

## **Doenças infecciosas no Brasil: das endemias rurais às modernas pandemias.**

Eliseu Alves Waldman<sup>1</sup>

Ana Paula Sayuri Sato<sup>1</sup>

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza<sup>2</sup>

*Nossa homenagem ao Prof Luiz Jacintho da Silva,*

*Que com sua inteligência e entusiasmo inspirou gerações de pesquisadores e de profissionais de saúde, estimulando-os a melhor compreender e desenvolver estratégias voltadas à prevenção e controle das doenças infecciosas no Brasil.*

### **INTRODUÇÃO**

A partir de 1980, acompanhando a tendência internacional, ainda que de forma defasada se comparada aos países desenvolvidos (Lederberg 1997), o Brasil passa a apresentar rápida modificação do perfil de morbimortalidade (Waldman, Silva e Monteiro 2000). Nos últimos trinta anos houve uma diminuição de 50% na proporção de óbitos associados às doenças infecciosas, permitindo que esse grupo de doenças ao final da última década perfizessem 5% das mortes ocorridas no país. Concomitantemente, assistimos também à expressiva diminuição da morbidade por diarreias e doenças imunopreveníveis (Barreto et al 2011).

Um indicador da evolução favorável da tendência das doenças infecciosas no Brasil foi o impacto, de magnitude inferior ao esperado, da reintrodução da cólera no país, em 1991 (Sagarnaga 1993). O seu surgimento na Região Amazônica, em área de fronteira, causou, à época, grande apreensão entre as autoridades sanitárias, especialmente pelas condições insatisfatórias do saneamento em amplas áreas do território nacional. No entanto, excluídas algumas capitais, os surtos de cólera ficaram circunscritos aos municípios com os piores indicadores sociais, econômicos e de saúde, localizadas nas regiões Norte e Nordeste, refletindo as desigualdades intra e

---

<sup>1</sup> Faculdade de Saúde Pública da USP

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas da UNESP

inter-regionais encontradas no país (Waldman et al 2002). Após atingir seu pico em 1993, ela declina, sendo que o último registro da doença ocorreu em 2005.

O comportamento bem menos adverso do que o esperado sugere que as condições de saneamento das cidades brasileiras e a estrutura dos serviços de saúde, ainda que insatisfatórias, estavam melhores do que se suspeitava, sendo consistente com a trajetória decrescente da morbimortalidade por diarreias nas últimas décadas (Paim et al 2011; Barreto et al 2011).

Além da cólera, assistimos também, nos últimos 30 anos, o ressurgimento de doenças infecciosas há muito consideradas erradicadas e o aparecimento de outras até então desconhecidas. Entre as primeiras, vale apontar o tracoma, que fora importante causa de cegueira no passado (Freitas 1976), mas considerado erradicado em algumas regiões do país, na década de 1960, o que levou à desmobilização das atividades voltadas ao controle. No entanto, a partir dos anos 80, vários estudos vêm apontando a presença do tracoma, mesmo nas regiões com maior desenvolvimento econômico, ainda que sem apresentar formas clínicas de maior gravidade (Luna, 1993; D'Amaral et al 2005; Caligaris et al 2006).

O ressurgimento de antigas enfermidades já controladas tem sido interpretado, com frequência, como evidência da deterioração das condições sanitárias do país e de retrocesso à situação vigente no início do século XX. Na verdade, esse raciocínio expressa equívocos que resultam da falta da compreensão mais clara de como se dá a dinâmica do processo infeccioso e da utilização pouco precisa dos conceitos de controle e erradicação de doenças infecciosas (Waldman, Silva e Monteiro 2000).

Além disso, algumas doenças infecciosas emergentes ou reemergentes determinaram forte impacto no Brasil, das quais, sem dúvida a AIDS e a dengue são os principais exemplos. A primeira é motivo de um capítulo específico neste livro e a segunda, comentaremos posteriormente, neste texto.

É nesse contexto de transformações que nos propomos a analisar a tendência das doenças infecciosas no Brasil. No entanto, essa missão encerra vários desafios, o maior deles é a dificuldade de visualizar com nitidez, em um horizonte de médio prazo, um padrão de comportamento que permita sua classificação em grupos com características bem definidas, pois essas doenças apresentam como singularidade, a sua imprevisibilidade (Fauci & Morens

2012). Em parte, este comportamento peculiar é explicado pela habilidade de adaptação/mutação dos agentes infecciosos, que lhes permite sobreviver em condições adversas surgidas naturalmente ou de forma artificial por uma intervenção. Essas características explicam não só a capacidade das doenças infecciosas reemergirem após o seu controle, como também o surgimento de novas doenças infecciosas, cujos agentes até então circulavam somente entre animais (Faucci & Morens 2012)

Essa mudança contínua, durante a qual podemos ser surpreendidos por abruptas transformações, impede uma classificação mais consistente desse grupo de doenças, especialmente quando nos propomos a analisar a sua trajetória durante um período de tempo relativamente curto, pois podemos fixar um recorte do seu comportamento muito distinto do seu padrão histórico de evolução.

Em sua trajetória, inicialmente, a doença infecciosa emerge na população humana determinando epidemias ou pandemias, a seguir, tende a apresentar uma adaptação instável com periódicas reemergências e, aos poucos, se adapta, geralmente assumindo caráter endêmico, mas com potencial de ocorrência de surtos epidêmicos no futuro (Morens et al 2004; Lederberg 2000).

Fundamentado nesses argumentos e com as ressalvas levantadas, passaremos a comentar a trajetória de um grupo selecionado de doenças infecciosas no Brasil, com foco nas últimas três décadas. Analisaremos essas doenças dividindo-as em quatro categorias, discriminadas logo abaixo, e, por fim, discutiremos as políticas que influenciaram a trajetória das doenças infecciosas no Brasil e os desafios para a próxima década.

A primeira categoria é formada por doenças infecciosas que mostraram **trajetória favorável** em função das intervenções aplicadas, incluindo as diarreias, as doenças imunopreveníveis e parte considerável das endemias rurais. A segunda é formada por aquelas que apresentaram, no período, **tendência de declínio moderado**, mas sem indicação de recrudescimento, entre elas a malária, a tuberculose e a hanseníase. As a agenda tradicional de saúde pública. A terceira categoria abrange as doenças infecciosas que têm assumido caráter **emergente** ou **reemergente** no Brasil. Finalmente, a quarta é composta por aquelas que são **potencialmente emergentes**. As duas últimas

formam o conjunto de novos **desafios à saúde pública** no campo do controle das doenças infecciosas.

### **Doenças Infecciosas com trajetória favorável**

Neste tópico analisaremos um grupo de doenças infecciosas selecionadas que apresentavam elevada carga no início da década de 1980 e que mostraram trajetória amplamente favorável, perdendo drasticamente a sua importância.

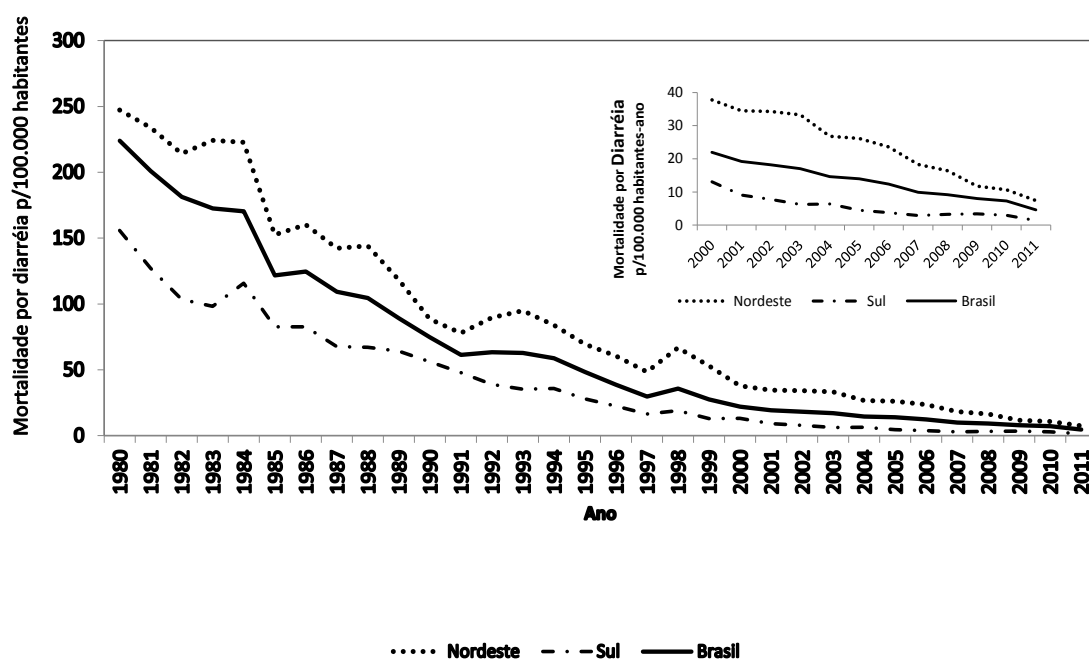
#### *Diarreias*

No período de 1980 a 2011, entre as doenças infecciosas, foram as diarreias que apresentaram a queda mais notável da mortalidade (Waldman, Silva e Monteiro 2000; Melli, Waldman 2009), com declínio de 98% (Ministério da Saúde – SIM). As disparidades regionais diminuíram, mas persistem amplos contrastes: as taxas de mortalidade por essa causa entre menores de cinco anos, em 2011, variam de 1,4 na região Sul a 7,4/100.000 habitantes-ano na região Nordeste (Ministério da Saúde – SIM) (Figura 1). Vale salientar que o comportamento das gastroenterites influenciou fortemente a queda da mortalidade infantil no país, que declinou de 69/1.000 NV, em 1980, para 19/1000 NV, em 2010 (Paim et al 2011).

Ainda que a qualidade dos dados disponíveis de morbidade apresente maiores limitações do que os de mortalidade, pode-se afirmar que a incidência das diarreias seguiu também tendência declinante (Waldman et al 1997; Kale et al 2004; Carmo et al 2011). De acordo com vários estudos, a diminuição da incidência das diarreias teria sido acompanhada pela mudança na sazonalidade e pelo aumento proporcional das infecções por vírus, destacando-se os rotavírus, norovírus e adenovírus, em consequência da queda na participação relativa das infecções bacterianas (Waldman et al 1997; Sobel et al 2004; Sartori et al 2008). Tanto a diminuição da incidência de diarreias como a maior participação de agentes virais são consistentes com a ampliação do saneamento básico no país e a correspondente diminuição das infecções transmitidas por via oral-fecal (Paim et al 2011; Sobel et al 2004). A

diminuição das formas graves das diarreias e, portanto, das hospitalizações e da mortalidade por elas determinadas (Kale et al 2004), são também atribuídas ao amplo uso da terapia de reidratação oral (Victoria et al 1996). Mais recentemente, a introdução da vacina contra o rotavírus possivelmente acentuou essa tendência.

**Figura 1:** Taxa de mortalidade por diarreias. Brasil e macrorregiões Sul e Nordeste. 1980 – 2011.



Fonte: SIM/SVS/MS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

No mesmo grupo de **doenças infecciosas com uma trajetória favorável** nas últimas três décadas, temos as **doenças imunopreveníveis** que apresentaram a partir de 1980, rápida diminuição, destacando-se a poliomielite, eliminada em 1989 (Waldman, Silva e Monteiro 2000), o sarampo que não tem transmissão endêmica no país desde 2001, além da difteria, coqueluche e tétano que apresentaram notável diminuição da incidência (Brasil/MS 2003; Buss et al 2005; MS-Datasus/SVS 2010). Em termos globais, durante esse período, a morbidade e a mortalidade atribuída às doenças imunopreveníveis declinaram de 99% e de 97%, respectivamente (Barreto & Carmo 2007).

O mérito de tais resultados são atribuídos ao sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o qual foi instituído no Brasil em 1973, com a

finalidade de controlar um grupo relativamente restrito de doenças responsáveis, à época, por elevadas taxas de morbimortalidade, atingindo especialmente a infância, e para as quais eram disponíveis vacinas efetivas e de baixo custo.

Destacaremos, a seguir, um elenco selecionado de doenças imunopreveníveis, para as quais a garantia da manutenção dos níveis atuais de controle ou eliminação implicará na constante atualização das estratégias adotadas, fundamentadas na vigilância e na produção de novos conhecimentos.

### *Poliomielite*

A poliomielite foi endêmica no Brasil até o final dos anos 1970, época em que 80% dos casos atingiam menores de dois anos e 30% deles acometiam crianças no primeiro semestre de vida. Esse comportamento era decorrente do saneamento insuficiente e das más condições de higiene e moradia em que vivia parcela significativa da população, criando condições favoráveis à infecção precoce pelos poliovírus (Waldman et al 1983).

**Figura 2:** Taxa de mortalidade por poliomielite no município de São Paulo. 1924 – 1995.



Fontes: Fundação Seade e Waldman & Rosa 1998

As maiores epidemias no Brasil ocorreram entre 1955 e 1965 (Barbosa 1968; Waldman et al 1983; Schatzmayr et al 2002). Sua relevância pode ser avaliada pela série histórica de mortalidade por poliomielite no município de São Paulo (Figura 2), que refletem a incidência, pois a letalidade manteve-se relativamente constante, em torno de 15% a 20% (Barbosa 1968).

**Figura 3:** Casos e óbitos por poliomielite. Brasil. 1980 – 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde

O uso rotineiro da vacina oral produzida com poliovírus atenuado (VOP) foi introduzido no Brasil na década de 1960 (Barbosa 1968). Em 1980, é adotada como estratégia de controle a realização de duas campanhas nacionais de vacinação em massa ao ano, acrescida de elevada cobertura por meio da vacinação de rotina (Risi 1984; Barbosa et al 1984), resultando em drástica queda da incidência da poliomielite; o último caso associado ao poliovírus selvagem, ocorreu em 1989 (Figura 3) (Schatzmayr et al 2002). Estratégia semelhante, aplicada na maioria dos países das Américas, permitiu eliminar a poliomielite do continente americano, em 1994 (Schatzmayr et al 2002).

Em 1988, a Organização Mundial da Saúde propôs o Plano de Erradicação Global da Poliomielite. O êxito desta proposta é indiscutível, pois conseguiu diminuir o número médio anual de casos, em todo o globo, de 350 mil em 1988 para algo em torno de 1.500 casos durante a primeira década

deste século (Arita & Francis 2011) e para menos de 500 casos nos últimos dois anos. A maioria dos casos ocorridos recentemente atingiu países em desenvolvimento, de elevada densidade demográfica, com situação política instável, sem serviços de saúde estruturados e onde parcela considerável da população vive em condições de extrema pobreza (Arora et al 2010; Nishtar 2010). As dificuldades observadas na década passada em erradicar a doença têm levado a ponderações sobre a exequibilidade da erradicação (Enserink 2010), porém o sucesso obtido na Índia, em 2011 e 2012, foram animadores (Chatterjee et al 2013).

Resultados tão favoráveis do Plano de Erradicação Global da Poliomielite podem ser atribuídos, em boa parte, ao amplo uso da VOP que, especialmente em países em desenvolvimento, tem a vantagem do menor custo e da maior facilidade de aplicação se comparada à vacina de vírus inativado (VIP) (Fine & Carneiro 1999). A VOP não só confere imunidade local (no intestino), por longos períodos, como também consegue ampliar o seu impacto, pois o vírus vacinal, mimetizando a infecção natural, dissemina-se com facilidade entre contatos (Nathanson & Fine 2002). Além disso, é a vacina indicada para o controle de epidemias.

Os dados disponíveis sugerem que as campanhas de vacinação em massa com a VOP contribuem para a manutenção de elevados níveis de anticorpos em todas as faixas etárias (Hutzler et al. 1984; Kiffer et al 2002; Luchs et al 2010) evitando até certo ponto, a perda de imunidade, em grupos etários mais elevados, pela falta do estímulo decorrente da ausência do contato frequente com o vírus selvagem.

A desvantagem da vacina VOP é o risco, ainda que pequeno, de ocorrerem casos de poliomielite associados ao vírus vacinal, especialmente, em indivíduos imunodeficientes (Fine & Carneiro 1999). Além disso, como os poliovírus selvagem e o vacinal são geneticamente instáveis, existem condições para que as cepas atenuadas, à medida que se repliquem em vacinados e nos seus contatos, possam por meio de mutações e/ou recombinações, recuperar características semelhantes às encontradas no vírus selvagem (Yacovenko et al 2009). Os poliovírus com essa característica receberam a denominação de poliovírus derivados da vacina (PDV) (Kew et al



2005), cuja presença tem sido identificada em diferentes regiões do globo (CDC 2007).

Aspecto importante é o de que ao readquirirem a neurovirulência e a capacidade de circular por período prolongado na população humana, podem determinar surtos de poliomielite em comunidades com baixas coberturas de vacinação (Yacovenko et al 2009; Wringe et al 2008). Embora a maioria dos surtos até aqui identificados tenham sido de pequena magnitude, uma grande epidemia foi assinalada na Nigéria, associada ao poliovírus 2 derivado da vacina, com início em 2005 e ainda em curso oito anos após o seu início, com mais de 300 casos registrados (Nathanson & Kew 2011; Wassilak et al 2011).

A identificação da circulação do PDV, de maneira assintomática ou sob a forma de casos esporádicos e de surtos, em diferentes continentes tem implicações nas estratégias adotadas para a erradicação da poliomielite, especialmente, em relação à substituição da vacina VOP pela VIP, já efetuada pelos países desenvolvidos. Porém, a factibilidade e oportunidade dessa substituição em países em desenvolvimento ainda tem sido objeto de vários debates (CDC 2007; Nathanson & Kew 2011; Arita & Francis 2011).

Um fato recente, que exemplifica a complexidade dessa discussão, foi a reintrodução do poliovírus selvagem em países do Oriente Médio, determinando um surto epidêmico na Síria, país que enfrenta uma guerra civil. Além disso, verificou-se a ampla circulação assintomática do vírus selvagem em Israel, país que ostenta elevada cobertura vacinal e que desde 2005 utilizava exclusivamente a VIP. Tal situação levou o governo israelense a reintroduzir a VOP e forçou os países desenvolvidos que haviam optado pelo uso exclusivo da VIP a reavaliarem essa estratégia (Roberts 2013; Butler 2013).

A discussão desta questão foge aos objetivos deste texto, mas é inegável que ela traz desafios aos programas nacionais de imunização, pois, se por um lado, a VIP apresenta elevada efetividade, em termos de proteção individual, por outro, não consegue bloquear de forma efetiva a circulação do vírus selvagem ou do poliovírus derivado da vacina na comunidade, mesmo em populações com elevadas coberturas da VIP, como foi verificado em Israel, especialmente, em comunidades vivendo em condições insuficientes de

saneamento (Roberts 2013; Butler 2013). Portanto, não parece existir uma solução perfeita para esta questão.

Em observação às recomendações da Organização Mundial da Saúde, o governo brasileiro decidiu, em 2012, pela introdução em nosso país de um esquema sequencial, aplicando a VIP nas duas primeiras doses e nas demais manteve a VOP, assim como, a campanha anual com a VOP. Considerando as vantagens e desvantagens das duas vacinas, tudo indica que essa posição mais cautelosa do governo brasileiro seja a mais adequada para o momento, pois diminui expressivamente o risco de casos de poliomielite associado ao PDV, mas garante a ampla circulação do vírus vacinal na comunidade, por meio de vacinações em massa, criando condições para a manutenção de níveis elevados de imunidade nos grupos etários não vacinados.

