

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

MARIANA PEDROSA LIMA

**DOENÇAS INFECCIOSAS EMERGENTES E REEMERGENTES NA MEDICINA
HUMANA: PANORAMA ATUAL, DESAFIOS E PERSPECTIVAS**

Belo Horizonte
2014

MARIANA PEDROSA LIMA

**DOENÇAS INFECCIOSAS EMERGENTES E REEMERGENTES NA MEDICINA
HUMANA: PANORAMA ATUAL, DESAFIOS E PERSPECTIVAS**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para a obtenção do Grau de Especialista em Microbiologia.

Área de concentração: Microbiologia.

Orientação: Prof.^a Simone Gonçalves dos Santos.
Coorientação: Dr.^a Cristina Dutra Vieira.

Belo Horizonte
2014

Dedico este trabalho a todos os profissionais de saúde pública que lidam diariamente com o desafio das doenças infecciosas nas diversas esferas do cuidado e da atenção à saúde.

AGRADECIMENTOS

Meu 'muito obrigado' aos meus pais, familiares e amigos pelos incentivos, apoio e suporte durante toda a minha formação profissional. Minhas conquistas só se tornaram possíveis por tudo que vocês fizeram e fazem por mim.

Meu sincero agradecimento aos professores, orientadores e colegas de profissão que contribuíram e continuam contribuindo para meu crescimento profissional; por dividirem comigo seu conhecimento e me estimularem a crescer profissional e pessoalmente.

Ao Departamento de Microbiologia da UFMG, pela imensa paciência, pelo apoio e pela oportunidade de completar esta etapa.

RESUMO

Doenças infecciosas emergentes são aquelas consideradas novas ou que estão sofrendo alterações, com aumento recente na incidência ou um potencial aumento em futuro próximo. Podem ser causadas por vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos. As doenças que ocorrem em animais selvagens ou domésticos e que podem ser transmitidas aos seres humanos são denominadas Zoonoses. Atividades e comportamentos humanos, como a criação de animais de estimação, as viagens aéreas e as preferências alimentares, podem levar ao surgimento de doenças transmissíveis de animais para humanos. A maioria das doenças zoonóticas é de origem viral, sendo dois grandes exemplos a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a Dengue. Transmitem-se entre populações através de situações de guerras, desastres naturais, invasão do homem a ambientes selvagens, trânsito de pessoas e material biológico vivo ou não e entre territórios que podem carrear os micro-organismos causadores. As referidas doenças são preocupantes pela possibilidade de pandemias devido à grande mobilidade da população mundial, à falta de novas drogas para conter os micro-organismos que já apresentam resistência, à dificuldade no desenvolvimento de novas drogas, à falta de controle epidemiológico eficiente principalmente em países não desenvolvidos e em situações de conflito. Doenças zoonóticas podem ser proliferadas a partir dos rebanhos, de produtos e subprodutos para consumo e o favorecimento da transição entre espécies pelo convívio do homem com os animais nos criadouros. Um número expressivo de doenças infecciosas e parasitárias vem emergindo ou reemergindo no Brasil nas últimas duas décadas. Pela relevância do tema, propõe-se a presente revisão que buscou avaliar o panorama mundial e os avanços na área.

Palavras-chave: doenças emergentes, doenças reemergentes, zoonoses, doenças zoonóticas, Febre amarela, Dengue, Febre hemorrágica, Gripe aviária, resistência a antimicrobianos, antimicrobianos.

ABSTRACT

An Emergent Infectious Disease is an infectious disease considered new or that has been suffering an increase in incidence or could present a potential raise in the near future.

It can be caused by virus, bacteria, fungi, protozoa and helminthes. The diseases that occur on wild or domestic animals and that can be transmitted to humans are named as Zoonoses. Human activities and behaviors, like creating pets, air travelling and dietary preferences can lead to the appearance of infectious diseases from animals to humans.

Most zoonotic diseases are viral, being the two great examples the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Dengue. They are transmitted among populations through situations of war, natural disasters, human invasion of the wild environments, transit of persons and biological material, alive or not, between territories that can carry microorganisms.

Such diseases generate great concern because of the possibility of pandemics spread, due to the high mobility of the world population, the lack of new antimicrobial drugs to contain the resistant microorganisms, the difficulties of discovering new drugs, the absence of epidemiological control especially on non developed countries and in situations of conflict.

Zoonotic diseases can be proliferated by livestock and their derivative products, by the transition between species, caused by the interaction of human beings with animals in breeding. An expressive number of infectious diseases are emerging or reemerging in Brazil in the last two decades. Due to the relevance of the subject, the present review is proposed, aiming to evaluate the global landscape and advances in the area.

Keywords: Emergent diseases, Reemergent diseases, zoonosis, zoonotic diseases, Yellow fever, Dengue, Hemorrhagic fever, Avian influenza, antimicrobial, antimicrobial resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| Anvisa | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BCG | Bacilo Calmette-Guérin |
| CDC | <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i> |
| CRF | Conselho Regional de Farmácia |
| DENV | Dengue Vírus |
| DHF/DSS | Dengue Hemorrágico/Síndrome do Choque do Dengue |
| DIE | Doença Infecciosa Emergente |
| ESBL | Beta-Lactamase de Espectro Estendido |
| EUA | Estados Unidos da América |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Adquirida |
| HPV | Papiloma Vírus Humano |
| IFN | Interferon |
| IRAS | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde |
| MRSA | <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina |
| MS | Ministério da Saúde |
| NDM | Nova Délhi Metalobetalactamase |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| SPCVH | Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavírus |
| SPH | Síndrome Pulmonar por Hantavírus |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TNF | Fator de Necrose Tumoral |
| Unicef | Fundo das Nações Unidas para a Infância |
| UTI | Unidade de Tratamento Intensivo |
| WHO | World Health Organization |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 OBJETIVOS | 13 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 13 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 13 |
| 3 METODOLOGIA | 14 |
| 4 REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO | 15 |
| 4.1 CONCEITO DE DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES | 15 |
| 4.1.1 O caráter zoonótico das doenças infecciosas emergentes e reemergentes | 16 |
| 4.1.2 Doenças zoonóticas que tem o homem como hospedeiro intermediário ou definitivo | 17 |
| 4.1.2.1 <i>Doenças reemergentes de origem bacteriana.....</i> | 18 |
| 4.1.2.2 <i>Doenças emergentes de origem viral.....</i> | 21 |
| 4.1.2.3 <i>Doenças reemergentes de origem viral.....</i> | 27 |
| 4.1.3 Principais modos de transmissão e circulação das DIES entre ambientes e populações | 29 |
| 4.1.4 Relação entre as doenças infecciosas emergentes e o ambiente | 31 |
| 4.2 ASPECTOS HISTÓRICOS: AS PANDEMIAS AO LONGO DA HISTÓRIA | 32 |
| 4.3 PANORAMA ATUAL | 34 |
| 4.3.1 Fatores que determinam a emergência e a reemergência | 35 |
| 4.3.2 A Emergência de novas doenças e a reemergência das doenças supostamente erradicadas | 37 |
| 4.3.2.1 <i>Adaptação aos ambientes urbanos e a novos ambientes e regiões a partir de adaptação a novos vetores e hospedeiros</i> | 38 |
| 4.3.2.2 <i>Evolução e capacidade de transição entre espécies de hospedeiros</i> | 38 |
| 4.3.3 O impacto das infecções emergentes e reemergentes em escala global | 39 |
| 4.3.4 Influência das doenças emergentes na agricultura e na criação de animais para abate e consumo de carne e derivados | 40 |
| 4.3.5 Formas de prevenção e tratamento e seus desafios | 41 |
| 4.3.5.1 <i>Vigilância epidemiológica</i> | 42 |
| 4.3.5.2 <i>Uso de antimicrobianos</i> | 43 |

| | |
|---|----|
| <i>4.3.5.3 Resistência aos antimicrobianos</i> | 45 |
| 4.4 PERSPECTIVAS | 48 |
| 4.4.1 Estratégias de combate às doenças infecciosas | 48 |
| 4.4.2 Medidas epidemiológicas de contenção da disseminação | 50 |
| 4.4.3 Desenvolvimento de novas drogas e vacinas | 51 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 52 |
| REFERÊNCIAS | 53 |

1 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas emergentes (DIEs) são novas ou estão sofrendo alterações, mostrando aumento recente na incidência ou potencial aumento em um futuro próximo. Uma doença emergente pode ser causada por vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos. São utilizados vários critérios para identificar uma DIE, como sintomas distintos de outras doenças; novas técnicas diagnósticas que permitem a identificação de novos patógenos; uma doença local que se dissemina para novas regiões; uma doença rara que se torna comum; uma doença leve que se torna mais grave; ou, ainda, o aumento da expectativa de vida que permite que uma doença lenta se desenvolva. Diversos fatores podem contribuir para a emergência de uma doença. O aparecimento de um novo sorotipo; o uso indiscriminado de antibióticos e pesticidas que podem selecionar populações resistentes; as mudanças climáticas de uma região; e a disseminação para novas regiões geográficas devido aos transportes modernos; as alterações ecológicas em ambientes selvagens; as medidas de controle à saúde animal; e as falhas na saúde pública são alguns dos fatores mais relevantes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reuniu-se em Genebra, em 2004, com a *Food and Agriculture Organization* e a *World Organization for Animal Health* e definiram “patógeno emergente” como aquele, recentemente identificado, envolvido ou já ocorrido anteriormente, mas que demonstrou aumento na incidência ou expansão geográfica na gama de hospedeiros ou vetores envolvidos. Traços de virulência novos ou emergentes podem evoluir e resultar em transmissão em grande escala e alteração concomitante de patogenicidade. Esta pode incluir produção de toxinas, resistência aos medicamentos antimicrobianos e aumento da capacidade de invasão ou da propagação.

A maioria das doenças humanas são zoonoses, definidas como infecções causadas por patógenos de origem animal. Revisões históricas, na literatura pertinente, sobre doenças infecciosas emergentes têm mostrado que: (i) a maioria possui origem zoonótica; (ii) entre os eventos zoonóticos, a maioria se originou em ambiente selvagem; e (iii) é estimado que de dez a quarenta novos vírus humanos emergem até 2020 (FLANAGAN et al., 2012).

As doenças causadas por vetores compreendem o maior grupo de doenças de alto impacto na saúde pública humana e animal. Vetores como mosquitos, carrapatos, flebotomíneos e

mamíferos são responsáveis pela transmissão de patógenos que causam doenças como as Febres amarela e do Nilo, as Encefalites japonesa e viral e a Dengue. Devido ao número extremamente alto de casos por ano e à alta taxa de mortalidade, aliados às dificuldades no controle dos vetores, essas doenças representam enorme problema de saúde pública em todo o mundo (SCHMIDT et al., 2013).

Os sucessos obtidos nas primeiras décadas do século passado no controle das doenças infecciosas e parasitárias, por meio de programas de imunização em massa, do controle de vetores e do saneamento ambiental, indicavam que o conhecimento disponível e as medidas adotadas eram suficientes para o manejo das doenças transmissíveis. Com as transformações ocorridas no mundo nas últimas décadas, percebeu-se um profundo impacto na saúde pública de diversos países. São registradas ocorrências de doenças consideradas antigas como Cólera, Febre amarela e Dengue, assim como de novas doenças infecciosas, como a Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e as Febres hemorrágicas, como Ebola, Hantavirose e Febre do Nilo, dentre outras, que passaram a afetar grandes populações ou possuem risco de disseminação em escala global. Essas epidemias estão relacionadas às importantes modificações no mundo, mencionadas anteriormente, como a intensificação do fluxo de pessoas e mercadorias e a facilidade de locomoção e transporte em escala mundial (CARMO; PENNA; OLIVEIRA, 2008).

As doenças podem surgir pela modificação das relações entre o homem e os micro-organismos, pela exposição a fatores físicos e químicos novos ou por razões de ordem genética. Por outro lado, as doenças podem ser extintas por razões desconhecidas, pelo controle preventivo ou sanitário ou porque a causa física ou social é eliminada (GRISOTTI, 2010).

A Epidemiologia é a ciência que estuda o processo de ocorrência e a distribuição das doenças nas coletividades, enfatizando, em seu eixo de análise, a coletividade e o seu comportamento. Ao se desviar o olhar e analisar não mais a coletividade em si, mas o processo de interação desta com a natureza e a maneira como o meio é transformado e organizado para sustentar a atividade econômica, se ganha uma perspectiva histórica de determinada doença, fundamental para a compreensão do momento atual. A análise do processo de organização do espaço, por ser contínuo, permite uma visão dinâmica do processo saúde-doença, e, por sua vez, essa compreensão permite entender o papel da natureza na gênese e distribuição das doenças (SILVA, 1997).

A principal medida a ser desenvolvida seria a melhoria da capacidade de detecção das doenças emergentes e reemergentes, portanto, reforçar e revalorizar a vigilância epidemiológica. A medida, apesar de parecer simples, é de execução complexa. O aprimoramento da detecção das doenças infecciosas emergentes exige a participação de profissionais da clínica médica. É necessário que médicos, enfermeiros, veterinários e demais profissionais de saúde envolvidos com a assistência, que são os primeiros a receber os casos suspeitos, estejam capacitados a iniciar a investigação e cientes da necessidade de investigação epidemiológica e notificação. Em seguida, é necessário manter laboratórios de saúde pública capacitados no diagnóstico, com equipamentos e níveis de biossegurança adequados, com pelo menos um laboratório de risco máximo no país, para que seja possível a detecção das DIES. Por fim, o reforço da rede de serviços de vigilância epidemiológica é peça fundamental para garantir as condições de enfrentamento dessas doenças, pois esses serviços são os elos da corrente formada pelos diferentes fatores envolvidos no processo de investigação e controle das doenças transmissíveis (LUNA, 2002).

