanda, contaminando igualmente o pessoal que aí trabalhava, e se estendeu depois à Bélgica e à Alemanha, tendo apenas provocado a morte de um veterinário que não assumiu medidas de protecção, já que o surto foi caracterizado por manifestações clínicas de menor gravidade [25]. Em Abril de 2013 eclodiu numa província chinesa uma nova epidemia, causada por uma outra estirpe identificada como H7N9, esta responsável por elevada mortalidade humana [26].

De realçar que a contenção destas epidemias, que têm particular incidência em países asiáticos de baixo rendimento, obriga ao abate maciço das aves nos locais de produção, o que acarreta outras consequências: por um lado a sua repercussão económica dado que a produção aviária é uma componente importante na exportação de produtos alimentares, por outro lado, as aves de capoeira são a principal fonte de proteínas na alimentação dessas populações de baixo nível económico.

O facto da contaminação humana não ter mais sérias consequências, apesar de a infecção assumir muitas vezes grave evolução e mortalidade, deve-se à fraca adaptação dessas estirpes ao Homem, como se comprova pelos poucos relatos de casos secundários humanos. Se uma eventual mutação dessas estirpes vier a ocorrer, possibilitando uma adaptação à mucosa respiratória humana, a sua disseminação poderá facilmente ocorrer e certamente que novas epidemias poderão surgir.

Por tudo isso se justifica a permanente atenção da OMS através dos Centros Mundiais e Nacionais de Vigilância da Gripe e do Centro de Vigilância da Gripe Animal.

Foi também na Ásia que se registou a primeira epidemia do novo milénio, surgida em Novembro de 2002, na província chinesa de Guandong e causada por uma nova estirpe de coronavírus,

agentes até então essencialmente reconhecidos como causadores do vulgar resfriado. Denominada SARS, acrónimo de "*severe adult respiratory syndrome*", designação reveladora da gravidade que o quadro de uma pneumonia atípica assumia, a epidemia afectou fundamentalmente países asiáticos, embora tivessem sido também registados casos no Ocidente, na sua maioria consequência de contaminação ocorrida naqueles países; uma excepção a essa situação foi a ocorrência de um surto em Toronto, fruto de nessa cidade canadiana haver uma grande colónia chinesa [27]. Um outro aspecto da epidemia, e por desconhecimento dos riscos de contágio dessa nova doença, foi o registo de casos contaminados nos próprios hospitais, inclusive com atingimento de profissionais de saúde, facto que se explica por nessa fase inicial não serem tomadas as medidas de protecção e isolamento adequadas [28]. A epidemia de SARS afectou mais de oito mil pessoas, com uma taxa de mortalidade de cerca de 9,5% [27]. Um ano depois a epidemia foi considerada extinta, para o que muito contribuíram as medidas de saúde públicas então assumidas, embora nada obste à sua possível recorrência.

Dez anos mais tarde, em 2012, surgiu no Médio Oriente um novo síndrome respiratório agudo também causado por uma estirpe diferente de coronavírus, denominada MERS- CoV, acrónimo de "*Middle East respiratory syndrome -Corona virus*". A investigação desta nova entidade, fundamentalmente localizada na Arábia Saudita e nos países da região, revelou ser o camelo o animal hospedeiro do agente e o morcego o seu provável reservatório. Para além do contágio inter-humano, foi também já referida a eventual transmissão do camelo ao homem [29]. Até 23 de Julho de 2014, a OMS tinha registado 837 casos confirmados laboratorialmente e uma mortalidade de 34,8%, com particular incidência em idosos ou em doentes com co-morbilidades [30]. Têm sido também referidos casos de evolução mais benigna, admitindo-se mesmo a existência de formas subclínicas. Embora o surto incida fundamentalmente nos países do Médio Oriente, têm sido notificados casos em países ocidentais e em África, mas cujo contágio na sua quase totalidade se verificou nos países onde grassa o surto, principalmente na Arábia Saudita.

A capacidade de alguns agentes microbianos serem também agentes oncogénicos levanta várias e importantes questões, não apenas na investigação dos mecanismos patogénicos que levam à cancerização, como ainda na possibilidade da prevenção desses tumores através da terapêutica antimicrobiana ou da imunização vacinal. São disso exemplo os vírus das hepatites B e C, reconhecidos como agentes importantes na patogenia do carcinoma hepático primário, o vírus Epstein-Barr, responsável pelo linfoma de Burkit e pelo carcinoma naso-faríngeo, do vírus Herpes 8, causador do sarcoma de Kaposi, e de certas estirpes do vírus papiloma humano, responsáveis pelo carcinoma do colo do útero e por outros tumores, particularmente da área génito-anal, a que acresce ainda o papel oncogénico do *Helicobacter pylori* e do *Schistosoma haematobium,* como agentes que respectivamente contribuem para a génese do carcinoma gástrico e do carcinoma vesical, o que constitui no seu todo exemplo suficiente da relação íntima entre certos agentes microbianos e a etiopatogenia do cancro [31]. Mas o papel das doenças microbianas estende-se ainda à patogenia de outras afecções de natureza diversa, como é o caso da artrite de Lyme [32].