Vale lembrar, que apesar de não haver registro da circulação do poliovírus derivado da vacina (PDV) no Brasil, é pouco provável que ele não ocorra, uma vez que utilizamos amplamente a vacina VOP há décadas e a reversão da neurovirulência não é um fenômeno raro (Yacovenko et al 2009; Wringe et al 2008). Por outro lado, existe o risco potencial da introdução do PDV por meio das correntes migratórias, especialmente da América Latina e África, lembrando que da África podemos ter também a reintrodução do poliovírus selvagem (Arita & Francis 2011).

A poliomielite, apesar de amplamente estudada em seus diferentes aspectos, não é uma doença de trajetória previsível e somente o futuro nos dirá se a sua erradicação é factível ou se teremos que aceitar a eliminação da sua transmissão endêmica como alternativa possível (Nathanson & Kew 2010; Nathanson & Kew 2011). No entanto, não resta dúvida, que o esforço e os recursos despendidos pelo Plano de Erradicação da Poliomielite foram plenamente justificáveis e que a despeito dos desafios enfrentados é uma proposta muito bem sucedida.

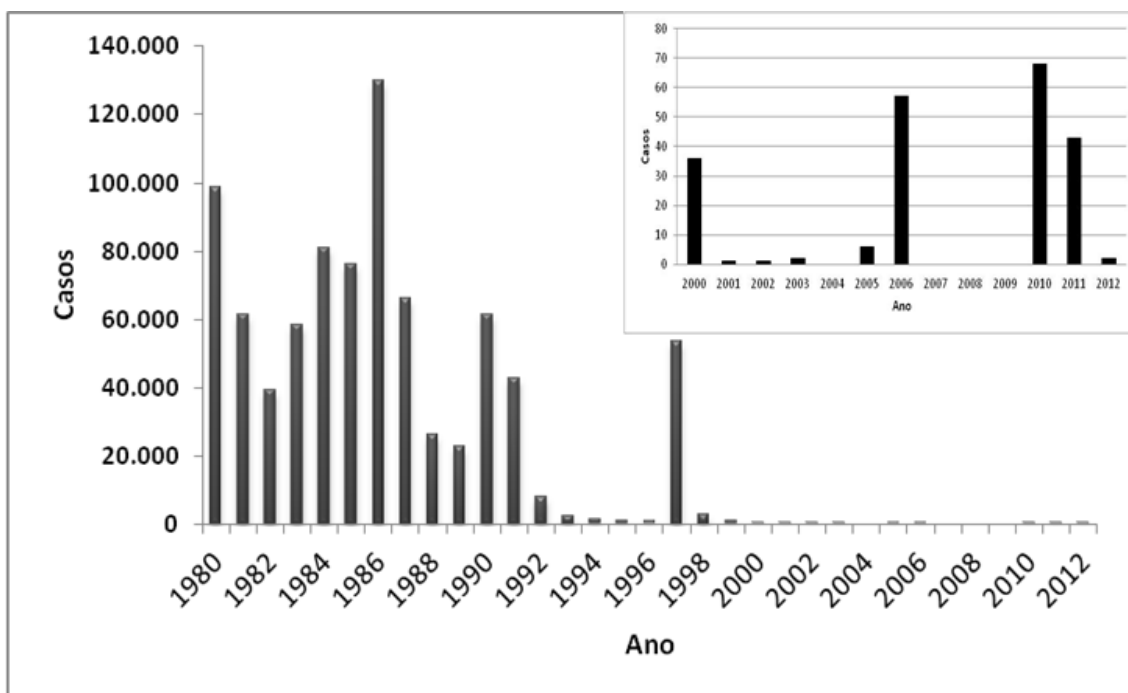
### *Sarampo*

O sarampo é uma doença de etiologia viral, altamente contagiosa e potencialmente grave. A disponibilidade de vacina eficaz e sua ampla utilização em todo globo permitiu, na última década, expressiva queda da mortalidade a

ele associada, que de estimados 800 mil óbitos, em 2000, predominantemente em menores de cinco anos, declina para cerca de 160 mil, em 2008 (Moss & Griffin 2012). A mortalidade por sarampo atinge predominantemente populações mais vulneráveis, o que explica o fato de que cerca de 80% dos óbitos tenham ocorrido no continente africano e no sudeste asiático (Stein et al, 2003; CDC, 2003). Acredita-se que nessas regiões o sarampo seja responsável por 10% dos óbitos na infância (Murray CJL & López AD, 1997).

No início da década de 1980, o sarampo era endêmico no Brasil e causava anualmente cerca de 3.200 óbitos (Waldman & Camargo, 1996). A partir da década seguinte, o PNI consegue elevar a cobertura vacinal, que desde 1999 se mantém, em média, acima de 95%, ainda que de forma heterogênea no país.

**Figura 4:** Casos de sarampo no Brasil. 1980 – 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2012/d0101.def>). Acesso em 15/04/2014.

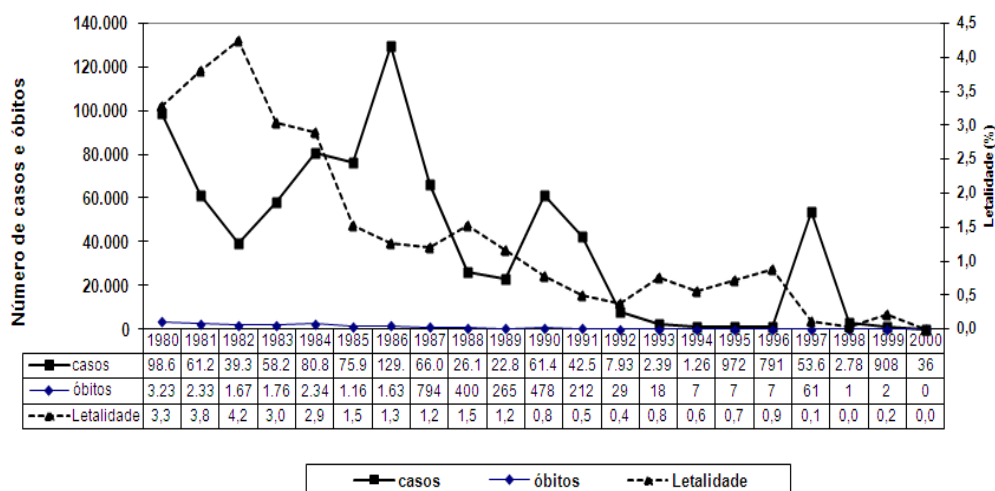
As elevadas coberturas vacinais permitiram expressiva diminuição da incidência da doença a partir de 1992, por sua vez, as epidemias que ocorriam a cada dois a três anos desaparecem (Figura 4). Desde então, assistimos somente uma epidemia de âmbito nacional, em 1997, com o registro de 54 mil casos e 61 óbitos (Domingues et al., 1997). A partir de 2001, não temos mais a

transmissão endêmica no país (Ciccone et al. 2010), ainda que tenham ocorrido alguns surtos, como em 2006, no estado da Bahia e em 2010 e 2011, nos estados do Pará, Rio Grande do Sul e São Paulo.

Desde a década de 1980, o comportamento do sarampo no país passa por mudanças relevantes, não só associadas à queda da incidência decorrente da elevação da cobertura vacinal, mas também influenciadas por fatores relacionados ao desenvolvimento econômico e à ampliação da cobertura de serviços de saúde e de sua descentralização (Monteiro et al 2010).

Tais mudanças podem ser observadas tanto no declínio da sua gravidade, medida pela letalidade (Figura 5), como pelas alterações da distribuição etária dos casos, aspectos que se mostraram bem nítidos na última grande epidemia de sarampo ocorrida no país, em 1997 (Domingues et al., 1997).

**Figura 5:** Casos, óbitos e letalidade por sarampo no Brasil, 1980 a 2000.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

A letalidade declinou drasticamente (Figura 5), de uma média nacional de 4,5% em 1980, para algo em torno de 0,1% na epidemia de 1997, nível próximo ao verificado em países industrializados (Foster et al., 1993; Gindler et al 1992).

Não há dúvida que a diminuição da gravidade do sarampo, especialmente pela rapidez com que ela ocorreu, é em parte explicada pela elevação da cobertura vacinal, pois em casos de falha da vacina o paciente apresenta um quadro atenuado e na fase aguda eliminaria menor número de

partículas virais. Nessas condições podemos ter modificações nos padrões de transmissão do vírus na comunidade, com menor número de casos secundários e diminuição da gravidade (Aaby et al 1986; Edmonson et al 1990; Samb et al 1997). No entanto, é lícito aceitar que a diminuição da desnutrição (Monteiro et al 2009), o desenvolvimento socioeconômico e a rápida mudança na estrutura demográfica do país (Paim et al 2011), a ampliação do acesso à assistência médica promovida pelo SUS e o aumento da escolaridade (Victora et al 2011), tenham, possivelmente, influenciado também essa mudança no comportamento do sarampo.

Neste contexto, a diminuição da gravidade do sarampo constitui um interessante e pouco explorado indicador da melhora das condições de saúde na infância.

O fato do Brasil não apresentar transmissão endêmica do sarampo desde 2001, apesar da pressão exercida pelas reintroduções da doença, nos últimos anos, mostra que a estratégia de controle dessa doença no país tem sido adequada e efetiva. Por outro lado, aponta também a elevada sensibilidade da vigilância em identificar rapidamente a ocorrência de casos, importados ou não, propiciando intervenções oportunas e efetivas. Esses bons resultados permitem apontar o controle do sarampo no Brasil como um dos melhores exemplos do êxito do PNI. No entanto, a ocorrência de sucessivas epidemias de sarampo em países com os quais temos grande intercâmbio e a promoção, nos próximos anos, de grandes eventos esportivos de âmbito mundial merece cuidados especiais.

### *Coqueluche*

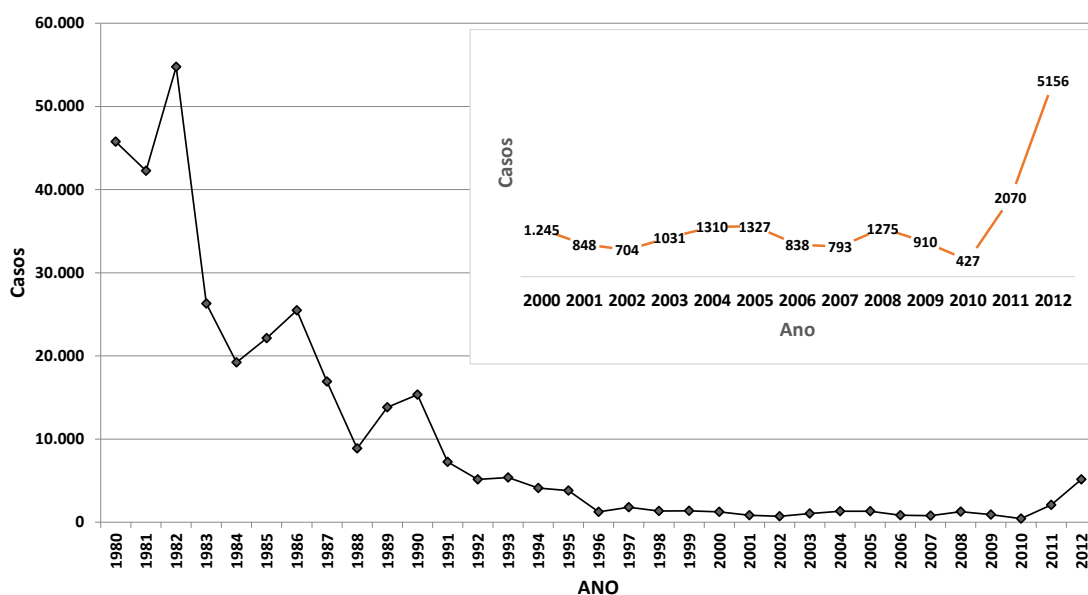
A coqueluche é uma doença infecciosa aguda do trato respiratório, altamente transmissível, atinge crianças e adultos, sendo potencialmente grave, principalmente em menores de um ano, enquanto que, em faixas etárias mais elevadas pode apresentar formas clínicas mais leves, dificultando o diagnóstico. Seu comportamento endêmico caracteriza-se por picos regulares a cada três a quatro anos. Com o uso mais amplo da vacinação, sua incidência declinou de forma expressiva, especialmente, nos países desenvolvidos. No entanto, em termos globais a coqueluche permanece como importante causa

de morbimortalidade, sendo responsável, anualmente, por 50 milhões de casos e 300 mil de óbitos em todo o mundo (Fisman et al 2011).

Apesar da sensível diminuição dos casos de coqueluche verificada nas últimas décadas, a doença permanece endêmica, mesmo nos países desenvolvidos, onde mais recentemente têm sido assinalados alguns surtos epidêmicos que resultaram em óbitos (Roehr 2010; Octavia et al 2012; Barret et al 2010), fato que vem preocupando as autoridades sanitárias.

Várias hipóteses têm sido apresentadas para justificar essa aparente tendência de elevação da incidência da coqueluche, inclusive em países com elevadas coberturas da vacina. Entre elas: i) introdução de novas e mais sensíveis técnicas de diagnóstico associada ao aumento da sensibilidade da vigilância em virtude da preocupação com o recrudescimento da doença (Fisman et al 2011); ii) alterações genéticas da *Bordetella pertussis* (Octavia et al 2012); iii) perda da imunidade após a vacinação ou infecção (Wood & McIntyre 2008); iv) ausência ou perda de imunidade em coortes de nascidos específicas (Ntezayabo et al 2003); v) redução da efetividade da vacina após a substituição, nos países industrializados, da vacina de célula inteira pela vacina acelular (Cherry 2003).

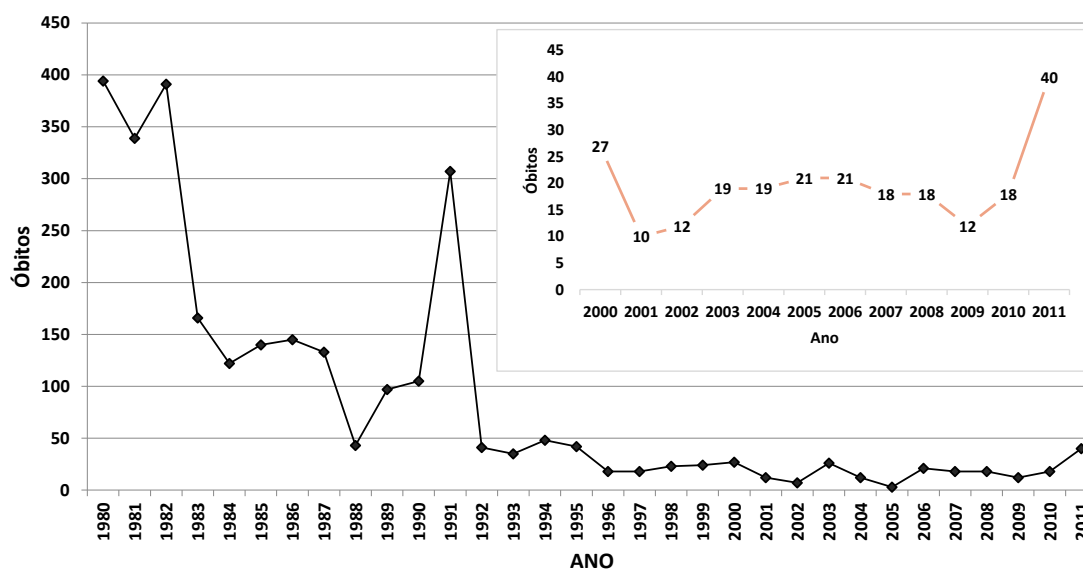
**Figura 6:** Casos de coqueluche no Brasil, 1980 a 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/coqueluche/bases/coquebmet.def>). Acesso em 15/04/2014.

No Brasil, de 1980 a 2010, assistimos uma queda de, aproximadamente, 96% na incidência (Figura 6) e de 95% na mortalidade (Figura 7), acompanhando a tendência de declínio das demais doenças imunopreveníveis. Nos últimos anos, porém, as autoridades sanitárias brasileiras passaram a se preocupar com a possibilidade de enfrentarmos situação semelhante à verificada em países desenvolvidos. Até 2010, os dados oficiais de morbidade não apontavam nesta direção, no entanto, a partir de 2011, temos assistido ao rápido aumento do número de casos e óbitos de coqueluche registrados no país. Em 2012, foram notificados, praticamente, duas vezes mais casos de coqueluche do que a média anual da década anterior.

**Figura 7:** Óbitos por coqueluche no Brasil, 1980 a 2011.

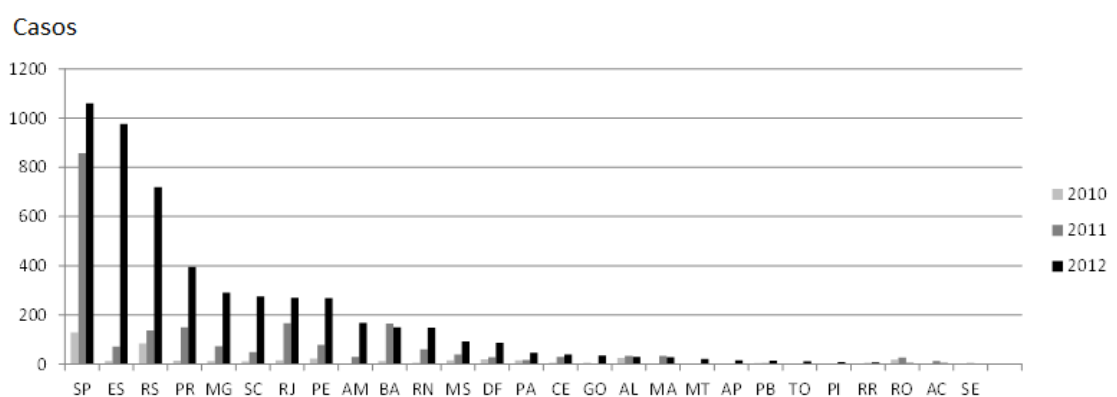


Fonte: SVS/SIM/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

Entre as hipóteses apresentadas como possíveis justificativas para o aumento da morbimortalidade dessa doença, a que apresenta maior plausibilidade, no momento, é a da introdução de novas e mais sensíveis técnicas de diagnóstico associada ao aumento da sensibilidade da vigilância. Fala a favor desta hipótese o fato de que o aumento registrado não foi homogêneo no país, sendo mais acentuado em unidades da Federação que dispõem de sistemas de vigilância de maior complexidade e de mais recursos para o uso de técnicas modernas para o diagnóstico (Figura 8). No entanto, ainda não temos estudos suficientemente completos para a melhor compreensão desse comportamento.

Caso se confirme, o recrudescimento da coqueluche em nosso país trará desafios adicionais ao PNI, pois para enfrentarmos possíveis surtos, temos duas estratégias não mutuamente exclusivas. A primeira consiste na intensificação da vigilância com busca ativa a partir de casos índices, visando identificar casos novos entre contatos, para em seguida tratá-los precocemente e aplicar quimioprofilaxia entre os contatos assintomáticos (Baptista et al 2007).

**Figura 8:** Coqueluche no Brasil, por estado da Federação, 2010 a 2012.



Fonte: SVS/SIM/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

A outra estratégia fundamenta-se no fato dos adultos serem os introdutores da *Bordetella pertussis* no domicílio e responsáveis pela sua transmissão aos menores de dois anos, grupo de maior risco para formas graves da doença (Baptista et al 2010). Para interromper essa cadeia de transmissão, propõe-se a vacinação das mulheres no período pré e pós-parto e de todos os contatos do recém-nascido durante o primeiro ano de vida (Healy & Baker 2012).

A segunda estratégia tem implicações importantes para o PNI, pois acentua a tendência de ampliação das indicações de vacinação de rotina para adultos, aumentando a complexidade do programa e, portanto, seus desafios, seja pela maior dificuldade para obter a adesão desse grupo etário à vacinação, seja pelo fato de que virá onerar mais o seu orçamento.