Para que essa mobilização e direcionamento aconteçam, faz-se necessário a mudança nas políticas de saúde pública e o investimento em capital humano e infraestrutura por parte dos governos no país e no mundo. Por este motivo, as perspectivas para resolução ou minimização do impacto das DIES são complexas e envolvem muitas facetas. O presente trabalho pretende trazer a contribuição de apresentar o panorama atual dessas doenças e discutir os desafios associados e as perspectivas futuras.

2 OBJETIVOS

Doenças infecciosas emergentes são aquelas consideradas novas ou que estão sofrendo alterações, o presente estudo aborda o tema, na atualidade, buscando avaliar o panorama mundial e nacional, enfocando os avanços na área.

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão da literatura sobre doenças infecciosas emergentes e reemergentes, de importância humana, abordando seu caráter zoonótico e sua relação com o meio ambiente, ressaltando o panorama atual, os desafios e as perspectivas de controle epidemiológico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Por meio da revisão realizada, faz-se possível:

- a) caracterizar as principais doenças infecciosas, bacterianas e virais, emergentes e reemergentes;
- b) correlacionar as DIES com as questões ambientais;
- c) abordar o panorama atual e as perspectivas para controle epidemiológico das DIES;
- d) descrever o desenvolvimento de novas drogas e vacinas e as medidas para evitar a disseminação de resistência bacteriana e viral.

3 METODOLOGIA

Para a realização da revisão de literatura, buscou-se informações abordando o tema Doenças Infecciosas Emergentes e Reemergentes de Importância Humana. Foram realizadas consultas ao ambiente virtual, sob a forma de revisão de literatura, em busca de artigos científicos nas bases de dados “Pubmed”, “Lilacs”, “Medline” e “Capes”. Foram consultados livros didáticos de Microbiologia, informações *on-line* de órgãos e entidades voltadas para a vigilância epidemiológica de doenças como o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o Ministério da Saúde (MS), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Conselhos Regionais de Farmácia (CRFs).

Foram utilizadas pesquisas nos referidos *sites* com as expressões e palavras-chave: doenças emergentes, doenças reemergentes, zoonoses, doenças zoonóticas, HIV, Febre amarela, Dengue, Febre hemorrágica, Gripe aviária, resistência a antimicrobianos, antimicrobianos, antivirais; estas foram inseridas de forma isolada e em associação. Os idiomas pesquisados foram português, espanhol, inglês e francês. Os anos de busca de material seguiram de 2000 a 2014.

4 REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

Para a realização da revisão de literatura e a discussão dos trabalhos publicados, foram consultados periódicos, no Brasil e no mundo, pelo período superior a uma década. Buscou-se enfatizar aspectos relevantes e que possam contribuir com a visão do leitor sobre o tema.

4.1 CONCEITO DE DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES

Os conceitos de doença emergente e reemergente foram sendo construídos ao longo das últimas décadas do século XX. Surgiram a partir de preocupações com o aparecimento de doenças desconhecidas, como a AIDS, o reaparecimento de outras que se julgavam sob controle, como a Dengue, e o aumento da resistência de agentes patogênicos às drogas e aos pesticidas, criando novas situações de risco de acometimento de doenças, como a Tuberculose bacilo resistente e outras infecções nosocomiais (ROCHA; BESSA; ALMEIDA, 2012).

O termo “doenças emergentes” foi utilizado pela primeira vez pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos, em 1992, para designar o processo de surgimento de uma nova doença infecciosa ou o ressurgimento de doenças antigas. No ano de 1994, o termo foi alterado pelo CDC e passou a definir o tipo de doença e o período em que a ocorrência de novos casos pudesse ser tratada como emergência. Em 2003, uma nova atualização da definição foi realizada pelo Instituto de Medicina, que considerou emergente "uma doença infecciosa clinicamente distinta, que tenha sido recentemente reconhecida, ou uma doença infecciosa conhecida cuja incidência esteja aumentando em um dado lugar ou entre uma população específica" (INSTITUTE OF MEDICINE, 2003, p. 32 apud CARMO; PENNA; OLIVEIRA, 2008, p. 20). Doenças emergentes ou reemergentes são também descritas como aquelas que não eram conhecidas ou que já não possuíam importância epidemiológica e aparecem em surtos ou epidemias numa população ou região (CORRÊA; PASSOS, 2008)

Uma definição mais precisa requer uma análise de cada doença no contexto da população, do território e do tempo histórico (CARMO; PENNA; OLIVEIRA, 2008). A doença

emergente nasce com a mudança do status de um agente infeccioso que dá origem a uma outra doença que não existia até então (GRISOTTI, 2010).

4.1.1 O caráter zoonótico das doenças infecciosas emergentes e reemergentes

Doenças que ocorrem, principalmente, em animais selvagens ou domésticos e que podem ser transmitidas aos seres humanos são denominadas zoonoses. Existem diversos tipos conhecidos cuja transmissão pode se dar por contato direto com animais infectados ou seus detritos, pela contaminação de alimentos e água, pelo aerossol de couro, peles ou penas contaminadas, pelo consumo de produtos de origem animal infectados ou por insetos vetores (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005). Muitas zoonoses podem ser consideradas como doenças infecciosas oportunistas. Estima-se que 60% dos patógenos humanos emergentes são zoonóticos e mais de 71% destes possuem origem selvagem. (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010). Smith *et al.* (2012), por sua vez, cita que aproximadamente, 75% das doenças infecciosas em humanos são de origem zoonótica e a maioria delas se originam no ambiente selvagem.

O avanço da agricultura e da pecuária próximo às áreas naturais proporcionou contato entre os animais domésticos e os humanos com as populações de animais silvestres, facilitando a disseminação dos agentes infecciosos e parasitários para novos hospedeiros e ambientes. Com o estabelecimento de novas relações hospedeiro/parasita, tem-se novos nichos ecológicos e novas cadeias de transmissão das doenças (CORRÊA; PASSOS, 2008).

As atividades e os comportamentos humanos, como a criação de animais de estimação, as viagens aéreas e as preferências alimentares, podem levar ao surgimento de doenças transmissíveis de animais para humanos. Enquanto a transmissão depende de numerosos fatores, os especialistas acreditam que as alterações ecológicas provocadas pelo homem no ambiente são, sem dúvida, a mais importante causa da emergência de qualquer doença zoonótica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a). Já os patógenos estão sujeitos a muitos fatores intrínsecos e extrínsecos de mudanças, como mutações, recombinações, seleção e manipulação deliberada, que podem resultar em novas características adquiridas e consequente alteração em seu potencial agressor (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010).

Os animais silvestres, tanto em seu habitat como em cativeiro, podem ser reservatórios de zoonoses (SOUZA-SANTOS, 2005) e alguns fatores podem contribuir com o risco de estabelecimento de novos processos infecciosos zoonóticos, como:

- a) a introdução de animais domésticos e/ou o homem em um ambiente natural;
- b) a translocação de hospedeiro infectado a uma nova área onde existam hospedeiros susceptíveis;
- c) a modificação na dinâmica do hospedeiro ou a alteração do equilíbrio ecológico;
- d) a escassez de alimento que obriga os animais reservatórios a se deslocarem a outras biocenoses;
- e) a intervenção humana na modificação do ecossistema;
- f) as mutações positivas no processo epidêmico do agente etiológico; e
- g) a intervenção das aves migratórias e dos vetores.

4.1.2 Doenças zoonóticas que tem o homem como hospedeiro intermediário ou definitivo

A maioria das doenças zoonóticas é de origem viral, sendo dois grandes exemplos a AIDS, sem dúvida a mais importante doença emergente do século XX, e, como doença reemergente, a Dengue, que constitui hoje a mais importante doença viral transmitida por mosquito. Percebe-se que, em sua maioria, essas viroses são desencadeadas por atividades humanas que modificam o meio, em especial, pela pressão demográfica (SCHATZMAYR, 2001).

A origem destas viroses pode estar ligada a três mecanismos principais, sendo eles:

- a) o surgimento de um vírus desconhecido;
- b) a transposição da barreira entre espécies, com o vírus sendo introduzido em novo hospedeiro; e
- c) a disseminação de um vírus a partir de uma pequena população humana ou animal.

Um número expressivo de doenças infecciosas e parasitárias vem emergindo ou reemergendo no Brasil nas últimas duas décadas. Entre as doenças virais, a Síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) emergiu em São Paulo em 1993 e, desde então, sua ocorrência vem sendo

relatada em outras regiões do país. A Febre amarela reemergiu em 2000, com um surto na região centro-oeste, e, em 2001, no oeste de Minas Gerais. No Brasil, são observadas quatro febres hemorrágicas por vírus: a Febre amarela, a Dengue, a Febre hemorrágica por arenavírus e a Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH) (FIGUEIREDO, 2006).

Entre as doenças bacterianas, deve-se ressaltar a emergência da Leptospirose como um problema no Brasil, com a ocorrência de epidemias em quase todas as grandes cidades do país (LUNA, 2002). É considerada uma importante questão de saúde pública nacional e também em outros países tropicais, devido à alta incidência nas populações que vivem em aglomerações urbanas, sem adequada infraestrutura sanitária e com infestação de roedores (BRASIL, 2009). Sua ocorrência está relacionada a surtos em função das inundações (OLIVEIRA et al., 2012).

A tuberculose também é reconhecidamente um problema global de saúde pública, cujo controle tem sido um desafio para diversas organizações governamentais e não governamentais em todo o mundo (REIS-SANTOS et al., 2013).

De forma geral, as principais características dessas doenças emergentes e reemergentes de alta prevalência no país são descritas nos itens de 4.1.2.1 a 4.1.2.6.

4.1.2.1 Doenças reemergentes de origem bacteriana

a) Tuberculose

O agente etiológico da Tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. tuberculosis*, é um patógeno intracelular obrigatório que pode infectar diversas espécies de animais, sendo, os humanos, o principal hospedeiro. É uma bactéria aeróbia, ácido-resistente, imóvel, não encapsulada, não formadora de esporo e cresce melhor em tecidos com alta concentração de oxigênio, como os pulmões. Possui ácido micólico em sua parede, o que a confere "ácido-resistência"; se divide lentamente; e persiste por longo tempo em estado de latência, o que leva à necessidade de tratamento prolongado para a doença e para prevenção em pessoas portadoras. As espécies do gênero que podem causar doenças em humanos são *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti* e *M. tuberculosis* (LAWN; ZUMLA, 2011).

O *Mycobacterium tuberculosis* pode exibir resistência a drogas como Isoniazida, Rifampicina, qualquer fluoroquinolona ou a uma das três drogas injetáveis de segunda escolha (amicacina, capreomicina ou canamicina), tornando o tratamento longo e, muitas vezes, fazendo necessária a associação de drogas (JASSAL; BISHAI, 2009). De acordo com a OMS, um terço da população mundial está infectado pelo bacilo da Tuberculose e, destes, um em cada dez irão ter a doença, aproximadamente. A resistência às drogas está espalhada em meio milhão de pessoas infectadas com bacilos resistentes (KEAL; DAVIES, 2011). Existem cerca de dois milhões de pessoas no mundo com infecção latente por *M. tuberculosis* (LAWN; ZUMMLA, 2011).

Apesar da Tuberculose afetar predominantemente os pulmões, pode causar também doença em qualquer órgão e deve ser incluída no diagnóstico diferencial de uma vasta gama de manifestações clínicas. Os sinais e sintomas incluem aqueles associados com o sítio específico e os não específicos como febre, perda de peso e sudorese noturna (LAWN; ZUMMLA, 2011).

O *Mycobacterium tuberculosis* desenvolveu elaborados mecanismos que permitem sua permanência em estado latente no hospedeiro humano e que ainda não estão completamente definidos. Ele pode formar granulomas com os quais consegue escapar do sistema imunológico e de concentrações terapêuticas de drogas, potencializando a seleção de linhagens resistentes. Os granulomas estão ausentes ou se formam pobremente em pessoas imunossuprimidas, particularmente nos infectados pelo HIV. O entendimento da dinâmica entre patógeno e hospedeiro sofreu mudanças recentes, como o conhecimento de que os granulomas não são estruturas fixas e inertes: são ativos e mudam constantemente as estruturas dinâmicas dos tecidos metabolicamente ativos (LAWN; ZUMMLA, 2011).

A OMS revisou as diretrizes para o tratamento da Tuberculose em 2010. Dois principais regimes foram padronizados, um para novos pacientes (sem tratamento prévio) e outro para pacientes que receberam tratamento prévio (regime de retratamento). As combinações de drogas usadas nesses dois regimes diferem apenas na adição de mais uma droga ao esquema básico de tratamento, o que não é satisfatório, considerando a prevenção da emergência de resistência a drogas (LAWN; ZUMMLA, 2011).

A única vacina licenciada, a Bacilo Calmette-Guérin (BCG), foi utilizada pela primeira vez em 1921 e sua eficiência contra a Tuberculose pulmonar adulta é variável. A doença continua sendo uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo e os esforços para

controlá-la estão longe de serem adequados em muitos países, especialmente na África subsaariana e no leste Europeu. A ausência de teste remoto de baixo custo, a longa duração do tratamento, a ausência de uma vacina efetiva e a emergência de resistência a drogas associados a um fraco sistema de saúde nos países em desenvolvimento são fatores que dificultam o controle da Tuberculose em escala mundial (LAWN; ZUMLA, 2011).

b) *Leptospirose*

A Leptospirose é uma zoonose cujo agente etiológico é a bactéria do gênero *Leptospira*. O homem é um hospedeiro acidental e terminal dentro da cadeia de transmissão (OLIVEIRA et al., 2012). O agente etiológico é um bastonete helicoidal, aeróbio obrigatório, móvel e apenas discretamente corado pela anilina. A microscopia em campo escuro pode ser usada para visualizar leptospiras. Duas espécies foram reconhecidas, a *Leptospira interrogans*, patógeno humano, e a *Leptospira biflexa*, saprofítica (KONEMAM et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2012; MUSSO; LASCOLA, 2013). Estas apresentam distribuição universal e infectam muitos tipos de animais domésticos e selvagens (KONEMAM et al., 2008).