Vários agentes microbianos podem ser usados quer em situações de guerra biológica, quer com objectivos de bioterrorismo, de um e outro uso havendo exemplos diversos. São múltiplas as razões que explicam o interesse do seu emprego nessas situações, desde a facilidade e baixo custo de produção até causarem elevada morbilidade e mortalidade, para além da sua disseminação poder ser fonte de uma epidemia, logo aumentando a sua repercussão, e assim favorecer a instalação de um pânico generalizado na comunidade em que ocorre o ataque. Embora se considerem ser cerca de quatro dezenas os agentes com interesse neste domínio, divididos em três categorias de acordo com o seu grau de patogenicidade e virulência, e facilidade de produção, dispersão e capacidade de contágio, na categoria de maior gravidade estão incluídos, entre outros, o agente do carbúnculo e os vírus das febres hemorrágicas, como o vírus Ébola. Refira-se, neste âmbito, que os Estados Unidos, marcados pelo atentado terrorista de Setembro de 2001 e logo no mês seguinte pelo surto de bioterrorismo doméstico causado pelo envio por via postal de esporos de carbúnculo, que contaminaram 22 pessoas, causando a morte a cinco delas [33], têm feito grande investimento quer na formação de pessoal e no apetrechamento de hospitais, quer na procura de métodos de diagnóstico fiáveis e rápidos, e de antídotos para os agentes passíveis de serem usados como arma biológica. A comprovar essa preocupação, os Estados Unidos incluíram recentemente na sua Reserva Estratégica Nacional um anticorpo monoclonal neutralizador das toxinas do carbúnculo, ordenando ainda a criação de uma reserva de 65 000 doses [34].

Naturalmente que uma perspectiva global da patologia infecciosa, neste início de um novo milénio, não poderia deixar de fora a tuberculose e a SIDA, pela enorme relevância que assumem nesta área.

A tuberculose é ainda hoje a doença infecciosa responsável por maior número de mortes, sendo em 2012 causadora no Mundo de 1,3 milhões de óbitos [35]. A sua importância como causa de morte, afectando especialmente gente na plenitude da vida, justifica bem ter sido denominada "peste branca" até meados do século passado, quando surgiram os primeiros fármacos com actividade anti-bacilar.

A comprovar a relação entre tuberculose e pobreza, ainda hoje 80% dos casos são registados em 22 países de baixo nível sócio-económico [35]. Dois particulares aspectos tornam ainda mais marcada a gravidade da tuberculose como problema de Saúde Pública: por um lado a sua parceria com a SIDA, sendo a mais frequente infecção definidora do estádio final da infecção por VIH; por outro lado a eclosão de estirpes resistentes aos tuberculostáticos de 1ª linha, designadas pela sigla de MDRTB, e

de estirpes extensivamente multi-resistentes, designadas pela sigla XMDRTB.

Em 2012 foram notificados no Mundo 8,6 milhões de novos casos de tuberculose [35]. Cerca de 450 000 dos novos casos de tuberculose são MDRTB, sendo 9,6% deles XMDRTB, situação notificada já em 92 países, o que levanta sérias preocupações pela possibilidade crescente de assumirem um aspecto epidémico [35]. De recordar, a propósito, que passados os anos sessenta do século passado, pouco ou nenhum investimento foi feito na procura de novos tuberculostáticos, só muito recentemente tendo surgido dois fármacos promissores para o tratamento das formas resistentes, com o interesse de implicarem menor duração do tratamento da doença, tradicionalmente longo.