Em síntese, a coqueluche é uma candidata à doença infecciosa reemergente e pela sua gravidade entre lactentes é, potencialmente, mais um fator de preocupação.



Ainda entre as doenças infecciosas com **trajetória favorável** temos algumas **endemias rurais**, grupo de doenças que se destacavam entre os principais problemas de saúde pública no Brasil até a década de 1970, época em que a população rural brasileira apresentava níveis hiperendêmicos para inúmeras doenças parasitárias, entre as quais se destacavam a ancilostomose (“amarelão”), a esquistossomose mansônica, a doença de Chagas, a malária, a peste bubônica, a boubá e as leishmanioses. A rápida industrialização do país e a urbanização dela decorrente, o desenvolvimento econômico, o fortalecimento da economia rural, a ampliação do ensino em todos os níveis, a reorganização da previdência e a instituição do Sistema Único de Saúde, transformam o quadro sanitário brasileiro, criando condições para a eliminação dessas parasitoses do rol de prioridades em saúde pública no Brasil (Waldman, Silva e Monteiro 2000; Barreto et al 2011). Dentre as endemias rurais cujas intervenções de controle obtiveram êxito, comentaremos a esquistossomose mansônica e doença de Chagas.

#### *Esquistossomose mansônica*

Nunca se conheceu de forma muito precisa a magnitude da esquistossomose no país. Projeções feitas para a década de 1970 fundamentadas em inquérito realizado, em 1945, por Pellon & Teixeira (1950), o único inquérito de âmbito nacional efetuado até hoje, estimavam em 10 milhões o número de parasitados em todo o país (Freitas, 1972; Machado 1977). Tal cifra não é desprezível se considerarmos que a população brasileira em 1970, situava-se em torno de 90 milhões de habitantes.

Na década de 1970, a área endêmica da esquistossomose era muito extensa, distribuindo-se, em regiões descontínuas, desde o Estado do Pará até Santa Catarina, adquirindo maior importância nas áreas quentes e úmidas da Região Nordeste (Silva, 1992). Uma das características da esquistossomose no Brasil é a concentração da sua transmissão em áreas razoavelmente delimitadas, constituindo os focos de transmissão. Tal fato torna a análise da sua prevalência por estado pouca informativa, recomendando-se que ela se faça em unidades geopolíticas menores.

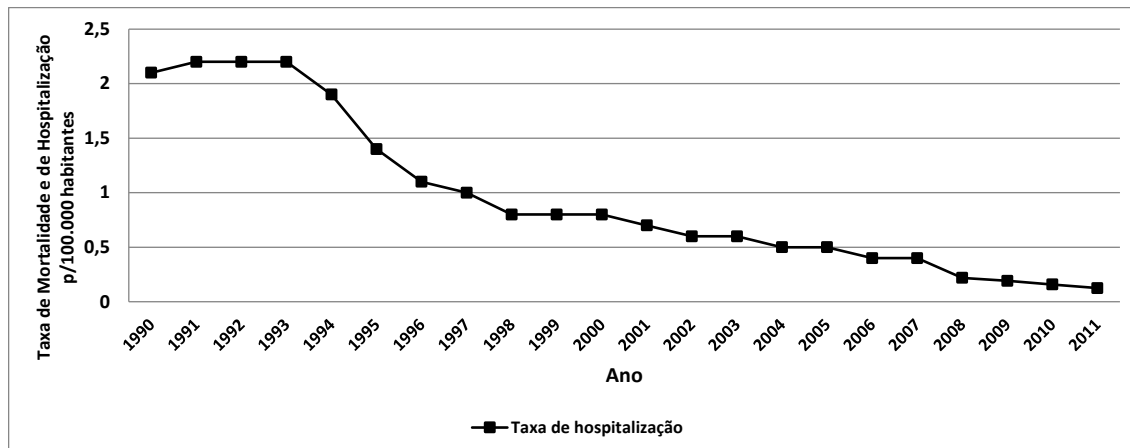
Nos anos 1970, surgem novas e eficazes drogas para o tratamento da esquistossomose, que além de seguras, eram de fácil administração, constituindo instrumentos efetivos para o controle dessa endemia. Tal fato criou condições para a instituição do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), única intervenção de larga escala desenvolvida no Brasil com esse objetivo, mas que abrangeu somente a região Nordeste (Machado 1977). O PECE preconizava a quimioterapia em massa, acompanhada da aplicação de moluscocidas e da implementação paralela de um programa combinado de saneamento e educação sanitária (Mota 1977).

Em 1980, o PECE foi substituído por uma proposta de menor abrangência o Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), ainda sob a responsabilidade do governo federal. A partir de 1993, seguindo as diretrizes do SUS, ele é descentralizado passando suas atividades de campo progressivamente para a responsabilidade dos municípios (Amaral et al 2006).

Atualmente a transmissão da esquistossomose é registrada em 19 estados e no Distrito Federal, sendo que os municípios com prevalências mais elevadas distribuem-se no litoral da Região Nordeste, enquanto os estados mais atingidos são os da Bahia e Minas Gerais (Amaral et al 2006). De 1976 a 1987, utilizou-se amplamente o tratamento em massa e a partir daí aplica-se preferencialmente o tratamento seletivo. Estima-se que a população tratada, entre 1976 e 2003, tenha sido de 12 milhões de pessoas (Amaral et al 2006).

A falta de inquéritos recentes, não nos permite afirmações a respeito da diminuição ou não da área de transmissão dessa endemia nas últimas décadas. No entanto, os dados disponíveis apontam um declínio da prevalência dessa parasitose em áreas hiperendêmicas e da gravidade da doença expressa pela significativa queda da taxa de internações por complicações da esquistossomose (Figura 9). Houve uma diminuição discreta da mortalidade, que situa-se em torno de 0,3 por 100.000 habitantes-ano, acompanhada de aumento da média da idade ao morrer, sugerindo uma queda da incidência nos grupos etários mais jovens e/ou diminuição da carga parasitária (Silveira, 1990; Silva, 1992; Amaral et al 2006).

**Figura 9:** Taxas de hospitalização por esquistossomose mansônica. Brasil. 1990-2011.



Fonte: SIH/SUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>). Acesso em 15/04/2014.

Tais dados permitem uma avaliação favorável das estratégias adotadas, a partir de 1970, para o controle da esquistossomose mansônica no país. Por sua vez, a rápida urbanização e a ampliação do saneamento básico foram outros fatores que contribuíram para a diminuição da magnitude e relevância dessa endemia no Brasil.

### *Doença de Chagas*

A doença de Chagas foi até a década de 1980, uma das mais importantes endemias rurais do país, sua relevância em Saúde Pública decorre, principalmente, das formas graves da cardiopatia crônica chagásica, atingindo especialmente homens na faixa etária de 35 a 50 anos. As intervenções mais efetivas para seu controle consistem de: i) construção de moradias adequadas para a população rural; ii) controle do vetor doméstico pela aplicação de inseticidas de ação residual; iii) triagem sorológica de doadores de sangue com vistas à prevenção da transmissão por transfusão sanguínea (Dias 2009).

Originalmente a área de transmissão da doença de Chagas ocupava ampla porção do território brasileiro, algo em torno de 3,5 milhões de km<sup>2</sup>, espalhando-se desde os estados do Nordeste até o Rio Grande do Sul,

abrangendo 2.450 municípios e uma população de cerca de 35 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção (Dias 1992). A doença só não foi endêmica na Região Amazônica.

No final da década de 1970, Camargo et al (1984), em inquérito sorológico de âmbito nacional, estimou em 4,4% a prevalência da doença de Chagas no meio rural brasileiro. De acordo com esse levantamento, as regiões com prevalências mais elevadas estariam situadas nas áreas rurais do Rio Grande do Sul (8,8%), Minas Gerais (8,8%) e Goiás (7,4%). Ainda à mesma época, estimava-se que, anualmente, ocorressem 100.000 casos novos de infecção chagásica, a grande maioria deles transmitidos por vetor, porém a importância da transmissão transfusional não era irrelevante (Dias, 1992).

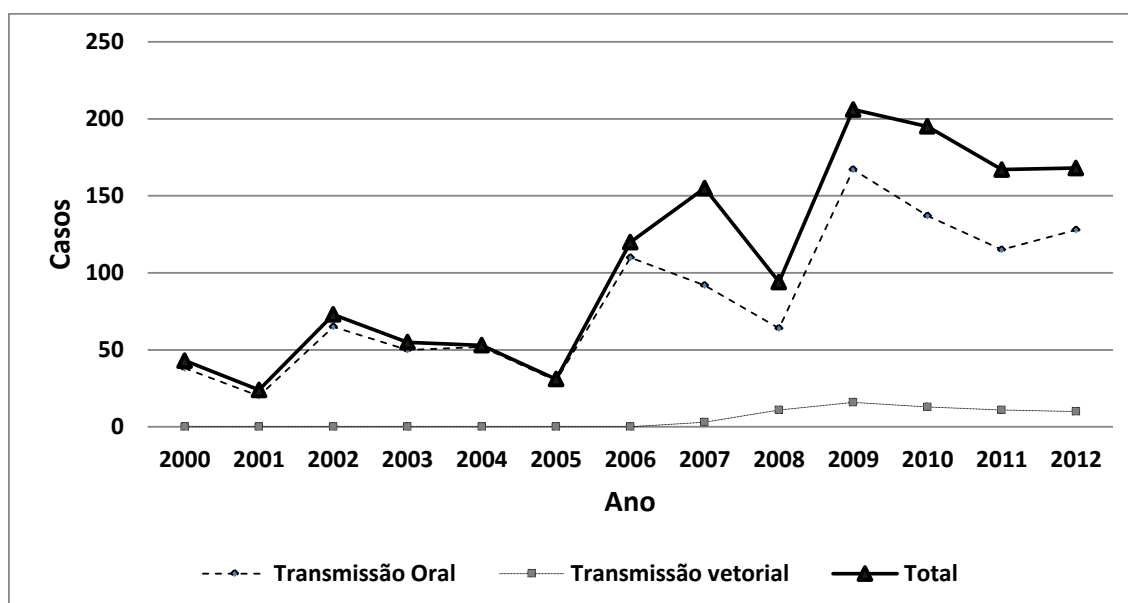
A partir de 1983, o Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas recebe maiores recursos, ampliando seu espectro de ação, permitindo o controle da sua transmissão em dezenas de municípios (Dias et al 2002). Em 1988, as infecções transmitidas por transfusões sanguíneas passam a receber maior atenção em consequência, principalmente, da epidemia de AIDS, propiciando significativa melhora no controle do uso terapêutico do sangue e hemoderivados, repercutindo favoravelmente no combate à doença de Chagas (Massad 2008; Wanderley et al, 1993).

No início da década de 1990, a área endêmica da doença de Chagas se sobrepunha à existente na década de 1970, porém a densidade de triatomíneos havia declinado sensivelmente, determinando uma redução expressiva na transmissão vetorial da doença (Dias et al 2002). Em 1991, passa a ser incrementada a Iniciativa do Cone Sul, como resultado do acordo entre os governos do Brasil, Argentina, Uruguai, Chile, Paraguai, Bolívia e Peru com a finalidade de eliminar o principal vetor da Doença de Chagas, o *Triatoma infestans*, mas abrangendo também atividades voltadas a redução do risco da transmissão por transfusão sanguínea (Massad 2008). Essa ação conjunta foi muito bem sucedida e permitiu que o Brasil, Uruguai e Chile interrompessem a transmissão por vetor, em seus territórios (Dias 2009). Cabe lembrar que a redução na transmissão da doença não está associada somente às atividades de controle, mas também ao intenso processo de urbanização nas décadas de 1950 e 1960, que diminuiu o contingente rural da população brasileira (Silva 1999).

A interrupção da transmissão da doença de Chagas propiciou no correr das últimas duas décadas, uma queda consistente da mortalidade a ela associada e um aumento da média da idade à época do óbito (Santo 2009; Ramos Jr et al 2001).

Apesar dos inegáveis avanços em relação à eliminação da doença de Chagas no Brasil, se estima que existam atualmente, no país, cerca de 12 milhões de infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, mantendo o risco de transmissão por formas menos frequentes, como a via transplacentária ou transfusional (Dias 2009). Por outro lado, têm sido relatadas, nas duas últimas décadas, algumas formas de transmissão que não mereciam destaque, como é o caso da transmissão por via digestiva que ocorre, principalmente, pela ingestão de sucos de frutas silvestres contaminados, causando surtos de ampla repercussão na mídia (Figura 10) (Dias 2009).

**Figura 10:** Casos Doença de Chagas aguda, segundo a forma de transmissão, notificados no Brasil de 2000 a 2012.



\* Transmissão oral - 1068 casos (77,2%); Transmissão vetorial - 64 (4,6%);  
Outras formas de transmissão/ignorada - 252 casos (18,2%)

Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/chagas/bases/chagasbrnet.def>). Acesso em 15/04/2014.

A ocorrência de casos adquiridos por via transplacentária ou transfusional ou oral, a existência de elevado número de portadores e a manutenção do ciclo silvestre da doença apontam a necessidade do

acompanhamento da tendência da doença de Chagas, principalmente, com foco nas vias alternativas de transmissão. No entanto, a expectativa é a de que, à medida que desapareçam as coortes de infectados, a doença de Chagas vá perdendo sua visibilidade como problema de saúde pública.

### **Doenças infecciosas com declínio moderado**

Passaremos a analisar o grupo de doenças infecciosas que apresentaram, no período de interesse, **tendência de declínio moderado**, mas sem indicação de recrudescimento. Entre elas comentaremos a malária, a tuberculose e a hanseníase.

#### *Malária*

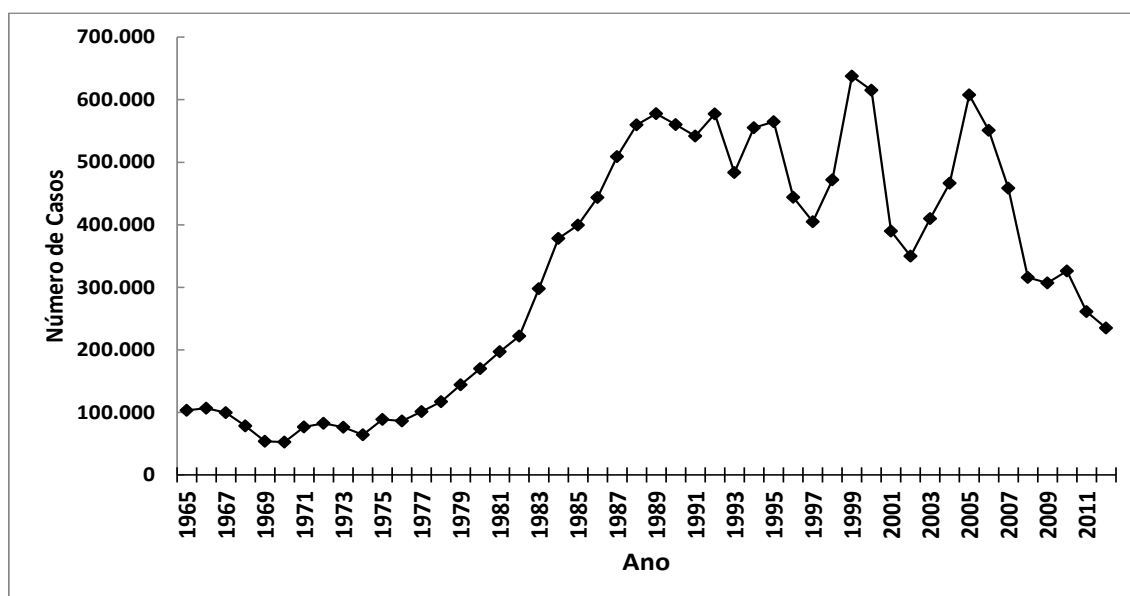
A malária se destacou na primeira metade do século XX como um dos mais importantes problemas de Saúde Pública do Brasil. As áreas originalmente atingidas pela endemia abrangiam quatro quintos do território nacional e praticamente se sobrepunham à dos seus vetores biológicos: *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis* e a *Kertessia cruzi*. Os dados de incidência da malária no país nunca foram precisos, mas estimativas disponíveis para o início da década de 1950 citavam a ocorrência de 8 milhões de casos anuais (Sabrosa, 1978).

Na década de 1940, são introduzidos os inseticidas de ação residual e drogas eficazes para o tratamento da malária. Na década seguinte, a utilização racional e articulada dessas duas intervenções, em programas específicos de controle, possibilitou quedas acentuadas da morbimortalidade por malária em todo o país, permitindo que, em 1970, fossem atingidos os menores níveis, já alcançados, de sua ocorrência, algo em torno de 50.000 casos notificados (Tauil, 1984).

Nos anos que se seguiram, no entanto, observou-se o aumento progressivo e acentuado da incidência da malária, à custa, principalmente, do

aumento da sua transmissão na Amazônia legal. Esse recrudescimento resultou da forma pela qual se deu a ocupação da floresta amazônica por projetos agropecuários, de mineração, principalmente pelo garimpo ilegal, e pela construção de grandes usinas hidroelétricas, além da abertura de rodovias, que facilitaram o acesso de novas correntes migratórias para a região (Oliveira-Ferreira et al 2010). Deve-se notar que as correntes migratórias que se dirigiram à Amazônia, até a década de 1980, tiveram sua origem, principalmente, nas Regiões Sul e Sudeste do país – áreas sem transmissão da malária - o que determinou a rápida elevação da proporção de indivíduos suscetíveis nas áreas receptoras desses migrantes. A incidência da malária na Amazônia somente se estabilizou a partir de 1989, quando passa a oscilar em torno de 500 mil casos notificados anualmente (Figura 11).

**Figura 11:** Casos de malária notificados no Brasil de 1965 a 2012.



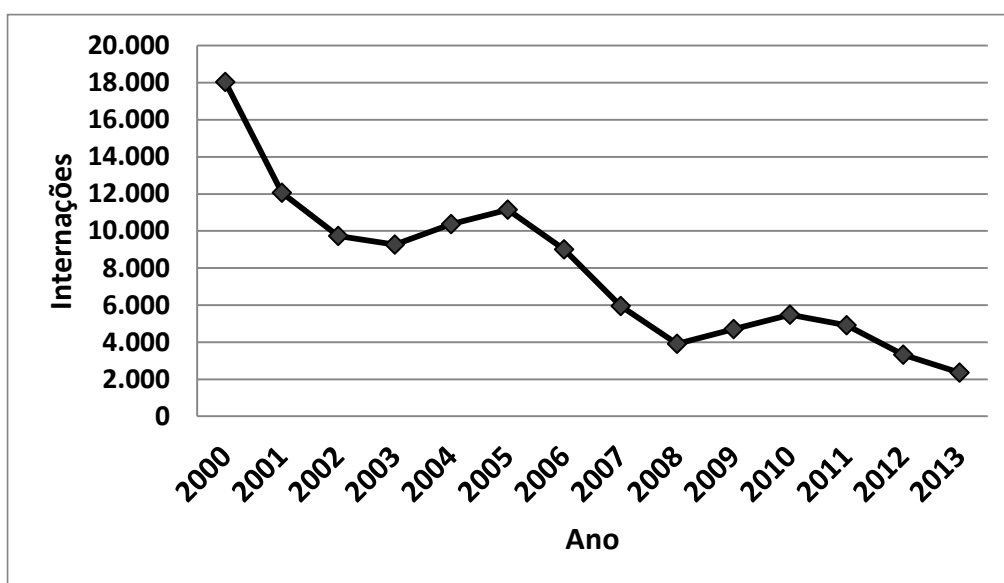
Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/d04.def>). Acesso em 15/04/2014.