No Brasil, a bactéria apresenta uma ligação muito direta com as condições climáticas, estando estreitamente relacionada à alta pluviosidade e ao calor. Ocorre em grande parte do território nacional e reflete diretamente o ritmo sazonal do clima, sendo mais evidente no verão e no início do outono. Análises mostram que o fator climático é o que mais influencia a ocorrência da doença, em especial a pluviometria. Regiões mais propensas ao alagamento, onde a densidade populacional é grande, estão mais sujeitas ao aumento do número de casos. Os contrastes sociais presentes nas grandes cidades forçam a ocupação de áreas irregulares e sujeitas a enchentes, com problemas de saneamento e coleta de resíduos sólidos (lixo), pela parcela menos favorecida da população o que favorece a proliferação dos vetores e constituem elevado risco à doença. (OLIVEIRA et al., 2012). Uma via de contaminação menos óbvia são os esportes aquáticos.

Essa zoonose é uma doença infecciosa febril de início abrupto, cujo espectro clínico pode variar desde quadros oligossintomáticos leves e de evolução benigna a formas graves, sendo a Síndrome de Weil, caracterizada por insuficiência renal, icterícia e hemorragias, a manifestação clássica da forma grave. O período de incubação varia de um a trinta dias e é dividido nas fases

precoce (leptospirêmica) e tardia (imune, com a produção de anticorpos), sendo a fase precoce mais branda e a fase tardia, grave e com manifestações letais (BRASIL, 2009).

Os sintomas podem mimetizar um grande número de outras doenças não relacionadas, especialmente a Dengue em áreas tropicais e subtropicais. O diagnóstico é usualmente feito por sorodiagnóstico, sendo a microaglutinação o padrão ouro que, no entanto, não permite o diagnóstico precoce. O único método que permite o diagnóstico na fase aguda é a Reação em Cadeira da Polimerase (PCR) em tempo real (MUSSO; LASCOLA, 2013).

Animais contaminados excretam organismos viáveis por sua urina e estes podem persistir em ambiente aquático por períodos prolongados (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010). Um amplo espectro de animais sinantrópicos, domésticos e selvagens, serve de reservatório para a persistência de focos de infecção. No meio urbano, os principais reservatórios são roedores (BRASIL, 2009). Camundongos de estimação foram recentemente relacionados como fonte de contaminação de seus donos por *Leptospira icterohemoragiae* (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010). Condições inadequadas de moradia ampliam a possibilidade e a intensidade de contato entre o agente transmissor, os reservatórios e os indivíduos suscetíveis (OLIVEIRA et al., 2012).

A antibioticoterapia está indicada em qualquer período da doença, mas sua eficácia parece ser maior na primeira semana dos sintomas. As medidas de suporte devem ser iniciadas precocemente para evitar complicações e óbito (BRASIL, 2009). As leptospiros são sensíveis aos beta-lactâmicos, macrolídeos, ciclinas, fluoroquinolonas e estreptomicina, porém não existe antibiograma padronizado para essa bactéria (MUSSO; LASCOLA, 2013).

4.1.2.2 Doenças emergentes de origem viral

a) Grippes aviária e suína

A influenza, popularmente conhecida como gripe, é uma doença infecciosa aguda causada por um grupo de vírus com mesmo nome que acomete várias espécies de animais. É conhecida há séculos e foi responsável por inúmeras epidemias (GRANATO; BELLEI, 2007). O vírus influenza é um ácido ribonucléico (RNA) classificado em três tipos, A, B e C. Os tipos B e C são exclusivamente humanos, enquanto o tipo A também causa infecção em aves, porcos,

cavalos, baleias, dentre outros (MARTINEZ, 2009). Esses vírus possuem material genético constituído por oito segmentos de RNA, com propriedade de se reagrupar em combinações praticamente infinitas (GRANATO; BELLEI, 2007).

O vírus tipo A também é classificado em subtipos devido à presença dos antígenos glicoprotéicos em sua superfície: as hemaglutininas (H), que são o principal antígeno e determinam a capacidade do vírus de invadir células, e as neuraminidases (N), cuja atividade está relacionada com a liberação de novos vírions das células infectadas. Há 16 subtipos conhecidos de hemaglutininas (H1-H16) e nove subtipos conhecidos de neuraminidases (N1-N9) (MACHADO, 2009; ANDRADE et al., 2009).

As epidemias são comumente causadas por vírus do tipo A ou B. Isso ocorre porque tais vírus frequentemente sofrem mutações em sua composição antigênica. As formas com variações antigênicas podem surgir pelo contato de seres humanos com aves domésticas ou suínos, levando à coinfeções. Fenômenos dessa natureza foram a base do desencadeamento das grandes pandemias ocorridas no século XX (MARTINEZ, 2009). Se a alteração genética for significativa e boa parte da população tiver sensibilidade ao novo agente, o risco de disseminação rápida e concomitante do vírus na maior parte do planeta é real e preocupante (GRANATO; BELLEI, 2007). As pandemias ocorrem de três a quatro vezes a cada século e são de distribuição universal (ANDRADE et al., 2009).

A identificação da primeira infecção humana com vírus triplo-recombinante influenza A (H1) foi realizada pelo CDC, em dezembro de 2005. Entretanto essa parece ser a primeira epidemia de gripe causada por vírus dessa natureza. O espectro clínico vai desde uma doença autolimitada a manifestações mais graves, incluindo insuficiência respiratória e morte. Os sinais e sintomas da infecção causada pelo vírus influenza suína (H1N1) clássico em humanos são frequentemente indistinguíveis daqueles da infecção com vírus influenza humano. Os sintomas mais comumente encontrados são febre, tosse e dor de garganta (MACHADO, 2009).

Já a Gripe aviária (H5N1) é mais agressiva do que a comum. Para que o vírus exerça seu papel patogênico, ele precisa penetrar na célula hospedeira e isso se dá através da ligação entre o receptor celular derivado do ácido siálico e a proteína viral hemaglutinina. Ele necessita de uma protease para sua ação e a presença dessa enzima irá determinar o tropismo viral. Enquanto, em alguns pássaros, a replicação do vírus ocorre no trato gastrointestinal, em humanos e suínos, essa replicação é restrita às células epiteliais do trato respiratório, onde ele exerce seus

efeitos patogênicos. Alterações e mutações na hemaglutinina podem fazer com que outras proteases, além da enzima específica, sejam capazes de clivar essa proteína, resultando na disseminação do vírus para outras células. Além disso, a protease responsável por essa clivagem em humanos tem sua expressão aumentada na infecção pelo vírus influenza. Esses mecanismos de aumento da patogenicidade do influenza têm sido descritos para os vírus H5 e H7 (GRANATO; BELLEI, 2007).

As alterações patogênicas relacionadas ao vírus H5N1, quando em comparação com o vírus da gripe comum, provavelmente são responsáveis pelo quadro atípico da Gripe aviária, cujo período de incubação é mais prolongado (de cinco a 17 dias) e é apresentada febre elevada com ausência de sintomas do trato respiratório superior, com evolução rápida e frequente para pneumonia viral primária, encefalopatia, diarreia aquosa, insuficiência renal e choque. O quadro clínico pode simular muitas outras doenças infecciosas com evolução grave (GRANATO; BELLEI, 2007). Já o período de incubação do vírus H1N1 é, geralmente, de dois a sete dias.

O modo de transmissão do vírus influenza A, em humanos, não é bem conhecido, parecendo ocorrer principalmente através da disseminação de gotículas e pequenas partículas de gotículas (perdigotos) expelidas quando as pessoas tosem. Há também potencial de transmissão através de fômites contaminados com materiais respiratórios ou gastrintestinais. Não há transmissão do vírus pela ingestão de carne suína (MACHADO, 2009).

A Gripe aviária é facilmente transmitida entre aves de diferentes espécies e a transmissão para o homem é rara, ocorrendo, geralmente, em casos de contato próximo e frequente com o animal doente. O H5N1 também pode infectar mamíferos, incluindo animais domésticos, o que pode ser uma das vias de adaptação do vírus aos seres humanos (ANDRADE et al., 2009).

O tratamento da gripe tem sido feito, tradicionalmente, à base de medicações sintomáticas, descongestionantes, antitérmicos e cuidados gerais de hidratação (GRANATO; BELLEI, 2007). Dados de sequenciamento genético e testes funcionais de inibição de neuraminidase indicam que o vírus influenza A H1N1 é susceptível tanto ao Oseltamivir quanto ao Zanamivir, porém é resistente a adamantanes, incluindo amantadina e rimantadina (MACHADO, 2009). Para o H5N1, o tratamento de escolha é também o uso dos inibidores de neuraminidases devido ao aumento da resistência à amantadina e à rimantadina. O Oseltamivir,

por exemplo, está recomendado até três dias após o início dos sintomas (ANDRADE et al., 2009).

Uma medida profilática importante é a vacinação. Anualmente, faz-se uma estimativa de qual seriam as cepas de vírus com maiores chances de circular no próximo inverno e são definidas as que farão parte do coquetel de vacina. Se não há grandes mutações, a vacina é altamente eficaz. No entanto, existem vários outros vírus que podem causar sintomas semelhantes à gripe, como o vírus respiratório sincicial, o adenovírus, o parainfluenza, dentre outros, para os quais a vacina não oferece proteção. Casos provocados por esses vírus em indivíduos vacinados podem levar à descrença na vacina contra o vírus influenza, causando baixa adesão da população à vacinação (GRANATO; BELLEI, 2007).

b) Febres hemorrágicas

As febres hemorrágicas de origem viral ocorrem em todo o mundo e são causadas por vírus RNA pertencentes a quatro famílias, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* e *Flaviviridae*. São doenças graves e de alta letalidade que produzem distúrbios hemorrágicos e síndromes do extravasamento de fluidos, com ou sem dano capilar, acometendo comumente fígado, rins e sistema nervoso central. São zoonoses, em sua maioria, associadas a animais silvestres.

A transmissão dos vírus causadores das febres hemorrágicas para o homem se dá pela picada de artrópode infectado ou inalação de partículas da excreta de roedores contaminados. Os vírus mantêm-se na natureza em ciclos zoonóticos complexos e mostram-se adaptáveis a novas situações, contra as quais respondem de maneira eficiente, criando novos ciclos e produzindo mutantes. A transmissão interpessoal, via aerossóis ou contato estreito com secreções, já foi relatada, mas, nesses casos, o mecanismo de transmissão não foi bem esclarecido (FIGUEIREDO, 2006).

b.1) Arenavírus

Os arenavírus medem aproximadamente cem nanômetros e possuem envelope com projeções na superfície, ligantes virais à superfície celular. Contém uma fita simples de RNA

dividida em dois segmentos circulares e envoltos pela proteína do nucleocapsídeo. Dentre os *Arenaviridae* estão incluídos os vírus Guanarito, Junin, Lassa, Machupo e Sabiá, causadores de febres hemorrágicas. As arenovirose são zoonoses de roedores (FIGUEIREDO, 2006).

As febres por arenavírus levam ao extravasamento capilar e a alterações hemorrágicas por mecanismo imunopatológico pouco conhecido. Após incubação de dez a 14 dias, surge uma doença febril de início insidioso com mal-estar, tonturas, fotofobia, lombomiasias, dor retro-orbital e epigástrica e constipação. Após um período de quatro a cinco dias, a doença se agrava com síndrome vascular, doença neurológica e hepatite. O tratamento da arenovirose é feito em condições de isolamento respiratório. Tem-se utilizado para tratamento a Ribavirina que, entretanto, não está disponível em apresentação intravenosa no Brasil. Já na Argentina, a prevenção da arenovirose tem sido feito com uma vacina desenvolvida a partir do vírus Junin atenuado (FIGUEIREDO, 2006).

b.2) Hantavírus

Os hantavírus, pertencentes à família *Bunyaviridae*, são vírus de RNA com 120 nanômetros, esféricos e envelopados, possuindo projeções na superfície e genoma de fita simples (FIGUEIREDO, 2006).

As hantavirose também são zoonoses de roedores e ocorrem em quase todo o mundo. São conhecidas duas doenças humanas associadas à infecção por hantavírus, a Febre hemorrágica com síndrome renal e a Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH) (FIGUEIREDO, 2006). A SPCVH é associada a múltiplos fatores patogênicos e, após inalação das partículas com vírus, há intensa ativação de células T que desencadeiam a liberação de quimiocinas que, por sua vez, estimulam a ação de células CD8+. Há também liberação de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gama (IFN- δ). O nível de ativação das células CD8+ pode ser correlacionado com a gravidade da SPCVH. Nos casos fatais, são observados níveis elevados destas células no sangue periférico. Por outro lado, a vigorosa atuação de anticorpos neutralizantes está associada à redução da carga viral e à cura da doença, bem como à proteção contra reinfecção por hantavírus.

