

Rute Antonieta Freitas Carneiro

Doenças Emergentes,  
respostas rápidas de prevenção.



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2017



Rute Antonieta Freitas Carneiro

Doenças Emergentes,  
respostas rápidas de prevenção.



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2017

# Doenças Emergentes, respostas rápidas de prevenção.

Atesto a originalidade deste trabalho

---

Rute Antonieta Freitas Carneiro

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Orientador:**  
Prof. Doutor Ricardo Jorge Afonso Costa Magalhães

## **Resumo**

Ao longo dos anos, o homem, desenvolveu e aperfeiçoou medidas para manter e prolongar a sua Saúde, melhorando-a em termos de qualidade da mesma. Devido a múltiplos fatores nem sempre esse objetivo é atingido, uma vez que estão sempre aparecer novos agentes patogénicos e outros a reaparecer.

As Doenças Infeciosas, nas últimas décadas, revelaram-se causa pertinente de doença e/ou mortalidade, contrariamente ao que seria esperado devido a avanços tecnológicos e medidas de saúde pública.

O conceito de Doença Emergente e Reemergente é ambíguo, uma vez que estão interligados, tornando-se pertinente esclarece-lo.

Existem fatores que contribuem para a ocorrência de Doenças Infeciosas Emergentes e Reemergentes, tais como: resistência a antibióticos; fatores ambientais; inadequadas medidas de saúde pública; fatores demográficos, sociais, económicos, políticos e alterações nos processos tecnológicos ou industriais.

Esta tese tem como objetivo abordar as Doenças Emergentes e Reemergentes, referindo alguns exemplos, mostrar as respostas efetivas às mesmas doenças com base na existência ou não de vacinas, bem como expor o que existe de novo referente ao seu combate e prevenção.

**Palavras Chave:** Antibióticos, Doença Emergente, Doença Reemergente e Saúde Pública.

## **Abstract**

Over the years, man has developed and perfected measures to maintain and extend his health, improving it in terms of its quality. Due to multiple factors this goal is not always achieved, since new pathogens and other pathogens are always on the rise.

In recent decades, infectious diseases have been shown to be a relevant cause of disease and / or mortality, contrary to what would be expected due to technological advances and public health measures.

The concept of Emerging and Reemerging Disease is ambiguous since they are interconnected, making it relevant to clarify it.

There are factors that contribute to the occurrence of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, such as: resistance to antibiotics; environmental factors; inadequate public health measures; demographic, social, economic and political factors and changes in technological or industrial processes.

This thesis aims to address Emerging and Reemerging Diseases, mentioning some examples, showing the effective responses to the same diseases based on the existence of vaccines, as well as exposing what is new regarding their fight and prevention.

**Keywords:** Antibiotics, Emerging Disease, Reemerging Disease and Public Health.

## Dedicatória

“Para ser grande, sê inteiro:  
Nada teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa,  
Põe quanto és no mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda brilha,  
Porque alta vive.”

*Fernando Pessoa*

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais, Armando e Rosa, que apesar de todos os contratemplos, nunca deixaram de acreditar em mim. Sem eles eu não seria quem sou hoje. Adoro-vos!

Mil obrigadas ao João por ser o meu pilar. Obrigada por partilhares a vida comigo. O resto tu sabes, nós sabemos.

Ao Diamantino e Paula, por me terem acolhido e terem contribuído, ao longo destes três anos, para o meu desenvolvimento. Vocês são especiais.

Obrigada à minha irmã, que à sua maneira, sei que está presente.

Obrigada aos meus amigos e colegas de curso, Iva, Jéssica e em especial à Fabiana, pela paciência, ajuda e amizade; a primeira pessoa que conheci na UFP que me acompanhou nestes três anos fantásticos e que ficará para a vida.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Ricardo Magalhães por todo apoio prestado, paciência, rigor e disponibilidade que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

**Lista de abreviaturas**

ACE2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

AMR – Resistência antimicrobiana

ARDS – Síndrome de dificuldade respiratória aguda

ASEAN – Associação das Nações Unidas do Sudoeste Asiático

BEBOV - *Bundibugyo ebolavirus*

BSAC – Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana

CDC – Centro de Controlo de Doenças

CYD-TDV – Dengvaxia ®

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DE – Doenças Emergentes

DENV – Vírus do Dengue

DI – Doenças Infeciosas

DIE – Doença Infeciosa Emergente

DIRE – Doença Infeciosa Reemergente

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DRE – Doenças Reemergentes

EBOV – Ebolavirus

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

EMA – Agencia Europeia do Medicamento

EpS – Educação para a Saúde

EUA – Estados Unidos da América

FD – Febre do Dengue

FDA – Food and Drug Administration

FMD – Febre hemorrágica do Dengue

GBS – Síndrome de Guillain-Barré

HRPZ – Proteína rica em histidina 2

IVM – Gerenciamento de vetores integrados

MCWA – Malária Control in War Areas

MeV – Vírus do Sarampo

MMR – Vacina contra Measles, Mumps e Rubella

OMS – Organização Mundial Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PMV – Vacina produzida por plantas

POC – Testes de ponto de atendimento

PrS – Promoção da Saúde

RDT – Teste rápido de diagnóstico

REBOV - Reston ebolavirus

RNA – Ácido Ribonucleico

SAGE – Grupo Estratégico de Especialização em Imunização

SARS-CoV – Síndrome respiratória aguda grave, síndrome respiratória aguda severa ou pneumonia atípica

SCD – Síndrome do choque do Dengue

SEBOV -*Sudan ebolavirus*

SFM – Insuficiência grave falciparum

SP – Saúde Pública

TEBOV - *Tai Forest ebolavirus*

TESSy – Sistema Europeu de Vigilância

TVA – *Tennessee Valley Authority*

UE – União Europeia

UMT – Urina Malária test

VASPR – Vacina contra Sarampo, Papeira e Rubéola

ZEBOV - *Zaire ebolavirus*

ZIKV – Vírus Zika

## Índice

Resumo.....	i
Abstract .....	ii
Agradecimentos.....	iv
Lista de abreviaturas.....	v
I. Introdução .....	1
II. Saúde hoje .....	4
2.1. Como?.....	4
2.2. O perigo das Doenças Emergentes e Reemergentes .....	7
III. Doenças Emergentes e Reemergentes .....	8
3.1. Exemplos de Doenças Emergentes .....	9
3.1.1. SARS-CoV (SARS-Coronavírus) .....	9
3.1.1.1. Tratamento.....	10
3.1.2. Ébola .....	11
3.1.2.1. Tratamento.....	12
3.1.3. Zika .....	13
3.1.3.1. Doenças provocadas pelo ZIKV .....	15
3.1.3.2. Prevenção e Tratamento.....	16
3.2. Exemplos de Doenças Reemergentes .....	19
3.2.1. Malária .....	19
3.2.1.2. A doença .....	20
3.2.1.2. Diagnóstico .....	21
3.2.1.3. Prevenção e tratamento .....	22
3.2.2. Dengue .....	24
3.2.2.1. Doenças provocadas pelo Dengue .....	25
3.2.2.2. Prevenção.....	27
3.2.2.3. Diagnóstico, tratamento e distribuição.....	27
3.2.3. Sarampo .....	29
3.2.3.1. Tratamento.....	29
3.2.3.2. Vacinação .....	30
3.2.3.3. Distribuição .....	31
4. Riscos das Doenças Reemergentes.....	34
4.1. Resistência a Antibióticos.....	34
4.1.1. Resistência a Bactérias .....	39
4.1.2. Resistência à Malária .....	39

4.2. Falha nas vacinas .....	40
4.3. Novos públicos .....	42
4.3.1. Surto de Dengue na Madeira .....	42
4.3.2. Surto de Malária em Cabo Verde .....	43
5. Como responder às Doenças Emergentes e Reemergentes.....	44
5.1. Vacinas .....	44
5.1.1. Plantas .....	47
5.2. Antivirais .....	49
VI. Conclusão.....	52
VII. Bibliografia.....	53
Anexo I . Dados cronológicos do ZIKV.....	75
Anexo II. Dados cronológicos da Malária.....	84
Anexo III. Cronologia do DENV .....	87

## Índice de figuras

Figura 1 - Promoção da Saúde. ....	4
Figura 2 - Mosquito transmissor do ZIKV ( <a href="https://www.cdc.gov/zika/about/index.html">https://www.cdc.gov/zika/about/index.html</a> ). ....	13
Figura 3 - Distribuição do ZIKV atualmente ( <a href="https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-virus-transmission-list-countries-ecdc-adaptation-whos-zika-virus">https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-virus-transmission-list-countries-ecdc-adaptation-whos-zika-virus</a> ). ....	14
Figura 4 - Sintomas da Síndrome Congénita do ZIKV.....	15
Figura 5 - Tipos de repelentes para o Zika. ( <a href="https://www.proteste.org.br/saude-e-bem-estar/doencas/noticia/zika-virus-como-se-proteger-com-repelentes">https://www.proteste.org.br/saude-e-bem-estar/doencas/noticia/zika-virus-como-se-proteger-com-repelentes</a> ). ....	17
Figura 6 - Tipos de Malária. ....	19
Figura 7 - Mosquito transmissor de Malária ( <a href="https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/">https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/</a> ).....	19
Figura 8 - Sintomas da Malária Grave.....	20
Figura 9 - Distribuição atual da Malária ( <a href="https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html">https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html</a> ).....	23
Figura 10 - Mosquito transmissor do Dengue ( <a href="https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410">https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410</a> ). ....	25
Figura 11 - Distribuição atual do Dengue ( <a href="https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410">https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410</a> ). ....	28
Figura 12 - Recomendações do Plano Nacional de Vacinação Português ( <a href="https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/esquema-recomendado.aspx">https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/esquema-recomendado.aspx</a> ).....	31

Figura 13 - Mapa da distribuição do Sarampo, na primeira metade do ano de 2017 ( <a href="http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/">http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/</a> ).....	32
Figura 14 - Casos de Sarampo de 2013 a 2017 ( <a href="http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/">http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/</a> ).....	33
Figura 15 - Descoberta e início da utilização dos antibióticos ( <a href="https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html">https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html</a> ).....	34
Figura 16 - Como se desenvolve a resistência antimicrobiana ( <a href="https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html">https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html</a> ).....	35
Figura 17 - Ciclo promotor da resistência antimicrobiana ( <a href="https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html">https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html</a> ).....	36
Figura 18 - Plano da OMS para combater a resistência antimicrobiana.....	38
Figura 19 - Casos ocorridos de janeiro a setembro de 2017.....	43
Figura 20 - Principais métodos de produção de vacinas.....	45
Figura 21 - Vantagens das vacinas produzidas por plantas.....	47

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Classificação da Educação para a Saúde (EpS) e Prevenção para a Saúde .....	5
Tabela 2 - Espécies do Vírus Ébola .....	11
Tabela 3 - Resistência a antibióticos.....	39

## I. Introdução

O homem procura o bem-estar e, como tal, a prevenção da doença. Para o efeito deve-se identificar as pessoas/populações com maior risco de afetação e intervir de forma a diminuir e/ou eliminar o risco. Como tal, seria previsível que fossem desenvolvidas medidas para prevenir as Doenças Infeciosas (DI), assim como travar possíveis novas doenças. Desta forma, foi-se implementando medidas de saúde pública (SP) para minimizar o risco de afetação de Doenças Infeciosas, assim como criar centros de pesquisa e controlo de doenças. (Grisotti, 2010). Da mesma forma que se implantaram medidas para a Promoção da Saúde (PrS) (WHO, 2016a).

No ano 1946, foi criado o Centro de Doenças nos Estados Unidos da América (EUA), sendo renomeado para Centro de Controlo de Doenças (CDC). Já em 1951, o CDC gera o Serviço de Inteligência para Epidemias que constitui um programa de preparação abrangendo a epidemiologia aplicada, procedimentos de laboratório, apreciação de medidas de prevenção e controle de doenças, gestão sanitária e preparação de relatórios. Não obstante, é relevante mencionar que, em 2005, foi fundado o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), para auxiliar na saúde dos cidadãos da União Europeia (UE) (Cardenas *et al.*, 2002).

A Unidade de Vigilância Epidemiológica da Divisão de Doenças Transmissíveis da Organização Mundial Saúde foi criada em 1965, após a fundação da OMS em 7 de abril de 1948 (WHO, 2017a).

No entanto, além de prevenir e tratar a doença é imperativo promover a saúde, sendo este tipo de medidas mais abrangente, já que não é específica de uma determinada doença, mas sim das condições gerais onde estamos inseridos (Czeresnia e Freitas, 2009).

Em 1986, realizou-se em Ottawa uma conferência internacional, sob a orientação da OMS, onde foram discutidas medidas para a Promoção da Saúde. A Carta de Ottawa desde logo se tornou importante na formulação de políticas de saúde e Promoção da Saúde (Heidmann *et al.*, 2006; WHO, 2016a). A Carta tem como objetivo a melhoria da

saúde e referencia cinco pontos importantes, como a criação de políticas de apoio à saúde; a ação comunitária; reorganizar o papel dos profissionais de saúde; a habilidade pessoal e criar ambientes que apoiem a saúde (Heidmann *et al.*, 2006; WHO, 2016a). Mais recentemente, em 2005, realizou-se a Carta de Banguedocoque seguindo os princípios da Carta de Ottawa. Esta Carta é uma atualização, tendo em consideração os desafios de um mundo cada vez mais globalizado, em que a saúde e o ambiente onde estamos inseridos estão em constante transformação, sendo necessário o trabalho conjunto dos governos de forma a promover a saúde a nível mundial (Heidmann *et al.*, 2006; WHO, 2010a).

Por consequência, a Promoção da Saúde, engloba o bem-estar físico, mental e social, ou seja, o indivíduo deve estar feliz e realizado. Desta forma, existem condições essenciais para a saúde tais como: justiça e equidade; paz; educação; alimentação; entre outras (WHO, 2016a; WHO, 2016b; WHO, 2010a).

A prevenção da doença, tal como a Promoção da Saúde estão interligadas com a Educação para a Saúde (EpS), sendo esta denominada como toda a ação que tenha por finalidade a aprendizagem sobre doença e saúde, provocando alterações no quotidiano (Tones *et al.*, 2001). Intimamente ligada as anteriores está a saúde pública, que segundo a OMS é definida como "*a arte e a ciência de prevenir doenças, prolongar a vida e promover a saúde através dos esforços organizados da sociedade*". Desta forma, podemos dizer que Saúde Pública é uma maneira de aconselhamento através de campanhas de sensibilização, vacinação e comportamentos (WHO, 2017b).

Com base no supracitado, podemos afirmar que ao longo dos anos o homem foi melhorando e aperfeiçoando as medidas de prevenção, tal como de Promoção da Saúde, de Educação para a Saúde e de saúde pública de forma a ser mais saudável evitando, assim Doenças Infeciosas.

No século passado, as Doenças Infeciosas foram a principal causa de mortalidade no mundo. Apesar da letalidade das Doenças Infeciosas, estas foram reduzidas com a implementação de procedimentos sanitários, como a vacinação, uma vez que impacto total na saúde pública das vacinas deve incorporar os benefícios para a saúde, tanto nas

populações vacinadas como não vacinadas (Wilder-Smith *et al.*, 2017). No entanto, o reaparecimento de doenças patogênicas em diferentes partes do mundo demonstrou a importância de identificar novas soluções, mais rápidas e efetivas para o controlo e prevenção (Concha *et al.*, 2017).

Estes surtos estão, eventualmente, associados ao descuido de certas regras de controlo de higiene, sobrelotação das cidades, a presença de fatores que reduzem a capacidade de resposta dos indivíduos a patógenos e a crescente mobilidade para locais onde as Doenças Infeciosas não existiram anteriormente, causando consequências inesperadas (Concha *et al.*, 2017).

De forma a restringir os surtos de Doenças Infeciosas, é imperativo a implementação de medidas de controlo e prevenção em grande escala. Nesse cenário, medidas de saúde pública, Promoção da Saúde, Educação para a Saúde, controlo e prevenção são fundamentais, assim como respostas rápidas aos surtos. Como tal, torna-se necessário uma rede de diagnóstico e comunicação de casos eficaz, para que todos os casos de Doenças Infeciosas tenham uma resposta rápida e eficaz de forma a minimizar a letalidade destas doenças (Concha *et al.*, 2017; Galea, 2013; Meneses e Almeida, 2010; Paz *et al.*, 2009).

Em termos metodológicos e atendendo ao objetivo supracitado, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, utilizando como fontes de pesquisa científicas: o PubMed, o Science Direct, a b-On e Scielo até ao presente.

A preferência por estas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica prende-se com o facto de serem as bases que em regra compilam o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: antibióticos, doença emergente, doença reemergente e saúde pública.

Foram ainda consultadas algumas páginas de internet para pesquisa de informação, recolha de documentos e relatórios oficiais tais como Organização Mundial de Saúde (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Centro Europeu de

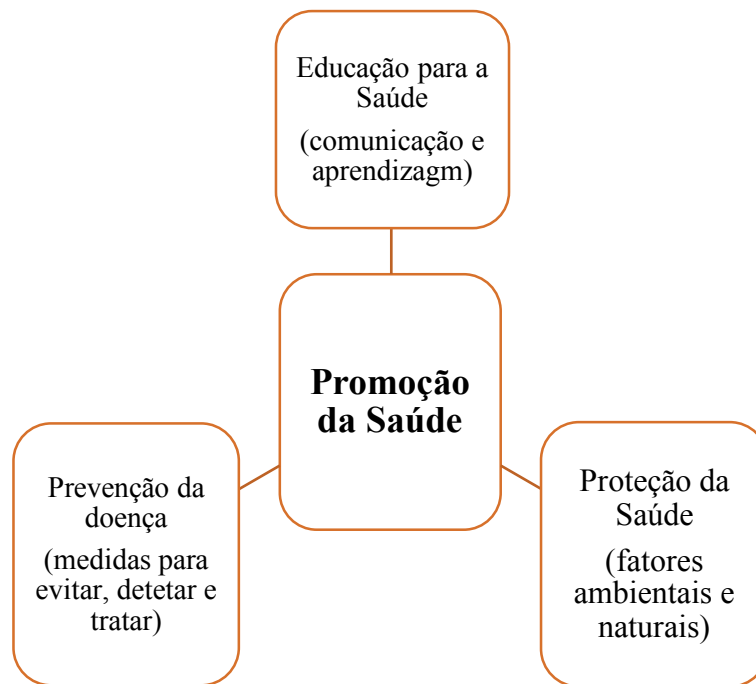
Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) e Direção-Geral da Saúde (DGS) e Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Não foram utilizadas quaisquer limitações na pesquisa, e posteriormente, procedeu-se à seleção dos artigos mais pertinentes para cada uma das vertentes do trabalho.

## II. Saúde hoje

### 2.1. Como?

Ao longo do tempo, com o objetivo de aprimorar a Saúde desenvolveram-se medidas e estratégias, para facilitar a sua concretização, como exemplificado na figura 1.



**Figura 1** - Promoção da Saúde.

Sendo a Educação para a Saúde de carácter preventivo é possível afirmar que a Prevenção também o é. Desta forma é praticável classificá-las, como representado na tabela 1 (Hespanol *et al.* 2008):

**Tabela 1** - Classificação da Educação para a Saúde (EpS) e Prevenção para a Saúde.

<b>EpS primária</b>	Evitar doenças (boa alimentação, vacinação, exercício, ...)
<b>EpS secundária</b>	Uso dos Serviços de Saúde apropriadas e realização de rastreios
<b>EpS terciária</b>	Terapêutica e reabilitação
<b>Prevenção primária</b>	Diminuição de ocorrências, imunização
<b>Prevenção secundária</b>	Diminuição dos casos
<b>Prevenção terciária</b>	Menor dano do doente

Mais recentemente foi incluída a Prevenção quaternária que consiste em aconselhar o doente de forma a evitar ajuda médica (Jamouille, 2014; Jamouille, 2000).

Devido à Promoção para a Saúde, grande parte dos incidentes, ao nível da saúde pública, são detetados, por consequência é tão preponderante o conhecimento e estudo das doenças de forma a que possamos ter uma resposta eficiente, apesar de existem dificuldades na rápida identificação e respetiva comunicação (Tulchinsky e Varavikova, 2009). Os Governos implementam diversas medidas para que a saúde pública seja garantida, como os sistemas de esgotos, vigilância epidemiológica, sistemas de abastecimento de água e proteção do ambiente (Meneses e Almeida, 2010).

Na base da saúde pública encontra-se a epidemiologia, que se centra na análise e disposições das doenças de forma a podermos travá-las e estudá-las de modo a melhorar a Saúde (Meneses e Almeida, 2010; Galea, 2013; Hespanol *et al.*, 2008).

Posto isto, podemos constatar que a saúde pública incluiu: a adaptação dos serviços para a Saúde; a avaliação das populações; reduzir a desigualdade na Saúde; instrução de profissionais; promover a atividade física; medidas para identificar, invalidar ou atenuar riscos de Saúde; orientações, evolução e cooperação mundial; prevenção de doenças; promoção da Saúde; promover Educação para a Saúde de acordo com as carências da população e averiguar danos no ambiente (WHO, 2015a).

Apesar dos esforços pela reeducação e medidas de prevenção, assim como de saúde pública, as Doenças Infeciosas mantêm-se um grande problema, causando mais de 13 milhões de mortes por ano. Alterações na sociedade ou tecnologia e nos microrganismos levam ao aparecimento de novas doenças, reaparecimento de doenças já controladas e à resistência antimicrobiana (Cohen, 2000).

Existiram inúmeros avanços na terapêutica e prevenção das Doenças Infeciosas, nomeadamente nas vacinas, antibióticos e Higiene Pública que sequencialmente diminuíram ou eliminaram várias doenças (ECDC, 2009).

Não obstante, estas melhorias não ocorreram de forma equitária em todos os países, o que é uma lacuna aterradora e preocupante uma vez que estão sempre a emergir novas ameaças colocando em risco todos os progressos atingidos (ECDC, 2009).

Ainda na atualidade, existe elevado número de contaminações e transmissões de microrganismos entre profissionais e doentes. Políticas como, a higiene das mãos fazem parte das precauções básicas, sendo uma das medidas mais significativas na prevenção e controlo da infeção (WHO, 2009).