Embora o *Anopheles darlingi*, o principal vetor da malária, seja encontrado em 80% do território nacional, a partir da década de 1990, cerca 98% dos casos dessa doença ocorridos no país, passam a concentrar-se na Região Amazônica. No entanto, a distribuição da malária nessa região não é homogênea, pois 57 (7,1%) dos 807 municípios da região contribuem com 80% dos casos notificados (Oliveira-Ferreira et al 2010).

Hoje boa parte das atividades de controle da malária está sob a responsabilidade dos municípios. Juntamente com esse processo de

municipalização, foram tomadas, nas últimas duas décadas, algumas iniciativas importantes para elevar a efetividade dessas atividades, entre elas deve-se destacar um projeto voltado à formação de recursos humanos e aprimoramento da qualidade da informação utilizada pelos serviços locais de saúde. Tais medidas permitem o melhor conhecimento da dinâmica da transmissão da malária, oferecendo subsídios para a elaboração de estratégias mais efetivas de controle (Oliveira-Ferreira et al 2010).

**Figura 12:** Casos de malária hospitalizados de 2000 a 2013.



Fonte: SIH/SUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>). Acesso em 15/04/2014.

Alguns indicadores favoráveis do comportamento da malária na Região Amazônica parecem resultar dessas medidas, destacando-se o declínio, entre 2000 e 2013, de cerca de 87% nas hospitalizações (Figura 12), de 72% nos óbitos e de 60% na letalidade (Brasil/MS 2014). Esse desempenho deve-se, provavelmente, ao esforço feito para tornar precoce o diagnóstico e o início do tratamento. Dados recentes apontam nessa direção, pois 57% dos casos notificados nesse ano foram tratados nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas (Brasil/MS 2011).

Apesar dos resultados favoráveis obtidos pelo programa de controle de malária no Brasil, essa endemia continua a preocupar as autoridades sanitárias, pois as políticas adotadas para o desenvolvimento econômico da Região Norte do país, nos últimos anos, têm propiciado a expansão da



ocupação da Amazônia, com grandes projetos para a construção de hidroelétricas que atraem pessoas de várias regiões do país, que possivelmente contribuirão para a manutenção de elevadas taxas de incidência da malária na Amazônia brasileira (Gonçalves & Alecrim 2004). No entanto, o forte investimento em infraestrutura previsto para essa região, nos próximos anos, abre também perspectivas para um processo de desenvolvimento sustentável, com melhora nas condições de vida de sua população, o que poderá repercutir favoravelmente no desempenho do programa de controle da malária.

### *Tuberculose*

A tuberculose (TB), apesar de dispor de terapêutica eficaz há mais de 60 anos, ainda constitui sério desafio à saúde pública (Lawn & Zumla, 2011). Estima-se que em 2010, tenham ocorrido cerca de 9,8 milhões de casos novos em todo o globo e que 22 países sejam responsáveis por 80% desse total, entre eles o Brasil. A sua tendência tem sido fortemente influenciada pela AIDS, no entanto, dados recentes sugerem que desde 2004 a incidência de TB no mundo venha caindo em torno de 1% ao ano (Dye & Willians, 2010; Morrison et al, 2008). Nas Américas, o Brasil e o Peru destacam-se, pois são responsáveis por 50% dos casos novos ocorridos anualmente (OPAS 2006).

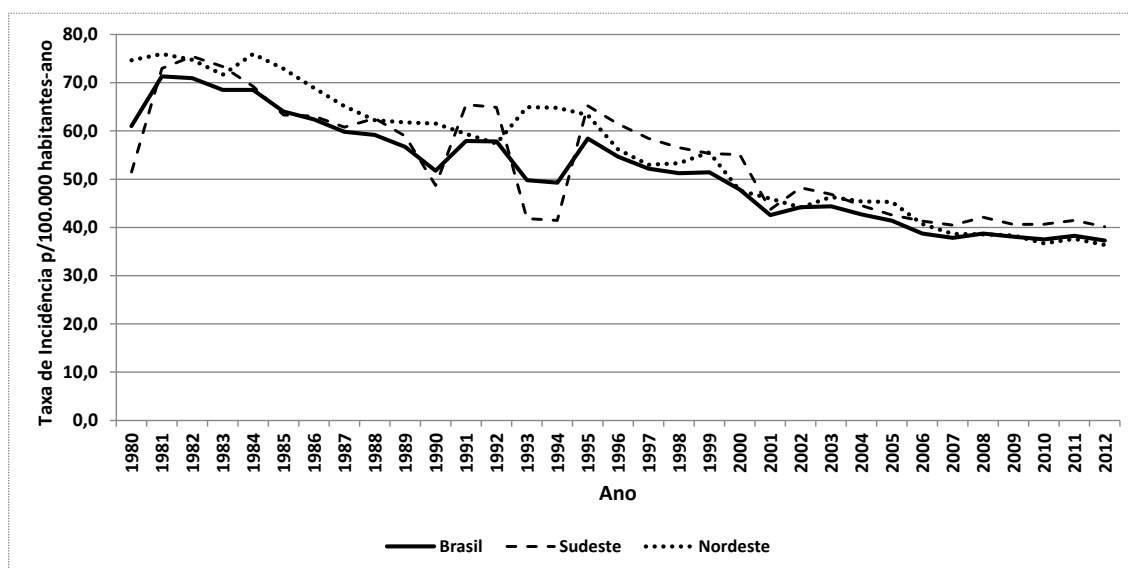
No Brasil, assistimos a um declínio da morbi-mortalidade associada a TB, em 2011 as taxas de incidência e de mortalidade situavam-se, respectivamente, em torno de 38,3 e de 2,4 por 100.000 habitantes-ano, com variações expressivas nas capitais do país.

Apesar do forte aumento dos recursos aplicados e da elevação da cobertura do tratamento supervisionado de 3% para aproximadamente 40%, na última década, o desempenho do programa de controle da TB apresentou, no período, somente discreta melhora. A taxa média de cura elevou-se de 69% para 73% e a de abandono declinou de 14% para 10% (Brasil 2011).

Dois aspectos chamam a atenção ao analisarmos a trajetória da TB no Brasil nas três últimas décadas (Figura 13). O primeiro deles, é o fato de não visualizarmos uma clara influência da AIDS na tendência da incidência da TB,

seja no país como um todo, seja nas duas macrorregiões mais populosas do país (Sudeste e Nordeste). Uma possível explicação é a de que a AIDS, na primeira década da epidemia, concentrou-se em algumas áreas metropolitanas da região Sudeste, não sendo visível seu impacto na incidência de TB quando analisamos regiões com um grau maior de agregação dos dados.

**Figura 13:** Taxa de incidência de tuberculose para o Brasil e Macrorregiões Sudeste e Nordeste. 1980 – 2012.

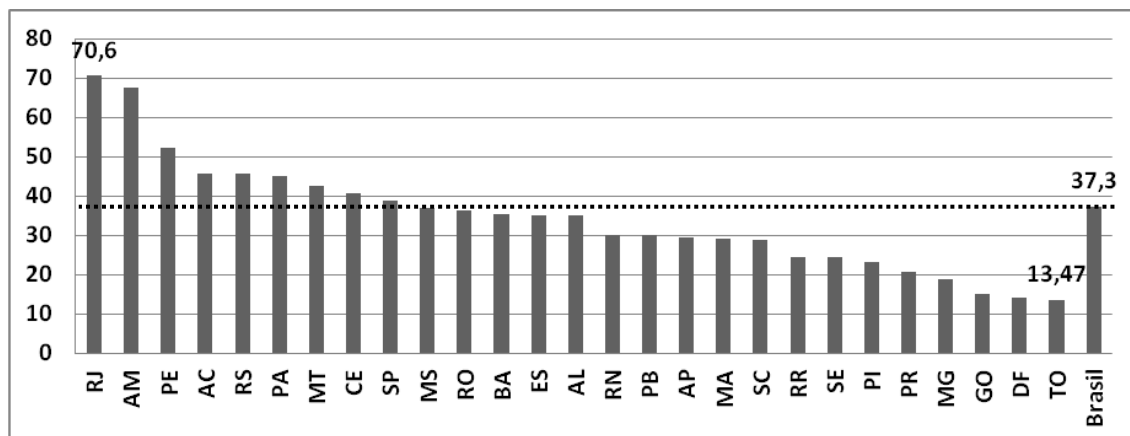


Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/d0202.def>). Acesso em 15/04/2014.

O segundo aspecto é a ausência de um diferencial importante na incidência da tuberculose, ao compararmos as Macrorregiões Nordeste e Sudeste, o que em princípio não seria de se esperar, dado à característica da TB atingir principalmente populações mais vulneráveis. Foge ao escopo deste texto uma análise em profundidade dessa questão, mas uma possível explicação seja a concomitância de elevadas taxas de incidência de TB e de AIDS nos estados e capitais mais atingidas pela TB na Região Sudeste.

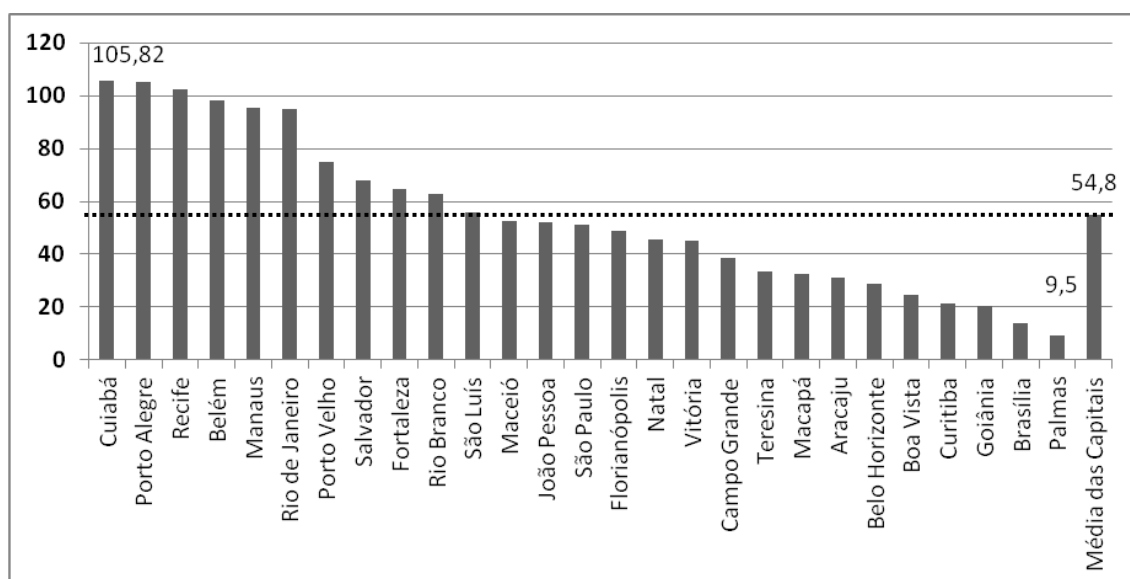
Dados de 2012 apontam amplos diferenciais nas taxas de incidência de TB, tanto entre os estados como entre as capitais (Figuras 14 e 15) e alguns dos mais atingidos estão entre os que apresentam os melhores indicadores sociais e econômicos do país. Porto Alegre é um exemplo de capital de estado com Índice de Desenvolvimento Humano elevado (IDH de 0,805 em 2010), mas que apresenta uma das mais elevadas taxas de incidência de TB e de AIDS entre as capitais brasileiras (Brasil - SVS/MS 2011).

**Figura 14:** Taxas de incidências de tuberculose no Brasil e estados em 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/d0202.def>). Acesso em 15/04/2014.

**Figura 15:** Taxas de incidências de tuberculose no Brasil e nas capitais de estados em 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/d0202.def>). Acesso em 15/04/2014.

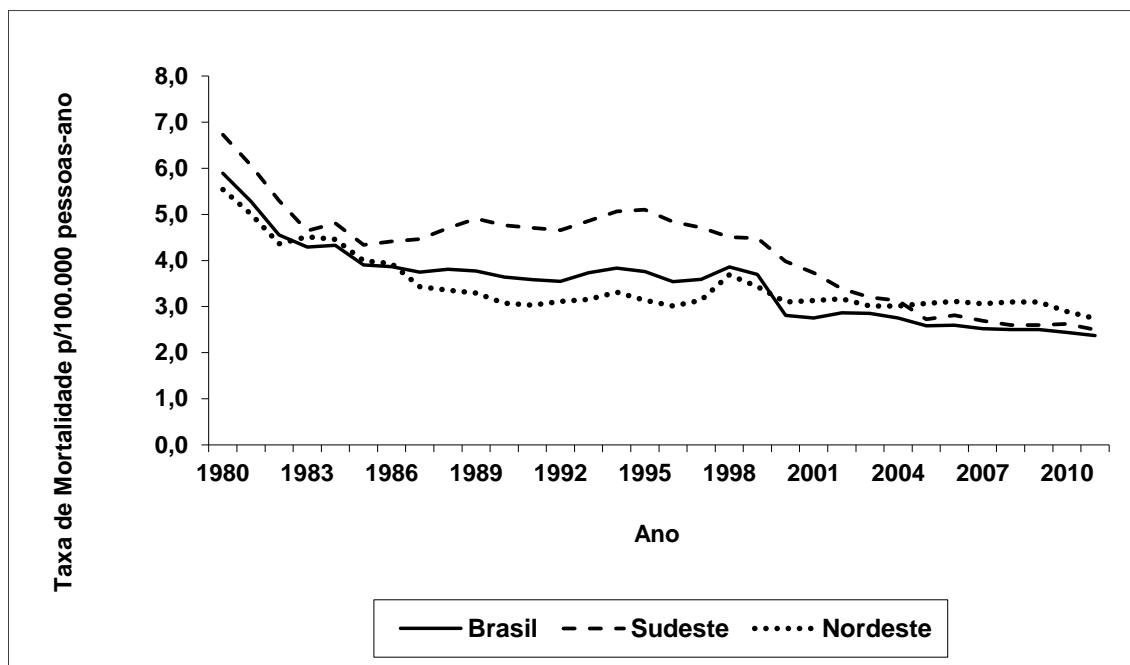
A taxa média de coinfeção TB/HIV, para o país, é elevada, situa-se em 9,2 % (Brasil - SVS/MS 2011). A concomitância de altas incidências de TB e AIDS numa comunidade tem repercussões desfavoráveis no esforço de controle da TB, como sugerem as taxas médias de cura e letalidade da TB no

país, em 2012, que foram de, respectivamente, de 68,5% e 2,5% para casos novos HIV negativos e de 37,4% e 4,5% entre HIV positivos.

Além da AIDS, outros fatores possivelmente influenciam negativamente o controle da tuberculose no país, entre eles, a necessidade de melhor estruturação dos serviços de saúde para elevar a cobertura do tratamento supervisionado; a existência de bolsões de pobreza em áreas de elevada densidade populacional (Dye & Williams 2010), e um fenômeno recente e que não recebe ainda a atenção de políticas públicas específicas, trata-se da intensificação de correntes migratórias originárias de países de elevada incidência de tuberculose (Martinez et al 2012).

Com referência a mortalidade por TB, a tendência também foi favorável entre 1980 e 2011, com um declínio de 5,9 por 100.000 pessoas-ano para 2,4, perfazendo uma diminuição de 59,3% (Figura 16). Assistimos também a queda da mortalidade em menores de 15 anos, a partir de 1980, em todas as regiões do país (Brasil - SVS/MS 2011).

**Figura 16:** Taxa de mortalidade por tuberculose para o Brasil e Macrorregiões Sudeste e Nordeste. 1980 – 2011.



Fonte: SVS/SIM/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

Diferente do verificado com a incidência, as trajetórias da mortalidade por TB nas macrorregiões Nordeste e Sudeste são bem distintas e, especialmente nesta última região, o impacto da AIDS em meados da década

de 1980 e da introdução dos antiretrovirais em 1996, são facilmente identificáveis e consistentes com os bons resultados do programa de controle da AIDS. No entanto, a mortalidade por TB na macrorregião Nordeste manteve-se estável desde o início da década de 1990 (DST/AIDS 2010).

A taxa de TB multidroga resistente (TBMDR) é outro importante indicador do desempenho do programa de controle da TB, porém, os dados disponíveis no Brasil, a esse respeito, são incompletos, existindo escassas pesquisas de base populacional estimando a incidência da TBMDR (Telles et al 2005). Os estudos publicados sugerem uma variação de 1% a 8% de TBMDR entre casos novos e de 3% a 13% entre pacientes com tratamento anterior de TB (Santos et al 2010; Brito et al. 2010). A notificação sistemática de TBMDR no Brasil iniciou-se em 2000, e a busca de casos tem por foco os grupos de risco para essa condição (Dalcomo et al. 2007). Resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-tuberculose que abrange sete estados (RJ, RS, BA, DF, SC, MG e SP) aponta taxas de resistência primária e adquirida para isoniazida de, respectivamente, 6,0% e 15,0% e, na mesma ordem, de 1,5% e 8,0% para rifampicina; por sua vez, as taxas de TBMDR primária e adquirida situam-se em 1,4% e 7,5% (Kritski 2010).

Uma questão que no Brasil repercute desfavoravelmente tanto no controle da TB como no da AIDS é a elevada prevalência de indivíduos vivendo em regime prisional. As estimativas disponíveis apontam algo em torno de 400 mil pessoas nessa situação e a prevalência de TB entre eles situa-se entre 2,5% a 8,5% (Barreto et al 2011).

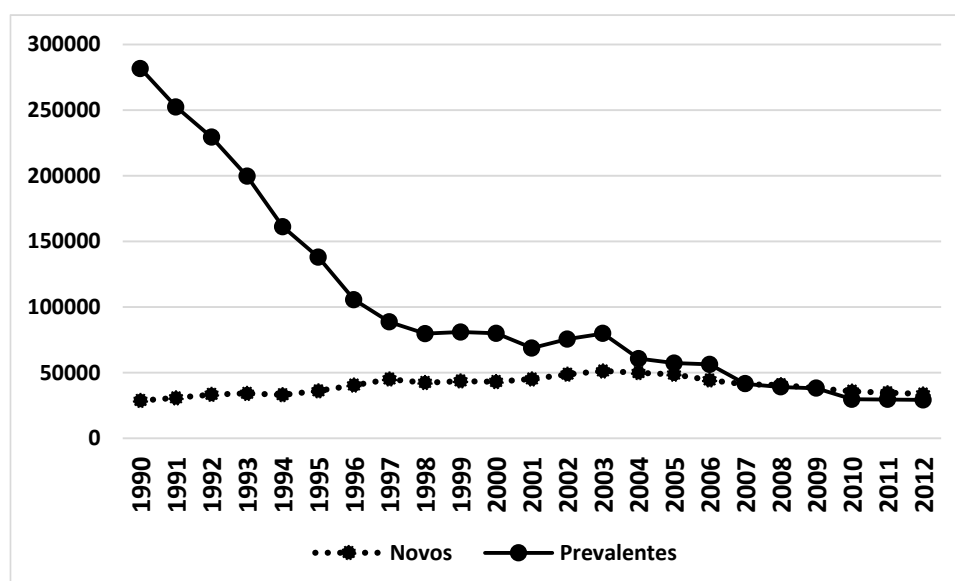
### *Hanseníase*

Tudo indica que a hanseníase seja uma doença muito antiga, possivelmente originária da Índia. Na Europa, teria assumido caráter epidêmico e atingido seu pico no século XIV, declinando a partir de então, para praticamente desaparecer no século XIX. Sua prevalência caiu expressivamente nos últimos 50 anos, em todo o globo, mas permanece como importante problema de saúde pública (Htoon et al, 1993; Rodrigues & Lockwood 2011). A hanseníase é uma doença associada à miséria e a condições desfavoráveis de vida (Cunha et al 2004).