O tratamento da SPCVH é feito com medidas de suporte respiratório, pois ainda não há tratamento específico. Recomenda-se manter o paciente em Unidade de tratamento intensivo (UTI), em condições de isolamento respiratório e ajuste hemodinâmico. Não existe vacina que previna a infecção por hantavírus e para profilaxia recomenda-se evitar contato com roedores silvestres (FIGUEIREDO, 2006).

b.3) Flavivírus

Os *Flavivirus* têm formato esférico, com aproximadamente cinquenta nanômetros de diâmetro, são envelopados e possuem projeções na superfície. O genoma é constituído por RNA de fita simples, linear, de polaridade positiva e com dez genes que codificam três proteínas estruturais e sete não estruturais. Os vírus da Febre amarela, bem como o do Dengue, estão inclusos entre os setenta agentes que compõem o gênero e serão abordados com mais detalhes e separadamente em outros itens (FIGUEIREDO, 2006).

b.4) Filovírus

Os vírus dessa família podem causar severas febres hemorrágicas em humanos e primatas não humanos. Apenas dois membros da família já foram identificados, os vírus causadores das Febres hemorrágicas do Marburg e o Ebola. Cinco espécies desta última já foram identificadas. São vírus pleomórficos, ou seja, estruturalmente, os vírions podem aparecer em diversos formatos. Os vírus são envelopados e podem medir mais de 14 nanômetros de comprimento e oitenta nanômetros de diâmetro. Seus mecanismos de replicação ainda não foram completamente esclarecidos.

Em uma epidemia ou em casos isolados entre humanos, a forma de transmissão dos vírus do reservatório selvagem para o homem ainda é desconhecida. No entanto, uma vez que um homem é infectado, a transmissão pessoa-pessoa é o meio pelo qual novas infecções ocorrem. Não existem medicamentos para tratamento ou vacinas pra prevenção contra a infecção por estes vírus (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2013).

4.1.2.3 Doenças reemergentes de origem viral

a) Febre amarela

É uma doença causada por um vírus do gênero *Flavivirus*. Sofre grande pressão seletiva e responde a esta com enorme capacidade de adaptação. O vírus infecta e multiplica-se em células dendríticas epidérmicas, fibroblastos, miócitos estriados e macrófagos de linfonodos regionais. Nos casos graves, os distúrbios de coagulação se devem a alterações nos teores de citocinas produzidas. As hemorragias ocorrem por síntese hepática diminuída de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. As manifestações clínicas podem variar de quadros assintomáticos a formas leves e moderadas com doença febril não específica a formas ictericas graves. O quadro típico ocorre após período de três a seis dias, com início abrupto de febre, calafrios, cefaléia intensa, mialgia generalizada e outros sintomas. A letalidade é de 20 a 50% dos casos graves e ocorre geralmente entre o sétimo e o décimo dia da doença. O homem adquire a doença quando penetra no nicho do vírus, mas existe no Brasil o ciclo urbano, cujo vetor é o mosquito *Aedes aegypti* e o homem, o hospedeiro definitivo (FIGUEIREDO, 2006).

Não existe droga para o tratamento da Febre amarela, mas embora a zoonose silvestre não possa ser controlada, casos humanos podem ser evitados pelo uso da vacina 17D. A Ribavirina e o Interferon gama já foram testados sem sucesso. Portanto, o tratamento baseia-se apenas em cuidados de suporte em terapia intensiva (FIGUEIREDO, 2006).

A despeito da existência de uma vacina efetiva e de baixo custo, disponível há mais de setenta anos, ressalta-se a existência de muitos casos de Febre amarela no Brasil e em outros países endêmicos. Uma combinação de cinco fatores pode ser associada à reemergência da doença no sul e sudeste do Brasil: (i) a exposição da população sensível ao vírus; (ii) a alta densidade de vetores e hospedeiros primários; (iii) as condições climáticas favoráveis, especialmente a alta quantidade de chuvas; (iv) a emergência de uma nova linhagem genética; e (v) a circulação de pessoas e/ou macacos infectados. Existe a necessidade de um programa de vigilância efetivo para a prevenção da reemergência da Febre amarela em outros estados brasileiros (VASCONCELOS, 2010).

b) Dengue

O Dengue vírus (DENV) é um membro da família dos *Flavivirus*, possuindo quatro sorotipos antigenicamente distintos (DENV1 a 4), baseado em ensaio de neutralização. Possui um envelope lipídico e RNA, que codifica três proteínas estruturais, a proteína do capsídeo, a proteína precursora da membrana e a proteína do envelope (WAN et al., 2013). Os flavivírus do Dengue, tipo 1, 2, 3 e 4 têm circulado no Brasil nos últimos 25 anos (FIGUEIREDO, 2006).

A prevalência da doença é alta, especialmente na região do Pacífico na Ásia e nas Américas (WAN et al., 2013). As manifestações clínicas da Dengue surgem após dois a oito dias de incubação e podem ser assintomáticas, apresentar febre indiferenciada e clássica, Dengue hemorrágica/Síndrome do choque do Dengue (DHF/DSS), e, em quadros menos frequentes, encefalite e hepatite. Há duas formas opostas de resposta imune. A primeira previne a infecção e propicia a recuperação, enquanto a segunda relaciona-se à imunopatogenia do DHF/DSS e pode ser vista em pacientes com infecção secundária por um tipo de vírus diferente. Os anticorpos da primeira infecção podem não neutralizar o segundo vírus, de tipo diferente, e, em muitos casos, amplificam a infecção (FIGUEIREDO, 2006; WAN et al., 2013).

A infecção pelo DENV pode iniciar-se com febre branda acompanhada de severa dor de cabeça, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, dor abdominal, *rash* cutâneo e pequenas hemorragias na forma de petéquias e epistaxe ou sangramento gengival. Leucopenia e trombocitopenia podem ser ocasionalmente observadas nesses pacientes. A DHF severa ocorre nos pacientes infectados pela segunda vez. A resposta imune adaptativa tem um papel importante na imunopatogênese da doença (WAN et al., 2013).

A DHF/DSS inicia, como na forma clássica, com febre alta, náuseas, vômitos, mialgias, artralgias e faringite. Os fenômenos hemorrágicos surgem no segundo ou terceiro dia com petéquias na face, véu palatino, axilas e extremidades. Podem ocorrer púrpuras e equimoses na pele, epistaxe, hemorragia gengival, metrorragias e hemorragias digestivas moderadas. A síndrome do choque do Dengue (DSS), forma mais grave da doença, surge entre o terceiro e o sétimo dia, mantendo-se em estado crítico por 12 a 24 horas. Sem tratamento, o óbito pode ocorrer em quatro a seis horas (FIGUEIREDO, 2006). Anticorpos heterólogos preexistentes que falham em neutralizar o atual sorotipo infectante são o maior fator para o desenvolvimento da DHF/DSS, tanto em adultos como em crianças (WAN et al., 2013).

O DENV é transmitido aos humanos pelo mosquito *Aedes* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*) (WAN et al., 2013). Sua emergência está fortemente associada à urbanização, pois os vetores preferem recipientes artificiais de água como seu habitat larval, sendo assim, o ambiente humano se tornou uma escolha (DASH et al., 2013).

Não existe droga antiviral ou vacina disponível para o tratamento da Dengue. Nos casos de DHF/DSS, o paciente dependerá de medidas de suporte (FIGUEIREDO, 2006). Uma vacina ideal seria aquela capaz de prover proteção homotípica e heterotípica, capaz de proteger contra os quatro sorotipos do DENV e a imunização deve ser segura e sem efeitos colaterais inaceitáveis. Deve ainda custar um valor que os indivíduos que mais precisam possam pagar. Ainda há grandes obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina contra a Dengue (WAN et al., 2013).

4.1.3 Principais modos de transmissão e circulação das DIES entre ambientes e populações

A percepção de que determinadas doenças ocorriam, preferencialmente, neste ou naquele lugar é antiga. Quando se busca a compreensão da epidemiologia de doenças muito ligadas ao meio, como a maioria das doenças infecciosas, particularmente as transmitidas por vetor, ou alguns tipos de câncer determinados pela exposição a substâncias do meio, o espaço deve, necessariamente, entrar como categoria de análise para não ofuscar processos importantes. A Epidemiologia descritiva, conforme a conceituação clássica, entende o “espaço” como um conjunto de determinantes, geralmente de natureza biológica ou natural, como clima, vegetação, latitude e topografia, sendo o clima o fator a receber maior atenção. Na década de 1930, o parasitologista russo Pavlovsky desenvolveu a teoria dos focos naturais das doenças transmissíveis e estabeleceu o conceito de que o espaço era o cenário no qual circulava o agente infeccioso, a patobiocenose. A modificação do espaço determinava alterações ecológicas na patobiocenose, alterando a circulação do agente infeccioso. Essa teoria, apesar de restrita para as necessidades atuais, é fundamental para a análise do “espaço” enquanto categoria da epidemiologia (SILVA, 1997).

As mudanças climáticas podem contribuir para o aumento e a migração de vetores de epidemias e doenças, a redução da produtividade e o aumento dos gastos e cuidados com a saúde.

O clima pode gerar condições que facilitam o desenvolvimento de micro-organismos, e a frequente exposição da população à contaminação ambiental durante as fortes chuvas e enchentes, são considerados fatores que contribuem com maior magnitude na ocorrência das epidemias de Leptospirose e de outras doenças de veiculação hídrica (OLIVEIRA et al., 2012).

Existem dois fenômenos distintos que resultam na infecção humana por vírus zoonóticos: eventos de alastramento e o salto entre espécies. Durante um evento de alastramento, humanos são infectados por vírus zoonóticos aos quais são susceptíveis, mas raramente a eles expostos e que não se transmitem de forma eficiente entre seres humanos. Para fazer um salto entre espécies, os vírus animais passam por mudanças genéticas que os tornam capazes de se espalhar com eficiência entre os seres humanos (FLANAGAN, et al, 2012).

Situações de conflito como guerras em um país, ou em uma área, podem expor a população afetada a períodos de violência e insegurança contínua ou recorrente. Os conflitos podem provocar o deslocamento de uma grande parcela da população para assentamentos temporários ou acampamentos com superlotação, em abrigos rudimentares, condições sanitárias inadequadas e ausência de água tratada, aumentando a exposição a vetores de doenças durante a fase aguda da emergência. Nessas situações, a população tende a ficar exposta a doenças com maiores taxas de morbidade e mortalidade devido à quebra do serviço de saúde, falhas dos programas de prevenção e controle e destruição da infraestrutura. Essas populações ainda se apresentam mais vulneráveis às infecções devido a condições de desnutrição, baixa cobertura vacinal e estresse prolongado, podendo afetar um país inteiro devido à falta de investimento em saúde, educação e serviços públicos. As condições encontradas, durante e após os conflitos, favorecem a emergência de doenças infecciosas, em que numerosos fatores de riscos estão envolvidos (GAYER et al., 2007).

Dentre os fatores de risco que podem aumentar a emergência e a transmissão de doenças em situações de conflito encontram-se:

- a) o deslocamento de populações e as condições ambientais, onde os indivíduos podem adquirir a doença em um novo território, reintroduzindo um determinado parasita ao retornar;
- b) o colapso das medidas de controle de infecção que, em situações de conflito, passam a funcionar abaixo do padrão, sem treinamento suficiente e insuficiência de pessoal e equipamentos de proteção individual, facilitando a amplificação de surtos;

- c) o rompimento dos programas de controle de doenças e o colapso do sistema de saúde;
- d) a vigilância inadequada e a falta de um precoce sistema de alerta e resposta, resultando em atraso na detecção de epidemias. Instalações laboratoriais limitadas e ausência de experiência na coleta de espécimes clínicas podem atrasar a confirmação do micro-organismo causador;
- e) o acesso impedido ou dificultado à população às campanhas de vacinação que podem ser interrompidas por meses ou anos. A falta de vacinação representa um dos papéis mais importantes na reemergência de doenças consideradas erradicadas, juntamente com o deslocamento populacional; e
- f) a resistência a drogas antimicrobianas devido a diagnósticos e regimes medicamentosos inapropriados e insuficientes e uso de drogas ultrapassadas (GAYER et al., 2007).

4.1.4 Relação entre as doenças infecciosas emergentes e o ambiente

A globalização tem provocado o deslocamento de problemas, antes centralizados, para transformá-los em questões mundiais como as catástrofes ecológicas, as doenças epidêmicas, o consumo de drogas e a violência, inserindo a discussão desses temas em uma perspectiva que contempla a relação e o diálogo entre o local e o global (ROCHA; BESSA; ALMEIDA, 2012).

Entre as ações que mais modificam os ecossistemas estão incluídas aquelas que ocorrem na agricultura, na industrialização acelerada, na poluição e na movimentação internacional de pessoas, animais e seus subprodutos contaminados. Estas ações não só modificam o ambiente como também alteram a virulência, patogenicidade e distribuição dos micro-organismos e os hospedeiros infectados, que passam a ter o potencial de causar epidemias (MONTEIRO, 2008).

Do ponto de vista epidemiológico, "um reservatório pode ser definido como uma ou mais populações ou ambientes epidemiologicamente conectados no qual um patógeno pode ser mantido permanentemente e de onde este poderá ser transmitido para suas espécies alvo." (HAYDON, 2002 apud CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010, p. 2). No contexto geral das doenças infecciosas emergentes, a problemática dos hospedeiros e dos vetores de doenças

humanas e animais representa uma ameaça constante, cuja expansão precisa ser constantemente estudada e monitorada. Observando-se os exemplos de infecções originadas como zoonoses, verifica-se que estas podem sugerir uma importante e potencialmente rica origem de doenças emergentes. Nos relatórios dos CDC da Primeira Conferência Internacional sobre zoonoses emergentes foi apontado que muitos novos agentes patogênicos, que tem emergido mundialmente, foram originados de animais ou de produtos de origem animal (GRISOTTI, 2010).