## 2.2. O perigo das Doenças Emergentes e Reemergentes

Os fatores responsáveis pelo aparecimento ou reaparecimento de Doenças Infeciosas são diversificados, visto que os agentes infecciosos atravessam várias transformações até causar patogenicidade (Carruthers *et al.*, 2007).

Segundo vários autores, (Berns e Rager, 2000; Alcaïs *et al.*, 2009; Nii-Trebi, 2017; Ranga *et al.*, 1997; Morse, 1995), para surgir ou ressurgir uma Doença Infeciosa, são necessários fatores como: alterações demográficas e ecológicas; aquecimento global; atitude da população; negligenciar prioridades instituídas em saúde pública (por exemplo, vacinas); globalização; mau uso de antibióticos; resistência a inseticidas/antibióticos e, transformação e recombinação genética.

Devido à panóplia de fatores apresentados, torna-se importante discutir os desafios colocados à saúde pública e quais as melhores formas de os encarar.

Para enfrentar Doenças Infeciosas Emergentes (DIE) e Doenças Infeciosas Reemergentes (DIRE) é fundamental a vigilância epidemiológica, dado que a deteção precoce é a melhor forma de travá-las. Desta forma, os profissionais de saúde devem estar esclarecidos e informados para que possam detetar os casos precocemente e transmiti-los às entidades competentes (Paz *et al.*, 2009).

Para o controlo de um surto deve-se eliminar a fonte patogénica, cortar a cadeia de transmissão e limitar a suscetibilidade. Quando a transmissão do surto é interpessoal, é elementar a quebra da cadeia de transmissão, bem como, a diminuição dos expostos ou potencialmente expostos através de medidas, como por exemplo a vacinação (Meneses e Almeida, 2007).

Outro desafio para a saúde pública concerne às normas de biossegurança. Existe o risco de que os microrganismos sejam utilizados como armas biológicas, sendo que devido a fenómenos atuais como globalização a sua disseminação é rápida (Paz *et al.*, 2009). O Bioterrorismo, segundo o CDC, é a liberação intencional de um agente patológico, usados para causar doença ou morte em seres vivos (CDC, 2006).

Todos os esforços devem ser realizados, para travar e prevenir as Doenças Infeciosas, com a educação continuada das populações além do estímulo ao desenvolvimento de novos medicamentos, testes diagnósticos e vacinas. Longe de serem uma problemática do passado, as Doenças Infeciosas de causa natural, intencional ou acidental são um problema reemergente em saúde pública a nível mundial.

### III. Doenças Emergentes e Reemergentes

A definição de Doença Emergente e Doença Reemergente, na literatura, confunde-se frequentemente. Por conseguinte, torna-se necessário diferenciar estas duas definições.

Uma Doença Emergente é aquela que apareceu pela primeira vez, ou que pode ter existido, mas está a amplificar a incidência ou a faixa geográfica (Ranga *et al.*, 1997; Paz *et al.*, 2009; Morse, 1995; WHO, 2010b) exigindo, assim uma intervenção inovadora (Carvalho e Resumo, 2007).

Doença Reemergente resulta de uma mudança no comportamento epidemiológico de uma doença já conhecida, que tinha sido controlada, mas que volta a causar ameaça à saúde humana (Paz *et al.*, 2009; Ranga *et al.*, 1997), sendo que para estas doenças já existem procedimentos e ações predeterminadas (Carvalho e Resumo, 2007).

São várias as entidades que trabalham de forma a travar e prevenir as Doença Emergente e Doença Reemergente, temos o exemplo do CDC, da OMS e a nível Europeu do ECDC (Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças).

O ECDC analisa e interpreta informações dos países da UE sobre 52 doenças transmissíveis, utilizando o sistema europeu de vigilância (TESSy), emite pareceres científicos, trabalha na deteção precoce e na análise de potenciais ameaças, organiza o programa europeu de formação para intervenções epidemiológicas (EPIET) e o programa europeu de formação em microbiologia em Saúde Pública (EUPHEM), entre outros (ECDC, 2017a).

A OMS reuniu um grupo de cientistas e especialistas em Saúde Pública, em dezembro de 2015, para indicar agentes patogénicos emergentes que causariam surtos no futuro e para os quais existem pouca ou nenhuma forma de atuação. Dentro da lista que necessita especial atenção está o Ébola, o SARS, entre outros. Também foram referenciadas doenças que necessitam de especial atenção como é o caso do Zika. Doenças como a Malária, o Dengue e a gripe aviária não foram incluídos porque já existem grandes redes de controlo e pesquisa para essas infeções (WHO, 2016c).

### **3.1. Exemplos de Doenças Emergentes**

#### **3.1.1. SARS-CoV (SARS-Coronavírus)**

A SARS-CoV denominada por Síndrome respiratória aguda grave, síndrome respiratória aguda severa ou pneumonia atípica, pertence à família dos Coronavírus da categoria C, conforme definido pelo *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases of US National Institutes of Health* (Chen *et al.*, 2017). Esta foi uma ameaça global relacionada a morbilidade e mortalidade no início do século (Ksiazek *et al.*, 2003). Após o seu aparecimento, em novembro de 2002, na região de Guangdong, China, a SARS-CoV levou a 8.096 casos, dos quais 774 mortes, tendo sido a sua amplitude 37 países num período de 8 meses (Du *et al.*, 2009; Segundo (Lau *et al.*, 2005; W. Li *et al.*, 2005; WHO, 2015b) o reservatório são os morcegos, sendo os mesmos responsáveis pela transmissão (Ge *et al.*, 2013).

O vírus transmite-se por secreções respiratórias e pelo contato (Otter *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2004; Y. Li, Huang, *et al.*, 2005; Y. Li, Duan, *et al.*, 2005), embora as medidas quando ocorreu o surto foram limitadas para verificar a sua transmissão (Cheng *et al.*, 2007; Cheng *et al.*, 2013). No entanto, com base nos dados recolhidos (Dowell *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2004; Booth *et al.*, 2005) e a certeza de que a higienização das mãos reduz a taxa de infeção, a sua obrigatoriedade teve um resultado eficaz (Seto *et al.*, 2003; Lau *et al.*, 2004; Teleman *et al.*, 2004).

Após penetrar no organismo liga-se às células alvo primárias, que expressam o vírus, a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), abrangendo no Sistema Respiratório os

pneumócitos e enterócitos, replicando-se (Qin *et al.*, 2004). No intestino células mucosas, nos rins células epiteliais tubulares e túbulos renais e no cérebro nos neurónios (Guo *et al.*, 2008; Gu e Korteweg, 2007).

A infeção vai danificar o tecido pulmonar, uma vez que os níveis de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias se encontram altos causando uma pneumonia atípica com acelerada deterioração respiratória e consequente defeito respiratório. A transmissão pode ser feita por gotículas, fezes, urina e suor (Ding *et al.*, 2004).

Desde 2004 não existem surtos relatados (WHO, 2015c), nem quebras de biossegurança do vírus (WHO, 2015d; WHO, 2015e; WHO, 2015f), nem mesmo casos diagnosticados em animais (Ge *et al.*, 2013; Drexler *et al.*, 2010; Chua *et al.*, 2000) não existindo certezas quanto ao surgimento de um novo surto (Peckham Robert, 2016; WHO, 2015g).

Embora os efeitos da SARS-CoV tenham sido devastadores nos países alvos da endemia, há inúmeras dificuldades no seu estudo, nomeadamente monetárias embora sejam os principais interessados na procura de soluções. Como tal, escassez de pesquisa da sua multiplicidade e transmissão ou variabilidade do hospedeiro a nível mundial, o seu estudo tem sido reduzido, havendo uma necessidade de pesquisa e desenvolvimento para o conhecimento do vírus (Drexler *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2008).

#### **3.1.1.1. Tratamento**

A FDA (Food and Drug Administration) ainda não aprovou qualquer medicamento, embora alguns fármacos como a ribavirina tenham sido usados, a sua utilização foi ineficaz (Gogineni *et al.*, 2015).

A SARS ainda merece grande atenção uma vez que não existem medicamentos nem vacinas. Como tal, devem continuar as pesquisas para criar agentes anti-SARS válidos de forma prevenir um reaparecimento. Em 2015 apareceu um vírus semelhante ao SARS, conhecido MRSE-CoV, também ele um coronavírus. Os conhecimentos de 2003, ajudaram aos estudos e contenção deste novo vírus (Lee *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2017).

### 3.1.2. Ébola

O vírus Ébola foi detetado inicialmente em 1976 em 2 surtos coincidentes, um no Nzara, Sudão do Sul e o outro em Yambuku, República Democrática do Congo. (Groseth, Feldmann and Strong, 2007; Chippaux, 2014; WHO, 2017c). Só há registo desde essa altura (Weyer *et al.*, 2015).

O *Ebolavirus* (EBOV) pertence à família *Filoviridae*, fazendo parte desta família também o *Cuevavirus* e *Marburgvirus* (Adams *et al.*, 2017).

Existem 5 espécies do vírus, de acordo com a tabela 2 (Muyembe-Tamfum *et al.*, 2012; WHO, 2017c):

**Tabela 2** - Espécies do Vírus Ébola.

<b>Zaire ebolavirus (ZEBOV)</b>	<b>Sudan ebolavirus (SEBOV)</b>	<b>Tai Forest ebolavirus (TEBOV)</b>	<b>Bundibugyo ebolavirus (BEBOV)</b>	<b>Reston ebolavirus (REBOV)</b>
Letalidade de 90%, incitou surtos na República Democrática do Congo.	Letalidade de 50%, originando surtos no Uganda e Sudão.	Apenas está descrito um caso não mortal.	Letalidade de 25%, mais recentemente descoberto, levou a um surto no Uganda no ano de 2007.	Provocou surtos em primatas e suínos nas Filipinas, não sendo reportadas contaminações no homem.

O EBOV leva a doença hemorrágica, produzida por uma das suas estirpes, quer no homem quer em primatas (Thomson, 2014; WHO, 2017c). A infeção leva a uma inaptidão da resposta imune, dado que são afetados os fagócitos mononucleares (sistema reticular fibroblástico) e estes são essenciais para a resposta imune, juntamente com os nódulos linfáticos. Podemos também, referir os macrófagos e monócitos que transportam o vírus pelo organismo (Chippaux, 2014). Após decorrerem três dias, existe uma invasão do sistema endotelial havendo destruição dos leucócitos, levando à morte (Chippaux, 2014; Takada e Kawaoka, 2001).

O homem é contaminado por fluidos biológicos e fluidos provenientes de animais infetados como em primatas, morcegos frugívoros, entre outros, não havendo contaminação pela água ou ar (Rewar e Mirdha, 2014; WHO, 2017c). Após estar contaminado, o homem promove a disseminação do vírus (Groseth *et al.*, 2007).

Segundo a OMS é preciso estarmos preparados para surtos emergentes, nomeadamente em populações desfavorecidas a fim de evitar calamidades (Fallah *et al.*, 2015).

O surto ocorrido em 2014 teve grandes proporções devido à inaptidão de organização de meios de resposta bem como a falta de vacinas, desta forma é imperativo o estudo e desenvolvimento de terapêuticas e vacinas para os Filovírus, para que evitemos novos surtos (Marzi *et al.*, 2015).

### **3.1.2.1. Tratamento**

São aplicadas várias medidas sintomáticas como a reidratação com fluidos orais ou intravenosos e administração de antieméticos e antidiarreicos para reduzir perdas gastrointestinais e o choque hemorrágico. Foram também desenvolvidas medidas de isolamento das pessoas infetadas e promoção a prevenção da contaminação de forma a quebrar a cadeia de transmissão (Chertow *et al.*, 2014; WHO, 2017c). Novos tratamentos têm sido desenvolvidos para aplicação como produtos sanguíneos, terapias imunológicas e terapias medicamentosas (WHO, 2017c).

A OMS decretou o termo da transmissão na Guiné a 29 de dezembro de 2015, na Libéria a 14 de janeiro de 2016 e na Serra Leoa a 17 de março de 2016. Foi comunicada, uma exposição em Nzérékoré, na Guiné, a 18 de março de 2016. Não existindo relatos após 2016 (WHO, 2016d; ECDC, 2017b).

Dada a grande problemática do EBOV, foi desenvolvida uma vacina experimental altamente eficaz. A vacina, denominada rVSV-ZEBOV, foi estudada em 11 841 pessoas em 2015 na Guiné. Das 5837 pessoas que receberam a vacina, não existiram casos 10 dias ou mais após a vacinação. Em comparação, surgiram 23 casos, 10 dias ou mais após a vacinação nas pessoas que não receberam a vacina (Henao-Restrepo *et al.*, 2015; Regules *et al.*, 2017; WHO, 2017c; WHO, 2017d).

Apesar dos resultados positivos, ainda não existe uma vacina comercializada. É relevante referir que neste ano existiram 1060 casos reportados e 811 mortes provocadas pelo EBOV na República Democrática do Congo, o que realça a urgência na produção de uma vacina segura e eficaz (WHO, 2016d; WHO, 2017e).

### 3.1.3. Zika

O vírus Zika (ZIKV) foi descoberto em 1947 a partir do soro de um macaco Rhesus na Floresta de Zika, Uganda, um ano após a identificação de mosquitos *Aedes africanos*. (Du *et al.*, 2017; Wolford e Schaefer, 2017). É um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus* (Cao-Lormeau *et al.*, 2016; WHO, 2016f).

O Zika é espalhado sobretudo pela mordida de um mosquito do género *Aedes* infetado fêmea (*Ae. Aegypti* e *Ae. Albopictus*) (figura 2), o mosquito tem a sua ação durante todo o dia (CDC, 2016a; WHO, 2016f).

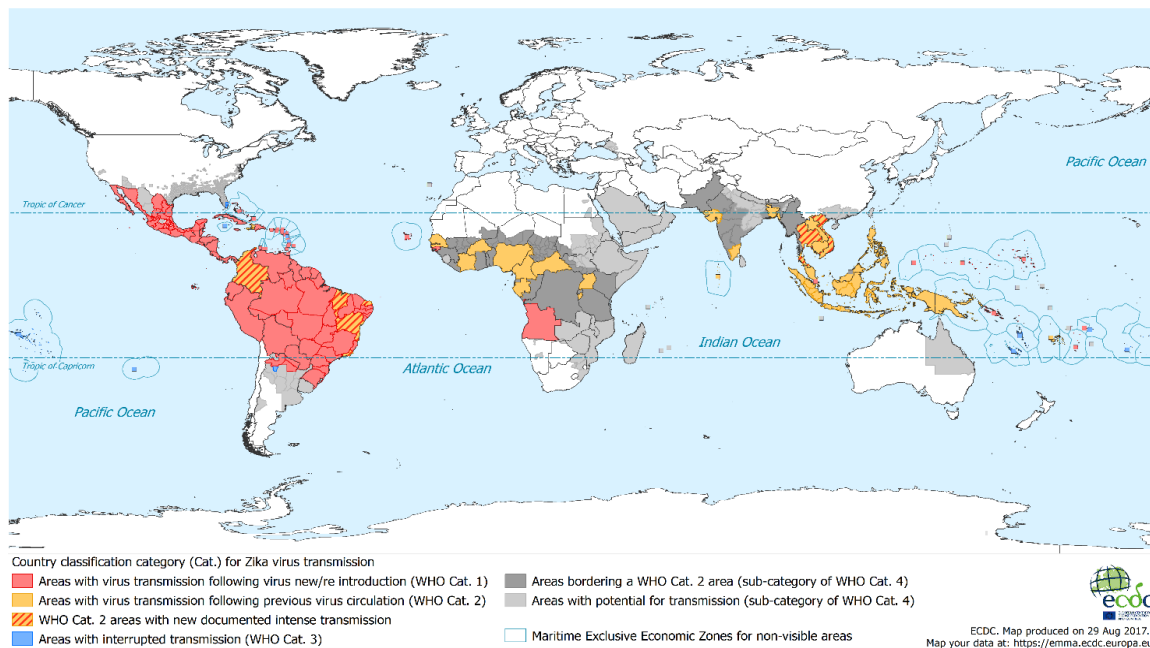


**Figura 2** - Mosquito transmissor do ZIKV (<https://www.cdc.gov/zika/about/index.html>)

O ZIKV espalhou-se para, pelo menos, 84 países e territórios desde 2015, levando a importantes preocupações de Saúde Pública em todo o mundo. Dados cronológicos do Zika, segundo a OMS indicam o conhecimento da espécie desde 1947 (Anexo I)(WHO, 2016f; WHO, 2017e; ECDC, 2016).

Com base no supracitado, o ZIKV não é de todo um patogénico desconhecido. No entanto só nos últimos anos é que teve maior notoriedade devido à grande epidemia que causou e desde essa altura é que se desenvolveram investigações e houve interesse no seu estudo aprofundado.

O ZIKV, está distribuído principalmente na linha inferior do equador, como apresentado no mapa atual (figura 3):



**Figura 3** - Distribuição do ZIKV atualmente (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-virus-transmission-list-countries-ecdc-adaptation-whos-zika-virus>).

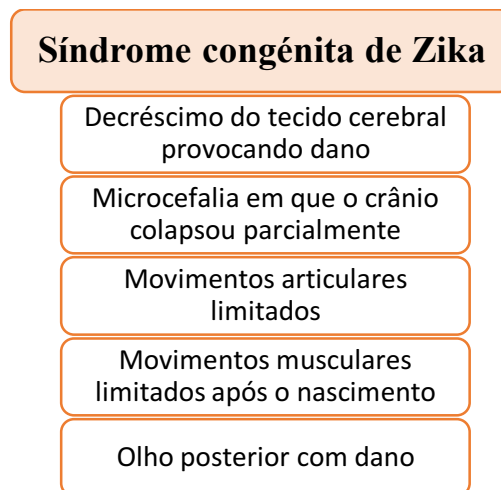
Os sintomas mais comuns de uma infeção por ZIKV são: febre, exantema cutâneo, dor de cabeça, dores nas articulações, conjuntivite e dor muscular. No entanto muitas pessoas infetadas apresentaram sintomas leves, que variam de vários dias a uma semana (Ahmed e Memish, 2017; Aubry *et al.*, 2017; CDC, 2017a). Os adultos vulgarmente não ficam doentes o suficiente para recorrerem a cuidados médicos, e raramente morrem

devido ao Zika. Por esse motivo, muitas pessoas não detetam que foram infetadas (CDC, 2017a).

### 3.1.3.1. Doenças provocadas pelo ZIKV

O ZIKV está relacionado com doenças neurológicas graves, como o Síndrome Guillain-Barré, mielite transversa, encefalite, meningoencefalite, paralisia facial periférica e mielopatia toraco-lombossacral em adultos (Anaya *et al.*, 2017; Ahmed e Memish, 2017) bem como a síndrome de Zika congênita que causa microcefalia e outros defeitos no nascimento resultantes de mães com infecção por ZIKV durante a gravidez (Ahmed e Memish, 2017; CDC, 2017b).

A microcefalia é uma malformação congênita em que a cabeça é menor do que o esperado. A síndrome congênita do Zika possui um padrão único de imperfeições congénitas relacionados a fetos e bebês infetados durante a gravidez. A síndrome congénita de Zika é descrita por cinco características, como representado na figura 4 (Saiz *et al.*, 2017; Wolford e Schaefer, 2017; CDC, 2017c):



**Figura 4** - Sintomas da Síndrome Congénita do ZIKV.

A síndrome congénita de Zika ainda não está totalmente compreendida e como não há tratamento, as mulheres apenas podem prevenir-se. As mulheres grávidas devem evitar as zonas endémicas, caso não seja possível, devem fazer o rastreio do Zika. No caso de mulheres que planeiam engravidar, para além de evitarem zonas endémicas, quando

possivelmente expostas devem evitar a concepção até oito semanas da exposição. Quanto ao homem, deve evitar que a mulher engravide até seis meses após o contato com o ZIKV (Wolford e Schaefer, 2017).

O Síndrome Guillain-Barré é uma doença rara do sistema nervoso, onde o sistema imunológico danifica parte do sistema nervoso periférico. As consequências podem ser danos nos nervos que controlam o movimento muscular, assim como nos nervos que controlam a dor, temperatura, sensações e por vezes paralisia. Podendo, mais tarde, sofrer uma infecção viral ou bacteriana (Wolford e Schaefer, 2017; NIH, 2011; WHO, 2017f).

Os sintomas do Síndrome Guillain-Barré, incluem fraqueza nos membros periféricos e rosto, podendo resultar de paralisia. Os músculos do tórax podem ser afetados impedindo a respiração, tal como a fala e a deglutição. Estes sintomas podem durar algumas semanas ou vários meses. A maioria das pessoas recupera-se completamente, após terapia, embora algumas pessoas tenham danos permanentes. Entre 3% a 5% dos infetados morrem, devido a paralisia dos músculos respiratórios, infecção sanguínea, coágulos pulmonares ou paragem cardíaca (NIH, 2011; WHO, 2017f).

No contexto da infecção pelo ZIKV, houve um número crescente dos casos do Síndrome Guillain-Barré nos países afetados pelo Zika. A conclusão mais plausível das evidências documentadas dos surtos é que a infecção pelo vírus Zika é um fator predisponível da GBS (Wolford e Schaefer, 2017; Saiz *et al.*, 2017; Cao-Lormeau *et al.*, 2016; WHO, 2017f).

### **3.1.3.2. Prevenção e Tratamento**

A prevenção e controlo é elementar, para garantir a execução dessas práticas depende da compreensão do problema. A proteção contra picadas de mosquito é uma medida de extrema importância. Isso pode ser realizado de várias formas, como: uso de roupas que cobrem o máximo de corpo possível; barreiras físicas (janelas ou portas); dormindo sob redes mosquiteiras; e usando repelente de insetos contendo IR3535, icaridina ou DEET (Diethyl Toluamide) (figura 5), de acordo com as recomendações do produto. É

relevante tapar, vazar ou lavar possíveis locais de reprodução de mosquitos, como baldes, pneus usados, entre outros. A população deve cumprir a legislação de forma a minimizar as infecções (PROTESTE, 2017).