Portugal mantém ainda uma incidência média da infecção, que em 2011 foi de 23,9 casos /10^5 habitantes, ainda distante do objectivo pretendido de 20 casos /10^5, que marca a passagem para país de incidência baixa [36]. Repare-se a diferença com a Holanda, em que a taxa é de 6,0/10^5 ou com a Dinamarca, que é de 6,9/10^5, países onde parte desses casos corresponde a imigrantes oriundos de países do Terceiro Mundo em que a tuberculose tem elevada incidência [36]. A Espanha, país vizinho, está já incluída no grupo dos países de baixa prevalência, pois apresenta um valor de 14,7/10^5 [36]. Todo este panorama torna-nos pois, no país da Europa Ocidental com a mais elevada taxa de tuberculose. Refira-se, contudo, que os países da Europa de Leste, como os países bálticos agora pertencentes à União Europeia, apresentam taxas muito mais altas, aliás a exemplo do que também se verifica nos países da ex-União Soviética, como a Ucrânia e a Federação Russa, onde as prevalências atingem valores ainda mais elevados, respectivamente de 94,4/10^5 e de 111,7/10^5 [35].

A SIDA foi na verdade a doença infecciosa que mais marcou o último quartel do século XX. A sua expansão nos países ocidentais, a sua evolução fatal a curto prazo alcançado o estádio final da infecção, as imagens dramáticas que correram mundo e o conhecimento de figuras notórias do mundo social afectadas pela doença explicam a relevância que a doença logo assumiu. Para essa rápida disseminação no Mundo Ocidental muito concorreram certas determinantes sociais observadas a partir dos anos sessenta, particularmente a liberdade sexual e o crescente consumo de drogas sem a assunção de medidas preventivas. Recordem-se, a propósito, os preconceitos que então surgiram nos países ocidentais, onde a infecção era então fortemente conotada com esses comportamentos de risco e ainda mal conhecidos os meios de contágio, sendo por isso geradores de intolerância e de estigmas, que hoje lembramos, alguns com um certo sorriso, mas outros que infelizmente ainda prevalecem por ignorância ou outras razões, embora já com menor relevância.

É interessante referir que o conhecimento da importância assumida pela infecção na África sub-sariana só começou a ser conhecido cerca de dois anos e meio após os primeiros casos americanos relatados em Julho de 1981 na Califórnia, apesar de no continente africano viverem mais de dois terços dos infectados. A evidenciar também a relação da infecção com o baixo nível sócio-económico das comunidades, cerca de 90% dos casos está nos países do Terceiro Mundo, onde a esperança de vida dos infectados é bem diferente da actualmente registada nos países ocidentais, em que a disponibilidade dos novos fármacos e de cuidados de saúde adequados veio transformar a infecção numa doença crónica, com uma esperança de vida quase igual à da população não infectada.

Apesar da busca de uma vacina preventiva da infecção não dever ter êxito nos tempos mais próximos, merecem ser realçados os grandes avanços na terapêutica hoje disponível, com fármacos pertencentes a sete classes diferentes, apenas um de uso parentérico mas de uso restrito, todos os restantes com a comodidade da administração por via oral. De uma mão bem cheia de comprimidos ou cápsulas, como era prática na década de noventa, o tratamento está hoje limitado a um ou dois comprimidos diários, para além de uma marcada redução dos seus efeitos adversos.

O recente fracasso do caso da chamada "bebé Mississippi" levanta novos desafios quanto à possibilidade de uma cura para a infecção [37]. Por seu lado, a indicação de um início precoce da terapêutica anti-retrovírica, e mesmo do seu uso como preventivo em indivíduos com comportamentos de risco, são actualmente temas de amplo debate, embora seja cada vez maior a tendência para o início precoce do tratamento quando a imunidade não está ainda muito afectada.

Outros aspectos a ter em atenção na luta contra a infecção são o atraso no diagnóstico, hoje ainda frequente, levando a que muitos doentes só iniciem a terapêutica tardiamente, com evidente prejuízo para o seu prognóstico, e por outro lado o aumento da incidência da infecção nos grupos etários de mais idade, não apenas como resultado de uma mais longa sobrevivência ou mesmo de um diagnóstico tardio, mas sim pela aquisição da infecção nessa fase da vida. Insiste-se por isso que as campanhas de prevenção não devem ter apenas como alvo as populações jovens, mas serem também dirigidas aos seniores, já que o prolongamento da vida activa e uma actividade sexual mantida, associados às alterações dos comportamentos sociais que hoje vivemos, propiciam condições para que a aquisição da infecção também suceda nesse escalão etário, contrariando-se assim, o conceito de que a SIDA é uma doença das gerações jovens, infelizmente ainda por muitos aceite.