4.2 ASPECTOS HISTÓRICOS: AS PANDEMIAS AO LONGO DA HISTÓRIA

Ao longo da História, são observadas três grandes transições desde o advento da agricultura e da pecuária: (i) os primeiros assentamentos agrários, que permitiram o contato de micro-organismos enzooticos com o *Homo sapiens*; (ii) as primeiras civilizações da Eurásia, que entraram em contato militar e comercial; e (iii) o expansionismo europeu, nos últimos cinco séculos. A quarta grande transição está sendo vivida na atualidade com o espalhamento e o aumento da labilidade de várias doenças infecciosas, novas e antigas, que refletem o impacto combinado e, cada vez mais, generalizado das rápidas mudanças demográficas, ambientais, comportamentais e tecnológicas. Outro aspecto dessa quarta transição é a moderna hiper-higienização que restringe a exposição a micro-organismos já nos primeiros anos de vida (MCMICHAEL, 2004).

O primeiro relato de uma epidemia de gripe foi feito por Hipócrates, em 412 a.C., descrita como uma doença respiratória que matou muitos e depois desapareceu. O primeiro registro de uma pandemia de gripe ocorreu em 1889 e 1900, com cerca de 300 mil óbitos. Em 1918 e 1919, ocorreu uma das mais devastadoras pandemias da história da humanidade, que ficou conhecida como "Gripe espanhola" e foi causada pelo vírus influenza H1N1, sendo responsável por quarenta a cem milhões de óbitos em todo o mundo. No século XX, ocorreram outras pandemias de gripe, a "Gripe asiática" (1957 e 1958), causada pelo H2N2, e a "Gripe de Hong Kong" (1968 e 1969), causada pelo vírus H3N2, que, no entanto, apresentaram menor

mortalidade, muito provavelmente devido à menor virulência do vírus e maior disponibilidade de recursos médicos hospitalares, como vacinas, terapia intensiva e agentes antimicrobianos. Apenas em 2005 foi possível caracterizar o genoma do H1N1, o que revelou ser este vírus de origem aviária e não suína como se pensava. A primeira epidemia de Gripe aviária, ou Gripe do frango, que acometeu seres humanos foi registrada em Hong Kong, em 1997 (ANDRADE et al., 2009].

Ao longo dos tempos, foi possível identificar dezenas de novas infecções, algumas delas com elevadas taxas de letalidade, porém nem sempre foi possível saber se tais infecções eram realmente novas ou se estavam presentes anteriormente, mas não detectadas (GRISOTTI, 2010). Nas décadas de 1940 e 1950, ocorreu, na América do Norte, a transição do perfil de morbidade das doenças infecciosas e parasitárias para problemas crônicos e degenerativos. A agência norte-americana criada para a campanha de erradicação da malária auxiliou na incorporação de técnicas de vigilância epidemiológica aos programas de controle de doenças transmissíveis e, posteriormente, foi transformada nos Centros de Prevenção e Controle de Doenças, o CDC. Nos anos 1970 e até o início dos anos 1990, uma série de transformações rápidas, principalmente nas regiões não desenvolvidas, com intenso processo de urbanização e aparecimento de grandes centros urbanos, com conseqüente adensamento populacional, levou a modificações no perfil de morbidade acarretando o aparecimento de novas doenças e a alteração do comportamento epidemiológico de antigas doenças (BARATA, 1997).

São exemplos de zoonoses recentes que causaram epidemias pelo mundo:

- a) Gripe aviária: a primeira epidemia documentada do vírus H5N1 ocorreu em Hong Kong, em 1997, onde 18 pessoas adoeceram e seis morreram. A fonte de contaminação, nesse caso, foram pássaros contaminados. Um novo surto começou no fim de 2003 e, desde então, oito países asiáticos confirmaram casos de vírus altamente patogênicos do H5N1.
- b) *Monkeypox*: é uma doença viral com sintomas similares aos do *smallpox*, em humanos. O vírus foi primariamente identificado, em 1958, em macacos de laboratório. O primeiro caso humano foi detectado, em 1970, no Zaire. Antes de junho de 2003 não foi documentado nenhum caso fora do continente africano até o relato de casos ocorridos com "cães da pradaria" e humanos nos Estados Unidos da América (EUA). A maioria dos casos ocorre em vilas remotas da África central e oeste, próximo às florestas tropicais.

Supõe-se que seja transmitido por esquilos e primatas infectados, pelo contato com sangue ou pela mordida desses animais.

- c) Nipah vírus: este vírus emergiu na Malásia, em 1999, e recebeu o nome do vilarejo onde foi isolado. Ele causa doença em porcos e humanos. Acredita-se que algumas espécies de morcegos que se alimentam de frutas sejam seu reservatório natural. De setembro de 1998 a abril de 1999, este vírus foi identificado como causa de um surto de encefalite responsável por infectar 265 pessoas e matar 105 na região de Nipah. A convergência das populações de morcegos, porcos e humanos no mesmo local foi o motivo principal da emergência do vírus, que, primeiramente, infectou porcos e, em seguida, seus cuidadores humanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

4.3 PANORAMA ATUAL

Alguns motivos apontados por especialistas para o aparecimento de doenças emergentes são, por um lado, as alterações climáticas e o conjunto das atividades humanas que atingem, direta ou indiretamente, o ambiente, com destaque para o crescimento populacional e o uso indiscriminado de antibióticos.

4.3.1 Fatores que determinam a emergência e a reemergência

Uma série de fatores pode estar envolvido na determinação da emergência e reemergência de doenças infecciosas e são ordenados em sete grupos (LUNA, 2002):

- a) Fatores demográficos: estima-se que 50% da população mundial viva nas cidades. Essa urbanização implica em aglomeração, na qual grandes populações vivem em espaço reduzido, com saneamento inadequado, habitações precárias, falta de infraestrutura urbana e agressões ao meio ambiente. Estes fatores criam as condições adequadas para a proliferação e a disseminação de determinados agentes, seus vetores e reservatórios, especialmente nos países em desenvolvimento. Já nos países desenvolvidos, o aumento da

expectativa de vida faz com que uma população cada vez mais idosa se torne mais susceptível a determinados agentes infecciosos, que podem levar a quadros de maior gravidade. Além disso, a queda da taxa de natalidade nos países desenvolvidos leva à necessidade da entrada de imigrantes para suprir mão de obra, acarretando em criação de um fluxo de viagens internacionais que também podem contribuir com a disseminação de doenças. (LUNA, 2002)

- b) Fatores socioeconômicos e políticos: conflitos como guerras, causadoras de grande deslocamento populacional, com refugiados sobrevivendo em condições degradantes, criam condições que favorecem a emergência e a reemergência de doenças. A heterogeneidade do desenvolvimento socioeconômico constitui estímulo às migrações internas e internacionais, gerando pressão para a disseminação de doenças. As mudanças comportamentais decorrentes da urbanização, da incorporação da mulher ao mercado de trabalho, do surgimento dos anticoncepcionais, da maior liberdade sexual e da disseminação do uso de substâncias psicoativas, por vezes, por via injetável, contribuem para a reemergência e a disseminação de muitas doenças sexualmente transmissíveis, além de terem papel de destaque na emergência do HIV/AIDS. (LUNA, 2002)
- c) Fatores econômicos: o comércio internacional tem um papel histórico especial na emergência e na disseminação de doenças. Algumas doenças, como a peste, emergiram pela rota da seda (entre Ásia e Europa); a chegada da Dengue e da Febre amarela e seu vetor às Américas, por meio do comércio de escravos africanos, e a disseminação da Cólera a partir da Índia, pelo mundo ocorreram devido ao comércio internacional. (LUNA, 2002)
- d) Fatores ambientais: grandes projetos de engenharia, como a construção de represas, rodovias e a expansão da fronteira agrícola, têm sido frequentemente relacionados à emergência de doenças. A ocupação de novas áreas, o reflorestamento seguido de ocupação humana das proximidades, a proximidade de humanos com animais, especialmente aves e suínos, a importação clandestina de fauna exótica e a migração natural de aves são exemplos de interações entre o homem e o ambiente que favorecem a emergência. As grandes mudanças climáticas que vem ocorrendo em escala mundial também aparentam ter papel importante, em especial nas doenças transmitidas por

vetores. Secas e inundações também contribuem para a emergência e a disseminação de doenças como Cólera e Leptospirose. (LUNA, 2002)

- e) Fatores relacionados ao desempenho do setor de saúde: a expansão da cobertura de serviços e a incorporação de novas tecnologias de diagnóstico vêm permitindo a identificação de novos agentes e quadro sindrômicos a eles relacionados. A incorporação das técnicas de biologia molecular permitiu grande avanço nos conhecimentos e possibilitou a identificação de micro-organismos como cofatores em doenças crônicas, como, por exemplo, o Papiloma Vírus Humano (HPV) e o câncer de colo de útero. Em contrapartida, as falhas no setor têm contribuído para situações de emergência, como as que ocorreram no controle de qualidade do sangue e seus hemoderivados que contribuíram para a disseminação do HIV. (LUNA, 2002)
- f) Fatores relacionados às mudanças e adaptações dos micro-organismos: cada espécie microbiana tem sua própria taxa de mutação, esta relacionada ao seu genoma. As variações naturais e as mutações podem levar à emergência de doenças. Os hospitais são locais que predispõe a seleção de micro-organismos multiresistentes devido à oferta constante de antimicrobianos e o uso de aparelhos e instrumentos que facilitam as infecções. Têm-se, ainda, as falhas na adesão ao tratamento, que são responsáveis pelo surgimento de linhagens resistentes. (LUNA, 2002)
- g) Manipulação de micro-organismos com vistas ao desenvolvimento de armas biológicas: entre as doenças pesquisadas como armas biológicas têm-se a Variola, o Antraz, a Tularemia, o Mormo, a Peste, a Brucelose e as doenças causadas pelos filovírus, como o Ebola e arenavírus. (LUNA, 2002)

4.3.2 A Emergência de novas doenças e a reemergência das doenças supostamente erradicadas

O evento primário de uma nova infecção humana é ambiental, com um novo contato físico entre o potencial patógeno e o ser humano. O agente infeccioso comumente deriva de uma fonte animal ou do solo. O contato pode ocorrer naturalmente e geralmente provém de alguma

mudança da parte do hospedeiro humano. O subsequente espalhamento da nova doença depende tanto de condições ambientais quanto de fatores sociais. Dentre estes estão (MCMICHAEL, 2004):

- a) as características demográficas;
- b) o uso da terra, as mudanças ambientais e a invasão de novos ambientes;
- c) o comportamentos de consumo (de forma geral, cultura culinária);
- d) as condições do hospedeiro (estado nutricional, estado imunológico etc.); e
- e) outros comportamentos humanos (contato sexual, uso de drogas injetáveis, procedimentos hospitalares, dentre outros.).

Para suportar o crescimento da população mundial, tem-se uma crescente demanda por alimentos, que resulta em práticas de agricultura intensiva, às vezes envolvendo grandes números de animais ou fazendas com múltiplas espécies na mesma região. Estas práticas podem facilitar que as infecções cruzem as barreiras interespecies. Além disso, também ocorre aumento na globalização de pessoas e animais e seus produtos ao redor do mundo. Essa movimentação permite uma disseminação sem precedentes com uma velocidade que desafia até os mais rigorosos mecanismos de controle. A contínua invasão do homem ao espaço natural, por causa da expansão populacional ou turística, coloca os humanos em novos ambientes e cria oportunidades para uma nova exposição a zoonoses (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010).

Mudanças climáticas também afetam a evolução dos patógenos e de seus vetores. Mutações contínuas e eventos de recombinação dão origem a variantes com alterados níveis de aptidão para persistir e se espalhar. As mudanças nas circunstâncias ecológicas e a diversidade de patógenos, do mesmo modo, dão origem a variantes com potencial patogênico alterado. Contudo, fatores relacionados ao hospedeiro não podem ser ignorados. O aumento da longevidade e os tratamentos para doenças podem alterar a susceptibilidade do hospedeiro (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010).

4.3.2.1 Adaptação aos ambientes urbanos e a novos ambientes e regiões a partir de adaptação a novos vetores e hospedeiros

A rápida urbanização tende a aumentar a incidência de antigas doenças infecciosas, como a Pneumonia infantil, a Diarreia, a Tuberculose e a Dengue, assim como facilitar o espalhamento de novas doenças (MCMICHAEL, 2004). Para a compreensão do processo de adaptação aos novos ambientes dos vetores biológicos, pode-se estender a eles o raciocínio usado para os patógenos que eles transmitem. Assim sendo, as respostas à pressão evolutiva podem ser enumeradas como a resistência aos inseticidas ou a outras substâncias químicas e a adaptação às transformações ambientais de origem antrópica (GRISOTTI, 2010; FORATTINI, 1998).

4.3.2.2 Evolução e capacidade de transição entre espécies de hospedeiros

Em seu ciclo natural, as doenças transmitidas por vetores são veiculadas tanto por mosquitos quanto por carrapatos e flebotomíneos. Apesar dos passos do ciclo da transmissão natural, a competência do vetor e os requerimentos necessários para o desenvolvimento do vetor serem bem conhecidos, o entendimento da importância de todos os fatores envolvidos ainda está incompleto. Questões sobre como o comportamento dos vetores podem influenciar na propagação de vírus, como diferentes espécies de vírus sobrevivem em diferentes estações e se os vírus se transmitem entre carrapatos e mosquitos pela coalimentação no mesmo hospedeiro infectado ainda não foram respondidas. A eficiência da transmissão vertical dos vírus a partir dos mosquitos via ovos e larvas para a geração seguinte ou pela coalimentação no mesmo hospedeiro ainda não foi suficientemente investigada para todos os patógenos em questão e também podem variar entre diferentes espécies de vetores. Vetores pontes contribuem para a transmissão do vírus do hospedeiro primário aos humanos e aos animais, chamados de hospedeiros finais. Estes vetores são frequentemente mais adaptados ao estilo de vida humano e aos ambientes urbanos. Os mosquitos *Aedes aegypti*, por exemplo, são frequentemente encontrados próximos das residências humanas, enquanto outros mosquitos são mais bem adaptados aos ambientes rurais. Com exceção de algumas doenças como a Dengue, a Febre amarela e a Malária, os humanos são apenas hospedeiros finais e não participam no ciclo de infecção (SCHMIDT et al., 2013).