<b>Produto</b>	<b>Composição</b>	<b>Proteção contra Aedes (horas)</b>
<b>Exposis Extême</b>	Icaridina 25%	02:45
<b>Super Repelex Spray Familycare</b>	DEET 6,79%	01:40
<b>Xô Inseto Spray para repelir insetos</b>	DEET 5%	01:20
<b>Repelente Spray Moskitoff</b>	DEET 10%	01:30
<b>Off Family Spray</b>	DEET 6,65%	01:30
<b>Johnson's Baby Loção antimosquito</b>	IR3535 12,5%	01:10
<b>Off Kids Loção</b>	DEET 7,125%	01:20
<b>Super Repelex Kids Gel Refrescante</b>	DEET 7,34%	01:00
<b>Xô inseto Kids Loção para repelir insetos</b>	DEET 7,34%	01:00
<b>Turma da Mônica repelente infantil loção</b>	IR3535	01:00

**Figura 5** - Tipos de repelentes para o Zika. (<https://www.proteste.org.br/saude-e-bem-estar/doencas/noticia/zika-virus-como-se-proteger-com-repelentes>).

As vacinas ZIKV desenvolvidas são categorizadas como baseadas em vírus vivos, vírus inativados, vetores virais, DNA, RNA e vacinas subunitárias recombinantes que expressam proteína ZIKV. Essas vacinas, são testadas quanto à imunogenicidade e eficácia em camundongos, primatas não humanos e/ou humanos. Enquanto a maioria das vacinas ZIKV estão em desenvolvimento pré-clínico, algumas foram movidas para os ensaios clínicos (Du *et al.*, 2017).

Apesar dos avanços conseguidos a 1 de setembro, a empresa farmacêutica Sanofi Pasteur (foi a única grande empresa farmacêutica a trabalhar numa vacina) anunciou que se estava a retirar do desenvolvimento da vacina contra a infeção do Zika. Este anúncio levanta preocupações sobre o futuro do desenvolvimento de uma vacina, no momento em que o número de casos está a diminuir e outras questões mantêm-se sem resposta (Diseases, 2017).

A OMS referiu 40 vacinas em desenvolvimento em janeiro, e o WHO Vaccine Pipeline Tracker atualmente lista 12 ensaios clínicos de fase I envolvendo seis desses (WHO, 2017g). Cinco dos ensaios de fase I devem ser concluídos até ao início de 2018, portanto os resultados deverão ser divulgados em 2018 (Diseases, 2017).

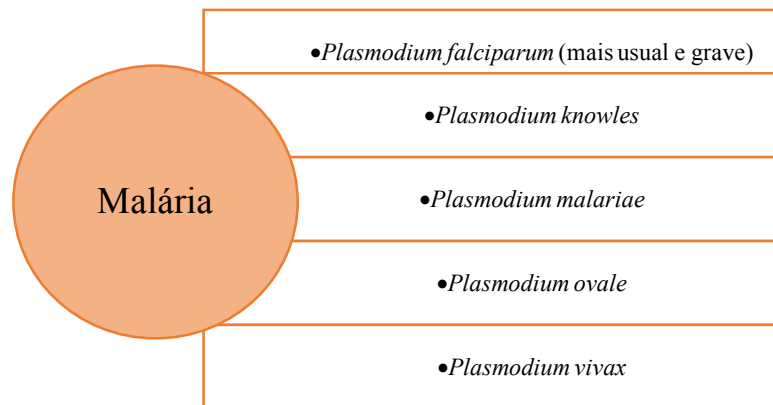
Um estudo recente, apresenta avanços importantes a nível de possíveis tratamentos desta infeção. Ao inserir proteínas individuais codificadas com ZIKV no córtex embrionário de ratinhos, verificou-se que a síntese da proteína de ZIKV-NS2A (ZIKV-proteína não estrutural 2A) leva a uma menor proliferação, crescimento e diferenciação de células gliais radiais, (células precursoras relevantes na distribuição dos neurónios) provocando danos semelhantes aos presentes em crianças infetadas com ZIKV. Esta descoberta poderá levar à identificação de inibidores da ação desta proteína, e assim ajudar a minimizar os danos provocados pela infeção com o ZIKV (Yoon *et al.*, 2017).

### 3.2. Exemplos de Doenças Reemergentes

#### 3.2.1. Malária

A malária é uma doença infecciosa aguda ou subaguda causada por um dos quatro géneros do protozoário de *Plasmodium* (Ruas *et al.*, 2017; ECDC, 2017c).

Existem quatro tipos de malária como referido na figura 6 (Ruas *et al.*, 2017; SAM, 2017; ECDC, 2017c):



**Figura 6** - Tipos de Malária.

Transmitida maioritariamente por mosquitos fêmeas do género *Anopheles* figura 7.



**Figura 7** - Mosquito transmissor de Malária (<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/>).

Dados cronológicos indicam a identificação da espécie desde 1880 (Anexo II) (Krampa *et al.*, 2017).

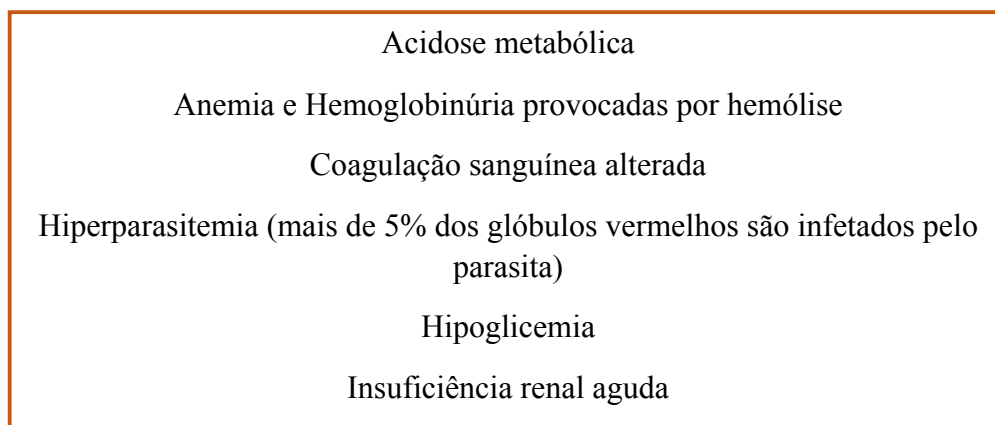
Ocasionalmente, a transmissão ocorre por transfusão, transplante de órgãos, partilha de agulhas ou congênita. Resultando em infecção no homem sendo este o seu reservatório (ECDC, 2017c).

O período de incubação varia de 7 a 30 dias. Os períodos mais curtos são observados com maior frequência com *P. falciparum* e os mais longos com *P. malariae* (ECDC, 2017d).

### 3.2.1.2. A doença

Os sintomas mais descritos são: febre, arrepios, transpiração, dor de cabeça, náusea/vômito, dor no corpo e mal-estar generalizado (ECDC, 2017d).

A malária grave advém quando as infecções são complicadas por falhas orgânicas ou anomalias no sangue ou metabolismo do paciente. As manifestações da malária grave são diversas, como explica a figura 8 (Gomes *et al.*, 2011; Elzein *et al.*, 2017; CDC, 2015a):



**Figura 8** - Sintomas da Malária Grave.

As complicações pulmonares da malária podem ser mal diagnosticadas, como doenças respiratórias agudas, sobretudo se os casos ocorrerem em áreas não endêmicas e o histórico do paciente não é tido em conta. O reconhecimento pode reduzir expressivamente a mortalidade e melhorar os resultados (Elzein *et al.*, 2017).

A diferenciação entre as espécies é fundamental para uma abordagem clínica correta (Ruas *et al.*, 2017).

### **3.2.1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico por exame microscópico, através de esfregaço sanguíneo periférico, corado com Giemsa é considerado o padrão, uma vez que facilita a distinção e quantificação dos parasitas e é sensível e específico, apesar de existirem erros na determinação de espécies não falciparas, uma vez que a determinação está dependente da experiência laboratorial. Os testes rápidos de diagnóstico (RDT) têm demonstrado elevada sensibilidade e especificidade para a infeção por *P. falciparum*, mas são limitados no diagnóstico das outras espécies, possivelmente devido a pequenas quantidades de antígeno circulante devido a uma baixa concentração. A PCR evidencia ser o método mais preciso para detetar *Plasmodium spp*, embora não seja usado em na rotina devido a elevados custos e necessidade de técnicas específicas (Ruas *et al.*, 2017; Stauffer *et al.*, 2009).

A malária continua a ser uma das Doenças Infeciosas mais importantes responsáveis por uma alta carga de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Cerca de metade da população mundial vive em regiões endêmicas (WHO, 2016g), e nos países desenvolvidos a malária é uma das causas mais frequentes de febre em migrantes e viajantes procedentes dos trópicos, consistindo um problema de saúde pública global, devido à falta de instrumentos analíticos para a sua deteção precoce e precisa (Ruas *et al.*, 2017; Krampa *et al.*, 2017).

A OMS adverte que os casos sejam dirigidos para a deteção de parasitas ou antígenos de *Plasmodium spp* em o sangue periférico de pacientes febris e portadores assintomáticos. No entanto, técnicas atuais incluindo microscopia e RDTs não apresentam sensibilidade

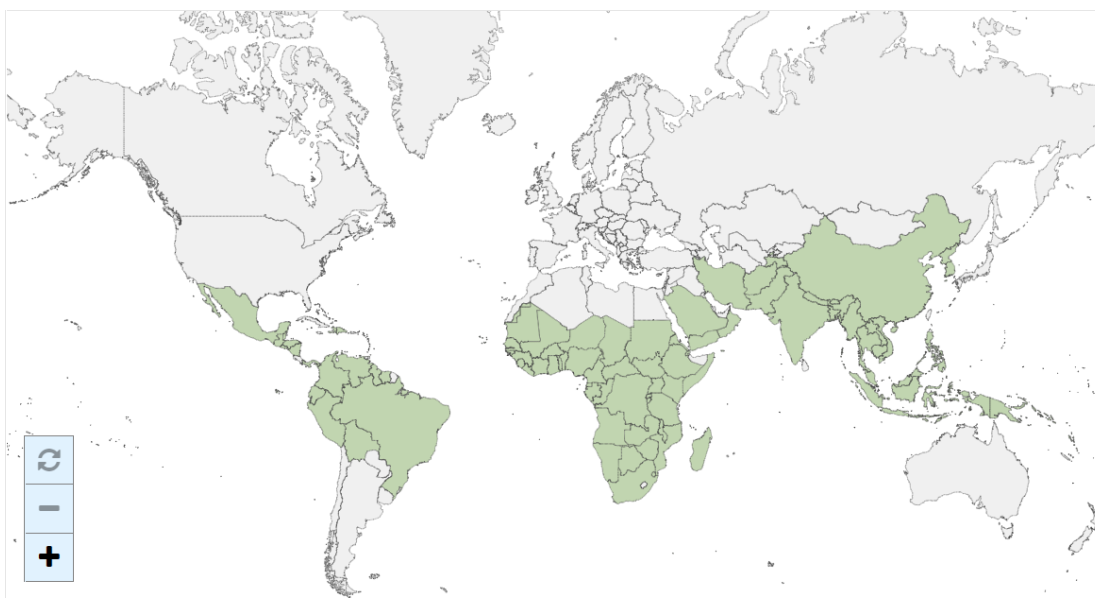
satisfatória. Métodos alternativos com elevado desempenho são relativamente caros o que os desapropriados para uso rotineiro. Portanto, existe necessidade na evolução de estratégias de diagnóstico eficientes para aplicação na rotina, onde o diagnóstico por inúmeras ocasiões acaba por fracassar. As novas tecnologias estão focadas na elaboração de testes de ponto de atendimento (POC) que oferecem melhorias em todos os parâmetros de teste, isso poderia ajudar a fortalecer o diagnóstico laboratorial em áreas endêmicas de malária com recursos limitados (Krampa *et al.*, 2017).

A saliva é uma abordagem promissora não invasiva exibindo uma sensibilidade e especificidade de 73% e 97%. O teste de Urina Malaria Test <sup>TM</sup> (UMT) deteta a Proteína rica em histidina 2 (HRP2) de *P. falciparum* mostrou um nível de sensibilidade moderado comparado com a microscopia por esfregaço sanguíneo periférico, apresentando uma sensibilidade de 83,75% e especificidade de 83,48% (Krampa *et al.*, 2017).

### **3.2.1.3. Prevenção e tratamento**

As diligências tomadas de forma a erradicar a malária resultaram de um declínio global da morbidade e mortalidade. No entanto, a malária continua a ser um grande problema de saúde global, maioritariamente em regiões tropicais, e em 2015 estima-se que 218 milhões de casos com 395 mil mortes foram registados em África (WHO, 2016h).

Nos países europeus e nos EUA, regiões não endêmicas, os casos de malária importada estão a crescer. A malária atualmente encontra-se distribuída pelas zonas do globo, realçadas a verde, como representado na figura 9 (Krampa *et al.*, 2017).



**Figura 9** - Distribuição atual da Malária ([https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about\\_maps.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html)).

Atualmente a prevenção da malária baseia-se em dois procedimentos complementares: a quimioprofilaxia (Malarone®, Primaquina, cloroquina, Mefloquine, doxiciclina e Atovaquona/proguanil) e proteção contra picadas de mosquito (Baird, 2017; Petersen e Regis, 2016; ECDC, 2017e). A Quimioterapia continua a ser usada, e esta passa por: Esquizonticidas tecidulares e hemáticos, Gametocitocida e Esporonticida (Guimarães *et al.*, 2006). Enquanto várias vacinas contra a malária estão em progresso, nenhuma se encontra atualmente disponível (Baird, 2017; ECDC, 2017e).

A necessidade de uma vacina de malária eficaz continua a ser urgente. A OMS estimou que a malária provoque mais de 200 milhões de pessoas no mundo em 2015, conduzindo a 429.000 mortes (Tuju *et al.*, 2017).

Embora a descoberta de vacinas candidatas tenha crescido significativamente, ainda há um longo período de estudos pela frente. Estudos inovadores para ajudar e apressar a validação de possíveis vacinas são urgentes, pois sem uma compreensão dos

mecanismos pelos quais os seres humanos adquirem imunidade o desenvolvimento de vacinas subunidades contra a malária continuará lento (Tuju *et al.*, 2017).

A RTS, S/AS01 (RTS, S) - Mosquirix - é uma vacina injetável que protege parcialmente contra a malária em crianças. A vacina está a ser avaliada na África subsaariana como uma ferramenta complementar das medidas preventivas, diagnósticas e de tratamento recomendadas pela OMS. Em julho de 2015, a vacina recebeu um parecer positivo da Agência Europeia de Medicamento (EMA). Em outubro de 2015, a OMS recomendou o teste piloto de RTS, S/AS01 em alguns países africanos, o que viria acontecer em novembro de 2016, quando a OMS anunciou que a vacina RTS, S seria lançada em 3 países da África subsaariana. O financiamento agora está garantido para a fase inicial do programa e a administração das vacinas devem iniciar em 2018. Esses projetos-piloto poderão abrir portas para uma maior implantação da vacina se a segurança e eficácia forem consideradas aceitáveis. Dado que esta a vacina ainda não tem eficácia para ser aplicada mundialmente (Mahmoudi e Keshavarz, 2017; WHO, 2017h).

A “*Estratégia Técnica Global para a Malária 2016-2030*” aponta reduzir a incidência, mortalidade e reaparecimento da malária em países endêmicos. Este objetivo é ambicioso e caro, mas salvará vidas e terá um resultado econômico a longo prazo. No entanto há que ter em conta as resistências antimicrobianas já existentes. Teremos que aguardar para verificar se com estas últimas alterações a Malária deixará de ser uma doença reemergente para passar a uma doença controlada (Sweileh *et al.*, 2017; WHO, 2017h).

### **3.2.2. Dengue**

O vírus do dengue (DENV) compreende quatro serotipos diferenciados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) que pertencem ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* (Kutiya *et al.*, Ross, 2010; Vannice *et al.*, 2016; WHO, 2017i).

A transmissão da doença no homem deve-se à picada de vetores artrópodes infetados – arbovirose. Os vetores são as fêmeas do mosquito *Aedes*, nomeadamente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (figura 10) (Kutiyal *et al.*, 2017; Bowman *et al.*, 2016; WHO, 2017j; WHO, 2017k).



**Figura 10** - Mosquito transmissor do Dengue (<https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410>).

A dengue emergiu como um problema mundial apenas desde a década de 1950 (CDC, 2016b). O aumento catastrófico da dengue nos últimos 50 anos deve-se a diversos, como o aumento da população, movimentos emigratórios e migratórios, fontes de água contaminadas e prevenção ineficaz ou insustentável (Anexo III) (Bowman *et al.*, 2016).

### **3.2.2.1. Doenças provocadas pelo Dengue**

O DENV provoca uma doença febril, denominada por Febre do Dengue (FD), que pode progredir para um quadro hemorrágico como, Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) ou Síndrome do Choque do Dengue (SCD), apresentando uma taxa inferior a 5% dos casos. Aqueles que já foram infetados com outros serotipos do vírus da dengue apresentam um risco mais elevado. (Kutiyal *et al.*, 2017). A Febre do Dengue originou mais morbidade e mortalidade humana do que qualquer outra infeção arboviral (Frank *et al.*, 2017; Heilman *et al.*, 2014).

Uma vez infetado, o humano torna-se o principal portador e multiplicador do DENV, servindo como fonte para mosquitos não infetados. Os sintomas vulgarmente duram 2-7 dias, após um período de incubação de 4-10 dias após a mordida de um mosquito

infetado. A recuperação da infecção leva à imunidade contra o serotipo que desencadeou a doença (Kutiya *et al.*, 2017; WHO, 2017i).

As particularidades do DENV variam de acordo com a idade do paciente. Os indivíduos devem suspeitar quando uma febre alta é acompanhada por dois dos seguintes sintomas, como aumento glandular; dor de cabeça; dor na zona ocular; dores musculares e articulares; erupção cutânea; náuseas e vômitos (Kutiya *et al.*, 2017; WHO, 2017i).

A dengue grave é uma complicação potencialmente letal resultante da perda de plasma, acumulação de líquido, dificuldade respiratória e sangramento. Os sinais ocorrem 3-7 dias após os primeiros sinais em conjunto com um decréscimo da temperatura e incluem: aumento respiratório; dor abdominal intensa; fadiga; inquietação; sangramento nas gengivas e vômito constante com sangue (WHO, 2017i; WHO, 2017h).

Ainda não foi esclarecido, por que a infecção secundária com uma genótipo diferente do DENV acresce o risco de dengue hemorrágico e síndrome de choque de dengue. A hipótese mais aceita é a do aprimoramento dependente de anticorpos, apesar de não estar esclarecido. Suspeita-se que o aprimoramento dependente de anticorpos não é o único mecanismo implícito a complicações severas, e várias linhas de pesquisa atribuíram às células T e fatores solúveis (citoquinas e o sistema do complemento), fontes causadoras da doença (Heilman *et al.*, 2014).

A doença grave, está referida pela permeabilidade capilar e a coagulopatia. Estes atributos parecem estar dependentes de uma desorganização da glicocalise endotelial. Outros processos, incluem as células infetadas que se tornam necróticas, afetando tanto a coagulação como a fibrinólise, levando a trombocitopenia, o que também afeta a coagulação (Heilman *et al.*, 2014; Mizumoto *et al.*, 2014).

### **3.2.2.2. Prevenção**

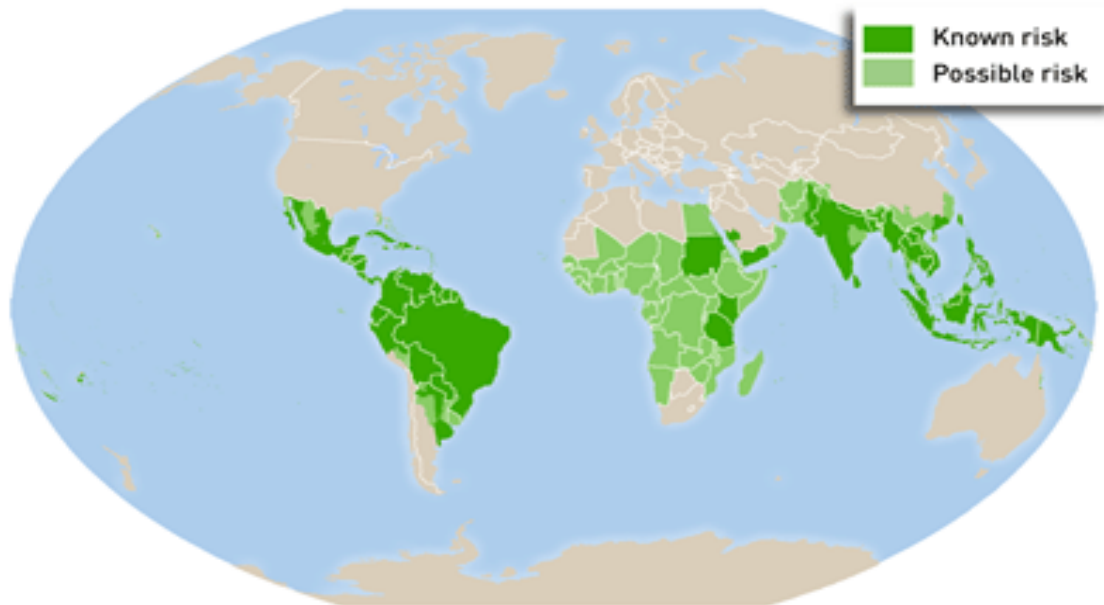
O único método para o controlo ou prevenção da transmissão do DENV é combater o seu vetor. O controlo vetorial é implementado, para controlar os vetores integrados (IVM). O IVM requisita uma abordagem de gestão de forma a melhorar a eficácia, a relação custo-eficácia, a estabilidade ecológica e a sustentabilidade das interferências no controlo de vetores, tendo conta as ferramentas e os recursos disponíveis. A eliminação apropriada dos resíduos sólidos e boas práticas de armazenamento de água, abrangendo a cobertura de recipientes para evitar o acesso de mosquitos fêmeas que colocam ovos, estão entre os métodos que são realizados. Também o uso de inseticidas, roupas compridas e redes mosquiteiras são uma pratica recorrente O impacto das mudanças antecipadas no clima global nos arbovírus e as doenças que causam representa um desafio significativo para a saúde pública (WHO, 2017m).