O grande investimento no domínio da terapêutica da infecção por VIH, surgido a partir dos anos 90 do século passado, veio abrir novas portas na busca de fármacos eficazes no tratamento de outras doenças víricas. São disso exemplo os medicamentos recentemente disponibilizados para a terapêutica da Hepatite C e a próxima introdução de outros fármacos para a doença, actuando em alvos diversos do vírus, que pela primeira vez permitem alcançar taxas de cura superiores a 90%, para além de

dispensarem a prescrição associada de interferão, assim libertando os doentes dos seus efeitos adversos, e não menos importante, poder encarar-se a eliminação da doença a médio prazo [38]. Também o conhecimento da importância do genótipo III do vírus da Hepatite E no Mundo Ocidental e da sua eventual ocorrência em doentes transplantados, é mais uma prova notória dos avanços da ciência médica no campo da virologia [39, 40].

A terminar esta revisão do que é hoje a patologia infecciosa, devem referir-se as consequências da crise económica e financeira que particularmente se abateu sobre os países do sul da Europa, em especial na Grécia e em Portugal, países com economias mais débeis, e a sua repercussão nos cuidados de saúde das populações, conhecida que é a relação entre a patologia infecciosa e a pobreza. A diminuição da qualidade de vida, o desemprego, as carências alimentares, mesmo a fome, a menor procura de cuidados de saúde por aumento dos custos ao seu acesso, bem como o menor investimento nesta área, quer em recursos humanos, quer em investimento tecnológico ou em fármacos inovadores, são factores que seguramente têm marcadas consequências na saúde das populações. Os grupos sociais mais vulneráveis, de que são exemplo os desempregados, os sem abrigo e os imigrantes, estes muitas vezes vindos de regiões com particular incidência de certas patologias e em situação de ilegalidade, são os grupos que mais prontamente renunciam aos cuidados de saúde pelo seu maior custo ou por dificuldades de acesso. Com o natural objectivo de uma contenção dos custos e de redução de desperdícios compreende-se que os cuidados de saúde devam ser racionalizados, mas nunca racionados por constrangimentos cegos e indiscriminados, tornando-se pois, imperativo que se estabeleçam políticas de saúde e sociais que atenuem as graves consequências da crise que hoje Portugal enfrenta, já que uma austeridade excessiva também mata [41]. Por isso mesmo, as medidas assumidas e as suas consequências devem ser sempre avaliadas por uma entidade ou instituição não dependente de quem as estabelece.

A importância que, a nível mundial, presentemente se reconhece às doenças infecciosas, levou a que a União Europeia criasse em Abril de 2004 o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), com a missão de proteger a Europa contra as doenças infecciosas. Num Mundo globalizado, em que a patologia infecciosa não tem fronteiras, o ECDC tem necessariamente de estar atento ao que neste domínio se passa em qualquer parte do Globo. A vigilância epidemiológica tem de ser activa, já que a patologia infecciosa se caracteriza por um grande dinamismo, sendo por isso inevitável o aparecimento de novos agentes patogénicos ou o seu reaparecimento, pelo que se deve sempre esperar o inesperado, favorecido pela interacção agentes microbianos, hospedeiros e meio ambiente. Sabendo-se que apenas uma minoria das espécies microbianas existentes está identificada [42], pode compreender-se bem a ameaça que os agentes microbianos podem significar, apenas se podendo questionar onde, quando e como irá eclodir e desenvolver-se o próximo surto.

Por tudo isso a luta contra as doenças infecciosas deve ser global e abranger não apenas a redução das resistências microbianas, mas também o reforço dos sistemas de vigilância epidemiológica e laboratorial, a procura de novos antibióticos e de novas vacinas, a generalização dos protocolos de imunização e a prevenção das doenças zoonóticas.

Com esta síntese, naturalmente incompleta, do que é hoje a patologia infecciosa, pretendeu-se mostrar a sua actualidade e pujança. Assim se tenha conseguido.

/ Bibliografia

1 - Burnet M, *Natural history of infectious disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 1962

2 - The top 10 causes of death, 2012. World Health Organization. Updated May 2014

3 - Knol MJ, Urbanus AT, Swart EM *et al*, Large ongoing measles outbreak in a religious community in the Netherlands since May 2013. Eurosurveillance 2013; 18(36): 1-6

4 - Doenças de declaração obrigatória. Estatísticas. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa

5 - Annual epidemiological report, 2013.- European Centre for Disease Prevention and Control, 2013

6 - Vitec CR, Wharton M., Diphtheria in the Former Soviet Union: Recurrence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4): 539 -50

7 - Holls A; Ahmed Z, Preserving Antibiotics, Rationally, *N Eng J Med* 2013; 369 (26): 2474-76

8 - Pina E, Paiva JA, Nogueira P, Silva MG, Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses, Inquérito 2012. Direcção-Geral da Saúde, Lisboa, 2013