Quando há ruptura do equilíbrio ecológico, uma sobreposição de fatores está relacionada às mudanças no equilíbrio dos ecossistemas dinâmicos, como (MCMICHAEL, 2004):

- a) a alteração do habitat, com proliferação da população do reservatório ou do vetor;
- b) as mudanças na biodiversidade e a fragmentação do habitat;
- c) as mudanças no ecossistema e a perda de predadores;
- d) a intensificação da agricultura e da pecuária;
- e) a invasão de nicho; e
- f) a transferência de hospedeiro.

O desmatamento, com a fragmentação do habitat, aumenta o chamado “efeito de fronteira”, uma vez que promove interação entre patógeno-vetor-hopedeiro.

4.3.3 O impacto das infecções emergentes e reemergentes em escala global

Com a mudança no clima global começam a mudar as condições de vida na Terra em escala mundial. Esta é uma mudança sem precedentes com diversas consequências, sendo a maioria negativas para o sistema biológico em todos os lugares (MCMICHAEL, 2004).

O surgimento e o ressurgimento de doenças têm ainda como causa outros fatores relacionados à diminuição do suporte social, que leva ao desemprego e à marginalização econômica de uma parcela significativa da população. Essa população empobrecida torna-se incapaz de assegurar condições mínimas de qualidade de vida, ampliando o risco de problemas de saúde devido às condições sanitárias precárias em que vivem e a desnutrição que a torna mais susceptível a doenças, o que é agravado pela deficiência no acesso aos serviços de atendimento de saúde pública (ROCHA; BESSA; ALMEIDA, 2012).

É comum que nos consultórios médicos, especialmente nos centros públicos de saúde, o diagnóstico de algum distúrbio gastrointestinal ser identificado como "virose", e tanto os médicos como os departamentos de vigilância epidemiológica, na maior parte dos municípios e estados brasileiros, desconhecem-nas ou sentem-se imobilizados diante das ações de isolamento e

definição dos agentes etiológicos e das possíveis fontes de transmissão das doenças (GRISOTTI, 2010).

O potencial de espalhamento de resistência em bactérias gram-negativas é aparentemente ilimitado. Pode-se citar como exemplo o fato de que, aproximadamente, 80% dos indivíduos que viajam à Índia ou ao Paquistão retornam aos seus países abrigando uma bactéria Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em seu trato gastrointestinal e, uma vez de volta, passam a funcionar como fonte de transmissão em seu país de residência (MOELLERING, 2010; VOSS; KLUYTMANS; PITTET, 2012).

Devido à complexidade do impacto das doenças emergentes em nível global, é necessária uma avaliação completa dos diferentes parâmetros envolvidos que contribuem para o risco de sua transmissão por meio de vetores. Fornecer previsões claras sobre os riscos de distribuição do vetor e seu impacto sobre o número de infecções é, portanto, uma tarefa desafiadora (SCHMIDT et al., 2013).

4.3.4 Influência das doenças emergentes na agricultura e na criação de animais para abate e consumo de carne e derivados

Dentre as atividades humanas que acarretam a disseminação de agentes infecciosos estão a atividade agrícola, que tem tremendo impacto sobre os ambientes naturais, pois a expansão de áreas agrícolas para atender à crescente demanda por alimentos provoca um uso maciço de defensivos agrícolas e adubos químicos e orgânicos, estes acarretam perda da biodiversidade; o desmatamento; a poluição química e biológica; dentre outros (MONTEIRO, 2008). A ocupação agrícola de novas áreas tem sido associada à emergência das hantavíroses com síndrome pulmonar (SPH). No Brasil, a ocorrência da SPH está associada com culturas de cana-de-açúcar, em São Paulo, e de arroz, no Maranhão. Na Argentina, a emergência da Febre hemorrágica pelo vírus Junin relaciona-se com a ocupação agrícola do pampa. Novas tecnologias e práticas agropecuárias também têm contribuído para a emergência de doenças (LUNA, 2002).

Nos sistemas intensivos de cultivo atuais, as altas densidades e os padrões de fluxo de animais facilitam a transmissão de agentes infecciosos, dos animais infectados para os animais

sadios susceptíveis. Nessas condições, os organismos evoluem e atingem maior grau de virulência sem provocar a manifestação clínica de doenças. Isso significa que a intensificação e a concentração de práticas de manejo para produção têm surtido efeito notável sobre a evolução e a ecologia das doenças virais. Nesses sistemas têm surgido também problemas causados por habitantes normais das mucosas de suínos e também novas síndromes, a maioria viral, associadas a perdas significativas na indústria. Essa ascendência de doenças, as mudanças de fluxo de produção e a dinâmica das infecções criaram uma interação complexa entre agentes infecciosos virais e bacterianos, ocasionando problemas respiratórios e entéricos severos, o que implica na necessidade de entendimento de como eles circulam nas diferentes fases da produção para desenhar os planos de prevenção e controle. O resultado da interação entre o suíno e os agentes infecciosos depende do estado imunológico da população e das características de virulência da cepa do agente infeccioso. Os padrões de doença nas populações mudam porque as bactérias e os vírus mudam e porque os sistemas de produção intensivos e o seu entorno criam novas oportunidades para que os agentes infecciosos provoquem doença (MOGOLLON, 2008).

As doenças infecciosas adquiridas pelo contato com a vida selvagem, como ocorre por meio do comércio de animais, são cada vez mais motivo de preocupação para a saúde pública mundial. O comércio de animais vivos e produtos derivados de animais levaram à emergência de vários patógenos, dos quais as viroses são as mais comuns (SMITH et al., 2012).

4.3.5 Formas de prevenção e tratamento e seus desafios

A prevenção e tratamento das doenças emergentes e reemergentes representam grande desafio devido à seleção de amostras resistentes ao arsenal terapêutico disponível e também à necessidade de desenvolvimento de vacinas para novos agentes.

4.3.5.1 Vigilância epidemiológica

Os novos comportamentos epidemiológicos observados para doenças antigas indicam alterações importantes na resistência, infectividade e patogenicidade de vários agentes etiológicos, relacionada à habilidade e à versatilidade genética de genes carregados por elementos extracromossômicos, tais como plasmídeos e fagos, transferidos de organismo para organismo

por conjugação, transdução ou transformação, acelerando, assim, as alterações genéticas. Outro aspecto a ser considerado na mudança das características epidemiológicas de várias doenças diz respeito a novas situações de vida de vários segmentos populacionais. Os novos agentes etiológicos têm, provavelmente, sua origem nas amplas transformações sociais observadas nos últimos anos, acompanhadas de alterações importantes em vários ecossistemas (BARATA, 1997).

A maior parte dos esforços na vigilância das zoonoses são reativos, coletando dados de incidência de pessoas que já estão doentes e buscando fontes animais de patógenos que já se espalharam para seres humanos. Por outro lado, os esforços preditivos de vigilância visam identificar as condições ecológicas (como clima, vegetação e uso da terra) que precedem um surto e podem fornecer oportuna advertência à população humana (FLANAGAN et al., 2012).

Falhas nos sistemas de saúde, incapazes de identificar com agilidade as doenças emergentes e reemergentes, ou de estabelecer medidas adequadas de controle e tratamento, contribuem com a disseminação dos agravos (ROCHA; BESSA; ALMEIDA, 2012).

Medidas oportunas e eficazes de saúde pública reduzem o risco de distribuição mais ampla e seu impacto na saúde. Elas oferecem estratégias relevantes para atenuar os problemas decorrentes, dada a imprevisibilidade dos surtos de doenças transmitidas por vetores (SCHMIDT et al., 2013). Dentro desse contexto, a Epidemiologia descritiva cumpre mais do que a etapa exploratória da pesquisa, permitindo caracterizar o comportamento da doença, evidenciando suas alterações ao longo do tempo e indicando novas estratégias de controle (BARATA, 1997).

4.3.5.2 Uso de antimicrobianos

O termo “antimicrobiano” é genérico e abrange as substâncias ou mesclas de substâncias destinadas à inibição do crescimento ou à destruição dos mais diversos tipos de organismos microscópicos. A denominação “antibiótico” é mais restrita e atualmente é usada para designar os medicamentos com atividade sobre o desenvolvimento de bactérias. Os antibióticos podem ser classificados em diferentes grupos em função da sua estrutura alvo na célula bacteriana (BALBINO; AMADIO, 2011).

As intervenções mais eficazes no âmbito da racionalização da terapêutica, especialmente no nível hospitalar, são os programas de restrição de utilização de antibióticos. As medidas mais relevantes para racionalizar o uso destas drogas são: (i) substituir a terapia empírica por uma terapia de espectro mais estreito, baseada nos resultados de cultura e sensibilidade, minimizando a pressão seletiva; (ii) utilizar antibióticos pelo menor tempo possível; (iii) usar a dose mais adequada; (iv) recorrer a padrões locais de sensibilidade para a escolha empírica mais apropriada; (v) tratar as infecções ambulatoriais o mais rapidamente possível, com antibióticos orais ou intravenosos no domicílio; (vi) não prescrever antibióticos em situações em que seu benefício é duvidoso, como suspeitas de síndromes virais, bacteriúrias assintomáticas, entre outros casos; (vii) interpretar corretamente os resultados de cultura e de sensibilidade; e (viii) limitar o uso da profilaxia aos antibióticos aprovados (SEQUEIRA, 2004).

Para entendimento dos malefícios da lógica capitalista aplicadas ao setor de saúde, o raciocínio é simples, a meta é o lucro e, para se ter lucro, é necessário vender. Para efetuar a venda de medicamentos são necessários doentes e, se eles não existem ou não são suficientes, torna-se necessário "inventar uma doença" na qual ele tenha aplicação. Dessa forma, problemas sociais são transformados em problemas médicos, ou seja, os problemas sociais são "medicalizados" (BALBINO; AMADIO, 2011).

No tocante à medicalização das infecções, diversos estudos constataram altas porcentagens de prescrições de antibióticos errôneas, assim como a própria Anvisa divulga em sua página eletrônica (<http://portal.anvisa.gov.br/>), sendo que aproximadamente 50% das prescrições médicas de antimicrobianos são feitas de forma inadequada. No atual estágio de desenvolvimento das ciências da saúde e na era da informática, resultados como esse são inconcebíveis. Parte disso pode ser atribuída à prevalência do modelo biomédico que é medicocêntrico e hospitalocêntrico. Nele, ideologicamente, pacientes e profissionais de saúde são condicionados a acreditarem que só um médico saberá resolver seu problema, utilizando-se de intervenção farmacológica e tecnológica. Este modelo centrado na queixa-conduta e no enfoque biológico, curativo e individual, despreza a formação, a competência, a responsabilidade e o senso ético dos demais profissionais de saúde e trafega na contramão da multiprofissionalidade dos atos de saúde e da atenção integral e universal ao indivíduo (princípio central do Sistema Único de Saúde [SUS]) (BALBINO; AMADIO, 2011).

De maneira generalizada, a formação dos profissionais de saúde em Farmacologia, e dentro dela, especificamente dos mecanismos dos antimicrobianos, é precária. Para preencher esta lacuna de formação, o que se assiste é o assédio voraz aos prescritores pelos propagandistas da indústria de medicamentos. Na prática, esta é a principal escola de farmacoterapia e terapêutica da grande maioria. Como consequências do pensamento medicocentrista, são raros aqueles que ao menos se lembram de que o Farmacêutico, quando apenas graduado, estudou no mínimo quatro anos os medicamentos e todas as suas facetas, principalmente seu impacto sobre sistemas biológicos. Existe uma crença velada de que a informação economicamente viciada do propagandista é mais confiável do que a destes profissionais (BALBINO; AMADIO, 2011).

O combate ao crescimento da resistência bacteriana deve extrapolar o sistema de saúde humana e voltar sua vigilância também à saúde animal. Embora a medida restritiva de venda tenha alcançado a prescrição veterinária de antibióticos, é preocupante a existência de um grupo de antimicrobianos denominados "antibióticos promotores de crescimento" (APC). A lógica implícita no uso destes antibióticos é que, ao alterar a microbiota entérica de animais (principalmente de galinhas e porcos, e mais raramente, bovinos), se diminui a competição por nutrientes existente entre as bactérias e o animal. Isto proporciona um ganho de peso mais rápido deste último. O mais grave neste procedimento é que os antibióticos deste grupo são utilizados em dosagem subterapêutica e, na maioria das vezes, os dejetos animais vão diretamente para o meio ambiente. Outra questão amplamente ignorada nos debates e trabalhos sobre resistência bacteriana é o impacto ambiental que organismos multirresistentes aos antibióticos podem causar. Sabendo que, substâncias biocidas são produzidas por micro-organismos há bilhões de anos é muito provável que no mundo microbiano exista um equilíbrio entre as diversas espécies. A presença de genes de resistência nas bactérias provenientes do ambiente hospitalar, podem torná-las mais competitivas do que os demais micro-organismos selvagens (BALBINO; AMADIO, 2011).