### **3.2.2.3. Diagnóstico, tratamento e distribuição**

As 24-48 horas seguintes podem ser fatais, sendo fundamental um cuidado médico adequado para evitar complicações e risco de morte Além da ajuda médica, os pacientes devem repousar e beber líquidos. O paracetamol pode ser utilizado de forma a diminuir a febre e as dores articulares. A aspirina ou o ibuprofeno não devem ser tomados, pois podem amplificar o risco de hemorragia (WHO, 2017m).

Para o diagnostico é realizado o isolamento do vírus, sorologia (MAC-ELISA, IgG ELISA, NS1 ELISA e PRNT), ou métodos moleculares (RT-PCR). A PCR é a mais utilizada uma vez apresentar 80-90% de sensibilidade e 95% de especificidade, uma vez que os testes sorológicos sofrem de reatividade cruzada, sensibilidade variável e a necessidade de várias amostras. Devido à limitada capacidade de PCR em todo o mundo, o diagnóstico definitivo de dengue é difícil em muitos países (Vannice *et al.*, 2016; Hunsperger *et al.*, 2017).

Atualmente, a distribuição de Dengue no mundo, está distribuída, como podemos ver na figura 11:



**Figura 11** - Distribuição atual do Dengue (<https://www.cdc.gov/features/avoid-dengue/index.html?permalink=8639410>).

Em dezembro de 2015, a primeira vacina de dengue, Dengvaxia<sup>®</sup> (CYD-TDV), foi licenciada no México sendo desenvolvida por Sanofi Pasteur. A vacina foi disponibilizada para pessoas entre os 9 a 45 anos habitando em áreas endêmicas. O CYD-TDV já foi licenciado por vários países endêmicos pelas Autoridades Reguladoras Nacionais (NRA) (Vannice *et al.*, 2016).

Embora tenha sido licenciada, uma vacina, para uso no México, Filipinas, Brasil e Tailândia (CDC, 2017d), os dados não são suficientes nem conclusivos, para uma administração mundial, continuando a haver apenas a possibilidade de prevenção contra o DENV (Fitzpatrick *et al.*, 2017; CDC, 2016b).

### **3.2.3. Sarampo**

O vírus do Sarampo (MeV) origina uma doença infecciosa bastante contagiosa provocada por um vírus da família *Paramyxoviridae* em que pertence ao género *Morbillivirus* (Holzmann *et al.*, 2016; Kondamudi, 2017).

Devido à sua alta infecciosidade e disseminação, uma pessoa infetada contagia uma média de 12 a 18 pessoas numa população totalmente suscetível (Holzmann *et al.*, 2016).

É transmitido por via respiratória e possui um período de incubação de 10 a 14 dias, embora tenham sido relatados períodos com maior longevidade. O MeV espalha-se para o tecido linfático e posteriormente para vários órgãos, incluindo a pele. Provoca febre, tosse e conjuntivite. Os pontos de Koplik são patognomónicos para o sarampo e aparecem um dia ou dois antes da erupção cutânea, embora nem sempre sejam observados. A erupção epidérmica precede o início da febre, aparecendo primeiro no rosto e espalha-se pelo corpo. O sarampo não complicado resolve-se habitualmente em uma semana após o início da erupção cutânea (Holzmann *et al.*, 2016; Nelson *et al.*, 2017; Kondamudi, 2017).

As complicações do sarampo aparecem frequentemente em crianças pequenas, mulheres grávidas e crianças malnutridas ou imunocomprometidas. O problema mais usual é a pneumonia (pneumonia de células gigantes Hecht) ou por uma infeção bacteriana posterior. Outras complicações possíveis são laringotraqueobronquite, otite média e diarreia por infeções oportunistas, dado que esta infeção é altamente imunossupressora provocando imunossupressão prolongada (Kondamudi, 2017).

#### **3.2.3.1. Tratamento**

Não há tratamento antiviral específico para o MeV. As complicações graves podem ser evitadas com cuidados como a boa alimentação, ingestão de líquidos e tratamento de desidratação com a solução de reidratação (substitui fluidos e outros elementos essenciais perdidos por diarreia ou vômitos) indicada pela OMS. Os antibióticos

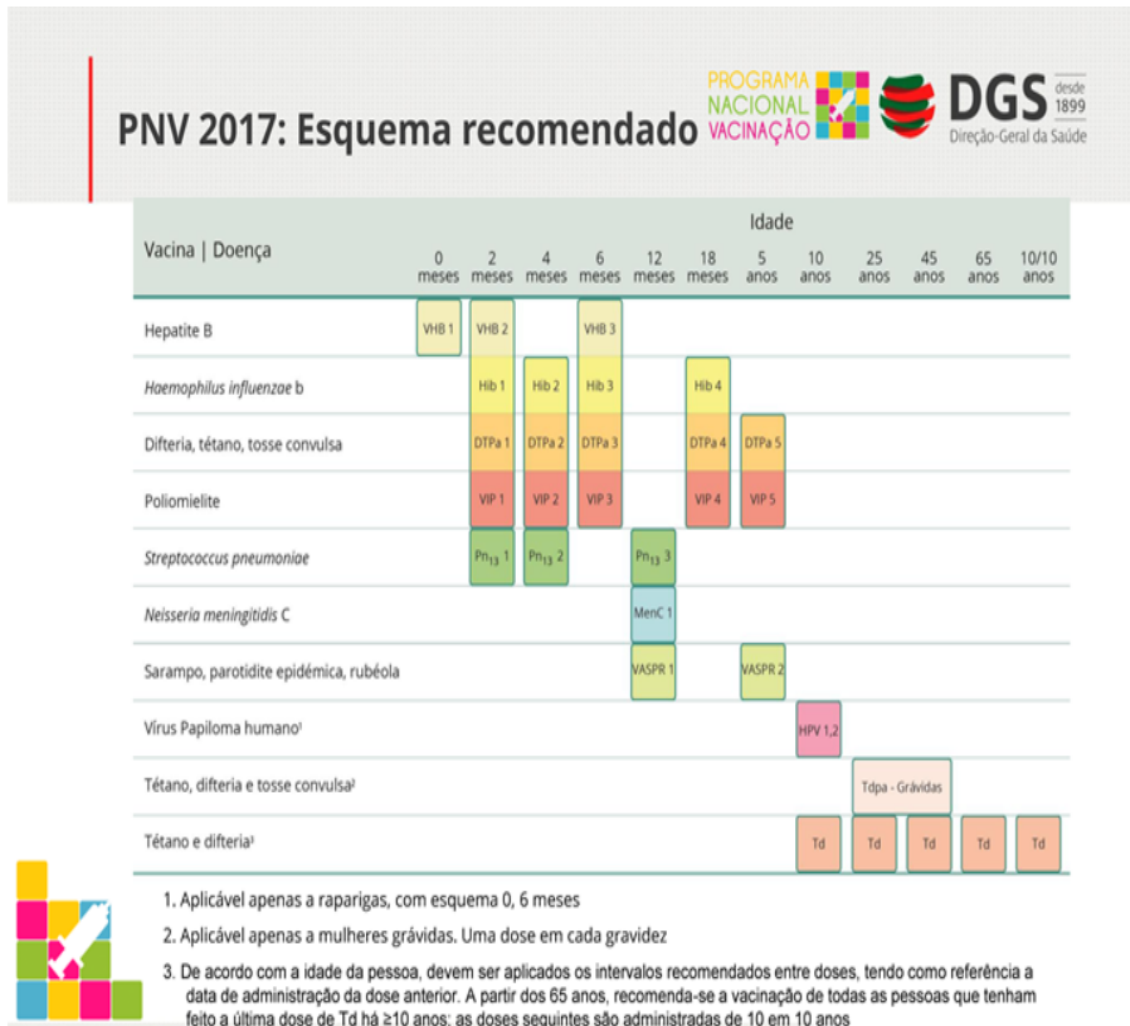
devem ser prescritos para tratar complicações bacterianas, como infecções oculares ou as pneumonias por infecções oportunistas. As crianças, em países em desenvolvimento, diagnosticadas devem receber duas doses de suplementos de vitamina A, com 24 horas de intervalo. Esta administração restaura níveis baixos de vitamina A que ocorrem mesmo em crianças bem nutridas e podem ajudar a prevenir complicações oculares. Os suplementos de vitamina A indicaram diminuir em 50% o número de mortes (WHO, 2017n).

### **3.2.3.2. Vacinação**

Em 1963 as vacinas ficaram disponíveis, após o MeV ter sido isolado e proliferado em culturas de células humanas ou de macaco. Consequentemente, esta vacina foi substituída por MeV vivo atenuado, particularmente oriundos da estirpe Edmonston isolada em 1954. Essas vacinas, combinadas com parotidite e rubéola (MMR nos EUA e VASPR em Portugal), foram muito aplicadas desde décadas com milhões de doses administradas foram comprovadamente toleradas, bastante seguras e concedem proteção duradoura (Holzmann *et al.*, 2016).

A infecção pelo MeV ainda é uma inquietação na saúde mundial principalmente nas crianças, apesar do uso de vacinas atenuadas seguras e eficazes há mais de 50 anos, este vírus extraordinariamente infeccioso levou à morte de sensivelmente 134.200 pessoas em 2015, sendo os óbitos sobretudo crianças (Perry *et al.*, 2015; Patel *et al.*, 2016; WHO, 2017n). Além disso, embora a incidência do sarampo tenha diminuído estabilizou-se na última década em aproximadamente 20 milhões de casos e 100.000 a 150.000 mortes por ano; de fato, a incidência de óbitos por sarampo aumentou de 2014 para 2015. No período 2000-2015, a vacinação contra o sarampo impediu 20.3 milhões de mortes, o que demonstra que a vacina contra o sarampo foi uma ótima aposta em saúde pública (WHO, 2017n). Embora as vacinas MeV sejam um sucesso, parte do impacto contínuo dos resultados de MeV da eficácia imperfeita das vacinas atuais, a uma taxa de falha de 2% a 10%, falha na implementação de um regime de vacina de duas doses em todos os países e, o mais importante, a baixa confiabilidade das vacinas atuais em crianças pequenas (Julik e Reyes-del Valle, 2017; Holzmann *et al.*, 2016).

O CDC apresenta recomendações, para posteriormente os países efetuarem a legislação sobre as vacinas obrigatórias (CDC, 2016c). Em Portugal, o Plano Nacional de Vacinação (PNV), segue as recomendações do CDC, mas acrescenta algumas vacinas de forma a que exista uma prevenção adequada no País (figura 12):



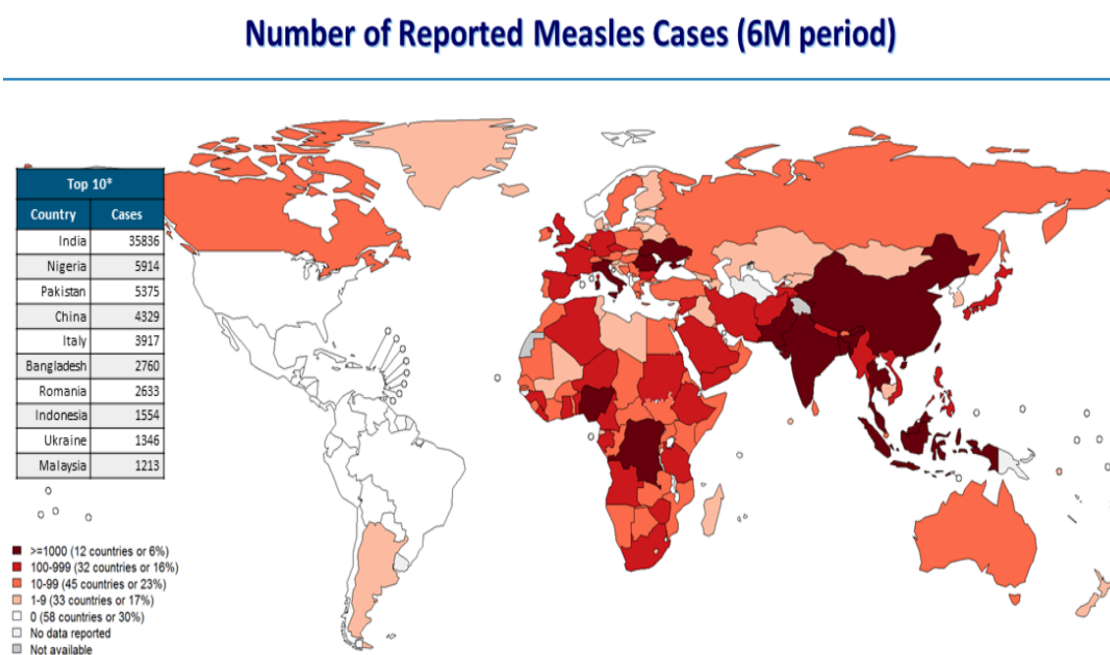
**Figura 12** - Recomendações do Plano Nacional de Vacinação Português (<https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/esquema-recomendado.aspx>).

### 3.2.3.3. Distribuição

Nos últimos anos, vários surtos de Sarampo ocorreram em zonas distintas do globo, como por exemplo em EUA (Minnesota), Austrália, Inglaterra, Alemanha e Portugal (Hall *et al.*, 2017; Roberts, 2015; SNS, 2017a).

Estes casos ocorrem devido à importação do vírus de outros países, pois nem todos os países têm a obrigatoriedade da vacina e os que têm nem todos os habitantes cumprem o Programa Nacional de Vacinação, colocando em risco a vida da pessoa não vacinada (Hall *et al.*, 2017; CDC, 2013).

Para manter a supressão de Sarampo, a detecção rápida dos casos é imperativa para que medidas de controlo adequadas sejam implementadas. As populações não vacinadas podem representar um risco, pois o vírus continuará a ser importado, desde que permaneça endêmico a nível mundial (CDC, 2013). Esses países apresentam problemas socioeconómicos e perturbações políticas, portanto precisam de apoio por parte da OMS e organizações de caridade para que exista um controlo e possível erradicação do MeV (Holzmann *et al.*, 2016). Os casos notificados de sarampo, na primeira metade do ano de 2017, são mostrados na figura 13:

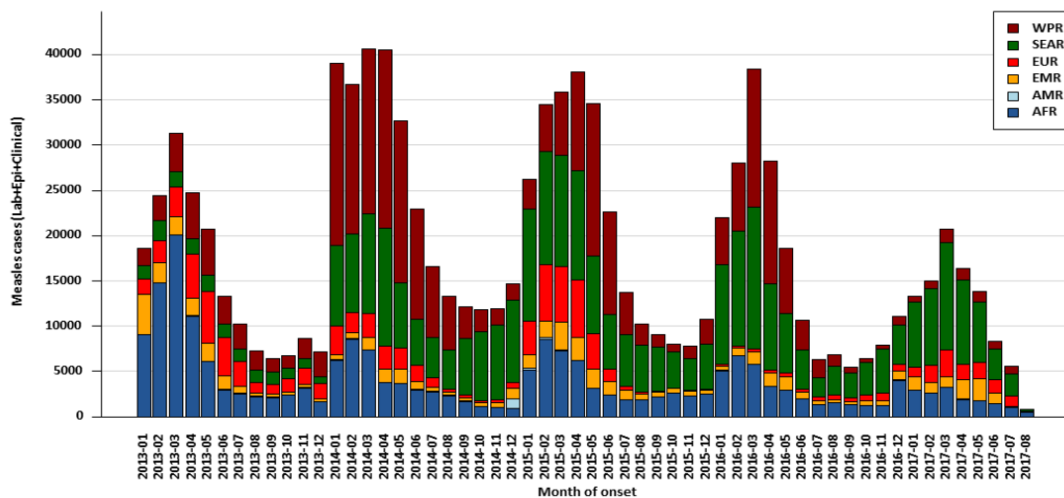


**Figura 13** - Mapa da distribuição do Sarampo, na primeira metade do ano de 2017

([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/)).

No gráfico da distribuição mensal de casos por região figura 14, podemos ver que os casos de Sarampo aumentaram, um exemplo é a Europa, o que já não acontecia desde 2015. Os dados são atualizados regularmente, logo estão sujeitos a alterações.

### Measles Case Distribution by Month and WHO Region (2013-2017)



Based on data received 2017-09 - Data Source: IVB Database - This is surveillance data, hence for the last month, the data may be incomplete.  
Note: India started submitting monthly measles data from 2014 onwards.

**Figura 14** - Casos de Sarampo de 2013 a 2017

([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/)).

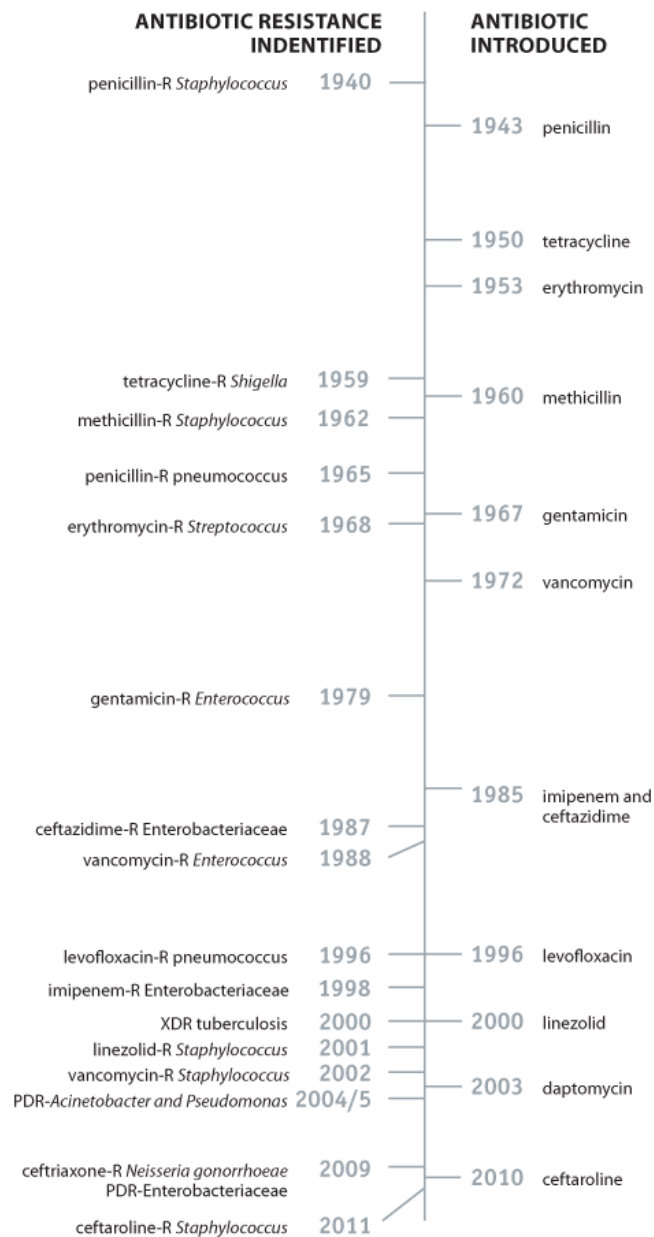
A Iniciativa contra o Sarampo e a Rubéola (iniciativa M & R) lançou um novo Plano Estratégico Global de Sarampo e Rubéola compreendendo o período 2012-2020, em 2012. O Plano fornece instruções de vacinação para as entidades responsáveis, trabalhando com parceiros nacionais e internacionais, para que os objetivos de controlo e eliminação de sarampo e rubéola de 2015 e 2020 sejam conseguidos (WHO, 2017n).

Com base nos resultados atuais de cobertura e incidência de vacinação contra o sarampo e no relatório da revisão da estratégia de médio prazo, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialização em Imunização da OMS (SAGE) concluiu que os objetivos e metas globais de eliminação do Sarampo 2015 não foram conseguidos porque persistem lacunas na imunização. O SAGE sugere um foco maior nos sistemas de imunização de forma a garantir que os ganhos alcançados até agora no controlo do sarampo possam ser sustentados e melhorados (WHO, 2017n).

## 4. Riscos das Doenças Reemergentes

### 4.1. Resistência a Antibióticos

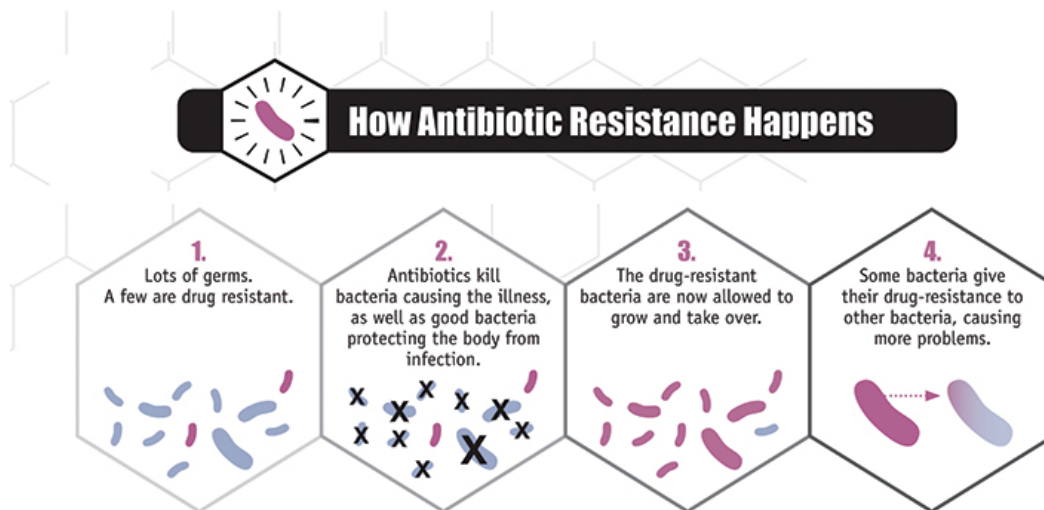
Em 1928 foi descoberto por Alexander Fleming a penicilina, o primeiro antibiótico comercializado. Embora não tenha sido partilhado entre a população em geral até 1945 (figura 15) (Bhatt *et al.*, 2013; Zaman *et al.*, 2017; CDC, 2017e).