A adoção, na década de 1980, da poliquimioterapia constituiu significativo avanço para o seu controle, estimando-se que tenham sido evitados cerca de dois milhões de pacientes com incapacidade (Scollard 2006; MS 2011). Tais resultados criaram condições para que a Organização Mundial da Saúde (OMS) propusesse a eliminação da doença, definindo que o país alcançaria essa meta quando atingisse níveis de prevalência inferiores a 1 caso por 10.000 habitantes (Fine 2007).

De acordo com esses critérios, em 2005, a exceção de seis países (Índia, Brasil, Nepal, Moçambique, Madagascar, Myanmar), todos os demais membros da OMS teriam atingido prevalência inferior à meta proposta (Fine 2007). Atualmente, o Brasil e a Índia são os países que apresentam maior número de casos novos de hanseníase em todo o mundo (Lockwood & Suneetha 2005). De acordo com estimativas recentes de um total anual de 250 mil casos novos, cerca de 38 mil ocorrem no Brasil (Scollard 2006; MS 2011).

**Figura 17:** Casos prevalentes e incidentes de hanseníase no Brasil. 1994 – 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2012/d0206.def>). Acesso em 15/04/2014.

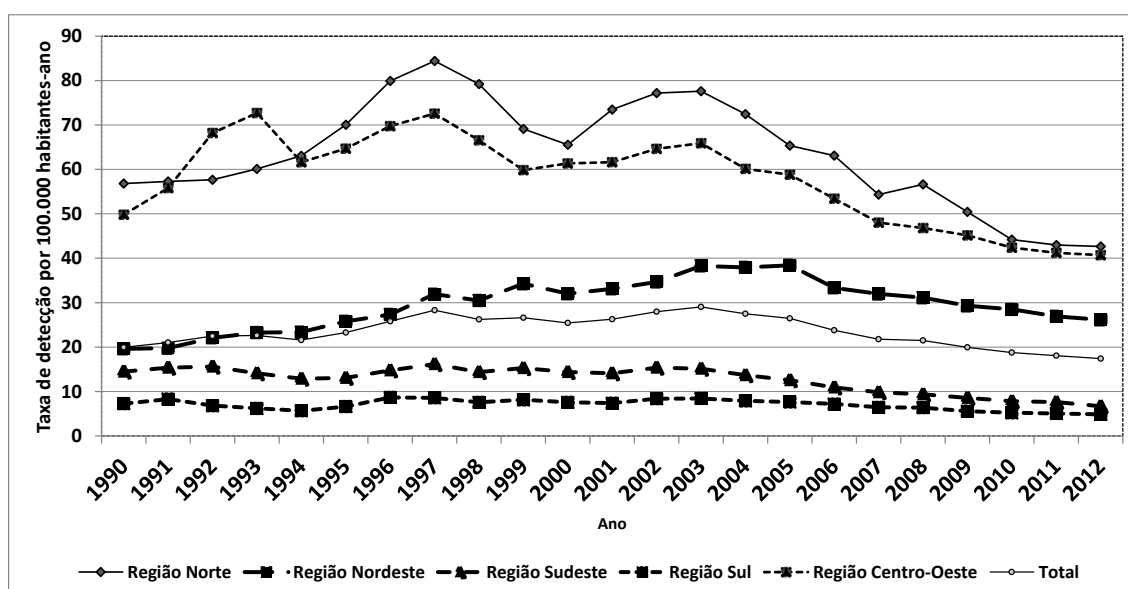
A tendência da prevalência da hanseníase no Brasil a partir da introdução da poliquimioterapia, na década de 1990, é de acentuada queda, provavelmente pelas mudanças dos critérios de alta decorrentes do novo esquema terapêutico (Figura 17). No entanto, o número de casos novos se

manteve ascendente até 2003, quando apresenta um período de estabilização seguido de queda de 34% até 2012 (Figura 18).

A distribuição espacial da doença é bem heterogênea, a área classificada como hiperendêmica abrange 14,2% dos municípios do país e 11,2% da nossa população, apresentando, em 2007, uma taxa média de detecção de casos novos de 76,4 casos/100.000 habitantes-ano, enquanto o restante do país situa-se em área de baixa endemicidade com uma taxa média, no mesmo ano, de 13,2 casos/100.000 habitantes (Penna et al 2009).

As áreas mais atingidas situam-se nas macroregiões Norte e Centro-Oeste e áreas quentes e úmidas da macroregião Nordeste (Figura 17) (Penna et al 2009). Analisando o período de 1980 a 2007, vemos inicialmente um aumento significativo da hanseníase nas três regiões citadas, sendo mais acentuado na Região Nordeste; mas com a estabilização dessa tendência nos primeiros anos da década passada (Moreira et al 2008; Penna et al 2009). O mais preocupante nessas regiões, especialmente na Nordeste, é a manutenção de elevadas taxas de detecção, inclusive entre menores de 15 anos, sugerindo a manutenção de níveis altos de transmissão (MS 2011).

**Figura 18:** Taxa de detecção de casos novos de hanseníase. Brasil e regiões. 1990 – 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/d0206.def>). Acesso em 15/04/2014.

Uma possível explicação para a elevação da taxa de detecção da hanseníase nas três macrorregiões assinaladas é a ampliação do acesso aos

serviços de saúde, em consequência da implantação do SUS, com aumento da rede básica de serviços de saúde em pequenas cidades e áreas rurais, o que permitiu o diagnóstico da doença (Penna et al 2008). Por sua vez, a aceleração da urbanização e a forma desordenada com que a mesma se deu nas três regiões mais atingidas pela hanseníase, pode constituir outra explicação para o aumento de casos (Kerr-Pontes et al 2004), pois essa movimentação populacional pode criar condições para a emergência da hanseníase em municípios, até então, pouco atingidos pela doença (Penna et al 2008).

Dados mais recentes sugerem um horizonte menos pessimista, pois registra, para o país, um declínio em 2009 em relação a 2002, de 27% para casos novos entre menores 15 anos; de 30% para todas as faixas etárias e de 49% na prevalência (MS 2011).

Ainda que seja uma questão controversa, vale comentar a possível influência da infecção pelo HIV na evolução da hanseníase, a semelhança do que ocorre com outras micobacterioses, especialmente a TB (Ustianowski et al. 2006; Massone et al. 2011). Tal questão deve ser acompanhada com atenção nas regiões amazônica e Centro-Oeste do país.

Pelo exposto, é clara a necessidade de o país manter a hanseníase entre as suas prioridades em saúde pública, fortalecendo a estratégia de diagnóstico e tratamento precoce, além da busca de casos entre comunicantes (Penna et al 2009). São indispensáveis também pesquisas que avaliem continuamente as estratégias adotadas e a busca de novas alternativas.

## **Novos Desafios**

### **Doenças Infecciosas Emergentes ou Reemergente**

Como terceira categoria, comentaremos a evolução **das doenças infecciosas emergentes e reemergentes** que ocorreram no Brasil, desde a década de 1980. Iniciaremos pelas doenças infecciosas reemergentes por constituírem um grupo mais amplo e um permanente desafio ao sistema de saúde.



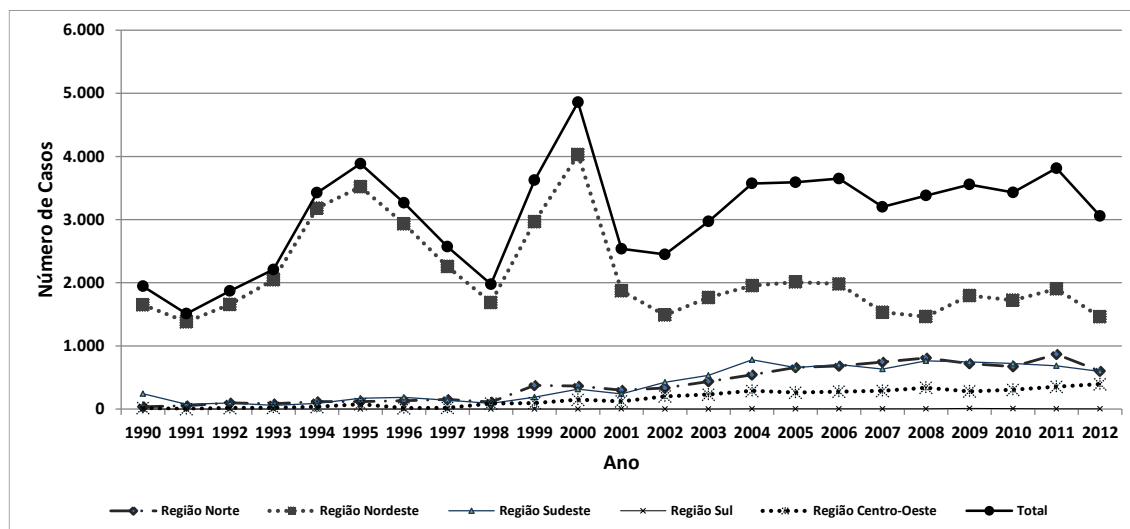
Em termos conceituais, as **doenças reemergentes** são aquelas que historicamente têm infectado o homem e com frequência ressurgem, seja em novas regiões do globo, como é o caso da dengue na América Latina e Caribe ou ampliando sua área de transmissão, como tem acontecido com a febre amarela na América do Sul, ou ainda, como microrganismos resistentes às drogas, entre as quais podemos citar o *Staphylococcus aureus* resistente a metacilina; temos também as que reemergem com manifestações clínicas e/ou gravidade não descritas como, por exemplo, o *Haemophilus aegyptius*, agente da febre purpúrica brasileira (Harrison et al 2008).

A seguir comentaremos algumas **doenças reemergentes** que assumiram relevância em saúde pública no Brasil nos últimos 30 anos.

### *Leishmaniose Visceral*

As leishmanioses são doenças de grande prevalência no Brasil. Em termos de importância em Saúde Pública, a leishmaniose visceral (LV) se destaca, em virtude de sua potencial gravidade e ampla distribuição geográfica (Maia-Elkoury et al, 2008). Essa doença é encontrada na Ásia, África, Europa e nas Américas. Recentemente, estudos genéticos apontaram para grande semelhança entre a *Leishmania infantum*, responsável pela LV da Europa Mediterrânea, e a *Leishmania chagasi*, agente da LV nas Américas. O fato de ambas constituírem, na verdade, uma única espécie sugere que sua introdução no Brasil tenha ocorrido durante a época da colônia (Leblois et al, 2011). Essa visão inverte a teoria corrente, propondo uma "ruralização" da doença a partir de povoações portuguesas no Brasil colônia. Um movimento inverso ao que hoje se delinea (Werneck, 2010).

De fato, é difícil atualmente classificar a LV como "endemia rural". A categoria dificilmente se sustenta se confrontada com a contínua expansão de focos urbanos, os quais muitas vezes apresentam comportamento epidêmico (Albuquerque et al, 2009). Concomitante a essa urbanização, constata-se a notável expansão de focos da doença a partir da década de 1990. Esse processo faz com que a Região Nordeste, que abrigava 90% dos casos de LV na década de 1980, contribua atualmente com menos da metade dos casos da doença (Figura 19).

**Figura 19:** Leishmaniose visceral no Brasil, segundo Macrorregiões. 1990-2012

Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/leishvi/bases/leishvbrmet.def>). Acesso em 15/04/2014.

O processo de urbanização da LV no país não está suficientemente explicado, porém entre os fatores possivelmente implicados estão: a domiciliação do principal vetor da doença; a ampliação da importância do cão como reservatório da leishmânia; e a possível participação do homem infectado, não sintomático, como fonte de infecção (Gomes 1992). Vale também mencionar que, em várias cidades da Região Nordeste, a urbanização está relacionada a processos migratórios resultantes de períodos de secas mais intensas. Nessas oportunidades, os migrantes trazem consigo cães infectados para as regiões urbanas, onde existe o vetor propiciando, assim, condições para a transmissão da doença.

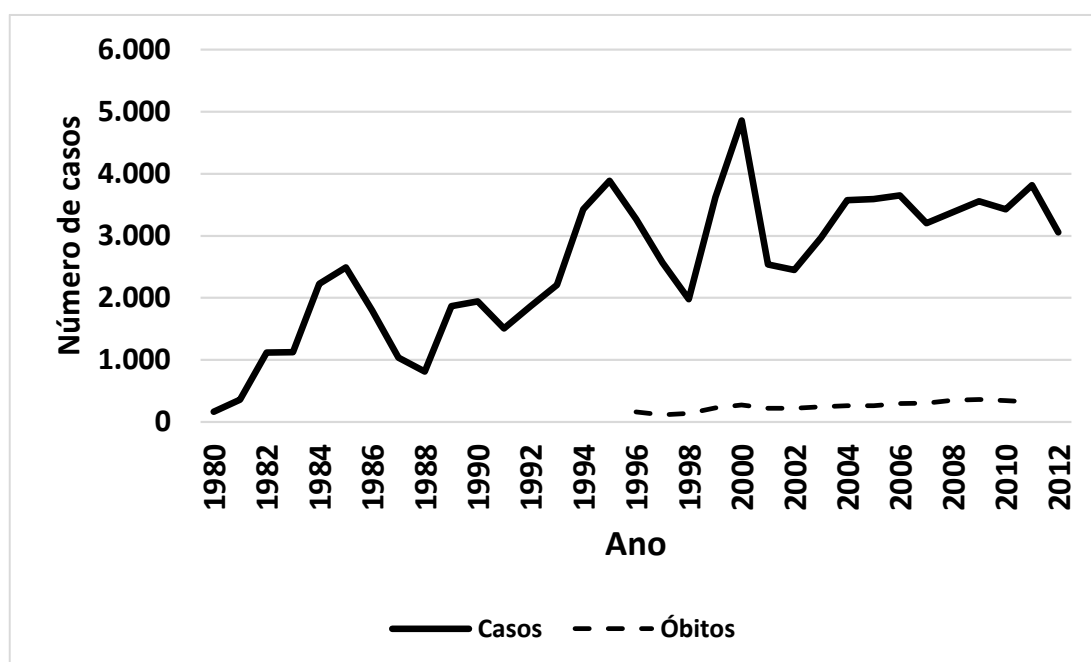
Exemplo desse novo comportamento é a emergência da LV na Região Metropolitana de Belo Horizonte (MG) e no oeste do Estado de São Paulo. Nessas áreas, a LV apresenta comportamento quase exclusivamente urbano, tendo estabelecido um ciclo eficaz envolvendo reservatórios caninos, vetor (*Lutzomyia longipalpis*) e humanos suscetíveis (Harhay et al, 2011).

É digno de nota que a expansão da LV para centros urbanos, em conjunto com a interiorização da AIDS, propiciou a interseção das duas epidemias. Tal encontro já havia sido amplamente documentado na margem europeia do Mediterrâneo (Alvar et al, 2008). No Brasil, sua relevância pode ser

constatada em consulta às notificações da LV no Estado de São Paulo. Aproximadamente 10% dos casos nesse Estado correspondem a coinfeção leishmania-HIV (dados informados pela divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo).

O controle da LV tem desafiado as autoridades de saúde em todo o Brasil (Figura 20). Nesse sentido, pouco progresso foi observado em décadas de enfrentamento à doença. A grande associação dos vetores a matéria orgânica acumulada em espaços urbanos, como quintais de domicílios e mesmo criações domésticas de aves (Alexander et al, 2002), torna o controle químico uma alternativa de risco para a saúde humana (CVE, 2006).

**Figura 20:** Casos de leishmaniose visceral. Brasil. 1980-2011



Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/leishvi/bases/leishvbrnet.def>). SVS/SIM/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

A prática adotada de eutanásia de caninos infectados mostrou-se potencialmente eficaz em algumas situações (Ashford et al, 1998; Nunes et al, 2010), mas de difícil implementação, devido à impossibilidade de controle de cães errantes, à baixa sensibilidade dos testes sorológicos utilizados para diagnóstico e à não adesão da população (Courtenay et al, 2002; Romero et al, 2010).

No que diz respeito aos casos humanos, há escassez de opções terapêuticas, constituídas principalmente por medicamentos de toxicidade elevada, e alta incidência de recidivas (Moore & Lockwood, 2010). A letalidade permanece próxima a 6% no Brasil, mas em regiões de introdução mais recente, como o estado de São Paulo, ela se mantém em 8%, atingindo picos bem mais elevados nos primeiros anos após a reemergência da LV ([www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve\\_leishvis.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_leishvis.html)). A introdução recente de novas drogas (formulações lipídicas de anfotericina) parece ter exercido impacto positivo sobre o prognóstico dos casos graves.

Por fim, estratégias experimentais de controle têm envolvido manejo ambiental, e proteção canina com repelentes e vacinas (Reithinger et al, 2004; Reis et al, 2010). Tais estratégias ainda carecem de um lastro epidemiológico consistente. Essas dificuldades, bem como a persistência de grande movimento migratório de seres humanos (e seus cães) em território nacional representam sérios obstáculos ao controle da LV e não permitem previsões otimistas para o futuro (Romero, 2010).

### *Febre Amarela*

A febre amarela (FA) é a febre hemorrágica de etiologia viral de maior importância em saúde pública. Seu quadro clínico varia de manifestações inespecíficas ou leves, em 90% dos casos, até formas graves cuja letalidade situa-se entre 20% e 50% (CDC 2010; Silva e Angerani 2008).

Originária da África, a FA foi introduzida nas Américas no período do escravagismo, destacou-se nos séculos XVIII e XIX, como o principal flagelo das Américas e do oeste africano, atingindo também, nessa época, parte da Europa. A ausência do ciclo silvestre da doença, o controle do vetor e o saneamento permitiram sua eliminação da América do Norte e Europa, no início do século XX (Gardner & Ryman 2010; Monath 2006).

Durante o século XX, vários fatores contribuíram para a diminuição da visibilidade da FA, mas não da sua importância. Entre eles: o desenvolvimento de uma vacina efetiva e a eliminação da febre amarela urbana nas Américas (Monath 2001). Estima-se que atualmente ocorram, anualmente, 200 mil casos e 30 mil mortes em todo o globo (CDC 2010).

A FA é uma zoonose que se mantém na natureza em ciclos que tem como principais reservatórios os primatas não humanos (PNH) dos gêneros *Allouata*, *Cebus*, *Atelles* e *Callithrix*; e como vetores nas Américas os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Acidentalmente pode atingir o homem não vacinado, quando este entra em contato com a mata por atividades profissionais ou de recreação, resultando na FA silvestre. Por sua vez, temos a FA urbana quando houver transmissão sustentada do vírus entre humanos com a participação do *Aedes aegypti* como vetor. O vírus da FA possui a capacidade de sobreviver na população vetora por transmissão vertical, durante as estações secas, em virtude de o vírus manter-se viável no ovo até o novo período chuvoso (Monath 2001).

As regiões do globo que apresentam a circulação do vírus em ciclos silvestres localizam-se na África subsaariana e na América do Sul, desde o canal do Panamá ao norte da Argentina. A Ásia e Austrália mostraram-se, até hoje, livres dessa doença, ainda que a elevada densidade do *Aedes aegypti*, torne-as vulneráveis à sua introdução (Robertson et al 1996; Monath 2001).

A vacina contra a febre amarela é disponível desde 1937. No Brasil ela é produzida com vírus vivo atenuado da FA, da cepa 17DD originária da amostra africana Asibi, cuja característica é a ausência de neurotropismo e de viscerotropismo. O vírus vacinal é cultivado em ovos embrionados (Tauil 2010). O Brasil é um dos poucos países a produzi-la, portanto, devemos estar preparados para situações inesperadas que aumentem rapidamente a demanda (Monath 2001).

A vacina atualmente utilizada é produzida com tecnologia semelhante à empregada à época de seu desenvolvimento. É uma vacina de baixo custo, de elevada eficácia/efetividade e, até recentemente, considerada muito segura, apresentando raramente reações neurotrópicas, principalmente, encefalites (Monath 2007).