4.3.5.3 Resistência aos antimicrobianos

O aumento da resistência aos antibióticos está aproximando o planeta de uma era chamada pela OMS de "pós-antibiótica". As variedades mais comuns de bactérias resistentes já

matam mais de 25 mil pessoas ao ano, na Europa (VIEIRA, 2013). A resistência clínica é um conceito complexo que considera o tipo de bactéria infectante, a sua localização no organismo, a distribuição do antibiótico e a sua concentração no local da infecção e o estado imunológico do doente. No que diz respeito ao mecanismo genético de resistência aos antibióticos, esta pode ser intrínseca, que se trata de resistência natural, quando os micro-organismos não apresentam o alvo apropriado para o antibiótico ou possuem barreiras naturais que previnem o agente de alcançar o alvo, ou adquirida, quando há modificação genética, fazendo com que um antibiótico antes eficaz se torne inativo (SEQUEIRA, 2004).

As bactérias podem desenvolver múltiplos mecanismos contra um antibiótico único ou uma classe de antibióticos. Uma única alteração pode resultar no desenvolvimento de resistência a antibióticos diferentes. Em algumas espécies, os mecanismos de resistência podem coexistir, tornando a bactéria multirresistente. Em bactérias do ambiente hospitalar, podem-se encontrar múltiplos mecanismos de resistência devido ao grande consumo de antibióticos e mutações de um gene que confere resistência a múltiplos antibióticos (SEQUEIRA, 2004).

As principais vias pelas quais a resistência pode ser introduzida, selecionada, mantida e disseminada em instituições de saúde contemplam seis mecanismos básicos: a introdução de micro-organismos resistentes numa população “naive”, usualmente por transferência de pacientes entre instituições; a aquisição de resistência por algumas linhagens através de mutação; a aquisição de resistência por transferência de material genético; a emergência de resistência induzida; a seleção de uma pequena subpopulação resistente, geralmente por prescrição inadequada; e as medidas ineficazes de controle de infecção (SEQUEIRA, 2004).

Como principais consequências da resistência microbiana podem-se destacar o aumento na mortalidade, pois as infecções por micro-organismos resistentes são mais fatais; o aumento na morbidade, porque as doenças são mais prolongadas e com maior probabilidade de propagação de micro-organismos resistentes a outras pessoas; os encargos financeiros com o tratamento são maiores, uma vez que se utilizam fármacos novos e mais caros; e as soluções são limitadas devido ao menor número de fármacos novos em desenvolvimento (SEQUEIRA, 2004).

Os hospitais concentram três características que os tornam sítios particularmente vulneráveis à emergência de novos agentes resistentes às drogas disponíveis, a presença de vítimas de infecções graves e de pessoas debilitadas e o uso generalizado de antibióticos. A pressão seletiva gerada pelo uso dos antibióticos e outros agentes antimicrobianos favorece a

sobrevivência dos agentes que resistem às drogas. As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) constituem um dos principais problemas de doenças emergentes em todo o mundo e representam uma proporção considerável dos custos da assistência hospitalar (LUNA, 2002).

Aproximadamente 25% a 40% dos pacientes hospitalizados utilizam, em algum momento de sua internação, pelo menos um antimicrobiano. Estima-se que o uso desses medicamentos seja inapropriado em cerca de 50% dos casos e vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam efeitos adversos. A identificação do agente isolado em cada paciente permite a prescrição de terapia específica, orientada pelos testes de sensibilidade antimicrobiana. Quando o antimicrobiano é administrado antes do isolamento do patógeno, o tratamento é realizado empiricamente, mas, mesmo assim, podem ser considerados outros parâmetros. Contudo, proceder sem a identificação do agente pode levar à escolha inadequada do antimicrobiano, agravando os efeitos colaterais, as reações adversas ao medicamento, os fenômenos de resistência e a ineficiência no combate da infecção. Uma das consequências é o aumento dos custos do sistema de saúde, pois, com a ineficácia dos antimicrobianos essenciais, são necessários tratamentos com novos antimicrobianos geralmente mais caros. A má utilização é o principal fator de resistência (CAZARIM; ARAÚJO, 2010). Esta, nos hospitais, deve-se essencialmente à falta de normas de higiene, à pressão seletiva devido ao abuso de antimicrobianos e aos elementos genéticos móveis que codificam os mecanismos de resistência. O uso otimizado dos antimicrobianos compreende a utilização estritamente quando necessária, com o espectro mais estreito possível, na concentração correta e no momento oportuno, pela via mais segura e ao doente certo, isso quando esse é alternativa mais barata (SEQUEIRA, 2004).

Sendo os hospitais apontados por muitos estudos como o principal ambiente indutor de multirresistência, a retenção da segunda via das receitas contendo prescrições de antibióticos, determinada na legislação atual brasileira, não passa de um "placebo normativo prescrito para o combate do crescimento da resistência bacteriana". Assim como medidas restritivas não foram suficientes para deter o avanço da resistência em países europeus e EUA, provavelmente não são eficazes no Brasil. Questões de cunho ideológico estão envolvidas nas raízes do atual estágio de resistência bacteriana e a contraposição a ela deve evitar o reforço de paradigmas ultrapassados, sendo necessária sua condução de maneira ideológica (BALBINO; AMADIO, 2011, p. 14-15).

A despeito da excelência dos centros médicos, a resistência bacteriana nos hospitais brasileiros constitui um grande desafio para o tratamento. O país não tem um laboratório central de referência e a obtenção dos dados nacionais em resistência bacteriana são escassos devido à falta de publicações oficiais. O alto consumo de drogas de "reserva", como a colistina, é muito frequente nas unidades de terapia intensivas do Brasil. Muitos agentes isolados são resistentes a quase todas as drogas atualmente disponíveis. Há evidências de que o consumo total de antimicrobianos é um fator crítico na seleção de resistência. Paradoxalmente, o uso de doses inadequadas, a baixa adesão ao tratamento e antimicrobianos em subdoses podem ter papel tão importante quanto o sobreuso em causar resistência (ROSSI, 2011).

Staphylococcus aureus são responsáveis por aproximadamente 20% das infecções nosocomiais primárias da corrente sanguínea, classificado como primeiro, entre patógenos causadores de infecção em pele e tecidos moles, e era o segundo patógeno mais isolado em pacientes com infecções do trato respiratório inferior. O clone brasileiro de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um dos cinco maiores clones globais. Os enterococos são os patógenos mais prevalentes nos EUA, em contraste com o Brasil e a América Latina, onde essa bactéria é a oitava ou nona causa de infecções humanas (ROSSI, 2011).

O termo NDM-1 é a forma reduzida da denominação Nova Délhi Metalobetalactamase 1. O gene recebeu esse nome por causa de seu histórico, que aponta a Índia como origem do problema, já que os primeiros pacientes infectados tinham viajado àquele país. Esse gene induz a produção de uma enzima metalobetalactamase que contém zinco e é capaz de degradar e tornar inócua a classe dos beta-lactâmicos, que incluem as penicilinas, as cefalosporinas e os carbapenêmicos, sendo estes últimos considerados os antibióticos mais potentes de que se dispõe atualmente. O gene NDM costuma ser encontrado em enterobactérias como a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, porém não é exclusivo destes microorganismos. Localizado nos plasmídeos, o gene tem alto poder de disseminação. Outra fonte de preocupação é que, embora as autoridades sanitárias ainda lidem com a NDM como um problema restrito aos hospitais, um estudo ambiental realizado em 2010, em Nova Délhi, detectou a presença do gene em mais de 51 das 171 amostras, entre vazamentos e poças d'água nas ruas da capital indiana, e em duas de cinquenta amostras de água de torneira. As baixas condições de saneamento na Índia facilitam a colonização da população pelas bactérias produtoras de carbapenemases tipo NDM. Mais da metade dos 1,2 bilhão de habitantes fazem suas necessidades

a céu aberto e 23% dos moradores das cidades não contam com banheiro, segundo relatório de 2012, da OMS, em parceria com a UNICEF. O esgoto não tratado espalha os micro-organismos resistentes ao contaminar a água e os alimentos com ela cultivados ou lavados. Atualmente, estima-se que cem milhões de indianos sejam portadores de micro-organismos que contém o gene NDM-1. Esta informação serve de alerta às autoridades brasileiras, já que o Brasil também sofre com más condições de saneamento (VIEIRA, 2013).

4.4 PERSPECTIVAS

As perspectivas futuras para prevenção, combate e contenção das doenças emergentes e reemergentes passa pelo desenvolvimento de novas drogas e vacinas, pela mudança de políticas sociais e investimentos; sendo, portanto, um tema complexo e que envolve diversos seguimentos da sociedade e o interesse governamental.

4.4.1 Estratégias de combate às doenças infecciosas

Novas estratégias de enfrentamento das emergências de saúde pública requerem contínua avaliação dos seus resultados, com vistas a acompanhar as mudanças na dinâmica de transmissão e propagação de agentes e doenças, bem como adequá-las aos sistemas de saúde em todos os níveis de organização. A estruturação em nível local deve abranger medidas que propiciem a detecção, a análise, a investigação e a resposta rápida e eficiente a uma emergência de saúde pública. O sucesso dessa tarefa dependerá da adoção de medidas que sejam sustentáveis e favoreçam o fortalecimento do SUS (CARMO; PENNA; OLIVEIRA, 2008).

O aprimoramento de sistemas de vigilância epidemiológica, juntamente com estudos socioculturais das populações humanas, permitirá a detecção mais precoce e eficiente de casos inusitados ou modificações no comportamento das doenças e dos doentes (GRISOTTI, 2010). Com as muitas modificações dos cuidados com a saúde, a ocorrência de doenças infecciosas novas e emergentes e a pandemia de novos mecanismos de resistência, a prevenção das infecções relacionadas aos serviços de saúde tornou-se cada vez mais importantes. Estas infecções são

associadas a altos custos, que não são acessíveis para a maioria da população assistida pelos sistemas de saúde, incluindo aqueles de países ricos em recursos (VOSS; KLUYTMANS; PITTET, 2012).

Uma abordagem sistemática e holística para a análise, a avaliação e o gerenciamento dos riscos de saúde emergentes atribuídos às doenças causadas por vetores, desenvolvida pelo *International Risk Governance Council* (IRGC), chamada de “Estrutura de gerenciamento de risco do IRGC” é apresentada por Schmidt *et al.* (2013). Segundo os autores, esta estrutura pode ser usada para tomada de decisões e por autoridades em saúde pública em geral, a fim de avaliar as situações relativas a qualquer patógeno específico ou risco de saúde pública e decidir se medidas adicionais precisam ser implementadas. A abordagem IRGC tem a proposta de ajudar a entender, analisar e gerenciar questões de risco importantes para as quais existem déficits nas estruturas de gerenciamento de risco e processos (IRGC, 2008).

Na era do jato, há enorme facilidade para a disseminação de vírus letais. Uma das armas para combater tais riscos está na velocidade das comunicações. A pronta divulgação da existência dos riscos e das medidas profiláticas recomendadas guarda o potencial de restringir os surtos infecciosos. O desenvolvimento de publicações científicas eletrônicas ágeis e sintonizadas com as necessidades da saúde coletiva é certamente de importância fundamental para o sucesso desses esforços (MARTINEZ, 2009).

Dentre as estratégias de combate à disseminação de resistência bacteriana foi lançado recentemente um novo jornal de livre acesso para divulgação de pesquisa em resistência bacteriana e controle de infecções, visando contribuir com a capacitação de países em desenvolvimento e com a finalidade de divulgar novos mecanismos de resistência encontrados, novos métodos diagnósticos, informações sobre emergência e reemergência de patógenos humanos, tratamentos e boas práticas de prevenção. O jornal *Antimicrobial Resistance and Infection Control* é uma publicação internacional, *on-line* e de livre acesso, criada como consequência da Primeira Conferência Internacional sobre Prevenção e Controle de Infecções, realizada em Genebra, Suíça, no ano de 2011, com a colaboração do centro de Segurança do Paciente da OMS (VOSS; KLUYTMANS; PITTET, 2012).

4.4.2 Medidas epidemiológicas de contenção da disseminação

O termo “saúde pública” se refere a uma abordagem holística, interdisciplinar e que abrange os diversos níveis da atenção à saúde. A saúde pública está interessada em questões de prevenção, ao invés de cura, e se preocupa com a saúde da população, e não do indivíduo. Considera vários determinantes de saúde, como a ecologia ambiental, a interdependência entre a saúde humana e animal, a estrutura política, os padrões socioculturais, a economia, as condições de vida e trabalho, a rede social e comunitária ou o estilo de vida (SCHMIDT et al., 2013).

Para o desenvolvimento de uma capacidade preditiva de detecção de transição entre espécies é importante considerar não apenas o que olhar, mas também onde olhar. A habilidade de fazer correlações entre vírus homólogos transferidos entre espécies próximas é fundamental para prever transições entre espécies (FLANAGAN et al., 2012).

Um dos conceitos mais recentes é de que a saúde humana não pode ser protegida sem que sejam protegidas também a saúde animal e a saúde ambiental. Partindo deste princípio, tem-se a ideia de uma Medicina integrativa, que veja de forma conjunta a saúde humana e a animal, no contexto ambiental e na saúde pública. Para tanto, é necessária a atuação de equipes multidisciplinares que sejam capazes de avaliar os fatores determinantes e desenvolver métodos preventivos, curativos e de diagnóstico. Para essa vertente de pensamento, o Veterinário assume o papel de principal chave de conexão entre as três “saúdes”, já que possui conhecimento comparativo entre várias espécies e também atua na interface entre meio ambiente, animal e humano, através da agropecuária e da agricultura (MERSHA; TEWODROS, 2012). A vigilância de doenças humanas deve estar associada a uma melhora longitudinal na vigilância veterinária, tanto para animais produzidos para alimentação quanto para animais selvagens (CUTLER; FOOKS; VAN DER POEL, 2010).