**Figura 15** - Descoberta e início da utilização dos antibióticos (<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>)

A resistência antimicrobiana (AMR) é a capacidade de um microrganismo evitar a ação do antibiótico. O resultado desta ineficácia é que os tratamentos normalmente utilizados, não são adequados, conseqüentemente as infecções persistem aumentando a sua capacidade de dispersão (Zaman *et al.*, 2017; WHO, 2017o).

O aparecimento dos genes para a resistência antimicrobiana ocorre por um processo natural. A fonte poderiam ser os genes que codificam a resistência nas bactérias que produzem antibióticos como um mecanismo para sua própria proteção ou usualmente devido a mutações espontâneas. Uma vez que ocorreu a resistência, o gene mutado é transferido durante a replicação (figura 16) (Gupta e Birdi, 2017; González-Bello, 2017).



**Figura 16** - Como se desenvolve a resistência antimicrobiana

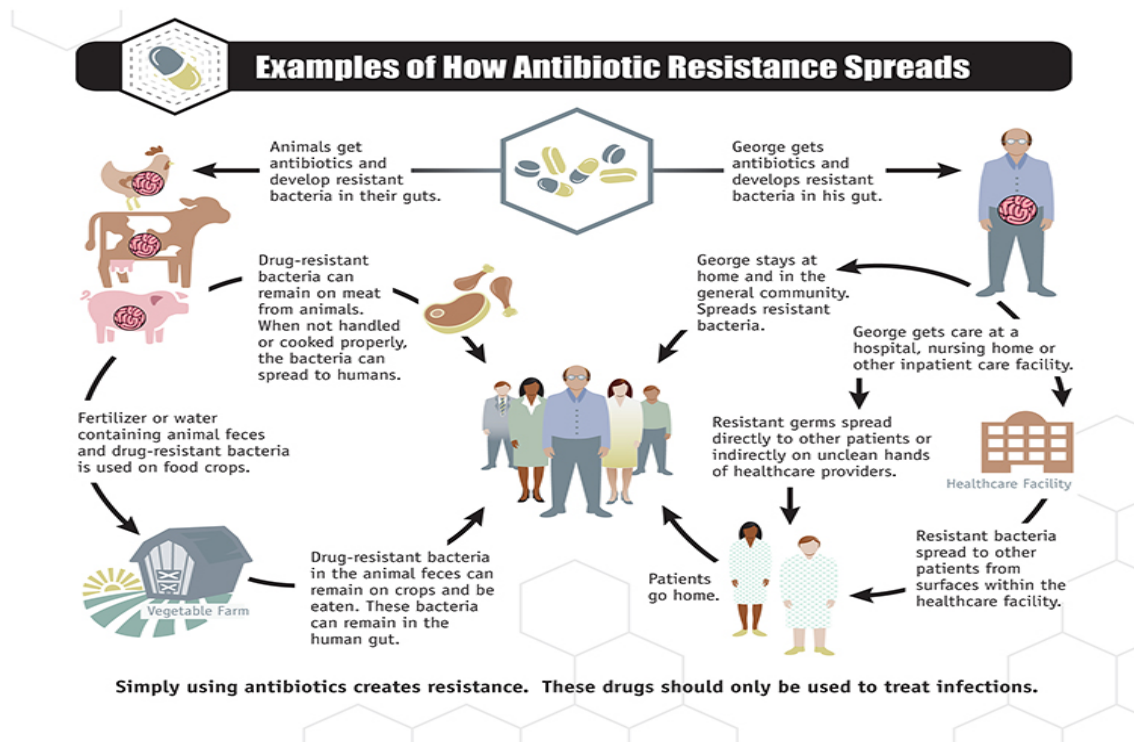
(<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>).

No entanto, o comportamento humano, tem sido um dos fatores mais relevantes para o aparecimento nas bactérias de resistência aos antibióticos, como no caso do abuso e uso indevido ao longo dos anos em humanos, animais e plantas, inclusive no tratamento de doenças não bacterianas. Como demonstrado recentemente, esse comportamento favoreceu a tolerância e isso, por sua vez, leva à resistência (González-Bello, 2017).

Os antibióticos são medicamentos utilizados para prevenir e tratar infecções bacterianas. A resistência antimicrobiana advém quando as bactérias alteram a resposta após a

utilização dos mesmos. A resistência antimicrobiana leva a maiores custos médicos, internamentos prolongados e aumento da mortalidade (WHO, 2017o).

A resistência antimicrobiana está a crescer em todo o mundo. Novos mecanismos de resistência estão a surgir e disseminando-se globalmente, ameaçando a capacidade de tratar Doenças Infeciosas comuns, uma vez que existe um ciclo que favorece esta resistência (figura 17). Uma lista crescente de infeções tem-se tornando mais difícil e por vezes impossíveis de tratar porque os antibióticos estão menos efetivos (Tadesse *et al.*, 2017; WHO, 2017o).



**Figura 17** - Ciclo promotor da resistência antimicrobiana

(<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>).

A ampliação e propagação da resistência antimicrobiana ameaça o tratamento de várias doenças bacterianas em todo o mundo, assim como o seu controlo. As conquistas obtidas na redução da mortalidade e da morbilidade, através do uso precoce de antibióticos com base em diretrizes estão ameaçadas, se ações apropriadas não forem tomadas. A disponibilidade de dados e pesquisa, sobre a suscetibilidade das bactérias aos antibióticos é um passo essencial, no sentido de projetar estratégias direcionadas para enfrentar esta crise global (Tadesse *et al.*, 2017; Gupta e Birdi, 2017).

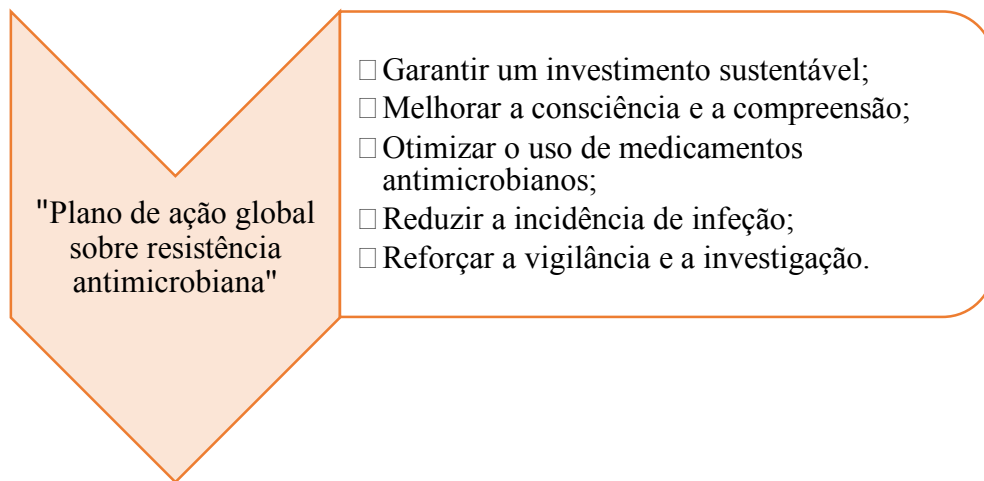
Para resolver este problema, vários países executaram esforços de harmonização. São exemplo, os laboratórios na Europa que são desafiados a utilizar o padrão do Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST) sobre as diretrizes do Instituto de Padrões Clínicos e de Laboratório (CSLI) do ECDC (ECDC, 2014a). Além disso, num esforço para permitir a compilação e um relatório de dados coerentes, em janeiro de 2016, a Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC) avançou ativamente com os métodos do EUCAST em detrimento da sua atual metodologia (Tadesse *et al.*, 2017).

Existem cinco mecanismos fundamentais da resistência antimicrobiana: Diminuição da absorção por mudanças na permeabilidade da membrana externa; excreção de drogas por ativação de bombas de efluxo; inativação enzimática do antibiótico, alterações de metabolismo e modificações no alvo dos fármacos (González-Bello, 2017).

De forma a melhorar a eficácia dos antibióticos, foram criados adjuvantes de antibióticos: Inibidores da bomba de efluxo; Inibidores de  $\beta$ -lactamase e permeabilizantes da membrana externa (González-Bello, 2017).

No entanto, estas soluções encontradas começam a não resultar dado a elevada taxa de mutação das bactérias e o uso indiscriminado por parte do homem (González-Bello, 2017). A evolução dos agentes patogénicos resistentes aos fármacos exige, portanto, o desenvolvimento contínuo de novos produtos (Nii-Trebi, 2017).

Combater a resistência antimicrobiana é uma prioridade para a OMS. Em maio de 2015, um plano de ação global sobre a resistência antimicrobiana foi aprovado na Assembleia Mundial da Saúde. O plano de ação global visa garantir a prevenção e o tratamento de Doenças Infeciosas com medicamentos seguros e eficazes (figura 18) (WHO, 2017o)



**Figura 18** - Plano da OMS para combater a resistência antimicrobiana

Em setembro de 2016, na Assembleia Geral das Nações Unidas, foi assumido o compromisso de adotar uma abordagem vasta e estruturada para aferir as causas profundas da resistência antimicrobiana em vários setores, como a saúde humana, a saúde animal e a agricultura. Os países reafirmaram seu compromisso de desenvolver planos de ação nacionais sobre esta problemática, com base no plano de ação global. A OMS apoia os Estados membros a desenvolver os seus próprios planos nacionais para encarar este problema (WHO, 2017o).

Em resposta ao primeiro objetivo do plano de ação global, a OMS lidera uma campanha global e plurianual com o tema "Antibióticos: lidar com cuidado". A campanha foi lançada durante a primeira Semana Mundial de Conscientização de Antibióticos em novembro de 2015 (WHO, 2017o).

#### 4.1.1. Resistência a Bactérias

A resistência das bactérias aos antibióticos leva a um pior prognóstico, inclusive pode levar à morte, provocando um maior gasto nos cuidados de saúde, quando comparado o tratamento em pessoas infectadas com bactérias não resistentes, como demonstrado na tabela 3 (WHO, 2017p).

**Tabela 3** - Resistência a antibióticos.

<i>E. coli</i>	Gonorreia	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Para o tratamento é frequentemente usada a fluoroquinolona, no entanto vários países, já relataram a ineficácia no tratamento em muitos pacientes.	Pelo menos 10 países referiram a falha no tratamento quando utilizado o último recurso para o tratamento (antibióticos de cefalosporina de terceira geração), conseqüentemente a OMS atualizou as normas, deixando de recomendar quinolonas.	Colistin é o tratamento de última linha, nas bactérias resistentes aos carbapenem.	Indivíduos com MRSA ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à <i>meticilina</i> ), apresentam uma probabilidade de 64% de morrer.

#### 4.1.2. Resistência à Malária

Em agosto de 2016, foi referido em 5 países da sub-região do Grande Mekong, resistência ao tratamento de Malária por *P. falciparum* (terapias combinadas baseadas em artemisinina - ACTs) (WHO, 2017p).

Alguns indivíduos que apresentaram resistência à artemisinina, recuperaram totalmente após o tratamento concomitante com outro fármaco, outros não respondem ao tratamento. Há, portanto, a necessidade de investigação destas resistências, uma vez que a possibilidade das mesmas, ocorrerem em outras partes do mundo é dada vez mais real, levando a problemas de saúde pública e prejudicando os avanços no combate e controlo da malária (WHO, 2017p).

#### **4.2. Falha nas vacinas**

As vacinas são uma forma segura e eficaz de prevenir Doenças Infeciosas, tendo o seu sucesso resultados pertinentes na saúde pública, como a restrição ou erradicação de muitos agentes patogénicos. No entanto, bastantes pessoas duvidam dos seus benefícios e questionam a sua segurança e necessidade (Pluviano *et al.*, 2017).

Apesar dos benefícios, a administração das vacinas tem vindo a ser afetada por um movimento anti vacinação (Poland e Jacobson, 2011).

Na década de 70, inúmeros fatores contribuíram para a criação de movimentos anti vacinação, como um decréscimo dos surtos de Doenças Infeciosas; um grande desenvolvimento de vacinas e a sua integração no calendário vacinal; e, os meios de comunicação social, permitindo a divulgação de informação sem validade científica sobre os danos das vacinas (Poland e Jacobson, 2011; Kata, 2012; Blume, 2006). Segundo os autores referidos, não houveram alterações desde a década de 70, embora atualmente os movimentos anti vacinação escolham os meios de comunicação social, para influenciar a opinião pública divulgando a sua mensagem (Kata, 2012; Poland e Jacobson, 2011; Blume, 2006).

Se já é um problema não existirem todas as vacinas atempadamente, a não vacinação acresce a esse problema.

Embora existam resultados favoráveis resultantes das vacinas a nível mundial, elas não são totalmente eficazes e efetivas. Como tal, pode haver ocorrência de doença num indivíduo, apesar da vacinação prévia. Tal facto pode relacionar-se com a ineficácia da

vacina ou falha na vacinação apropriada, bem como características próprias do indivíduo (Heininger *et al.*, 2012).

Apesar de já começarem a existir ensaios direcionados para determinadas faixas etárias e grupos de risco, as recomendações e programas de vacinação são fundamentados por ensaios clínicos executados em indivíduos selecionados, saudáveis e principalmente jovens. Os resultados desses ensaios quanto a segurança, imunogenicidade e eficácia são executados em ambientes controlados que têm como objetivo refletir a população normal, no entanto é necessário, cada vez mais, ter em consideração as alterações demográficas e ecológicas dos últimos anos, bem como a idade e populações de risco (Wiedermann *et al.*, 2016).

Há dois fatores fundamentais responsáveis pelas falhas de vacinas, o primeiro está relacionado com a vacina (falhas na atenuação da vacina, regimes de vacinação ou administração) o que leva a incapacidade de responder à vacinação primária. O segundo deve-se ao hospedeiro (genética, estado imunológico, idade, saúde ou estado nutricional) resultando em perda de proteção após a eficácia inicial (Wiedermann *et al.*, 2016).

No entanto, mesmo que uma pessoa reduza a sua imunidade, a sua resposta será sempre mais rápida e melhor após uma vacinação (Woolthuis *et al.*, 2017).

O envelhecimento provoca uma diminuição das funções imunológicas que conduzem a um estado de imunossenescência. Como consequência desta remodelação imune, os idosos ficam mais suscetíveis as Doenças Emergentes e, ao mesmo tempo, a vacinação em idosos é menos imunogénica, logo menos eficaz (Wiedermann *et al.*, 2016).

As recomendações de vacinação, os horários e o design da vacina negligenciaram em grande parte o número crescente de populações de risco que, por diferentes razões, apresentam comprometimento ou modulação de funções imunológicas; com maior suscetibilidade à infeção e redução da capacidade de resposta. É necessária uma melhor compreensão e avaliação dos diversos mecanismos de compromisso imunológico para permitir uma abordagem mais personalizada das estratégias de vacinas e do design da

vacina em diferentes grupos de risco para garantir maior capacidade de resposta da vacina (Wiedermann *et al.*, 2016).

### **4.3. Novos públicos**

Devido às alterações climáticas e à globalização, ocorrem surtos em locais novos ou onde já havia registo, mas não era problemático. O que torna um grande problema de saúde pública.

#### **4.3.1. Surto de Dengue na Madeira**

O surto teve início a 3 de outubro de 2012, sendo mencionados 2144 casos de febre de dengue e não se registaram óbitos (Seixas *et al.*, 2017). Esta foi primeira situação conhecida de dengue localmente transmitida na Madeira e, concludentemente, uma nova área geográfica relatando casos autóctones na União Europeia (UE) tendo um valor significativo e prolongado (Lourenço e Recker, 2014; ECDC, 2017f).

Este acontecimento teve particular interesse para a saúde pública, uma vez que as populações de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* estão estabelecidas no sul da Europa e foram envolvidas na transmissão autóctone de vírus da dengue (Seixas *et al.*, 2017; Lourenço e Recker, 2014).

As autoridades de saúde tomaram medidas para controlar os vetores, como a limitação de locais de multiplicação, terapias com inseticidas e educação em saúde pública. No entanto, a população de mosquitos ainda está a crescer, ovos são encontrados podendo infetar a população (Seixas *et al.*, 2017).

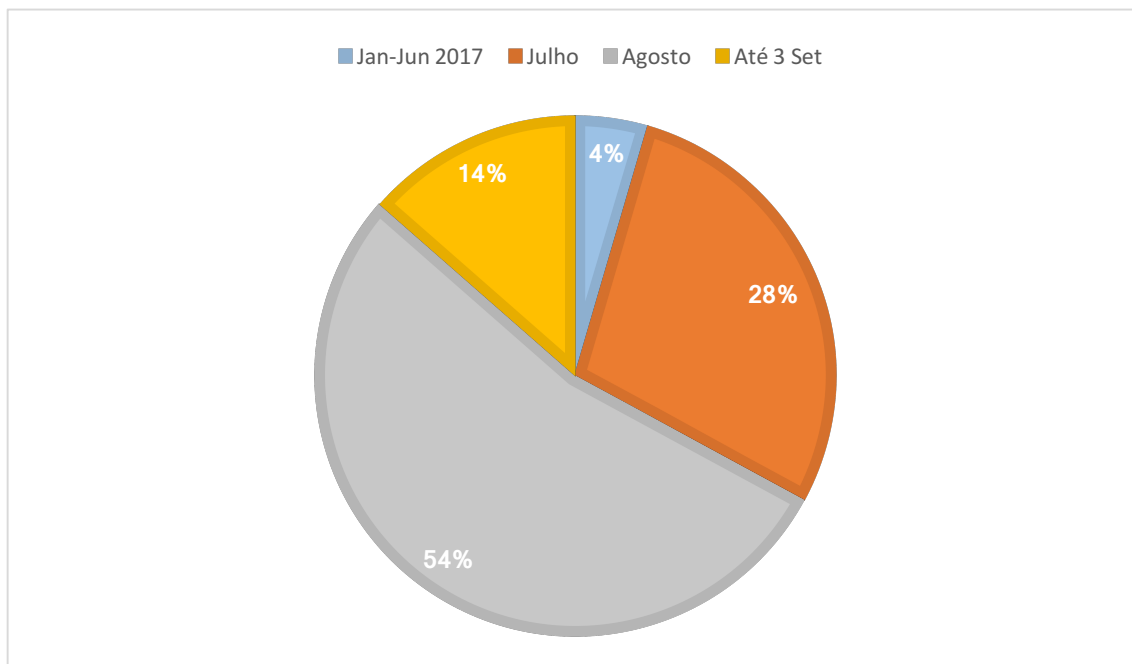
A resistência a inseticidas foi comprovada em duas localidades da Madeira. A presença desta espécie na ilha e a ausência de um controlo contínuo, sugerem que pelo menos alguns e talvez a maioria dos mecanismos de resistência a inseticidas detetados já estavam presentes nos espécimes colonizadores. Assim, o estado de resistência desses mosquitos pode ter desempenhado algum papel no estabelecimento deste vetor na ilha, apesar da campanha de controlo vetorial baseada em inseticidas de 2006-2008. Com o

conhecimento atual sobre o estado de resistência aos inseticidas e a identificação dos mecanismos subjacentes poderá haver uma diminuição da probabilidade de transmissão deste arbovírus, evitando futuros surtos (Seixas *et al.*, 2017; ECDC, 2014b).

#### 4.3.2. Surto de Malária em Cabo Verde

A malária ocorreu no arquipélago de Cabo Verde com características epidêmicas desde a sua colonização. Hoje em dia, ocorre apenas na ilha de Santiago e, apesar da profilaxia não ser recomendada pela OMS, os estudos destacam a perspectiva de que a malária se torne um grave problema de SP como resultado da presença de resistência a medicamentos antimaláricos associados a mutações nas populações de parasitas e ressalta a necessidade de uma vigilância mais apertada (Alves *et al.*, 2010).

A OMS descreveu um surto de malária de *P. falciparum* em Cabo Verde. Nos últimos cinco anos, Cabo Verde teve apenas um caso de malária. De janeiro a 3 de setembro de 2017, foram notificados 155 casos de malária local de *P. falciparum* na Praia (figura 19) (CDC, 2017f).



**Figura 19** - Casos ocorridos de janeiro a setembro de 2017.

As autoridades de saúde pública, em Cabo Verde estão a trabalhar em conjunto com a OMS para investigarem os surtos, de forma a realizarem uma resposta adequada para o controlo da malária (CDC, 2017f).

Já existiram casos de malária em Cabo Verde, mas com transmissão limitada, sendo que o CDC recomendou somente medidas de prevenção na ilha de São Tiago. No entanto, com o crescente número de casos, o CDC atualmente recomenda a toma de anti palúdicos, como atovaquona-proguanil, doxiciclina e mefloquina (CDC, 2017f).

A malária é disseminada pela picada de mosquito, portanto, devem ser implementadas medidas que evitem a picada. Essas medidas compreendem o uso de repelente de insetos, camisolas de manga comprida, permanecer em zonas com ar-condicionado e dormir sob uma rede de cama com inseticida (CDC, 2017f; SNS, 2017b).

A 15 de setembro de 2017, um homem de 40 anos faleceu na cidade da Praia devido à malária. Se o caso for confirmado, seria a primeira morte ligada à malária autóctone relatada em Cabo Verde em 2017. Em 20 de setembro, houve a informação de 230 casos na cidade da Praia. A confirmar-se, revelaria um crescimento de 29 casos desde o último relatório oficial de 10 de setembro de 2017 (ECDC, 2017g).