No entanto, a partir de 2001 registraram-se casos de uma síndrome associada a essa vacina, até então não descrita, a doença viscerotrópica, que se caracteriza por uma extensa infecção pelo vírus vacinal, semelhante ao quadro da febre amarela, com letalidade em torno de 60% (Monath 2007; Vasconcelos et al. 2001). Os prováveis fatores de risco para esse evento adverso grave são as características genéticas do hospedeiro, possivelmente

genes envolvidos na resposta do interferon e fatores adquiridos, como idade acima dos 60 anos, timectomia e doenças autoimunes (CDC 2010). Estima-se que ocorra um caso de doença viscerotrópica para cada 200 a 400 mil doses aplicadas. Os eventos adversos neurotrópicos apresentam risco semelhante, mas sua letalidade é bem menor, cerca de 6% (Monath 2011).

O Brasil possui a maior área enzoótica de FA silvestre do mundo, compreendendo as zonas de floresta das Regiões Amazônica e Centro-Oeste; a segunda área em extensão situa-se na região do Congo, na África.

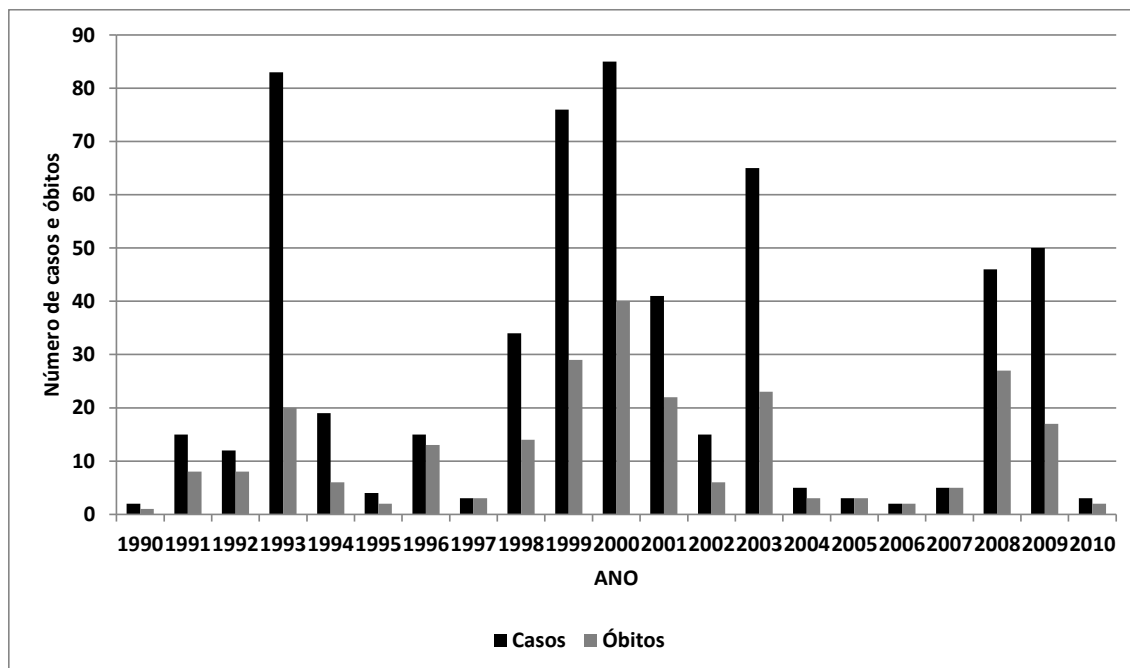
No início da era republicana, a FA urbana situava-se entre os principais problemas de Saúde Pública do Brasil, por causar epidemias devastadoras em regiões urbanas economicamente importantes, entre elas a cidade do Rio de Janeiro, antiga capital da República, e municípios do interior paulista, que à época situavam-se entre os principais centros produtores de café do país. A transmissão urbana da FA deixa de existir no Brasil, em 1942, graças ao combate efetivo ao *Aedes ægypti*. Entretanto, o mosquito, que fora virtualmente eliminado do país na década de 1950, volta a infestar permanentemente o território nacional, a partir de 1976 (Tauil 2010).

O Brasil possui duas áreas bem definidas de circulação do vírus amarílico: a enzoótica, abrangendo Pará, Amazonas, Acre, parte de Mato Grosso, Rondônia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul, Goiás, Tocantins e Maranhão; e a epizoótica, que compreende o Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais. O país tem registros de casos de FA desde 1930, com aumento de casos entre humanos em ciclos regulares de aproximadamente cinco anos, sugerindo um comportamento previsível (Silva e Angerani 2008). No entanto, na última década houve uma diminuição do intervalo entre os picos de incidência da doença e nos anos de 2008 e 2009, verificaram-se elevações da sua ocorrência fora da região amazônica, especialmente nos estados de Goiás, São Paulo e Rio Grande do Sul, onde há décadas não eram registrados casos. Nesse mesmo período ocorreram casos no norte da Argentina e Paraguai (Vasconcelos 2010; CDC 2010).

Apesar da magnitude pouco expressiva, não mais do que seiscentos casos nos últimos 20 anos (Figura 21), o comportamento recente da FA distanciou-se do padrão esperado, e o que é mais preocupante, sua área de transmissão expandiu-se na direção da costa, onde temos grandes

aglomerados populacionais com cobertura de vacinação não muito elevada (Figura 22). Justifica também tal preocupação, o fato de termos tido, nesse período, dois surtos de FA urbana na América do Sul, um na Bolívia no final da década de 1990 (Van der Stuyft et al. 1999) e outro, em 2007, no Paraguai, ambos rapidamente controlados e com número relativamente baixo de casos (PAHO 2008).

**Figura 21:** Casos e óbitos por febre amarela. Brasil. 1990 – 2010.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde

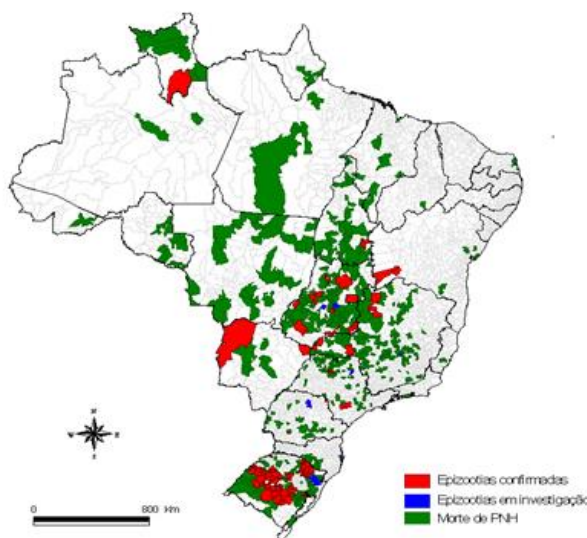
(<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/famarela/bases/febreamarelabrnet.def>). SVS/SIM/Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014.

A discussão dos possíveis determinantes dessa aparente mudança de comportamento da FA foge aos objetivos deste texto, mas as informações apresentadas permitem avaliar suas implicações e a necessidade tanto da intensificação da vigilância da FA, como de políticas públicas intersetoriais, para fazer frente aos seus possíveis desdobramentos.

Para tanto, é necessário tornar a vigilância de epizootias e da síndrome febril ictero-hemorrágica mais sensível, com vistas a identificar, prontamente, casos suspeitos de FA. Assim como, aprimorar continuamente a vigilância de eventos adversos pós-vacina, com a finalidade de identificar grupos de maior risco para definir contra indicações mais precisas para a vacinação.

Vale acrescentar que a necessidade de ampliarmos a cobertura da vacina em boa parte do território nacional e o fato de termos identificado eventos adversos graves associados a seu uso, torna importante um esforço unindo órgãos de fomento à pesquisa e centros nacionais de produção de imunobiológico e de pesquisa, com a finalidade de desenvolver uma nova vacina, com tecnologias modernas e mais seguras.

**Figura 22:** Distribuição espacial de epizootias de casos de febre amarela em primatas não humanos. Brasil. 2000 – 2010.



**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS

Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1812](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1812) [em 24/07/2012]

## Dengue

A dengue é atualmente a mais importante entre as doenças causadas por vírus transmitidos por artrópodes, sua distribuição geográfica é ampla, abrangendo a África, Ásia, Oriente Médio, América Latina e Caribe. Estima-se que a população humana sob risco de infecção por um ou mais sorotipos do vírus da dengue situe-se em torno de 2,5 bilhões de pessoas, das quais 50 a 100 milhões são infectadas anualmente e cerca de 500 mil são hospitalizadas. Os dados disponíveis sugerem que a incidência global da doença esteja aumentando (Halstead 2007).

Seu agente etiológico é um vírus da família *Flaviviridae*, o qual apresenta quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, e DENV-4). Seu



principal vetor é o *Aedes aegypti*, mosquito de hábitos urbanos. Outro mosquito envolvido na transmissão, ainda que menos importante, é o *Aedes albopictus*, cujo hábito é periurbano (Halstead 2007).

A infecção humana por qualquer dos quatro sorotipos do vírus da dengue pode determinar um amplo espectro de manifestações clínicas, variando de formas leves, oligossintomáticas ou assintomáticas e a quadros graves. Temos, porém, duas manifestações clínicas bem definidas: a febre do dengue (FD) ou dengue clássico, que geralmente evolui para cura sem complicações, e a dengue hemorrágica (DH) com ou sem a síndrome do choque da dengue (SCD), que constituem formas graves da doença (Gubler 1998; Mathew & Rothman 2008).

Seu impacto, em termos de morbimortalidade e econômico, pode ser elevado (Shepard et al 2011; Suaya et al 2009), criando, às vezes, situações de emergência em saúde pública, como ocorreu em Cuba, em 1981, durante uma epidemia de DH, quando em poucos meses foram hospitalizados cerca de 116 mil pacientes, mais de 1% da população da ilha (Shepard & Halstead 1993).

A imunidade conferida pela infecção pelo vírus da dengue é duradoura, mas específica para o sorotipo que a determinou. A primeira infecção associa-se, geralmente, às formas leves da doença, enquanto que, nas infecções subsequentes, por sorotipos diferentes da primeira, são mais frequentes os quadros graves (Halstead 1981). O que confere relevância em saúde pública a dengue é, justamente, as formas graves, especialmente, o DH e a SCD que, de regra, surgem numa comunidade após certo tempo de circulação de dois ou mais sorotipos do vírus da dengue.

Os determinantes da gravidade da dengue não são perfeitamente conhecidos, mas parecem estar relacionados a uma complexa interação de fatores biológicos relativos ao hospedeiro, ao agente e ao vetor (Halstead 1981; Halstead 2006; OhAinle et al. 2011; Diaz-Quijano & Waldman 2012).

Não é objetivo deste texto discutir a patogenia da dengue, mas os aspectos apontados no parágrafo anterior são importantes para entendermos o comportamento da dengue em diferentes comunidades e na mesma comunidade em distintos momentos, a partir da introdução e circulação regular dos diferentes sorotipos do vírus.

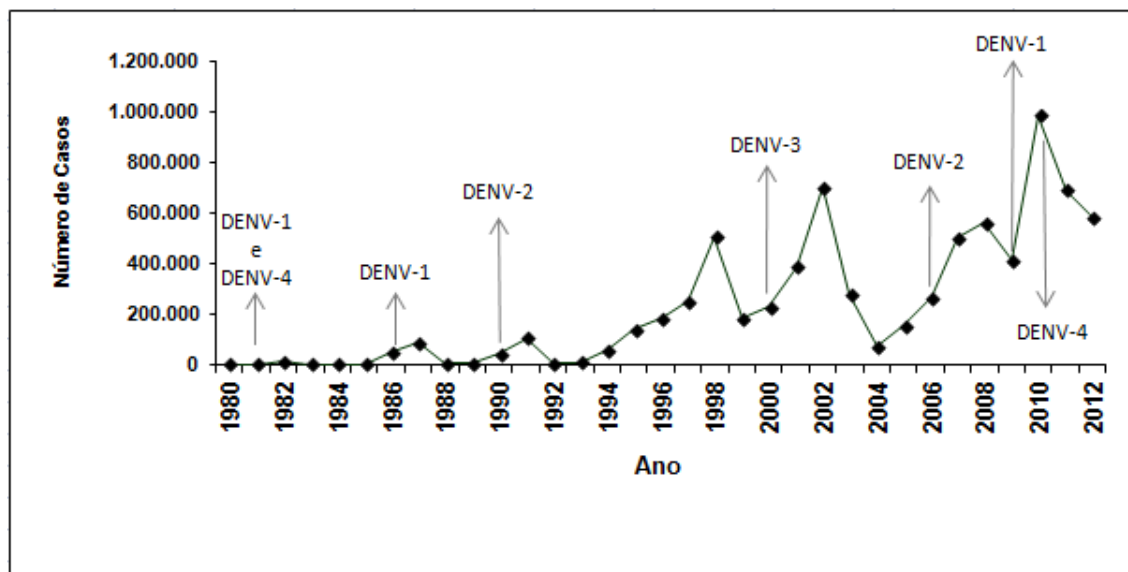
Quando o vírus é introduzido numa população, as primeiras epidemias raramente apresentam casos graves e, geralmente, atingem mais os adultos, pois os casos oligossitomáticos e assintomáticos são mais frequentes em crianças. À medida que novos sorotipos sejam introduzidos e a circulação simultânea deles se intensifique por sucessivas epidemias, a tendência é aumentar a frequência de casos graves em todas as faixas etárias, inclusive em menores de um ano de idade, pois o lactente pode apresentar anticorpos maternos para sorotipo distinto daquele vírus que o está infectando, simulando uma infecção anterior (Capeding et al. 2010). Outra característica da dengue, ao tornar-se endêmica, é o aumento proporcional de casos na infância, à medida que maior parcela de adultos torna-se imune para mais de um sorotipo do vírus.

Nas últimas três décadas, a dengue assumiu nas Américas caráter endêmico com epidemias recorrentes, passando a ser motivo de preocupação para as autoridades sanitárias. Nesse período, o número de casos notificados anualmente, nessa região, quadruplicou-se, enquanto que, os casos de DH aumentaram em mais de 8 vezes (San Martín et al 2010). Analisando especificamente os óbitos ocorridos nos últimos 15 anos, verificou-se aumento mais expressivo no Caribe e no Brasil (Diaz-Quijano & Waldman 2012).

O marco inicial da reemergência do dengue no Brasil foi a reintrodução do *A. aegypti* no país, em 1976. Desde então, observamos a progressiva disseminação desse vetor e, em pouco tempo, já era previsível a reintrodução da dengue, o que veio a ocorrer em 1981, com o registro do primeiro surto, em Roraima, associado aos sorotipos DENV-1 e DENV-4, porém a circulação desses dois sorotipos foi restrita (Taulil 2001).

A partir da segunda metade dos anos 1980 (Figura 23), assistimos a disseminação da dengue pelo país, inicialmente, determinando epidemias periódicas e localizadas (1986-1993), porém de 1993 em diante, passamos a ter a circulação endêmica dos diferentes sorotipos com epidemias periódicas cada vez mais extensas (Siqueira et al 2005). Desde 1991, temos a circulação simultânea dos DENV-1, DENV-2, DENV-3, situação agravada com a reintrodução do DENV-4, em 2010 (Teixeira et al 2009; Souza et al 2011).

**Figura 23:** Casos de dengue no Brasil e ano da introdução dos sorotipos do vírus, 1981 a 2012.



Fonte:MS/SVS; Siqueira et al 2005; Siqueira et al 2010

Nota: Em 1981 a introdução e circulação do DENV-1 DENV-4 foram restritas.

A contínua expansão da dengue faz com que o Brasil situe-se, desde o final dos anos 1990, como o país que mais notifica a dengue em todo o mundo e seja responsável por 70% dos casos notificados nas Américas, dados que talvez não expressem a realidade, pois muitos países endêmicos notificam preferencialmente os casos graves (Teixeira et al 2009).

Em 2007, 70% dos municípios brasileiros já estavam infestados pelo *Aedes aegypti* e 50% deles já haviam registrado casos de dengue (Teixeira et al 2009). Cerca de 40% dos casos ocorreram em municípios com menos de 100 mil habitantes (Siqueira et al 2010).

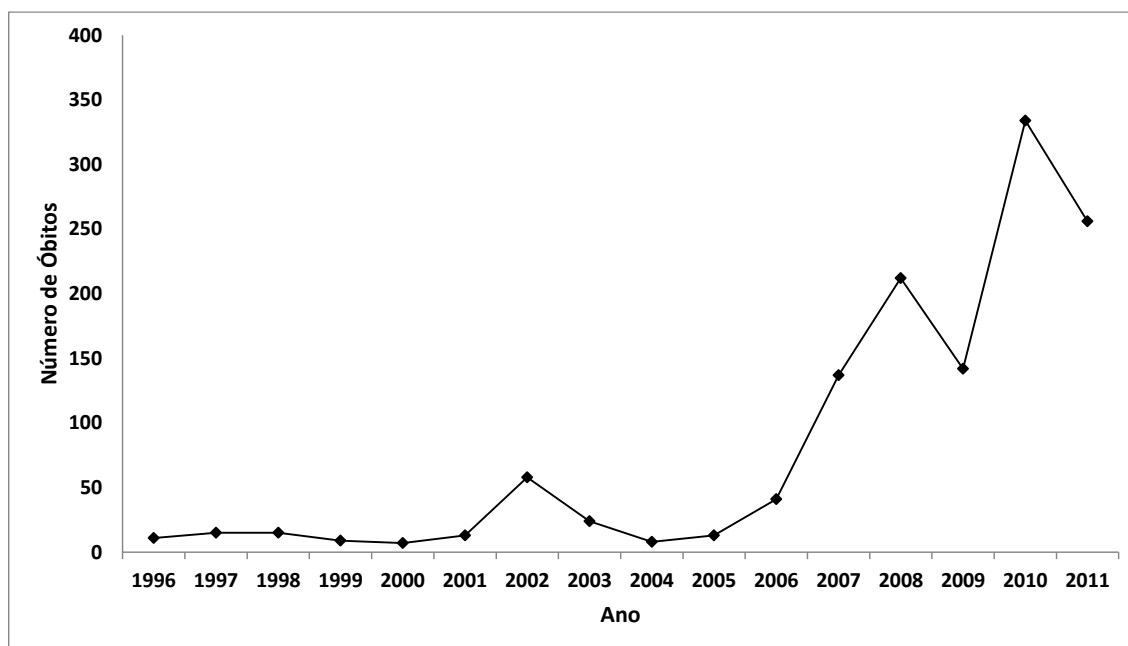
Um indicador importante de risco da ocorrência de formas graves é a soroprevalência. Os estudos disponíveis sugerem que parcela ponderável de nossa população já tenha sido infectada ao menos por um sorotipo, ainda que a prevalência da infecção varie bastante, conforme a região. Em algumas capitais a soroprevalência situa-se acima de 65%, - Salvador (BA) e Niterói (ES) -, outras em torno de 45%, - Macapá (AP), Rio de Janeiro (RJ), Fortaleza (CE) e São Luiz (MA) -, enquanto que, em Goiânia (GO) e Belo Horizonte (MG) esse indicador situa-se em torno de 25% (Teixeira et al 2009).

Até o final do século XX, a dengue no Brasil caracterizou-se por sua evolução favorável e por atingir, predominantemente, adultos, entre 20 e 40 anos de idade (Teixeira et al 2009). No entanto, nos últimos 10 anos, período

em que foram notificados cerca de quatro milhões de casos, observou-se aumento progressivo da gravidade da doença, especialmente, da incidência do

DH, cuja letalidade atingiu 6,7%, e de óbitos (Figura 24), aumentando as hospitalizações, totalizando 400 mil internações de 2000 a 2009, com um gasto estimado para o SUS de 108 milhões de reais (Siqueira et al 2010). Tal tendência se manteve nos anos subsequentes (Figura 25).