Outro desafio importante é o aprimoramento dos sistemas de vigilância epidemiológica, tornando-os aptos a detectar, precocemente, o aparecimento de algo inusitado ou as modificações no comportamento de determinadas doenças. O fortalecimento dos programas de vigilância epidemiológica implica em investimentos na infraestrutura, criando as condições necessárias para a atuação oportuna, adequada e na amplitude necessária, o estabelecimento de um sistema de informações e, principalmente, a capacitação técnica que abrange pelo menos três componentes: a capacitação clínica para identificação sindrômica que possibilite desencadear as

investigações laboratoriais e epidemiológicas; a capacitação laboratorial para diagnóstico e identificação de novos agentes etiológicos na vigência de surtos e incorporação de novas técnicas da biologia molecular; e a capacitação epidemiológica para realização de investigações de campo e monitoramento adequado do comportamento epidemiológico das doenças (BARATA, 1997).

4.4.3 Desenvolvimento de novas drogas e vacinas

No âmbito do desenvolvimento de novas drogas e vacinas, pesquisas recentes apontam um novo caminho, com estratégias baseadas em características ecológicas e evolutivas das espécies microbianas como alvo de atuação, nas quais os micro-organismos são avaliados amplamente. Tais estratégias são uma tentativa de controlar a emergência, a seleção e o espalhamento de genes de resistência em organismos bacterianos que interagem com humanos, animais e plantas, e tornam-se um mecanismo de combate da resistência aos antibióticos. Esses novos fármacos não focam na destruição dos micro-organismos resistentes, mas na prevenção da emergência e na seleção de linhagens resistentes ou na busca do reestabelecimento de populações susceptíveis às drogas já disponíveis. São substâncias que buscam atuar nos quatro “Ps” que determinam a disseminação de genes de resistência: penetração, promiscuidade, plasticidade e persistência (BAQUERO; COQUE; DE LA CRUZ, 2011).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As questões relacionadas às doenças infecciosas emergentes e reemergentes são inúmeras e de grande complexidade, pois o aparecimento e a disseminação de um novo patógeno têm diversas condições que, quando combinadas, culminam no acontecimento de uma epidemia. Dentre os problemas gerados por uma epidemia emergente, um dos que mais se destacam, atualmente, é a velocidade de transporte que pode favorecer o espalhamento rápido de uma doença por todas as áreas do globo terrestre, fato bastante preocupante devido ao estado de globalização que o planeta vive. Somado a isso, tem-se a inerente ameaça de regresso à era pré-antibiótica, devido ao avanço da resistência a drogas antimicrobianas nos patógenos circulantes e emergentes.

Há ainda que se considerar as saúdes animal e ambiental como parte integrante da análise das emergências, primeiramente porque a maior parte destas doenças é de origem zoonótica e, segundo, porque é necessário avaliar o homem em seu meio ambiente, uma vez que é impossível desvincular o indivíduo da influência do meio onde vive. Esta separação não faria qualquer sentido para uma análise, uma vez que não existe um indivíduo que viva completamente isolado, como um possível modelo experimental.

Todas essas ameaças fazem das doenças infecciosas uma grande bomba-relógio que pode ser detonada por erros e falhas na vigilância epidemiológica. Devido a tantos pontos envolvidos na emergência de uma doença, pode-se perceber que essa é uma questão bastante complexa, cuja abordagem plena de todos os itens associados seria extremamente extensa para o presente trabalho, o qual se concentrou em abordar os pontos mais críticos e de maior conhecimento público. Ressaltam-se a necessidade do envolvimento do poder econômico dos Estados e também a urgência da melhoria da vigilância epidemiológica, principalmente nos países com maior incidência dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Cláudia Ribeiro de et al. Gripe aviária: a ameaça do século XXI. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 5, mai. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n5/v35n5a14.pdf>>. Acesso em: junho/2014.
- BALBINO, Carlos Alberto; AMADIO, José Ricardo A. Nota Técnica nº 01/2011: *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemase (KPC). **Conselho Regional de Farmácia**, Mato Grosso, mar. 2011. Disponível em: <http://www.crf-mt.org.br/arqs/materia/978_a.pdf>. Acesso em: 22, abr. 2014.
- BAQUERO, Fernando; COQUE, Teresa M.; DE LA CRUZ, Fernando. Ecology and evolution as targets: the need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington DC, v. 55, n.8, p. 3649-3660, ago. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147629/pdf/zac3649.pdf>>. Acesso em: março 2012.
- BARATA, Rita de Cássia Barradas. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 531-537, out. 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v31n5/2310.pdf>>. Acesso em: 22/06/2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico**, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leptospirose_diagnostico_manejo.pdf>. Acesso em: 26/12/2013.
- CARMO, Eduardo Hage; PENNA, Gerson; OLIVEIRA, Wanderson Kleber de. Emergências de saúde pública: conceito, caracterização, preparação e resposta. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 19-32, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a03v2264.pdf>>. Acesso em: 30/07/2012.
- CAZARIM, Maurílio de Souza; ARAÚJO, Aílson da Luz André de. O paciente idoso sob o aspecto da utilização de antimicrobianos: repercussão ao sistema público de saúde brasileiro (SUS). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, SP, v. 32, n. 3, p. 305-311, 2011. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1414/1172>. Acesso: outubro/2013.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Filoviridae**. Atlanta, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vhf/virus-families/filoviridae.html>>. Acesso em: maio/2014.

CORRÊA, Sandra Helena Ramiro; PASSOS, Estevão de Camargo. Wild Animals and Public Health. In: FOWLER, Murray E.; CUBAS, Zalmir S. **Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals**, Ames, Iowa, p. 493-499, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470376980.ch42/summary>>. Acesso em: outubro/2014.

CUTLER, Sally J.; FOOKS, Anthony R.; VAN DER POEL, Wim H. M. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-7, jan. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874344/pdf/08-1467_finalCMES.pdf>. Acesso em: maio/2014.

DASH, A. P. et al. Emerging and re-emerging arboviral diseases in Southeast Asia. **Journal of Vector Borne Diseases**, New Delhi (Indian), v. 50, n. 2, p. 77-84, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.mrcindia.org/journal/issues/502077.pdf>>. Acesso em: janeiro/2014.

FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 2, p. 203-210, mar-abr. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n2/a14v39n2.pdf>>. Acesso em: novembro/2013.

FLANAGAN, M. L. et al. Anticipating the Species Jump: Surveillance for Emerging Viral Threats. **Zoonoses and Public Health**, v. 59, n. 3, p. 155-163, mai. 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1863-2378.2011.01439.x/abstract;jsessionid=BC0C04496099EEBDAE98F65B84B1E4C1.f01t01>>. Acesso em: janeiro/2014.

FORATTINI, Oswaldo Paulo. Mosquitos Culicidae como vetores emergentes de infecções. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 497-502, dez. 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v32n6/v32n6a2659.pdf>>. Acesso em: Janeiro/2014.

GAYER, Michelle et al. Conflict and emerging infectious diseases. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 1625-1631, nov. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375795/pdf/06-1093_finalP.pdf>. Acesso em: novembro/2013.

GRANATO, Celso F. H.; BELLEI, Nancy C. J. As novas facetas e a ameaça da gripe aviária no mundo globalizado. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4 p. 245-249, ago. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n4/a05v43n4.pdf>>. Acesso em: 30/07/2012.

GRISOTTI, Márcia. Doenças infecciosas emergentes e a emergência das doenças: uma revisão conceitual e novas questões. Emerging infectious diseases and the emergence of diseases: a conceptual revision and new issues. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1095-1104, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v15s1/017.pdf>>. Acesso em: junho/2012.

INTERNACIONAL RISK GOVERNANCE COUNCIL. **An introduction to the IRGC risk governance framework**. Genebra, 2008. Disponível em: <http://irgc.org/wp-content/uploads/2012/04/An_introduction_to_the_IRGC_Risk_Governance_Framework.pdf>. Acesso em: 13, jan. 2013.

JASSAL, Mandeep; BISHAI, William R. Extensively drug-resistant tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 19-30, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2808%2970260-3/abstract>>. Acesso em: 26/12/2013.

KEAL, Jessica L.; DAVIES, Petter D. Tuberculosis: a forgotten plague?. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 104, n. 5, p. 182-184, mai. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089871/pdf/JRSM-10-0384.pdf>>. Acesso em: março 2012.

KONEMAN, Elmer W. et al. **Koneman: diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1565 p.

LAWN, Stephen D.; ZUMLA, Alimuddin I. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 57-72, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2962173-3/abstract>>. Acesso em: 26/12/2013.

LUNA, Expedito J. A. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. The emergence of emerging diseases and emerging and reemerging infectious diseases in Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 229-243, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v5n3/03.pdf>>. Acesso em: dezembro/2012.

MACHADO, Alcyone Artioli. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 464-469, mai. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n5/v35n5a13.pdf>>. Acesso em: janeiro/2014.

MARTINEZ, José Antônio Baddini. Influenza e publicações científicas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 5, p. 399-400, mai. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n5/v35n5a01.pdf>>. Acesso em: Janeiro/2014.

MCMICHAEL, A. J. Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B Biological Sciences**, v. 359, n. 1447, p. 1049-1058, jul. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1693387/pdf/15306389.pdf>>. Acesso em: dezembro/2012.

MERSHA, C.; TEWODROS, F. One health one medicine one world: co-joint of animal and human medicine with perspectives, a review. **Veterinary World**, v. 5, n. 4, p. 238-243, abr. 2012. Disponível em: <<http://www.veterinaryworld.org/Vol.5/April%202012/One%20Health%20One%20Medicine%20One%20World%20Co-joint%20of%20Animal%20and%20Human%20Medicine%20with%20Perspectives,%20A%20review.pdf>>. Acesso em: novembro/2013.

MOELLERING, R. C. NDM-1: A Cause for Worldwide Concern. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 25, p. 2377-2379, 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1011715>>. Acesso em: novembro/2013.

MOGOLLON, J. D. A importância do diagnóstico frente às doenças emergentes na suinocultura. **Revista Suínos e Cia**, ano VI, n. 26, 2008.

MONTEIRO, Rafael Veríssimo. Biossegurança na manipulação de animais silvestres: zoonoses de animais silvestres. **Revista Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife, v. 11, supl. 1, p. 170-173, abr. 2008. Disponível em: <<http://www.rcvt.org.br/suplemento11/170-173.pdf>>. Acesso em: novembro/2012.

MUSSO, Didier; LASCOLA, Bernard. Diagnostic biologique de la leptospirose. **Revue Francophone des Laboratoires**, v. 43, n. 449, p. 39-46, fev. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X13718264>>. Acesso em: junho/2014.

OLIVEIRA, Teresa Vieira dos Santos de et al. Variáveis climáticas, condições de vida e saúde da população: a leptospirose no município do Rio de Janeiro de 1996 a 2009. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v17n6/v17n6a20.pdf>>. Acesso em: 26/12/2013.

REIS-SANTOS, Bárbara et al. Desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica no Brasil: uma análise multinomial. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 5, p. 585-594, set-out. 2013. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2211>. Acesso em: janeiro/2014.

ROCHA, Sheila Sotelino da; BESSA, Theolis Costa Barbosa; ALMEIDA, Alzira Maria Paiva de. Biossegurança, proteção ambiental e saúde: compondo o mosaico. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 287-292, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v17n2/a02v17n2.pdf>>. Acesso em: novembro 2012.

ROSSI, Flavia. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, 2011 52 (9): 1138-1143. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/9/1138.long>> acesso em: Maio 2011.

SCHATZMAYR, Hermann G. Vírus emergentes e reemergentes. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, supl., p. 209-213, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v17s0/3898.pdf>>. Acesso em: dezembro/2012.

SCHMIDT, K. et al. Public health and vector-borne diseases: a new concept for risk governance. **Zoonoses and Public Health**, v. 60, n. 8, p. 528–538, dez. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/zph.12045/abstract>>. Acesso em: fevereiro/2014.

SEQUEIRA, Clara Margarida Machado. Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. **Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos**, Madri, v. 14, n. 1, p. 45-68, 2004. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/258999822_Analisis_mediante_HPLC_de_Teicoplanina_en_soluciones_para_administracin_parenteral/file/3deec529cb124b2f26.pdf#page=47>. Acesso em: fevereiro/2014.

SILVA, Luiz Jacintho. O conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 585-593, out-dez. 1997. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csp/v13n4/0143.pdf>>. Acesso em: 30/07/2012.

SMITH, Kristine M. et al. Zoonotic viruses associated with illegally imported wildlife products. **Plos One**, São Francisco (EUA), v. 7, n.1, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0029505&representation=PDF>>. Acesso em: novembro/2013.

SOUZA-SANTOS, Reinaldo. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 987, mai-jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n3/38.pdf>>. Acesso em: novembro/2013.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. XXVI, 894 p. Inclui 1 CD-ROM.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 1144-1149, out. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n6/2025.pdf>>. Acesso em: 30/07/2012.

VIEIRA, V. As bactérias produtoras de carbapenemases tipo NDM aterrissaram no Brasil. **Microbiologia in foco**, São Paulo, n. 21, 2013.

VOSS, Andreas; KLUYTMANS, Jan; PITTET, Didier. A new journal and new global perspective on infection control and public health. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Londres, v. 1, n. 4, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.aricjournal.com/content/pdf/2047-2994-1-4.pdf>>. Acesso em: novembro/2013.

WAN, Shu-Wen et al. Current progress in dengue vaccines. **Journal of Biomedical Science**, Taiwan, v. 20, n. 37, 2013. Disponível em: <<http://www.jbiomedsci.com/content/pdf/1423-0127-20-37.pdf>>. Acesso em: 28/12/2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human behaviour contributes to emergence of zoonoses. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 6, p. 478, jun. 2004. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/6/who_news.pdf?ua=1>. Acesso em: novembro/2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Recommendations from WHO's consultation on zoonoses**. Genebra, mai. 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/briefings/2004/mb3/en/>>. Acesso em: 17, jan. 2014.