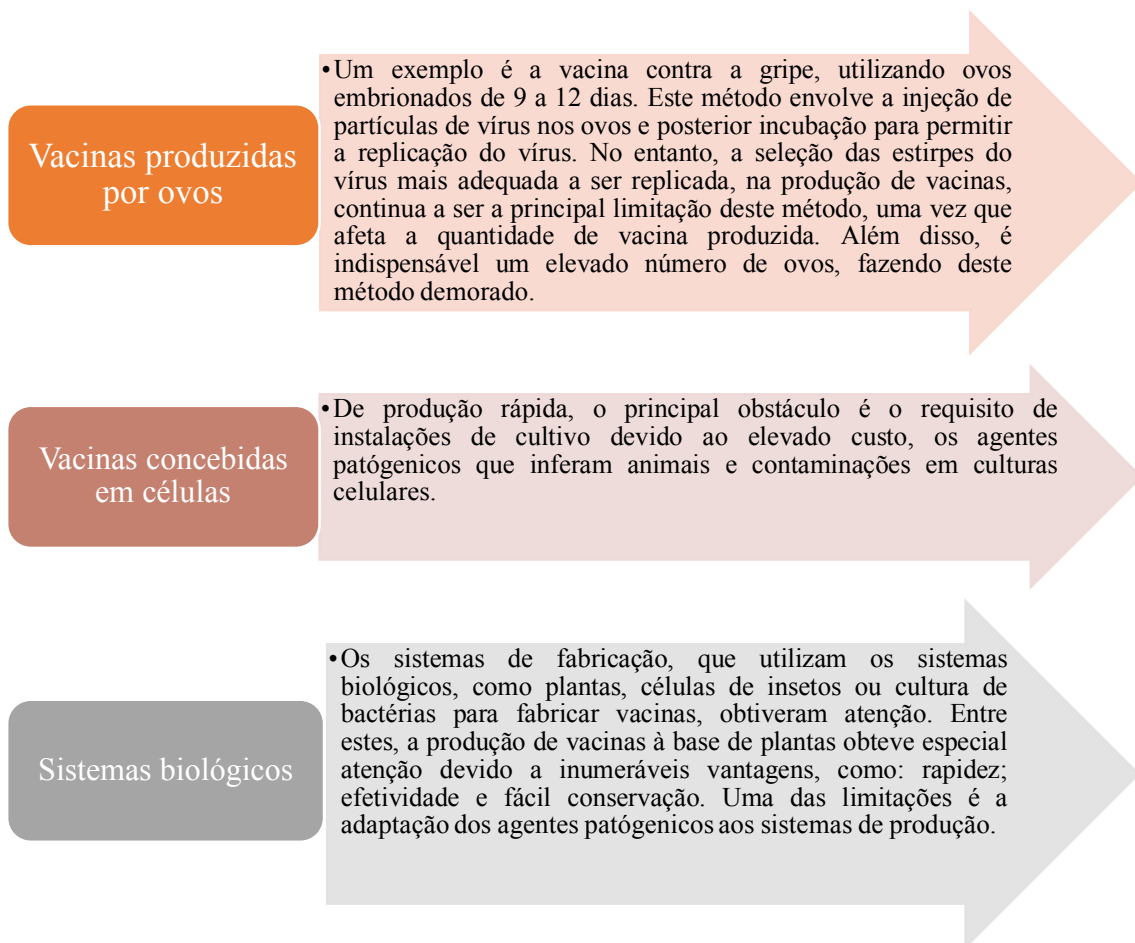
## **5. Como responder às Doenças Emergentes e Reemergentes**

### **5.1. Vacinas**

Imunidade deriva da palavra latina *Immunitas*, que significa proteção contra doenças, especialmente contra Doenças Emergentes. O Sistema Imunológico é formado por células e moléculas que são responsáveis pela imunidade, sendo a sua ação aquando um agente patogénico resulta em resposta imunológica (Kalam *et al.*, 2017).

As vacinas são compostas por várias substâncias, como o antígeno, o adjuvante<sup>1</sup>, o conservante, o veículo, entre outros, que após serem aplicadas a indivíduos induzem à imunidade. O objetivo de uma vacina eficaz é sobretudo que esta tenha uma formulação segura, que atue em dose única (preferencialmente), conceba imunidade gerando memória prolongada, tenha baixo custo, possua estabilidade biológica e seja de administração simples (Fonseca e Pinto, 2011).

Existem três tipos de métodos de produção de vacinas principais, como resumido na figura 20 (Laere *et al.*, 2016).



**Figura 20** - Principais métodos de produção de vacinas.

<sup>1</sup> Adjuvante é uma substância que, usada em conjunto com um antígeno, origina uma resposta imune superior à que seria produzida pelo antígeno sozinho. Os adjuvantes também levam a uma diminuição do período para a indução da resposta imune, ao aumento da duração da memória imunológica, à indução de imunidade em mucosas e a modulação da resposta imune (celular e humoral).

Atualmente, o desenvolvimento de vacinas encontra-se numa fase de evolução extraordinária e estão mais seguras e eficazes. De forma a alcançar os objetivos de SP estabelecidos pela OMS para 2011-2020, mais pessoas devem usufruir de vacinas de forma a prevenir doenças e como consequência salvar vidas. Na maioria dos países, os programas de imunização de rotina vão além das tradicionais, apesar das conquistas ainda existe uma lacuna muito grande, principalmente nos países mais necessitados (Concha *et al.*, 2017; WHO, 2015h).

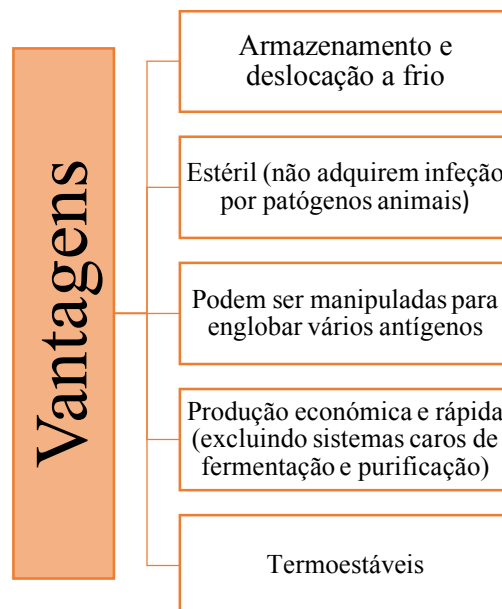
Apesar das vantagens da vacinação, existem restrições do seu uso. Nem todos os agentes patogênicos podem ser reproduzidos num meio exógeno e o cultivo de alguns obriga infraestruturas de biossegurança. A produção de algumas vacinas permanece cara e limitada a vários países. Outro fator restritivo é que, embora a atenuação de alguns patogénios envolva processos bastante controlados, a possibilidade de que esses mesmos possam retroceder à sua forma original deva ser tida em conta (Kumru *et al.*, 2014). Além disso, as exigências de refrigeração inerentes, a quase todas as vacinas, exigem atenção constante do patogénio incluído, ampliando os valores para o controlo, armazenamento e distribuição (Concha *et al.*, 2017).

De forma a controlar uma Doença Emergente ou Doença Reemergente, é fundamental uma resposta rápida e efetiva. Novos sistemas de produção de vacinas são necessários para oferecer uma melhor flexibilidade e potencial da resposta, uma vez que não existem vacinas para inúmeras dessas doenças (Penney *et al.*, 2011).

### 5.1.1. Plantas

O uso de culturas de células vegetais para a produção de proteínas biofarmacêuticas humanas, teve início em 1989 (Chan e Daniell, 2015; Penney *et al.*, 2011; Tekoah *et al.*, 2015).

O principal interesse seriam vacinas rápidas para prevenir surtos Doenças Infeciosas e epidemias no mundo. As vacinas produzidas por plantas (PMV) apresentam várias vantagens (figura 21) (Chan e Daniell, 2015):



**Figura 21** - Vantagens das vacinas produzidas por plantas.

A primeira vacina produzida por plantas, foi em plantas de tabaco. Em 1998, foi demonstrado, pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infeciosas que imunogenicidade pode ser induzida por uma vacina comestível, utilizando o conceito de plantas como biorreator. São exemplos de plantas, utilizadas, o tabaco, a batata, o tomate, o milho e o arroz. Já foram produzidos quatro tipos diferentes de vacinas: vacinas bacterianas, vacinas virais, vacinas parasitárias e vacinas imun contraceptivas (Laere *et al.*, 2016; Penney *et al.*, 2011).

Atualmente existem dois produtos licenciados, um nos EUA (vacina contra o vírus da doença de Newcastle para aves aprovada pelo Departamento de Agricultura) e em Cuba (vacina recombinante de VHB) (Laere *et al.*, 2016).

Apesar de algumas vacinas produzidas por plantas, ainda estejam em testes clínicos de fase I, outras efluíram ou completaram os ensaios das fases II e III. Estas terapêuticas foram produzidas em várias plantas transgênicas, são exemplo a insulina (cártamo transgênico - SemBioSys), fator de crescimento (cevada transgênica - ORF Genetics), taliglucerase alfa (cenoura transgênica - Protalix BioTherapeutics), vacina contra a gripe aviária (tabaco transgênico - Medicago) e Ébola (tabaco transgênico - Mapp Biopharmaceutical) (Laere *et al.*, 2016).

Em maio de 2012, a FDA aprovou a vacina produzida por células de cenoura da Protalix, denominada como ELELYSO™ (taliglucerase alfa), para terapia de reposição a longo prazo em adultos com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 1<sup>2</sup>. Este feito, denota a grande evolução e o início da aceitação deste tipo de vacinas (Tekoah *et al.*, 2015; Protalix, 2017).

Uma outra forma de imunização, através de plantas são as vacinas comestíveis. As vacinas comestíveis envolvem todas as vacinas que são produzidas num tipo de formato comestível que, depois de ingestão por via oral, ativam o sistema imunológico (Concha *et al.*, 2017).

Para produzir uma vacina comestível, devem ser introduzidas na planta de interesse as informações de interesse recorrendo a engenharia genética. Após o consumo, a parede externa das células da planta protege os antígenos da degradação, permitindo que os antígenos sejam cedidos na superfície da mucosa intestinal, para serem absorvidos, para estimular uma resposta imune. Apesar de existir grande interesse e estudos por este tipo de vacinas, ainda não foi aprovada para humanos (Concha *et al.*, 2017).

---

<sup>2</sup> Doença de Gaucher ocorre quando um lipídio (glucosilceramida) acumula-se na medula óssea, nos pulmões, no baço, no fígado e por vezes no cérebro. Os sintomas incluem fadiga, anemia, hematomas/hemorragias, estômago distendido, dor óssea, ossos facilmente partidos e trombocitopenia.

As vacinas produzidas por plantas e as vacinas comestíveis são de extrema importância, pois respondem a vários problemas colocados pelas Doenças Emergentes e Reemergentes, como a rapidez de produção; os custos e a rápida distribuição, no entanto alguns desafios ainda precisam ser ultrapassados. As questões que necessitam ser abordadas são, por exemplo, os processos de implementação das vacinas e questões éticas. Existem três desafios principais: a escolha do hospedeiro de expressão de antígenos e plantas, a consistência da dose e fabricação de vacinas de acordo com as boas práticas de fabricação e questões bioéticas decorrentes da produção de vacinas à base de plantas, devido ao suposto risco de transferência de alérgenos de plantas transgênicas. Os benefícios das vacinas referidas devem poder superar os desafios enfrentados, assim prevê-se que o consentimento regulamentar seja concedido, após devida legislação, para ajudar no controle de doenças (Laere *et al.*, 2016; Tekoah *et al.*, 2015; Concha *et al.*, 2017).

## 5.2. Antivirais

As infecções virais originaram milhões de vítimas no mundo, provocando o progresso e evolução de medicamentos antivirais, levando a uma necessidade urgente. O primeiro medicamento antiviral, a idoxuridina, foi aprovado em 1963. Muitos medicamentos antivirais têm sido estudados e desenvolvidos. Entre 1963 e 2016, foram oficialmente autorizados 90 medicamentos para tratar 9 doenças infecciosas humanas: HBV - Vírus da hepatite B; HCMV - Citomegalovírus humano; HCV - Vírus da hepatite C; HIV – Vírus da imunodeficiência humana; HPV - Papilomavírus humano; HSV - Vírus Herpes Simplex; RSV - Vírus Sincicial Respiratório; Vírus da gripe - Vírus influenza e, VZV - Vírus Varicela-Zoster. Apesar de existirem muitos mais propostos (De Clercq e Li, 2016).

Dos 90 medicamentos antivirais aprovados, 11 demonstraram eficácia para o tratamento de mais que uma Doença Infecciosa, insinuando que estes fármacos poderiam tratar diversas infecções virais. É um exemplo, a ribavirina, que provou ser eficaz nos vírus da VHC, RSV e vírus da gripe. Os fármacos antivirais do mesmo grupo compartilham mecanismos similares de ação do fármaco para inibir a replicação ao longo do ciclo de

vida. Em alguns casos, os medicamentos antivirais podem ser úteis no tratamento de outras doenças para além das DIE (De Clercq e Li, 2016).

A melhor forma de prevenir vírus emergentes é através de uma vigilância eficiente (Keusch *et al.*, 2009). Os vírus apresentam grande facilidade em disseminarem-se, o que denota a necessidade de uma rede de vigilância global eficaz dado que muitos dos casos, nos humanos, não são reportados. Também seria importante incluir nessa vigilância outras populações de animais, visto que são uma fonte de novos vírus. Para ser possível melhorar seria preciso uma maior presença dos governos e técnicas mais atuais, dado que quanto mais cedo for detetado melhor, e mais rápido, seria o seu tratamento (Woolhouse *et al.*, 2012).

Se um vírus se torna resistente a um determinado fármaco, não será possível tratá-lo com qualquer outro derivado com atividades similares. Uma solução passaria por diferentes derivados relativos a uma classe comum sintetizada por vários organismos. Reconhecer, clonar e alterar a expressão de genes pela biologia sintética são algumas das técnicas usadas para contornar as dificuldades de produção (Gogineni *et al.*, 2015).

Embora tenha existido um avanço a nível farmacêutico e biotecnológico, a evolução nos tratamentos antivirais bem-sucedidos, continua a ser um desafio. Alguns exemplos são, os medicamentos antivirais, ainda são, indispensáveis para neutralizar a natureza variável do genoma dos vírus, uma vez que as novas mutações de resistência aos medicamentos continuam a ser um dos principais problemas do insucesso no tratamento; é difícil eliminar os reservatórios virais utilizando agentes antivirais, porque os vírus de DNA e retrovírus podem incluir o seu gene nos humanos; ainda permanece um desafio desenvolver rapidamente medicamentos antivirais e vacinas contra Doenças Infeciosas Emergentes e Reemergentes, obrigando a um esforço entre parceiros científicos e industriais; é um desafio encontrar medicamentos efetivos, de baixa toxicidade e bem tolerados; as terapêuticas antivirais eficazes contra coinfeções exigem investigações adicionais e o acesso de novas terapias são problemáticas em populações com recursos limitados (De Clercq e Li, 2016).

O desenvolvimento de agentes antivirais de largo espectro, avançaram essencialmente em virologia e produtos farmacêuticos, contribuindo claramente para os cuidados de saúde. No entanto, é preciso ter em conta a resistência viral. Como tal, reduzir a resistência viral e ampliar a especificidade do fármaco permanecem um desafio. Acordo político e financeiro são essenciais, para eliminar medicamentos de baixa qualidade que ameaçam a SP mundial (Zhu *et al.*, 2015).

## **VI. Conclusão**

As Doenças Infeciosas, tanto Doenças Emergentes como Reemergentes, têm um impacto enorme na Saúde Pública, nos cuidados de saúde, na macroeconomia e na sociedade. A disponibilidade de opções para controlar e prevenir o aparecimento ou reaparecimento e expansão de agentes patogénicos requer uma avaliação contínua.

No entanto, foi possível constatar com a realização deste trabalho, que nem sempre está em primeiro lugar a manutenção da Saúde, como seria esperado. Várias doenças poderiam ter planos de tratamento e profilaxia mais adequados ou até mesmo estarem quase ou totalmente erradicadas se existisse uma cooperação a nível mundial plena. Essa cooperação só será possível, quando a Saúde for colocada à frente de interesses políticos e económicos, pois mesmo a Indústria Farmacêutica só tem e mantém interesse na pesquisa, aperfeiçoamento e desenvolvimento de novos fármacos e vacinas quando existe um número de potenciais alvos para os seus produtos que torne rentável os inúmeros investimentos. Um exemplo é o surto do Zika, este já havia sido identificado anos antes e nada foi feito até a ocorrência do surto. Atualmente já está a perder importância, prova disso é o interesse no estudo e desenvolvimento de uma vacina estar a desvanecer.

Várias medidas necessitam ser tomadas imediatamente, com vista a prevenir a emergência e disseminação das Doenças Infeciosas, como gerir de forma integrada e racional o consumo de antibióticos, quer na prática veterinária e produção animal quer na administração humana; desenvolver vacinas eficazes contra Doenças Emergentes e Doenças Reemergentes, independentemente da existência ou não de perigo imediato; criar novas técnicas e adaptar outras e nunca descurar das medidas de preventivas.

O estudo dos antivirais de largo espectro, produção rápida de anticorpos, novas técnicas de produção e novos antibióticos direcionados a Doenças Infeciosas Emergentes e Reemergentes podem ser uma solução num futuro próximo, se forem colocados de lado os interesses financeiros, uma vez que estas Doenças, não têm um ganho imediato e muitas vezes cabe aos governos suportar o estudo e desenvolvimento, pois são, sem sombra de dúvida, uma mais-valia no futuro, mitigando futuras pandemias e epidemias.

## VII. Bibliografia

Adams, M. J. *et al.* (2017). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Archives of Virology*, 162(8), pp. 2505–2538.

Ahmed, Q. A. e Memish, Z. A. (2017). The public health planners' perfect storm: Hurricane Matthew and Zika virus. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 15(2017), pp. 63–66.

Alcaïs, A., Abel, L. e Casanova, J. L. (2009). Human genetics of infectious diseases: Between proof of principle and paradigm. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9), pp. 2506–2514.

de Almeida, L. M. (2007). Emerging diseases and bioterrorism. *Revista de Enfermagem Referência*, (5), pp. 37–48.

Alves, J. *et al.* (2010). Analysis of malaria associated genetic traits in Cabo Verde, a melting pot of European and sub Saharan settlers. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 44(1), pp. 62–68.

Anaya, J.-M. *et al.* (2017). A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *Journal of Autoimmunity*, 77(Fev), pp. 123–138.

Aubry, M. *et al.* (2017). Zika virus seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(4), pp. 669–672.

Baird, J. K. (2017). Management of Plasmodium vivax risk and illness in travelers. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 3, pp. 3–7.

Berns, D. S. e Rager, B. (2000). Emerging infectious diseases: a cause for concern. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 2(12), pp. 919–23.

Bhatt, S. *et al.* (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), pp. 504–507.

Blume, S. (2006). Anti-vaccination movements and their interpretations. *Social Science and Medicine*, 62(3), pp. 628–642.

Booth, T. F. *et al.* (2005). Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *The Journal of infectious diseases*, 191(9), pp. 1472–1477.

Bowman, L. R., Donegan, S. e McCall, P. J. (2016). Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(3), p. e0004551.

Cao-Lormeau, V. M. *et al.* (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet (London, England)*, 387(10027), pp. 1531–1539.

Cardenas, V. M. *et al.* (2002). Improving global public health leadership through training in epidemiology and public health: The experience of TEPHINET. *American Journal of Public Health*, 92(2), pp. 196–197.

Carruthers, V. B., Cotter, P. A. e Kumamoto, C. A. (2007). Microbial pathogenesis: mechanisms of infectious disease. *Cell host & microbe*, 2(4), pp. 214–9.

CDC (2006). Bioterrorism. [Em linha]. Disponível em <[www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp](http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp)>. [Consultado em 28/09/2017].

CDC (2013). Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm>>. [Consultado em 30/09/2017].

CDC (2016a). Sobre a doença do vírus Zika. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/zika/about/index.html>>. [Consultado em 29/09/2017].

CDC (2016b). Dengue. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/dengue/>>. [Consultado em 04/10/2017].

CDC (2016c). 2016 Combined Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 through 18 years. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/vaccines/parents/downloads/parent-ver-sch-0-6yrs.pdf>>. [Consultado em 05/10/2017].

CDC (2017a). Sintomas | Vírus Zika |. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/zika/symptoms/symptoms.html>>. [Consultado em 29/09/2017].

CDC (2017b). Para mulheres grávidas | Vírus Zika |. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>>. [Consultado em 29/09/2017].

CDC (2017c). Birth Defects | Zika virus |. [Em linha]. Disponível em <[https://www.cdc.gov/zika/healtheffects/birth\\_defects.html](https://www.cdc.gov/zika/healtheffects/birth_defects.html)>. [Consultado em 29/09/2017].

CDC (2017d). Dengue - Capítulo 3 - Livro Amarelo 2018 | Saúde dos viajantes |. [Em linha]. Disponível em <<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/dengue>>. [Consultado em 04/10/2017].

CDC (2017e). About Antimicrobial Resistance |. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>>. [Consultado em 05/10/2017].

CDC (2017f). Update: Malaria Outbreak Continues in Cape Verde Capital City, Praia. [Em linha]. Disponível em <[https://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/2017/Cape\\_Verde\\_9\\_2017.html](https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2017/Cape_Verde_9_2017.html)>. [Consultado em 06/10/2017].

Chan, H. T. e Daniell, H. (2015). Plant-made oral vaccines against human infectious diseases-Are we there yet? *Plant Biotechnology Journal*, 13(8), pp. 1056–1070.

Chen, W. H. *et al.* (2017). Optimization of the Production Process and Characterization of the Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1), a SARS Vaccine Candidate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(8), pp. 1961–1970.

Chen, Y.-C. *et al.* (2004). SARS in hospital emergency room. *Emerging infectious diseases*, 10(5), pp. 782–788.

Cheng, V. C. C. *et al.* (2007). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), pp. 660–694.

Cheng, V. C. C. *et al.* (2013). Clinical management and infection control of SARS: Lessons learned. *Antiviral Research*, 100(2), pp. 407–419.

Chertow, D. S. *et al.* (2014). Ebola Virus Disease in West Africa — Clinical Manifestations and Management. *New England Journal of Medicine*, 371(22), pp. 2054–2057.

Chippaux, J.-P. (2014). Outbreaks of Ebola virus disease in Africa: the beginnings of a tragic saga. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 20(1), pp. 44.

Chua, K. B. *et al.* (2000). Nipah Virus: A Recently Emergent Deadly Paramyxovirus. *Science*, 288(5470), pp. 1432–1435.

De Clercq, E. e Li, G. (2016). Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), pp. 695–747.