**Figura 24:** Óbitos por dengue no Brasil. 1996 a 2011.



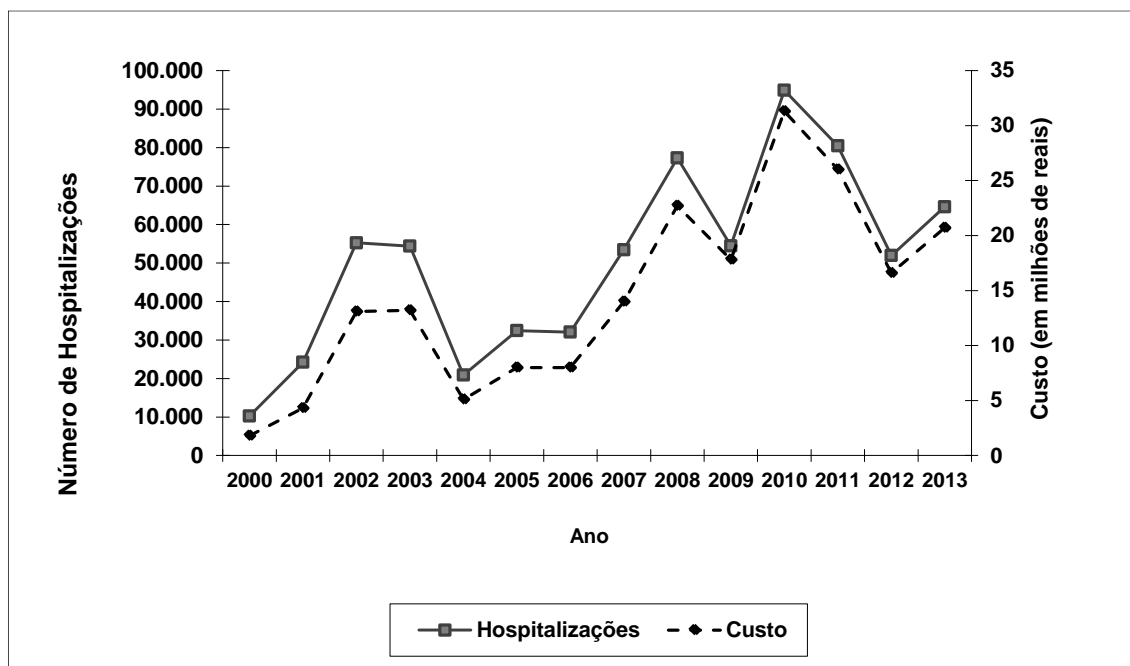
Fonte: SVS/Ministério da Saúde (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/dengue/bases/denguebmet.def>). Acesso em 15/04/2014.

A partir de 2007, verifica-se um rápido aumento da proporção de casos entre menores de 15 anos (Siqueira et al 2010; Rocha & Tauil 2009; Teixeira et al 2008), possivelmente expressando uma tendência no comportamento da doença. Na epidemia de 2008 ocorrida no Rio de Janeiro (RJ), 50% dos casos de dengue clássico e 86% dos óbitos atingiram indivíduos menores de 15 anos, comportamento semelhante tem sido verificado na região Nordeste do país (Teixeira et al 2009; Cavalcanti et al 2011).

Mantida essa tendência, a dengue será em poucos anos, um dos mais graves problemas de saúde pública do país, tornando necessária a ampliação dos programas educativos voltados aos cuidados com o meio ambiente, com foco no controle do *Aedes aegypti*, além de medidas de caráter geral, como investimentos na infraestrutura urbana e na construção de moradias

adequadas, medidas desejáveis mesmo na ausência do problema em questão. Além disso, implicará na preparação da rede hospitalar e de suas equipes de profissionais para enfrentar possíveis epidemias de DH.

**Figura 25:** Hospitalizações por complicações da dengue e custo dessas internações para o Sistema Único de Saúde. 2000 a 2013.



Fonte: SIH/SUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>). Acesso em 15/04/2014; Siqueira et al 2010.

A perspectiva em relação à dengue, para os próximos anos, não é favorável. A solução mais efetiva para o problema seria uma vacina eficaz e segura. Existem várias iniciativas nesse sentido, algumas com resultados promissores, mas uma previsão quanto à disponibilidade de tal vacina num futuro próximo é problemática (Thomas 2011). Uma alternativa à vacina, que está sendo pesquisada, é o controle biológico, em relação ao qual temos pesquisas recentes apresentando bons resultados (Walker et al 2011).

#### *Doenças por bactérias multiresistentes*

A resistência de microrganismos (especialmente bactérias) a múltiplos agentes antimicrobianos é tema que apresenta forte vínculo com as infecções hospitalares (IH). De fato, a aquisição de resistência ocorre de forma mais intensa no interior dos serviços de saúde do que na comunidade. Esse

fenômeno se deve à grande concentração de indivíduos suscetíveis, à facilitação da transmissão pelos processos de trabalho e ao efeito ecológico do uso de antimicrobianos (Lipsitch & Samore, 2002).

As IH, mais propriamente denominadas “infecções relacionadas à assistência em saúde” (IRAS), representam um grave risco à saúde de populações em todo o mundo. No entanto, raras vezes elas têm sido abordadas com a devida prioridade nos países em desenvolvimento, onde se concentra a maior parte dos casos e, por conseguinte, da mortalidade e das sequelas devidas a IH/IRAS (Pittet et al, 2008).

Em uma recente revisão sistemática, Allegranzi et al (2011) identificaram taxas de IH/IRAS duas a vinte vezes maiores nos países de “média e baixa renda”, quando comparados àqueles localizados nos Estados Unidos e Europa Ocidental. Esse mesmo estudo quantificou taxas de IH/IRAS em unidades neonatais brasileiras, identificando incidência nove vezes superior à de serviços norte-americanos de característica semelhante. Os autores finalizam sua análise informando que falta aos países em desenvolvimento uma política consistente de formação de recursos humanos, retaguarda laboratorial e *expertise* em análise de dados epidemiológicos.

De fato, em que pesem algumas publicações de hospitais específicos, levantamentos sobre a incidência de IH/IRAS no Brasil são escassos. Entre as exceções está o inquérito conduzido por Prade *et al* (1995), que estudou 99 hospitais terciários de todo o país, identificando prevalência de 15%. Outro dado de base governamental é o relatório do sistema de vigilância de IH/IRAS do estado de São Paulo, que confirma incidência mais elevada que aquela relatada por países desenvolvidos (Padoveze et al, 2010). Os desafios enfrentados pelo Brasil para delinear um programa eficaz de controle de infecção passam pela heterogeneidade dos serviços de saúde e escassez de recursos humanos. Mais importante, porém, é conscientizar as autoridades da gravidade desse problema. Parafraseando Allegranzi *et al* (2011), é difícil convencer autoridades da importância de IH/IRAS em locais aonde o próprio acesso aos serviços de saúde ainda não foi garantido.

É alarmante o fato de que a resistência bacteriana em hospitais brasileiros seja superior àquela relatada nos países desenvolvidos. De fato, as taxas de multirresistência (resistência simultânea a múltiplas drogas) de

bactérias Gram-negativas (como *Klebsiella ssp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*) ultrapassam 50% em diversos serviços de saúde (Rossi, 2011). Pode-se observar que a carência de recursos humanos e de políticas de controle do uso de antimicrobianos determina uma situação cruelmente paradoxal: as IH/IRAS são mais incidentes e de tratamento mais difícil nos locais mais carentes de recursos para o seu enfrentamento.

Iniciativas de órgãos como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo representam uma esperança de reversão desse círculo vicioso.

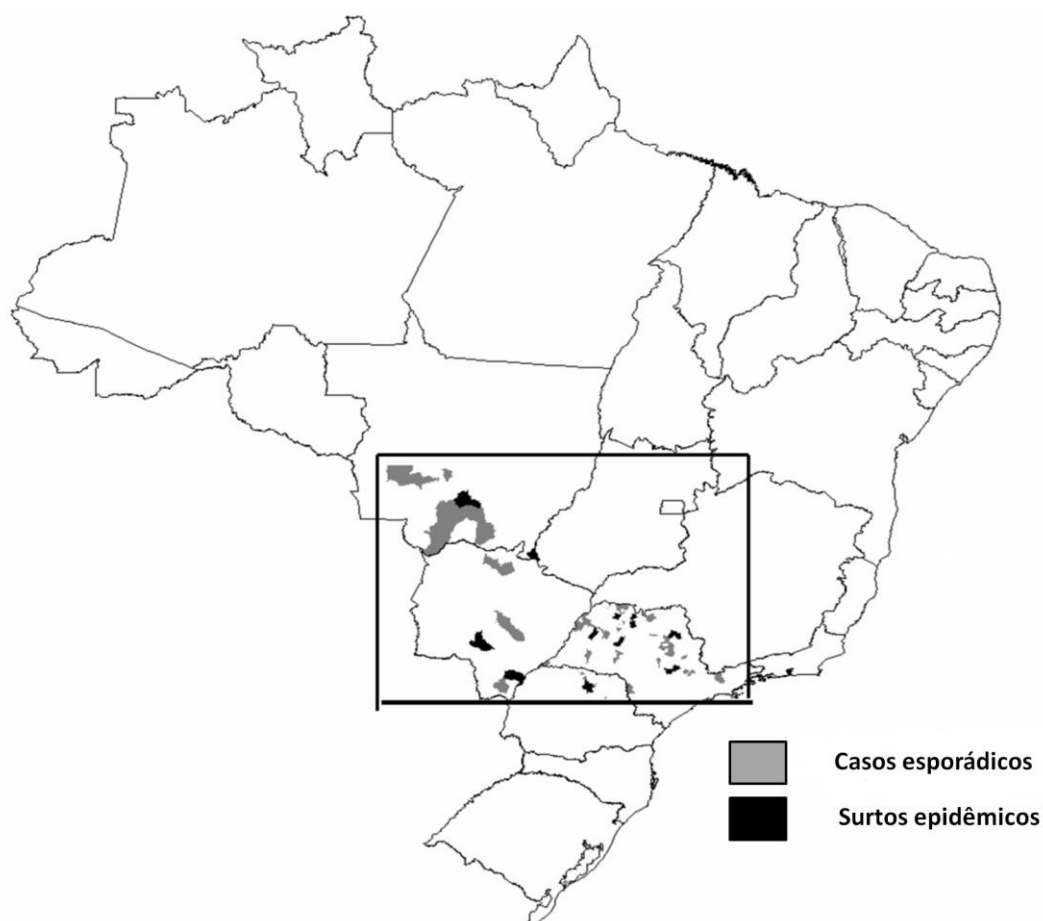
### *Febre purpúrica brasileira*

Entre as doenças infecciosas reemergentes de etiologia bacteriana que ocorreram no Brasil nos últimos 30 anos, devemos citar a febre purpúrica brasileira (FPB), que surgiu em meados da década de 1980, nos estados do Paraná e São Paulo, posteriormente atingiu também Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, determinando a ocorrência de casos esporádicos e vários surtos de uma doença grave, até então desconhecida, e de elevada letalidade (Figura 26). Após exaustiva investigação, foi isolado e identificado o seu agente, um clone mais virulento do *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptious*, bactéria conhecida desde o final do século XIX, e associada até os anos 80, exclusivamente, à conjuntivite purulenta, uma infecção autolimitada com evolução para cura com ou sem tratamento (BPF Study Group 1987).

Por motivos ainda não pefeitamente esclarecidos, esse microorganismo passou a determinar uma doença de evolução rápida, apresentando quadro grave de infecção sistêmica, com letalidade em torno de 70%, atingindo, predominantemente, menores de 10 anos de idade. Essa doença foi registrada em alguns estados brasileiros tanto na forma de casos esporádicos como em surtos. Seu potencial de expansão ainda está por ser estabelecido, sendo desconhecido o motivo pelo qual, desde 1993, ela aparentemente desapareceu (Kerr-Pontes, Ruffino-Netto 1991; Harrison et al. 2008). No entanto, em 2007 ocorreram cinco casos suspeitos da doença no estado do Pará (Santana-Porto et al 2009).

A sua elevada letalidade, o fato de não conhecermos bem os fatores determinantes de sua emergência, assim como, o seu potencial de expansão e os motivos do aparente desaparecimento, sinalizam a importância de mantermos um sistema de vigilância para casos semelhantes à meningococemia em indivíduos que apresentaram recentemente conjuntivite purulenta. É necessário também investigarmos clusters de casos manifestando sinais e sintomas semelhantes aos da meningococemia, na ausência de registros de casos de meningite bacteriana. Um fator limitante da vigilância da FPB está relacionado à dificuldade de identificar casos suspeitos na vigência de um surto simultâneo de doença meningocócica (Harrison et al. 2008).

**Figura 26:** Distribuição de casos esporádicos e surtos epidêmicos de febre purpúrica. Brasil. 1984-1993.



**Fontes:** Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vtanjac"> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; Silva GA (1997)



Ainda sobre a terceira categoria, comentaremos a seguir as **doenças infecciosas emergentes** que se caracterizam, como assinalamos no início deste texto, por constituírem evento imprevisível, podendo estar associada a vários fatores que criam condições para o aumento da proporção de suscetíveis ao agente infeccioso na população ou elevam a sua exposição a esse agente (Cohen 2000).

Esse grupo de doenças infecciosas abrange aquelas em que o agente foi reconhecido pela primeira vez tomando o homem como hospedeiro ou apresentaram rápido aumento da incidência ou da área geográfica atingida (Morens et al 2004; Morse 1996), citando-se como exemplos o HIV, o vírus Nipah, o vírus Hendra, o coronavírus responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS CoV), o enterovírus 70 e cosackievírus A24variante associados às pandemias de conjuntivite hemorrágica aguda e o vírus influenza pandêmico.

Como já assinalamos, não abordaremos neste texto o HIV/AIDS, pois esse tema é objeto de um capítulo específico deste livro, no entanto, comentaremos, de forma sintética, as três outras doenças infecciosas emergentes que assumiram um comportamento pandêmico e que atingiram o Brasil, nos últimos 30 anos. A primeira delas ocorreu na década de 1980, foi a conjuntivite hemorrágica aguda, associada ao enterovírus 70 e ao coxsackievírus A24variante. As duas outras surgem no século XXI, uma associada ao coronavírus, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a terceira, ao vírus influenza A H1N1 pandêmico.

### *Conjuntivite hemorrágica aguda*

Entre os enterovírus já identificados, os únicos sorotipos conhecidos pela capacidade de causar pandemias são os *Enterovírus 70* (EV-70) e o *Coxsackievírus A24 variante* (C-A24v). Ambos surgiram no final da década de 1960, em continentes diferentes, sem que existissem registros anteriores da sua circulação na população humana. Sua característica comum é a de determinarem epidemias de conjuntivites hemorrágicas agudas (CHA) algumas vezes, de caráter pandêmico. As primeiras epidemias desses dois agentes foram identificadas, respectivamente, na África e na Ásia, de onde se

disseminaram para os demais continentes, atingindo a Europa e as três Américas já no início dos anos 80, inclusive o Brasil (Waldman et al. 1990).

Tais epidemias tiveram impacto na demanda de serviços de saúde, mas não em termos de mortalidade ou incapacidade. Dos dois vírus, pelo que se conhece, somente o EV-70 pode assumir maior importância em saúde pública, em virtude de ter sido associado a complicações neurológicas, inclusive quadros paralíticos semelhantes à poliomielite (Kono et al. 1974).

### *Síndrome Respiratória Aguda Grave*

A pandemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), cujo quadro clínico se caracterizou como uma pneumonia atípica grave com elevada letalidade, teve início em novembro de 2002, sendo a primeira pandemia deste século. Com origem a China, a SARS se disseminou rapidamente e, em fevereiro/março de 2003, já eram registrados casos em outros países asiáticos e na América do Norte (Parashar UD, Anderson 2004).

O fato de ser transmitida por via respiratória e o intenso intercâmbio internacional facilitaram a sua rápida disseminação para diferentes continentes. Em face da gravidade da situação, a OMS emitiu um alerta com a finalidade de coordenar, juntamente com os países membros, uma resposta rápida a essa emergência de saúde pública de abrangência global. Como resultado desse esforço internacional, em dois meses foi identificado o seu agente etiológico, o coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) (Peiris JSM et al 2003).

Em poucas semanas ocorreram cerca de oito mil casos, distribuídos em 29 países, a letalidade foi de 9,6%. Os países mais atingidos foram a China Continental, Hong Kong, Taiwan, Singapura e Canadá. É importante salientar que a transmissão hospitalar constituiu o maior fator de ampliação da epidemia e que os casos entre profissionais de saúde abrangeram 20% dos indivíduos atingidos pela SARS em todo o globo (Chan et al. 2003). Felizmente, a repercussão no Brasil dessa pandemia não foi expressiva.

Essa primeira experiência de vigilância global e de resposta rápida foi bem sucedida e permitiu que em quatro meses a cadeia de transmissão da SARS fosse interrompida (Parashar UD, Anderson 2004).

Vale salientar, que o fortalecimento de propostas de vigilância global e de revisão do Regulamento Sanitário Internacional deve-se, em parte, a ocorrência da pandemia da SARS e a percepção do aumento do risco de que eventos relacionados a doenças infecciosas poderiam determinar, com maior frequência, situações de emergência em saúde pública de caráter global.

A segunda pandemia deste século ocorre em 2009, já sob a vigência do novo Regulamento Sanitário Internacional, aprovado em 2005. Portanto, a vigilância global e os mecanismos de resposta rápida já estavam razoavelmente estruturados em muitos países, inclusive o Brasil.

### *Influenza pandêmica*

Em 2009, assistimos à segunda pandemia deste século, associada ao vírus influenza H1N1, resultando em importante impacto na demanda dos serviços de saúde, especialmente nas macroregiões Sul e Sudeste do país, e visível aumento da mortalidade. Tudo indica, que ambos os episódios marcaram o início de um novo momento do comportamento das doenças infecciosas em todo o globo, que de certa forma já se anunciava no final do século XX e para o qual as autoridades sanitárias estavam se preparando (Oliveira et al. 2009).

A influenza já foi descrita como “uma doença que emerge todos os anos” (Morse 1996). De fato, o vírus influenza possui grande capacidade de alteração antigênica, que possibilita o seu escape do sistema imune humano e reinfecções repetidas em um mesmo indivíduo. Existem três tipos de vírus influenza (A, B e C). Entre eles, o vírus A se sobressai pela maior variabilidade genética, patogenicidade e potencial epidêmico (Horimoto & Kawaoka 2001).

Os vírus da influenza A são nomeados de acordo com seus principais antígenos, a Hemaglutinina (H) e a Neuraminidase (N). Grandes alterações genéticas, que geralmente levam à introdução de um vírus com nova especificidade dos antígenos H e/ou N, são denominadas “antigenic shifts”. Estas contrastam com os “antigenic drifts”, variações menores responsáveis pela recorrência da influenza todos os anos (Horimoto & Kawaoka 2001).

Sob uma perspectiva de saúde pública, a influenza preocupa por duas razões. Em primeiro lugar, pela grande quantidade de hospitalizações e mortes

causadas todos os anos por complicações da “influenza sazonal”. Esses fenômenos ocorrem principalmente em idosos, portadores de doenças pulmonares e imunossuprimidos (Monto 2009). Há também um significativo impacto econômico consequente ao absenteísmo de trabalhadores e a maior busca de atendimento médico (Xue et al 2010).

O segundo motivo de preocupação é o potencial pandêmico da influenza A. Define-se a influenza “pandêmica” como aquela que circula rapidamente em todo o planeta, causando significativa mortalidade mesmo entre grupos não considerados tradicionalmente “de risco” (Taubenberger & Morens 2006).