9 - Magill S, Edwards J, Bamberg W *et al.*, Multistate Point- Prevalence Survey of Health-Care Associated Infections. *N Eng J Med*, 2014; 370(13):1198 -208

10 - Dengue fever, Cape Verde, Weekly Epid Rec 2009; 84 (45): 469

11 - Dengue outbreak in Madeira, Portugal, Mission report. March 2013. European Centre for Disease Prevention and Control

12 - Marchand E, Prat C, Jeannin C, *et al*, Autochthonous case of dengue in France, October 2013. Eurosurveillance 2013; 18 (50):pii 20661

13 - Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D. *et al,* Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. Eurosurveillance 2007; 12 (36): pii 3260

14 - Angelini R, Finarelli AC, Angelini P *et al.*- An outbreak of Chikungunya fever in the province of Ravena, Italy, Eurosurveillance 2013; 18 (50):pii 20661

15 - Staples JE, Fischer M, Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do, N Engl J Med 2014; 371(10): 887-89

16 - Andriopoulos P, Economopoulos A , Spanakos G, Assimakopoulos G, Autochthonous Plasmodium vivax malaria in Greece, *Inter.J Infect Dis*, 2013; 17(2): e125-e128

17 - Macknight C- Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. Clin Infect Dis 2001; 32(12):1726-31.

18 - Lewis DA, Global resistance of Neisseria gonorrhoeae. When theory becomes reality. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1): 62-67

19 - Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A -Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. Eurosurveiilance 2009; 14(48):7pii 19428

20 - Coura JC, Viñas PA, Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*, 2010; 465(7301): S 6-7

21 - Update: Multistate Outbreak of Monkeypox, Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, Wisconsin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(27): 642-46

22 - Chain M, Ebola virus disease in West Africa, No early end to the outbreak. *N Engl J Med* .org, August 20, 2014

23 - Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV *et al.*- Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*, 2005; 310(5745): 77-80

24 - Peiris JS, Jong MD, Guan Y, Avian influenza virus (H5N1): a threat to Human health. *Clin Microb Rev* 2007; 20(2): 243-67

25 - Holle M, Meijer A, Koopmans M *et al*, Human to human transmission oif influenza A7N7, The Netherlands, 2003. Eurosurveillance, 2005;10(12); pii 584

26 - Nicoll A, Danielsson N.- A novel reassortant avian influenza A (H7N9) virus in China, what are the implications for Europe, Eurosurveillance, 2013; 18(15): pii 20452

27 - Peiris J, Yuen K, Osterhaus A *et al.* The severe acute respiratory syndrome. *N Eng. J Med.* 2003; 349(25): 2431-41

28 - Booth C, Matukas L, Tomlinson G *et al.*, Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA, 2003; 289 (21): 2801-09

29 - Azhar EI, Kafrawy SA, Farraj SA *et al.*-Brief report: evidence for camel-to-human transmission of MERS Coronavirus. N Eng J Med 2014; 370(26): 2499-505

30 - Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), update, 23 July 2014. WHO World Health Organization

31 - Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J.- Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6(6):387- 400.

32 - Shapiro ED- Clinical practice. Lyme disease. *N Engl J Med* 2014; 370(18): 1724-31

33 - Kalamas AG- Anthrax. Anesthesiol Clin North America 2004; 22(3): 533-40

34 - Hicks C, Sweeney D, Cui X *et al*, An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users. Intensive Cara Med 2012; 38(7):1092-1104

35 - Global tuberculosis report 2013, WHO World Health Organization, 2013

36 - Surveillance Report, Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2013. ECDC European Centre for Prevention and Control et WHO World Health Organization, 2013

37 - Ledford H, HIV rebound dashes hope of " Mississippi baby" cure. Nature News 10.1038/ nature.2014.15535

38 - Chung RT, Baumert TF- Curing chronic Hepatitis C, The arc of a medical triumph. *N Eng J Med*, 2014; 370(17):1573-76

39 - Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F *et al*, Hepatitis E. The Lancet, 2012; 379 (9843): 2477-88

40 - Kamar N, Isopet J, Tripon S, Ribavirin for chronic Hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Eng J Med*, 2014; 370(12):1111-20

41 - Kentikelenis A, Karanikolas M, Reevesv A *et al*, Greece´s health crisis: from austerity to denialism. *Lancet*, 2014; 383 (9918):748-53

42 - Fauci A, Morens D. The 200 th Anniversary Article: The perpetual challenge of infectious diseases. *N EngJ Med* 2012; 366(5): 454-61