Cohen, M. L. (2000). Changing patterns of infectious disease. *Nature*. Nature Publishing Group, 406(0028–0836), pp. 762–767.

Concha, C. *et al.* (2017). Disease Prevention: An Opportunity to Expand Edible Plant-Based Vaccines? *Vaccines*, 5(2), pp. 14.

Czeresnia, D. e Freitas, C. M. de (2009). *Promoção da saúde : conceitos, reflexões e tendências*, Rio de Janeiro: FIOCRUZ.

Ding, Y. *et al.* (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. *Journal of Pathology*, 203(2), pp. 622–630.

Diseases, T. L. I. (2017). Vaccine against Zika virus must remain a priority. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(10), pp. 1003.

Dowell, S. F. *et al.* (2004). Severe acute respiratory syndrome coronavirus on hospital surfaces. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39(5), pp. 652–657.

Drexler, J. F. *et al.* (2010). Genomic Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus in European Bats and Classification of Coronaviruses Based on Partial RNA-Dependent RNA Polymerase Gene Sequences. *Journal of Virology*, 84(21), pp. 11336–11349.

Drexler, J. F., Corman, V. M. e Drosten, C. (2014). Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Research*, 101(1), pp. 45–56.

Du, L. *et al.* (2009). The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews. Microbiology*, 7(3), pp. 226–36.

Du, L., Zhou, Y. e Jiang, S. (2017). The latest advancements in Zika virus vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, 16(10), pp. 951–954.

ECDC (2009). Proteger a saúde na Europa - EU Law and Publications. [Em linha]. Disponível em <<https://publications.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/059b397d-883e-485b-92ea-ac628656749d/language-pt>>. [Consultado em 22/09/2017].

ECDC (2014a). Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>>. [Consultado em 30/09/2017].

ECDC (2014b). Dengue outbreak in Madeira, Portugal. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/dengue-madeira-ECDC-mission-2013.pdf>>. [Consultado em 06/10/2017].

ECDC (2016). *Aedes aegypti* - Factsheet for experts. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>>. [Consultado em 30/09/2017].

ECDC (2017a). Europa - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) | União Europeia. [Em linha]. Disponível em <[https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ecdc\\_pt](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ecdc_pt)>. [Consultado em 28/09/2017].

ECDC (2017b). Ebola outbreak in West Africa (2013-2016). [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/en/ebola-and-marburg-fevers/threats-and-outbreaks/ebola-outbreak>>. [Consultado em 30/09/2017].

ECDC (2017c). Factsheet about malaria. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/en/malaria/facts/factsheet>>. [Consultado em 02/10/2017].

ECDC (2017d). Malaria about malaria diseases. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>>. [Consultado em 02/10/2017].

ECDC (2017e). Prevention and control measures for malaria. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/en/malaria/prevention-and-control>>. [Consultado em 30/09/2017].

ECDC (2017f). Epidemiological update: Dengue in Madeira, October 2012. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-dengue-madeira-october-2012>>. [Consultado em 06/10/2017].

ECDC (2017g). Communicable Disease Threats Report. [Em linha]. Disponível em <<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable-disease-threats-report-23-sep-2017.pdf>>. [Consultado em 06/10/2017].

Elzein, F. *et al.* (2017). Pulmonary manifestation of Plasmodium falciparum malaria: Case reports and review of the literature. *Respiratory Medicine Case Reports*, 22, pp. 83–86.

Fallah, M. *et al.* (2015). Strategies to prevent future Ebola epidemics. *The Lancet*, 386(9989), pp. 131.

Fitzpatrick, C. *et al.* (2017). An economic evaluation of vector control in the age of a dengue vaccine. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(8), pp. e0005785.

Fonseca, E. e Pinto, E. F. (2011). Vaccines: Progress and challenges for the Control of Preventable Diseases. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), pp. 197–212.

Frank, A. L. *et al.* (2017). «We need people to collaborate together against this disease»: A qualitative exploration of perceptions of dengue fever control in caregivers' of children under 5 years, in the Peruvian Amazon. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), pp. e0005755.

Frenk, J. (1993). The New Public Health. *Annual Review of Public Health*, 14(1), pp. 469–490.

Galea, S. (2013). An Argument for a Consequentialist Epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 178(8), pp. 1185–1191.

Ge, X.-Y. *et al.* (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), pp. 535–538.

Gerald T. Keusch , Marguerite Pappaioanou , Mila C. Gonzalez, K. A. S. e P. T. (2009). *Sustaining Global Surveillance and Response to Emerging Zoonotic Diseases*. Washington, D.C.: National Academies Press.

Gogineni, V., Schinazi, R. F. e Hamann, M. T. (2015). Supporting information for Role of Marine Natural Products in The Genesis of Antiviral Agents Table of contents S . 1 Parameters necessary to analyze the absorption criteria for all the S . 4 Parameters necessary to analyze the absorption criteria for all. *Chemical reviews*, 115(18), pp. 1–13.

Gomes, A. P. *et al.* (2011). Malária grave por Plasmodium falciparum. *Rev Bras Ter Intensiva*, 23(3), pp. 358–369.

González-Bello, C. (2017). Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(18), pp. 4221–4228.

Grisotti, M. (2010). Doenças infecciosas emergentes e a emergência das doenças: uma revisão conceitual e novas questões. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(suppl 1), pp. 1095–1104.

Groseth, A., Feldmann, H. e Strong, J. E. (2007). The ecology of Ebola virus. *Trends in Microbiology*, 15(9), pp. 408–416.

Gu, J. e Korteweg, C. (2007). Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *The American Journal of Pathology*, 170(4), pp. 1136–1147.

Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. S. (2006). *Terapeutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 4<sup>a</sup>. Portugal: Porto editora.

Guo, Y. *et al.* (2008). Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research*, 133(1), pp. 4–12.

Gupta, P. D. e Birdi, T. J. (2017). Development of botanicals to combat antibiotic resistance. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869082>>. [Consultado em 05/10/2017].

Hall, V. *et al.* (2017). Measles Outbreak — Minnesota April–May 2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(27), pp. 713–717.

Heidmann, I. T. S. B. *et al.* (2006). Promoção à saúde: trajetória histórica de suas concepções. *Contexto - Enfermagem*, 15(2), pp. 352–358.

Heilman, J. M. *et al.* (2014). Dengue fever: A Wikipedia clinical review. *Open Medicine*, 8(4), pp. e105–e115.

Heininger, U. *et al.* (2012). The concept of vaccination failure. *Vaccine*, 30(7), pp. 1265–1268.

Henao-Restrepo, A. M. *et al.* (2015). Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *The Lancet*, 386(9996), pp. 857–866.

Hespanhol, A. P., Couto, L. e Martins, C. (2008). A medicina preventiva. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 1 Janeiro, pp. 49–64.

Holzmann, H. *et al.* (2016). Eradication of measles: remaining challenges. *Medical Microbiology and Immunology*, 205(3), pp. 201–208.

Hunsperger, E. A. *et al.* (2017). Rapid and accurate interpretation of dengue diagnostics in the context of dengue vaccination implementation: Viewpoints and guidelines issued from an experts group consultation. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), pp. e0005719.

Jamouille, M. (2014). The four duties of family doctors : quaternary prevention – first, do no harm. *The Hong Kong Practitioner*, 36, pp 72-77.

Jamouille, M. e Roland, M. (1995). Quaternary prevention. Hong-Kong. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ulb.ac.be/esp/mfsp/quat-en.html>>. [Consultado em 21/09/2017].

Jones, K. E. *et al.* (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451(7181), pp. 990–993.

Julik, E. e Reyes-del Valle, J. (2017). A Recombinant Measles Vaccine with Enhanced Resistance to Passive Immunity. *Viruses*, 9(10), pp. 265.

Kalam, M. A., Khan, A. A. e Alshamsan, A. (2017). Non-invasive administration of biodegradable nano-carrier vaccines. *American journal of translational research*, 9(1), pp. 15–35.

Kata, A. (2012). Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm - An overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine*, 30(25), pp. 3778–3789.

Kondamudi, N. P. (2017). *Measles*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846330>>. [Consultado em 05/10/2017].

Krampa, F. *et al.* (2017). Recent Progress in the Development of Diagnostic Tests for Malaria. *Diagnostics*, 7(3), pp. 54.

Ksiazek, T. G. *et al.* (2003). A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), pp. 1953–1966.

Kumru, O. S. *et al.* (2014). Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies. *Biologicals*, 42(5), pp. 237–259.

Kutiyal, A. S. (2017). Dengue Haemorrhagic Encephalitis: Rare Case Report with Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(7), pp. OD10-OD12.

Laere, E. *et al.* (2016). Plant-based vaccines: Production and challenges. *Journal of Botany*, 2016, pp. 1–11.

Lau, J. T. F. *et al.* (2004). SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4), pp. 587–592.

Lau, S. K. P. *et al.* (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(39), pp. 14040–14045.

Lee, J.-M. *et al.* (2017). A novel chemical compound for inhibition of SARS coronavirus helicase. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910865>>. [Consultado em 29/09/2017].

Li, W. (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*, 310(5748), pp. 676–679.

Li, Y., Duan, S., *et al.* (2005). Multi-zone modeling of probable SARS virus transmission by airflow between flats in Block E, Amoy Gardens. *Indoor Air*, 15(2), pp. 96–111.

Li, Y., Huang, X., *et al.* (2005). Role of air distribution in SARS transmission during the largest nosocomial outbreak in Hong Kong. *Indoor Air*, 15(2), pp. 83–95.

Lourenço, J. e Recker, M. (2014). The 2012 Madeira Dengue Outbreak: Epidemiological Determinants and Future Epidemic Potential. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(8), pp. e3083.

Mahmoudi, S. e Keshavarz, H. (2017). Efficacy of Phase 3 Trial of RTS, S/AS01 Malaria Vaccine in infants: a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, pp. 00–00.

Marzi, A. *et al.* (2015). VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science*, 349(6249), pp. 739–742.

Meneses de Almeida, L. (2010). Os serviços de saúde pública e o sistema de saúde. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 28(1), pp. 79-92.

Mizumoto, K. *et al.* (2014). On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. *Journal of vector borne diseases*, 51(3), pp. 153–164.

Morse, S. S. (1995). Factors in the Emergence of Infectious Diseases - Volume 1, Number 1—January 1995 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases*, 1(1), pp. 7–15.

Muyembe-Tamfum, J. J. *et al.* (2012). Ebola virus outbreaks in Africa: Past and present. *Onderstepoort J Vet Res*, 79(2), pp. 1–8.

Nelson, A. N. *et al.* (2017). Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance. *Scientific Reports*, 7(1), pp. 11474.

NIH (2011). Guillain-Barré Syndrome Fact Sheet. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Guillain-Barré-Syndrome-Fact-Sheet>>. [Consultado em 30/09/2017].

Nii-Trebi, N. I. (2017). Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *BioMed Research International*, 2017, pp. 5245021.

Otter, J. A. *et al.* (2016). Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *Journal of Hospital Infection*, 92(3), pp. 235–250.

Paz Z. Francisco Antônio; Bercini A. Marilina (2009). Emerging and Reemerging Diseases in the Context of Public Health. [Em linha]. Disponível em <<http://www.boletimdasaude.rs.gov.br/conteudo/1441/doencas-emergentes-e-reemergentes-no-contexto-da-saude-publica->>. [Consultado em 28/09/2017].

Peckham, R. (2016). Where Has SARS Gone? The Strange Case of the Disappearing Coronavirus | Somatosphere. [Em linha]. Disponível em <<http://somatosphere.net/2016/06/where-has-sars-gone-the-strange-case-of-the-disappearing-coronavirus.html>>. [Consultado em 28/09/2017].

Penney, C. A. *et al.* (2011). Plant-made vaccines in support of the Millennium Development Goals. *Plant Cell Reports*, 30(5), pp. 789–798.

Perry, R. T. *et al.* (2014). Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide , 2000 – 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(45), pp. 1034–1038.

Perry, R. T. *et al.* (2014). Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide , 2000 – 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(45), pp. 1034–1038.

Petersen, K. e Regis, D. P. (2016). Safety of antimalarial medications for use while scuba diving in malaria Endemic Regions. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 2(1), pp. 23.

Pluviano, S., Watt, C. e Della Sala, S. (2017). Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies. *PLoS ONE*, 12(7), pp. e0181640.

Poland, G. A. e Jacobson, R. M. (2011). The Age-Old Struggle against the Antivaccinationists. *New England Journal of Medicine*, 364(2), pp. 97–99.

Protalix (2017). Elelyso® for Gaucher Disease - Protalix. [Em linha]. Disponível em <<http://protalix.com/about/elelyso/>>. [Consultado em 06/10/2017].

PROTESTE (2017). Zika vírus: saiba como se proteger com repelentes. [Em linha]. Disponível em <<https://www.proteste.org.br/saude-e-bem-estar/doencas/noticia/zika-virus-como-se-proteger-com-repelentes>>. [Consultado em 29/09/2017].

Qinfen, Z. *et al.* (2004). The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *Journal of Medical Virology*, 73(3), pp. 332–337.

Regules, J. A. *et al.* (2017). A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 376(4), pp. 330–341.

Relich, R. F. e Loeffelholz, M. (2017). Zika Virus. *Clin Lab Med*, 37(2), pp. 253–267.

Rewar, S. e Mirdha, D. (2014). Transmission of Ebola Virus Disease: An Overview. *Annals of Global Health*, 80(6), pp. 444–451.

Roberts, L. (2015). Is measles next? *Science*, 348(6238), pp. 958–963.

Ross, T. M. (2010). Dengue virus. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(1), pp. 149–160.

Ruas, R. *et al.* (2017). Non-falciparum malaria imported mainly from Africa: a review from a Portuguese hospital. *Malaria Journal*, 16(1), pp. 298.

Saiz, J. C. *et al.* (2017). Zika Virus: What have we learnt since the start of the recent epidemic? *Frontiers in Microbiology*, 8(AUG), pp. 1554.

SAM (2017). Plasmodium knowlesi | Cientistas contra a malária. [Em linha]. Disponível em <<http://www.scientistsagainstmalaria.net/parasite/plasmodium-knowlesi>>. [Consultado em 02/10/2017].

Schmidt, R. A. C. (2007). A questão ambiental na promoção da saúde: uma oportunidade de ação multiprofissional sobre doenças emergentes emerging diseases. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 17(2), pp. 373–392.

Seixas, G. *et al.* (2017). Insecticide resistance is mediated by multiple mechanisms in recently introduced *Aedes aegypti* from Madeira Island (Portugal). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), pp. e0005799.

Seto, W. H. *et al.* (2003). Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*, 361(9368), pp. 1519–1520.

Sharma, A. (2004). Emerging and re-emerging infections. *Journal International Medical Sciences Academy*, 17(3), pp. 190–193.

SNS (2017a). Sarampo em Portugal. [Em linha]. Disponível em <<https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/04/10/sarampo-em-portugal/>>. [Consultado em 05/10/2017].

SNS (2017b). Malária em Cabo Verde. [Em linha]. Disponível em <<https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/09/01/malaria-em-cabo-verde/>>. [Consultado em 06/10/2017].

Stauffer, W. M. *et al.* (2009). Diagnostic Performance of Rapid Diagnostic Tests versus Blood Smears for Malaria in US Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases*, 49(6), pp. 908–913.

Sweileh, W. M. *et al.* (2017). Bibliometric Analysis of Worldwide Publications on Antimalarial Drug Resistance ( 2006 – 2015 ). *Malaria Research and Treatment*, 2017, p. 6429410.

Tadesse, B. T. *et al.* (2017). Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), pp. 616.

Takada, A. e Kawaoka, Y. (2001). The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends in microbiology*, 9(10), pp. 506-511.

Tekoah, Y. *et al.* (2015). Large-scale production of pharmaceutical proteins in plant cell culture-the protalix experience. *Plant Biotechnology Journal*, 13(8), pp. 1199-1208.

Teleman, M. D. *et al.* (2004). Factors associated with transmission of severe acute respiratory syndrome among health-care workers in Singapore. *Epidemiol Infect*, 132(5), pp. 797–803.

Thomson, L. (2014). Ebola virus disease. *Journal of Vascular Nursing*, 32(4), pp. 157.

Tones, Keith; Tilford, S. (2001). *Health promotion : effectiveness, efficiency and equity*. London: Nelson Thornes.

Tuju, J. *et al.* (2017). Vaccine candidate discovery for the next generation of malaria vaccines. *Immunology*, 152(2), pp. 195–206.

Vannice, K. S., Durbin, A. e Hombach, J. (2016). Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. *Vaccine*, 34(26), pp. 2934–2938.

Weyer, J., Grobbelaar, A. e Blumberg, L. (2015). Ebola Virus Disease: History, Epidemiology and Outbreaks. *Current Infectious Disease Reports*, 17(5), pp. 1–8.

WHO (2009). Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. [Em linha]. Disponível em <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf)>. [Consultado em 22/09/2017].

WHO (2010a). New Bangkok charter for health promotion adopted to address rapidly changing global health issues. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr34/en/>>. [Consultado em 19/09/2017].

WHO (2010b). Emerging diseases. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/topics/emerging\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/emerging_diseases/en/)>. [Consultado em 22/09/2017].

WHO (2015a). The Public Health Act. [Em linha]. Disponível em <[http://apps.who.int/fctc/implementation/database/sites/implementation/files/documents/reports/poland\\_2016\\_annex3\\_public\\_health\\_act\\_2015.pdf](http://apps.who.int/fctc/implementation/database/sites/implementation/files/documents/reports/poland_2016_annex3_public_health_act_2015.pdf)>. [Consultado em 20/09/2017].

WHO (2015b). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015c). Severe acute respiratory syndrome (SARS). [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe\\_acute\\_respiratory\\_syndrome/en/](http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/)>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015d). Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore - update 2. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/csr/don/2003\\_09\\_24/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_09_24/en/)>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015e). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Taiwan, China. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/csr/don/2003\\_12\\_17/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_12_17/en/)>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015f). China's latest SARS outbreak has been contained, but biosafety concerns remain – Update 7. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/csr/don/2004\\_05\\_18a/en/](http://www.who.int/csr/don/2004_05_18a/en/)>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015g). Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2015h). Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/DoV\\_GVAP\\_2012\\_2020/es/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/DoV_GVAP_2012_2020/es/)>. [Consultado em 08/10/2017].

WHO (2016a). The Ottawa Charter for Health Promotion. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>>. [Consultado em 19/09/2017].

WHO (2016b). What is health promotion? World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/features/qa/health-promotion/en/>>. [Consultado em 19/09/2017].

WHO (2016c). WHO publishes list of top emerging diseases likely to cause major epidemics. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>>. [Consultado em 28/09/2017].

WHO (2016d). New Ebola cases confirmed in Guinea as WHO warns of more possible flare ups. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://who.int/csr/disease/ebola/new-ebola-cases-confirmed-guinea/en/>>. [Consultado em 30/09/2017].

WHO (2016e). Ebola | Research and development. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/ebola/research-and-development/en/>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2016f). Doença do vírus Zika. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheet-zika-virus-portuguese.pdf>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2016g). World Malaria Report 2015. World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>>. [Consultado em 16/10/2017].

WHO (2016h). World malaria report 2016. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2017a). Who we are, what we do. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/about/en/>>. [Consultado em 19/09/2017].

WHO (2017b). Public health services. [Em linha]. Disponível em <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services>>. [Consultado em 20/09/2017].

WHO (2017c). Ebola virus disease. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2017d). Ebola vaccines for Guinea and the world: photos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/features/2017/ebola-guinea-photos/en/>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2017e). The History of Zika Virus. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2017f). Guillain–Barré syndrome. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/en/>>. [Consultado em 30/09/2017].

WHO (2017g). Vaccine Pipeline Tracker. [Em linha]. Disponível em <[http://www.who.int/immunization/research/vaccine\\_pipeline\\_tracker\\_spreadsheet/en/](http://www.who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/)>. [Consultado em 29/09/2017].

WHO (2017h). Malaria. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>>. [Consultado em 04/10/2017].

WHO (2017i). What is dengue? [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/denguecontrol/disease/en/>>. [Consultado em 04/10/2017].

WHO (2017j). Dengue and severe dengue. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. [Consultado em 04/10/2017].

WHO (2017k). The mosquito. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/en/>>. [Consultado em 04/10/2017].

WHO (2017m). The human. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/denguecontrol/human/en/>>. [Consultado em 04/10/2017].

WHO (2017n). Measles. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>>. [Consultado em 05/10/2017].

WHO (2017o). Antibiotic resistance. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>>. [Consultado em 05/10/2017].

WHO (2017p). Antimicrobial resistance. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>>. [Consultado em 23/10/2017].

Wiedermann, U., Garner-Spitzer, E. e Wagner, A. (2016). Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(1), pp. 239–243.

Wilder-Smith, A. *et al.* (2017). The public health value of vaccines beyond efficacy: methods, measures and outcomes. *BMC Medicine*, 15(1), pp. 138.

Woolhouse, M. *et al.* (2012). Human viruses: discovery and emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1604), pp. 2864–2871.

Woolthuis, R. G., Wallinga, J. e van Boven, M. (2017). Variation in loss of immunity shapes influenza epidemics and the impact of vaccination. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), pp. 632.

Yoon, K. J. *et al.* (2017). Zika-Virus-Encoded NS2A Disrupts Mammalian Cortical Neurogenesis by Degrading Adherens Junction Proteins. *Cell Stem Cell*, 7 Setembro, pp. 349–358.

Yu, I. T. S. *et al.* (2004). Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *New England Journal of Medicine*, 350(17), pp. 1731–1739.

Zaman, S. B. *et al.* (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), pp. e1403.

Zhu, J. *et al.* (2015). Broad-spectrum antiviral agents. *Frontiers in Microbiology*, 6(MAY), pp. 517.

## **XI. Anexos**

### **Anexo I. Dados cronológicos do ZIKV**

**1947** – Primeira identificação do vírus em macacos Rhesus no Uganda

**1948** – Vírus retirado do mosquito *Aedes* na floresta Zika

**1952** – Humanos infectados com ZIKV no Uganda e Tanzânia.

**1964** – Pesquisador contamina-se e descreve a sintomatologia como leve.

**1960s-1980s** – ZIKV identificado no oeste Africano e Ásia.

**1969-1983** – Confirmação do Zika na Ásia equatorial.

**2007** – 1º grande surto na ilha do Pacífico Yap.

**2008** – 1º caso de transmissão sexual.

**2012** – Identificadas duas linhagens de *Aedes* (africano e asiático)

**2013-2014** – Surto na Polinésia Francesa, Ilhas Cook e Nova Caledônia. Possíveis complicações neurológicas, malformações congênitas e autoimunes.

**20/03/14** – Dois bebês infectados devido à placenta ou parto, na Polinésia Francesa.

**29/03/15** – Brasil notifica OMS devido a uma doença com erupções cutâneas.

**31/03/14** – Com o surto na Polinésia Francesa, as autoridades foram avisadas para a transmissão por transfusão.

**07/05/15** – Brasil confirma ZIKV.

**17/07/15** – Brasil relata transtornos neurológicos na Bahia.

**--/10/15** – Cabo verde e Colômbia confirmam ZIKV.

**30/10/15** – Aumentam casos de microcefalia em bebês no Brasil.

**--/11/15** – ZIKV presente na América Latina.

**06/11/15** – OMS lança alerta mundial.

**11/11/15** – Brasil declara emergência nacional.

**17/11/15** – OMS requer relatórios de bebês com microcefalia congênita e outras malformações do SNC. Brasil deteta ZIKV no líquido amniótico.

**28/11/15** - Nasce bebê com Zika, microcefalia e outras anomalias congênitas no Brasil.

**30/11/15** – OMS/OPAS (Organização Pan-América da Saúde) envia pessoas ao Brasil para obter informações.

**--/12/15** – ZIKV no Panamá, Honduras, Guiana Francesa, Martinica e Porto Rico.

**01/12/15** – OMS/OPAS emite um alerta sobre síndrome neurológica e malformações congênitas no Continente Sul Americano.

**--/01/16** – Cidadão finlandês, que trabalhou nas Maldivas, foi contaminado só detetando após regressar à Finlândia. Guiana, Equador, Barbados, Bolívia, Haiti, São Martinho, República Dominicana, St. Croix, Nicarágua, Curaçao, Jamaica, referem casos confirmados.

**05/01/16** – Pesquisadores relatam transmissão intrauterina.

**07/01/16** – Oftalmologistas no Brasil relatam malformações visuais em três crianças nascidas com microcefalia.

**12/01/16** – O CDC, concomitantemente com o Brasil, divulga quatro casos de microcefalia que apontam a presença do RNA (Ácido Ribonucleico) do ZIKV por PCR (Polymerase Chain Reaction) e por imuno-histoquímica de amostras de tecido cerebral. Investigações clínicas e epidemiológicas confirmaram que as 4 mulheres exibiam febre e erupção cutânea durante a gravidez. Os achados levam à evidência de uma associação entre infecção por ZIKV e microcefalia.

**15/01/16** – O Departamento de Saúde do Havaí descreve um bebê com microcefalia, nascido de uma mulher que morou no Brasil no início da sua gravidez.

**19/01/16** – El Salvador expõe um aumento incomum da Síndrome de Guillain-Barré (GBS).

**21/01/16** – O Brasil reporta 3,893 casos suspeitos de microcefalia, incluindo 49 óbitos. Destes, 3381 estão sob averiguação.

**22/01/16** – O Brasil informa que 1.708 casos de GBS foram reportados por hospitais entre janeiro e novembro de 2015.

**27/01/16** – A Polinésia Francesa dá a conhecer dados antigos sobre o surto do ZIKV, que ocorreu com um surto de dengue. Aquando o surto, 42 casos de GBS foram registados (20 vezes superior). Todos os 42 casos foram positivos para Zika e dengue. A investigação concluiu que estas infeções podem ser um fator predisponente para o desenrolamento da GBS.

**--/02/16** – Samoa, Bonaire, Aruba, Trinidad e Tobago, Saint Martin, São Vicente e Granadinas e Argentina descrevem casos.

**01/02/16** – OMS promulga que a nova associação de infecção por ZIKV com aglomerados de microcefalia e outras perturbações neurológicas abarca uma Emergência de SP de Preocupação Internacional.

**02/02/16** – No Texas há uma transmissão sexual. A Venezuela relata um aumento nos casos de GBS desde a segunda semana de janeiro de 2016. No fim do mesmo mês, são relatados 252 casos de GBS, associados em tempo e local com ZIKV.

**04/02/16** – No Brasil, profissionais de saúde, afirmam um caso de infecção transmitida por sangue após transfusão.

**07/02/16** – Suriname relata um aumento na GBS, a partir de 2015.

**10/02/16** – Um caso descreve uma lesão cerebral fetal relacionada à infecção numa mulher grávida no Brasil em fevereiro de 2015. Não existiam outros vírus ou alterações nos demais órgãos, insinuando que o vírus é fortemente neuro trópico. Honduras relata 37 casos de GBS em 2016. Havendo um relatório com o número de países que detetaram uma ampliação do GBS ligado à distribuição do ZIKV para oito (Polinésia Francesa, Brasil, El Salvador, Martinica, Colômbia, Suriname, Venezuela e Honduras).

**26/02/16** – Os EUA descrevem dois casos transmitidos sexualmente.

**--/03/16** – Em Kosrae, Estados Federados da Micronésia, Dominica e Cuba foram referidos casos.

**03/03/16** – Um caso publicado on-line, em The Lancet, relata uma mulher de 15 anos com ZIKV positivo em Guadalupe, que desenvolveu inflamação da medula espinhal, causando dor de costas, entorpecimento e disfunção da bexiga.

**04/03/16** – Foi realizado um estudo no Brasil com 88 mulheres grávidas, onde setenta e duas eram positivas para ZIKV. Detetaram-se disfunções em 12 fetos o que evidencia a ligação deste vírus a malformações fetais.

**08/03/16** – O Comitê de Emergência de Zika comunica que há uma relação dos distúrbios neurológicos com o vírus. A OMS atualiza suas advertências nas viagens para recomendar que mulheres grávidas não viajem para áreas endêmicas.

**09/03/16** – A Venezuela atualiza a epidemiológica do surto. Um total de 16.942 casos suspeitos foram descritos. Das 801 amostras testadas, 352 (44%) foram positivas.

**10/03/16** – Os EUA relatam dois casos de GBS com infecção confirmada. O primeiro caso, um homem idoso com uma história recente de viagem a El Salvador, faleceu de uma hemorragia subaracnoide. O segundo caso, um homem do Haiti, foi diagnosticado depois de viajar para os EUA, onde recuperou totalmente depois de cinco dias de tratamento.

**14-15/03/16** – A OMS solicita o Grupo Consultivo de Controle de vetores para analisar medidas de controle do mosquito *Aedes*.

**15/03/16** – O Panamá relata seu primeiro caso de GBS com infecção confirmada por vírus Zika em uma criança.

**22/03/16** – As reuniões de peritos da OMS identificaram lacunas no conhecimento sobre o vírus Zika.

**24/03/16** - A Martinica relata o primeiro caso de infecção e um feto com microcefalia, permitindo uma avaliação do estágio da gravidez em que a mãe e o feto foram infetados.

**26/03/16** – O Chile participa à OMS/OPAS um caso confirmado por transmissão sexual, apesar de os mosquitos *Aedes* não estarem presentes.

**05/04/16** – Vietnam notifica a OMS de 2 casos confirmados de infecção no país.

**29/0/16** – As autoridades francesas relatam a detecção de transmissão local transmitida por vetores do ZIKV na ilha de São Bartolomé. O Peru refere os primeiros casos de

transmissão local.

**07/05/16** – Passou um ano desde que o Brasil informou a OMS/OPAS sobre o ZIKV. A OMS continua a chefiar a agenda de pesquisa, ajudando os países afetados.

**08/05/16** – Cabo Verde relata três casos de microcefalia com um caso relatado pelo CDC.

**20/05/16** – A sequenciação do ZIKV em Cabo Verde pelo Instituto Pasteur, confirma que o vírus é o mesmo que circula nas Américas (o tipo asiático).

**28/05/16** – A OMS emite conselhos de SP para os Jogos Olímpicos, que inclui sugestões sobre a prevenção da transmissão do ZIKV. Com base na avaliação atual do vírus que circula em quase 60 países a nível mundial e 39 países nas Américas. A OMS refere que cancelar ou alterar a localização dos Jogos não iria alterar a propagação internacional do vírus.

**03/06/16** – Novos relatos sugerem uma maior variedade de possíveis complicações para bebês nascidos de mulheres afetadas.

**14/06/16** – Após a terceira reunião, o Comitê de Emergência sobre Zika e complicações associadas anuncia que o ZIKV continua uma Emergência de SP de Preocupação Internacional.

**17/06/16** – OMS/OPAS e parceiros lançam um novo Plano de resposta estratégica, de julho de 2016 a dezembro de 2017. O plano de resposta coloca uma maior importância na prevenção e gerenciamento de complicações médicas. A OMS pede fundos para a implementação do Plano.

**01/07/16** – A Guiné-Bissau reporta os primeiros casos de transmissão por mosquitos.

**--/07/16** – A OMS publica um Perfil de Produto Alvo para vacinas Zika que define as

características desejadas para vacinas ótimas, como segurança, período de proteção, vida útil e quantidade de doses necessárias para proteger contra Zika.

**22/07/16** – O Instituto Fiocruz Pernambuco anuncia que detetou vírus Zika em mosquitos *Culex quinquefasciatus*, no Recife. É necessário investigar para saber se o *Culex* é capaz de transmitir o vírus aos humanos,

**27/07/16** – O Dr. Peter Salama obtém o cargo de Diretor Executivo do novo Programa de Emergências de Saúde da OMS.

**02/08/16** – A OMS publica vídeos educacionais.

**11/08/16** – Guiné-Bissau relata 2 casos de microcefalia na região ocidental de Gabu.

**--/08/16** – Alguns países, incluindo o Brasil, estão a alargar as ferramentas de controle de vetores referenciadas pela OMS.

**25/08/16** – Várias entidades estão a desenvolver uma vacina contra o ZIKV.

**29/08/16** – Desde fevereiro, a OMS/OPAS arrecadou US \$ 14,4 milhões em contribuições diretas de 12 doadores, de US \$ 122,1 milhões solicitados no Plano de Resposta Estratégica da Zika (julho de 2016 a dezembro de 2017).

**Desde o início do surto em 2015** – Inúmeros testes de diagnóstico Zika foram desenvolvidos, e alguns receberam aceitação regulamentar.

**26/08/16** – A OMS publica novas orientações sobre a avaliação e gestão da GBS no contexto da infecção pelo Zika.

**29/08/17** – A OMS está a desenvolver pesquisas em ciências sociais para a resposta de Zika.

**30/08/16** – Novas orientações direcionadas às crianças nascidas de mães com possível exposição ao vírus.

**01/09/16** – A diretora-geral da OMS, a Dra. Margaret Chan, convocou a 4ª reunião do Comitê de Emergência do ZIKV e complicações associadas. A Emergência em SP de Preocupação Internacional continuou, após avaliação do Comitê que mencionou a necessidade da OMS continuar a convocar os especialistas para avançarem com a pesquisa.

**06/09/16** – A OMS publicou orientações provisórias sobre a prevenção da transmissão sexual do ZIKV usando todas as evidências disponíveis.

**07/09/16** – A OMS depois de rever a literatura científica até 30 de maio de 2016 concluiu que a infecção ZIKV, durante a gravidez, provoca anormalidades cerebrais congênitas, incluindo microcefalia, e que a mesma está relacionada com o GBS.

**29/09/16** – A ASEAN identifica estratégias como a vigilância e avaliação de risco, troca de dados relevante, controle vetorial, testes diagnósticos. Países da região do Pacífico Ocidental sucedem a relatar novos casos como visto em Singapura, Filipinas, Malásia e Vietnã. A Tailândia, na região da Ásia do Sudeste, também relatou casos de Zika.

**01/10/16** – A Tailândia transmitiu à OMS o nascimento de 2 bebês com microcefalia relacionada com o vírus.

**05/10/16** – Entre fevereiro e outubro de 2016, a OMS/OPAS recebeu US \$ 23,9 milhões em contribuições. Esta ajuda tem sido elementar para permitir um estudo para criar uma resposta rápida e eficaz. Além dessas contribuições, US \$ 3,8 milhões foram colocados ao dispor do Fundo de Contingência da OMS para Emergências.

**14/10/16** – A OMS atualiza a ficha informativa sobre microcefalia para incluir a síndrome congênita do vírus Zika. As manifestações incluem malformações da cabeça, convulsões, problemas de deglutição, anormalidades auditivas e visuais. Também podem ocorrer abortos espontâneos e nados mortos.

**25/10/16** – A OMS lança a Agenda de Pesquisa do Vírus da Zika. O objetivo da agenda é fortalecer a orientação em SP e ações para prevenir e limitar o impacto do vírus e as suas complicações.

**26/10/16** – A OMS projeta a primeira atualização trimestral do Plano de Resposta Estratégica da Zika (julho de 2016 a dezembro de 2017). Fornecendo esclarecimentos sobre a situação epidemiológica, a resposta e informações de financiamento atualizadas para a OMS/OPAS e mais de 60 parceiros que trabalham na resposta.

**18/11/16** – O Diretor-Geral da OMS declara o fim da Emergência de SP de Preocupação Internacional sobre microcefalia e outros distúrbios neurológicos pelo ZIKV. Uma resposta rápida e coordenada forneceu o entendimento de que a infecção do vírus e os efeitos associadas representam um desafio de SP altamente significativo a longo prazo, que deve ser gerenciado pela OMS.

**--/12/16** – A OMS após analisar os planos de resposta para o ZIKV, reorganiza as suas orientações de forma a gerir o vírus a longo prazo.

**01/02/17** – A OMS atualiza a pesquisa e desenvolvimento de vacinas. Mais de 40 candidatos à vacina ZIKV estão em estudo e 5 encontram-se nos ensaios de Fase I, onde a segurança da vacina e a capacidade de produzir uma resposta imune são avaliadas. Dra. Margaret Chan, Diretora Geral da OMS refere *"A OMS e os países afetados precisam gerenciar Zika não em uma base de emergência, mas da mesma forma sustentada respondemos a outros agentes patogênicos estabelecidos para a epidemia ... A OMS está a criar um mecanismo organizacional transversal para fornecer orientações sustentadas para intervenções e suporte eficazes para famílias, comunidades e países com vírus Zika "*.

## **Anexo II. Dados cronológicos da Malária**

**06/11/1880** – Charles Louis Alphonse Laveran, na Argélia, foi o primeiro a notar parasitas no sangue.

**1886** – Camillo Golgi, um neurofisiologista italiano, instituiu que existia pelo menos duas formas da doença.

**1890** – Giovanni Batista Grassi e Raimondo Filetti introduziram os nomes *Plasmodium vivax* e *P. malariae*.

**1897** – William H. Welch, revisou o assunto e, chamou o parasita de *P. falciparum*.

**1922** - John William Watson Stephens relatou o quarto parasita da malária humana, *P. ovale*.

**1931** – *P. knowlesi* foi exposto por Robert Knowles e Biraj Mohan Das Gupta de um macaco.

**1965** – Primeira infecção humana comprovada com *P. knowlesi*.

**20/08/1897** - Ronald Ross, foi o primeiro a apresentar que os parasitas poderiam ser transferidos de pacientes infetados para mosquitos.

**1898-1899** – Foi demonstrado o ciclo esporogônio completo de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*.

**1905-1910** – A obra do Canal do Panamá só foi possível após a malária ser controlada. Em **1906**, haviam mais de 26 mil trabalhadores, destes mais de 21.000 foram hospitalizados por malária. Em **1912**, haviam mais de 50.000 funcionários e o número de trabalhadores hospitalizados diminuiu para sensivelmente 5.600. Através do William

Crawford Gorgas, Joseph Augustin LePrince e Samuel Taylor Darling, a incidência de malária diminuiu devido a um programa de controlo de insetos.

**1914-1942** - Durante a ocupação militar dos EUA de Cuba e a obra do Canal do Panamá, as autoridades dos EUA fizeram imensas evoluções no controlo da malária. Em **1914**, Henry Rose Carter e Rudolph H. von Ezdorf da USPHS receberam fundos do Congresso dos EUA para controlar a malária nos EUA.

**1933** - Franklin D. Roosevelt, assinou um projeto de lei que criou a TVA (Tennessee Valley Authority) em 18 de maio de 1933. A lei deu ao governo um órgão centralizado para que o rio Tennessee fosse usado para a energia hidrelétrica e melhorar as vias navegáveis para a evolução da região. A malária afetou 30% da população quando a TVA foi implementada em 1933. O Serviço de SP desempenhou um importante papel nas operações de pesquisa e controlo, em 1947, a doença foi basicamente eliminada. Os locais de proliferação de mosquitos foram restringidos pelo controlo dos níveis de água e emprego de inseticidas.

**1934, 1946** - Hans Andersag, descobriu a Cloroquina, nos laboratórios Bayer IG Farbenindustrie AG em Eberfeld, na Alemanha. A Cloroquina foi finalmente reconhecida e estabelecida como um anti palúdico eficaz e seguro em 1946.

**1939** – Othmer Zeidler, sintetizou DDT (diclorodifeniltricloroetano) em **1874**. A utilização como inseticida do DDT só foi descoberta em **1939** por Paul Müller. O DDT foi utilizado para o controlo da malária no final da Segunda Guerra Mundial.

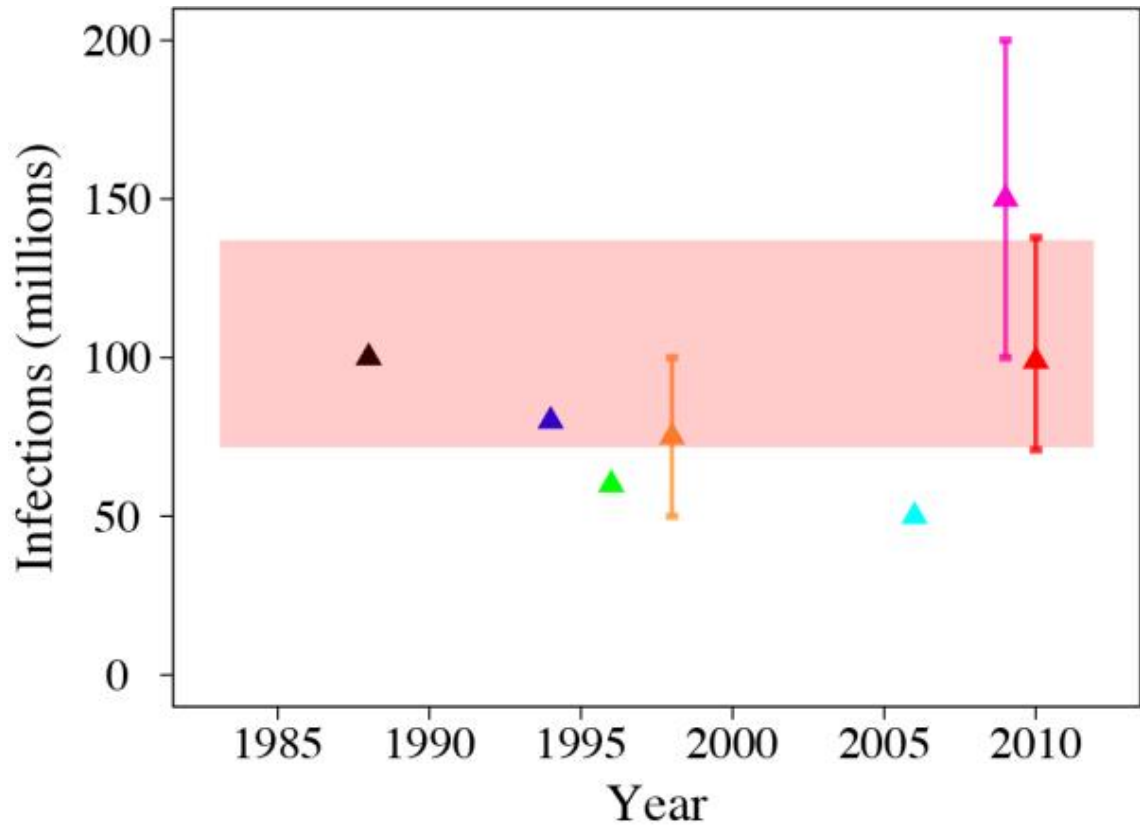
**1942-1945** – A MCWA (Malaria Control in War Areas) foi concebida para controlar a malária em bases de treino militar no sul dos EUA e seus territórios, onde a malária era um problema.

**1946-presente** – A função do CDC para combater a malária iniciou a 1 de julho de 1946. O Centro de Doenças Transmissíveis, como o CDC foi designado inicialmente, decorreu da MCWA. Assim, grande parte dos primeiros trabalhos realizados pelo CDC centralizou-se no controlo e na anulação da malária nos EUA.

**1947-1951** - O Programa Nacional de Erradicação da Malária, um empreendimento cooperativo de agências estatais e locais de saúde nos EUA e do CDC, iniciou a 1 de julho de 1947. Em 1947, 15 mil casos de malária foram descritos. Em 1950, apenas existiram 2.000 casos. Em 1951, a malária foi considerada erradicada dos EUA.

**1955-1978** – Com o sucesso do DDT, a OMS submeteu na Assembleia Mundial da Saúde em 1955 uma sugestão para a eliminação da malária no mundo. Os esforços de erradicação iniciaram e concentraram-se na vaporização doméstica com inseticidas residuais, tratamento anti palúdico e vigilância, e enumeram 4 etapas consecutivas: preparação, ataque, consolidação e manutenção. A resistência a drogas e a inseticidas disponíveis, guerras e movimentos das populações, complicações em obter financiamento levaram a manutenção a longo prazo do esforço insubsistente, como tal a campanha de erradicação foi desvanecendo. Reduzir a transmissão da malária para um nível onde já não é um problema de SP é o objetivo do chamado "controle" da malária. Os recentes alargamentos de recursos, vontade política e compromisso levaram de novo à discussão sobre a possibilidade de eliminação da malária e a sua erradicação.

**Anexo III. Cronologia do DENV**



(retirado: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651993/>)