Houve três pandemias no século XX, caracterizadas pela introdução dos vírus Influenza A H1N1 (“Gripe Espanhola” - 1918), H2N2 (“Gripe Asiática” - 1957) e H3N2 (“Gripe de Hong Kong” - 1968) (Miller et al 2009). Na mais devastadora delas, a “Gripe Espanhola”, estima-se que 50 milhões de pessoas tenham morrido ao longo de três ondas pandêmicas que ocorreram com intervalos de poucos meses (Taubenberger & Morens 2006). O impacto dessa pandemia sobre o Brasil tem sido objeto de estudo. Relatos oficiais informam aproximadamente 117 mil casos e cinco mil mortes na cidade de São Paulo, em 1918. Enfatize-se que, à época, a cidade contava com pouco mais de 500 mil habitantes (Massad et al. 2007). Há relatos sobre grande impacto da doença na cidade do Rio de Janeiro (RJ) (Goulart 2005), Salvador (BA) (Souza 2005) e Florianópolis (SC) (Alonso et al. 2011).

Em 1997, a ocorrência de casos de infecção de seres humanos por vírus da Influenza A H5N1, característicos de aves, alertou todo o mundo para a iminência de uma nova pandemia. Nos anos seguintes, possivelmente devido a maior sensibilidade da vigilância, outros vírus aviários (H7N7, H9N2) foram identificados em humanos (Sandrock & Kelly 2007). No entanto, nenhum deles mostrou potencial de disseminação e patogenicidade semelhante ao H5N1. Este vírus, disseminado por aves migratórias, causou epizootias em plantéis de aves domésticas e algumas centenas de casos humanos. Estes foram geralmente graves, com letalidade de cerca de 60% (Neuman et al. 2010). Felizmente, o vírus não demonstrou capacidade de se disseminar entre seres humanos (Van Kerkhove et al. 2011). No entanto, sua persistência em países asiáticos e o acometimento de aves na Europa aumentaram o nível de preocupação mundial com a possibilidade de emergência de uma nova

pandemia. De forma inesperada, a primeira pandemia de influenza do século XXI não foi causada por mutações do vírus H5N1, mas pela introdução na espécie humana de uma variante de Influenza A H1N1 de origem suína.

Casos humanos de infecção por vírus Influenza A de linhagem suína não eram uma novidade. Em 1976, um surto autolimitado em um destacamento militar norte-americano alarmou as autoridades de saúde, levando a uma campanha de vacinação caracterizada por altos índices de eventos adversos (Spencer 2011). Em 2009 a situação foi diferente. Uma cepa viral emergiu no México no mês de abril e se disseminou rapidamente por todos os continentes (Neumann & Kawaoka 2011). Em junho do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde decretou estado “pandêmico”. Embora a pandemia tenha sido menos catastrófica do que aquelas relatadas no século XX, a “gripe suína” caracterizou-se por letalidade elevada em adultos jovens, especialmente gestantes, obesos e portadores de comorbidades (Del Rio & Guarner 2010). No período que antecedeu o desenvolvimento e disponibilização de uma vacina específica, a incidência global da influenza pandêmica variou entre 11% e 21% nos diversos países, chegando a atingir 43% entre crianças de idade escolar (Kelly et al. 2011).

O Brasil foi fortemente afetado por essa pandemia. Em 2009, a incidência estimada de Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao vírus Influenza A H1N1 foi de 14,5 por 100.000 habitantes-ano. A Região Sul foi a mais afetada, com incidência de 66,2 por 100.000 habitantes-ano (Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo 2010). Ao todo, pouco mais de 2.000 óbitos associados à influenza pandêmica foram confirmados em 2009 (Ministério da Saúde 2010). As medidas de mitigação e controle da pandemia no Brasil foram feitas em conformidade com políticas globais, com ações para aumento da sensibilidade da vigilância, estabelecimento de fluxos de atendimento médico e utilização de medicação antiviral (Oseltamivir) para casos graves. Após a disponibilização de vacina específica, foi realizada extensa campanha de imunização, com foco em profissionais da saúde e populações vulneráveis (Ministério da Saúde 2010). A Organização Mundial da Saúde decretou oficialmente o fim da pandemia em Agosto de 2010.

A influenza continua a desafiar as autoridades de saúde pública, não somente pelo seu potencial pandêmico, mas também pela significativa

mortalidade oriunda de complicações da doença “sazonal”. Campanhas anuais de vacinação de idosos, lamentavelmente, têm falhado em atingir metas de cobertura, especialmente devido à baixa adesão da população. Por outro lado, a vigilância virológica e a capacidade de resposta rápida a situações de emergência têm apresentado rápido desenvolvimento, impulsionado pela experiência recente. De certa forma, caminhamos em nível nacional para uma abordagem realista dos riscos e consequências da influenza, evitando os extremos da negligência e do pânico.

### **Doenças Infecciosas com Potencial de Emergência**

A seguir comentaremos como quarta categoria, algumas doenças infecciosas que pelo seu comportamento recente apresentam **potencial de emergência** e, portanto, devem ser acompanhadas com atenção pela vigilância.

#### *Arboviroses*

Entre as doenças infecciosas que podem potencialmente emergir no Brasil, assumindo importância em saúde pública, devemos citar algumas arboviroses, entre elas as associadas à infecção pelo vírus do Nilo Ocidental (West Nilo vírus) e o *Rocio*, ambos flavírus, assim como os alfavírus *Mayaro* e *Chikungunya* (Figueiredo 2007). As arboviroses são causadas por vírus RNA e caracterizam-se por infectarem endemicamente animais silvestres mediante complexos ciclos dos quais participam artrópodes vetores. A emergência e reemergência desses agentes estão frequentemente relacionadas às mudanças ambientais e à elevada variabilidade genética dos vírus RNA que permitem frequentes mutações e recombinações, acelerando, portanto, o processo de evolução e adaptação desse grupo de vírus (Figueiredo 2007).

Entre os arbovírus citados, um que deve merecer especial atenção, é o da encefalite associada ao vírus do Nilo Ocidental, endêmico no norte de África, Oriente Médio e Índia e introduzido nos EUA, em 1999, ocasionando várias epidemias, a primeira delas na cidade de Nova York, de onde rapidamente disseminou-se para outras áreas do continente norte-americano

(Nash et al. 2001; Pauvolid-Corrêa et al. 2011). É uma infecção potencialmente grave, cerca de 1% dos infectados podem apresentar meningite ou encefalite, entre estes, 5% a 15% apresenta quadro de paralisia flácida, semelhante à poliomielite ou à síndrome de Guillain Barré, com letalidade de aproximadamente 15%. O grupo de maior risco para essas manifestações graves são os indivíduos com 50 anos ou mais (Murray et al. 2011). Desde sua introdução no EUA, em 1999, foram registrados milhares de casos graves de encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental e centenas de óbitos, mostrando sua relevância em saúde pública (Kramer et al. 2007).

A introdução do vírus do Nilo Ocidental no Brasil por meio de aves migratórias do hemisfério Norte é previsível, pois essas aves são encontradas em centros urbanos brasileiros onde também estão presentes os mosquitos transmissores do gênero *Culex* (Figueiredo 2007). Essa afirmação é consistente com achado recente que aponta a presença de infecção por esse vírus em equinos, na região do pantanal matogrossense (Pauvolid-Corrêa et al. 2011).

Outro arbovírus que deve ser lembrado como potencialmente emergente é o *Rocio*, identificado pela primeira vez no Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, no final dos anos 70, quando provocou extensa epidemia de encefalite. Sua emergência resultou provavelmente de alterações ambientais, que teriam favorecido o contato do homem com esse vírus, que circulava entre animais silvestres (Lopes et al. 1978). Nessa oportunidade foram registrados cerca de 1.000 casos de encefalite, com letalidade de 10% e com 20% de sequelas (Iversson 1989). Não existem registros de outras epidemias associadas a esse vírus, no entanto, a circulação do *Rocio* tem sido assinalada em áreas rurais de vários pontos no território brasileiro (Figueiredo et al 1986; Straatmann et al. 1997; Figueiredo 2007), salientando seu potencial de reemergência.

Ainda entre os arbovírus, cabe citar o vírus *Mayaro*, que é um *Alphavirus* encontrado na Região Amazônica, associado frequentemente a epidemias de doença febril exantemática, às vezes, acompanhada de dores articulares e cuja convalescência pode prolongar-se por algumas semanas. Seu ciclo de transmissão é semelhante ao da febre amarela, sua potencial relevância em saúde pública resulta da possibilidade de urbanização, como sugere estudo recente na cidade de Manaus (Figueiredo 2007; Mourão et al. 2012).

O vírus *Chikungunya*, arbovírus pertencente ao gênero *Alphavirus* também apresenta potencial de emergência em nosso país. Foi descrito pela primeira vez, em 1952, na Tanzânia, circulava na África subsaariana em ciclos silvestres entre primatas não humanos. Desde a década de 1960, tem determinado epidemias periódicas na África e Ásia, porém em 2005, causou extensa epidemia em ilhas no oceano Índico, oportunidade em que teria ocorrido uma mutação que explicaria o aumento de sua transmissibilidade pelo *Aedes albopictus*, criando condições para a sua rápida disseminação em várias regiões do globo. A mesma linhagem originária das ilhas do oceano Índico foi responsável, em 2007, por extensa epidemia na Índia com cerca de 1,5 milhão de casos e uma taxa de ataque de 45%. Neste mesmo ano ocorre a primeira epidemia na Europa, numa área rural da Itália (Thiboutot et al 2010).

No final de 2013, tem início extensa epidemia em ilhas do Caribe com centenas de casos e em fevereiro de 2014, surgem os primeiros casos autóctones na Guiana Francesa, portanto, já em território Sul Americano (Van Bortel et al 2014).

Em virtude de seus vetores, o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, apresentarem ampla distribuição no globo e em função do expressivo aumento do intercâmbio internacional, o vírus *Chikungunya* apresenta condições muito favoráveis de expansão, tanto em áreas tropicais como temperadas, fato que inclui as Américas como região potencialmente vulnerável (Townson & Nathan 2008).

Pesquisa recente, que avaliou a competência vetorial das populações americanas desses dois vetores para a transmissão do vírus chikungunya, apontou que o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* possuem elevada capacidade de transmissão de todos os genótipos conhecidos desse vírus (Vega-Rúa et al 2014).

Atualmente, não se dispõe de vacina para seu controle ou de tratamento específico com antivirais; o seu quadro clínico pode ser confundido com o da dengue, o que constitui obstáculo para a rápida identificação de sua introdução em áreas endêmicas da dengue. A sua relevância em saúde pública relaciona-se ao fato de 95% dos adultos infectados apresentarem sintomas clínicos, sendo frequentes as manifestações articulares que podem prolongar-se por semanas ou meses, causando incapacidade temporária, com impacto



econômico em situações de epidemia (Thiboutot et al 2010). O Brasil como área endêmica da dengue e com ampla distribuição dos seus vetores, *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, é altamente vulnerável à introdução do vírus Chikungunya e à ocorrência de extensas epidemias, especialmente considerando que o vírus já circula na Guiana Francesa, cuja população mantém amplo intercâmbio com a Região Norte do país (Van Bortel et al 2014; Vega-Rúa et al 2014)

### Enteroviroses

Os enterovírus (EV), cujo protótipo é o poliovírus, são vírus RNA, portanto, como já comentado, apresentam elevada capacidade de sofrer mutações e recombinações. Alguns autores chegam a fazer uma analogia dos EV com o vírus influenza A, em virtude de sua grande variabilidade genética, especialmente considerando sua distribuição universal, rápida multiplicação e a existência de numerosos sorotipos (Lukashev et al. 2008). Portanto, devem ser cuidadosamente monitorados pelo seu potencial de emergência (Lukashev et al 2008)

Atualmente, entre os EV, aquele que tem merecido maior atenção é o *Enterovírus 71* (EV-71); sua introdução na população humana não deve ser recente, mas por dificuldade de diagnóstico, foi identificado somente em 1969.

Sua presença é assinalada em todos os continentes, inclusive no Brasil (Silva et al 1996; Takimoto et al 1998), causando comumente infecções de evolução benigna, especialmente, a doença da mão, pé e boca e a meningite asséptica (McMinn 2002).

No entanto, no final da década de 1960, esteve envolvido em extensas epidemias de paralisia flácida aguda, semelhante à poliomielite, na Europa Oriental (Shindarov et al 1979).

A partir de 1997, uma cepa mais patogênica do EV-71 passou a circular com maior intensidade na Ásia, determinando amplas epidemias da doença da mão, pé e boca atingindo, especialmente, a Malásia, Taiwan e Vietnã. O fato preocupante é a ocorrência de casos com manifestações neurológicas, especialmente, meningites e encefalites, com repercussões sistêmicas graves

e elevada letalidade, atingindo lactentes e determinando, anualmente, centenas de óbitos nesse grupo etário.

Ainda que, os episódios mais graves estejam restritos ao continente asiático, tal comportamento, torna o EV-71 o enterovírus de maior relevância em saúde pública. Não existem vacinas ou tratamento específico disponíveis para o EV-71 (Solomon et al 2010). O risco da introdução das cepas mais virulentas em nosso país não pode ser afastada, tornando recomendável a manutenção de um sistema de vigilância de enterovirose, de base laboratorial, para podermos identificar precocemente a sua presença.

### *Poxvirose*

Os vírus do gênero *Ortopoxvirus* incluem a família *Poxvirus* à qual pertence o vírus da varíola, agente de doença erradicada em 1980, após bem sucedida campanha promovida pela OMS. Sementes do vírus da varíola ainda são conservadas em alguns laboratórios designados especificamente para essa função (Remichkova 2010). O risco de sua reintrodução acidental ou intencional na população humana tem originado polêmica sobre a conveniência ou não da sua destruição definitiva (Mombouli, Ostroff 2011).

A história do uso de vacinas para proteger a população humana contra infecções teve início com as pesquisas de Jenner, na Inglaterra, no final do século XVIII, utilizando um poxvírus animal, o vírus *Vaccinia*, para imunizar o homem contra a varíola, graças a similaridade antigênica entre a *Vaccinia* e o vírus da varíola (Reynolds et al 2012; Carrol et al 2011). A origem e a classificação do vírus *vaccinia* tem causado controvérsias, mas aceita-se que seja originado ou relacionado ao *Cowpox*, um poxvírus que tem como reservatório os bovinos. No entanto, o vírus *Vaccinia* difere geneticamente das cepas de *cowpox* que circulam atualmente (Condit 2010; Carrol et al 2011).

A transmissão dos poxvirus é predominantemente respiratória, causando doença vesicular aguda, com diferentes graus de gravidade (Schatzmayr et al 2009). A capacidade de emergência ou reemergência desses agentes é, em boa parte, explicada pela propriedade de infectar todos os vertebrados, assim como alguns invertebrados, predominantemente, insetos e artrópodes, fato que pode facilitar sua adaptação em hospedeiros de espécies distintas. Outro fator

que deve estar facilitando a emergência desses vírus é a suspensão da vacinação contra a varíola após a sua erradicação, pois essa vacina também confere proteção contra os demais poxvírus (Remichkova 2010).

Além do vírus da varíola, que tem no homem o seu único reservatório, vários outros poxvírus de origem animal podem infectar o homem comportando-se como zoonoses, destacando-se entre eles o *Cowpox*, o vírus da *Vaccinia* e o *Monkeypox*. Este último, cujos principais reservatórios são primatas não humanos e pequenos mamíferos silvestres identificados principalmente em países da África Ocidental e Central, é considerado o mais importante entre os poxvírus que infectam acidentalmente o homem. O *Monkeypox* ao infectar o homem pode determinar casos esporádicos de doença semelhante a varíola, mas com menor letalidade, cerca de 10%. No entanto, existem registros de epidemias extensas e prolongadas em humanos, com a ocorrência de centenas de casos na África Ocidental. Ademais, em 2003, o *Monkeypox* causou um surto nos Estados Unidos da América, o primeiro registrado fora da África, decorrente da importação de roedores africanos (Remichkova 2010; Reed et al 2004).

Apesar desse comportamento, alguns autores consideram que, em curto e médio prazo, é baixa a probabilidade da adaptação e circulação sustentada do *Monkeypox* entre humanos, em função da cessação da vacinação contra varíola. Porém, a sua importância em áreas endêmicas da África não deve ser negligenciada (Reynolds et al 2012).

Entre os poxvírus, aquele cujo comportamento recente sugere maior potencial como doença infecciosa emergente no Brasil é o vírus *Vaccinia* amplamente utilizado até a erradicação da varíola, na forma de vacina de vírus vivo.

De acordo com dados históricos, o vírus *Vaccinia* teria sido introduzido no Brasil, para uso profilático contra a varíola, em 1804, entrando pelo estado da Bahia, trazido de Portugal, inoculado no braço de escravos. Até 1887 esta teria sido a técnica de manutenção da vacina e de vacinação, ou seja, por meio de inoculação de braço a braço. Em 1887, o país importa os primeiros lotes de vacina produzida por meio de inoculação de bovinos. Dessa data até 1895, vários estados brasileiros passam a produzi-la em laboratórios de Saúde Pública (Fernandes 1999).

Até a década de 1950, a vacina contra a varíola foi utilizada amplamente no país, inclusive em áreas rurais (Schatzmayr et al 2009), mas não em campanhas nacionais, o que somente veio a ocorrer nos anos 60, já no âmbito da Campanha de Erradicação da Varíola (Trindade et al 2007).

Existem vários registros no Brasil de transmissão do vírus da *Vaccinia* entre humanos a partir de vacinados, assim como alguns relatos da transmissão do vírus da *Vaccinia* para bovinos a partir de seres humanos recém vacinados, sugerindo certa facilidade de adaptação desse vírus em diferentes espécies (Moussatché et al 2008; Schatzmayr et al 2009).

Com a erradicação da varíola e a suspensão da vacinação, esperava-se que tais casos deixassem de ocorrer, pois aceita-se que o vírus *Vaccinia* não seja encontrado na natureza. No entanto, a partir de 2000, tem aumentado de forma expressiva no Brasil, os relatos de casos isolados e surtos de doença vesicular aguda atingindo trabalhadores rurais e gado leiteiro, causada pelo vírus *Vaccinia* (Abrahão et al 2010; Condit 2010).

Não é perfeitamente conhecido o modo pelo qual o vírus *Vaccinia* se mantém no ambiente e qual o papel de potenciais reservatórios na ocorrência de surtos entre humanos e entre bovinos, mas há indicações desde a década de 1960, da circulação de cepas desse vírus entre roedores silvestres na região sudeste do Brasil (Souza-Lopes et al 1965) e mais recentemente foi assinalada a infecção de primatas não humanos pelo vírus *Vaccinia* na selva amazônica brasileira (Abrahão et al 2010).

Uma hipótese que explicaria a ampla disseminação desse vírus em nosso país é a de que o mesmo estaria adaptado a esses mamíferos silvestres há várias décadas e que esse processo poderia estar relacionado ao amplo e prolongado uso da vacina contra a varíola em território brasileiro e à falta de cuidados adequados no seu descarte, além da grande capacidade de adaptação dos poxvírus a diferentes reservatórios (Schatzmayr et al 2009).

O conhecimento disponível não nos dá certeza de que o comportamento recente do vírus *Vaccinia* expressa o estabelecimento de uma zoonose ou se a magnitude e dispersão da infecção de humanos por esse agente assumirá maior relevância em saúde pública. Porém, não há dúvida a respeito da necessidade de vigilância dessa infecção e de pesquisas que nos permitam

entender melhor as mudanças das suas características genéticas e sua influência no processo de adaptações a diferentes espécies.

### *Doenças infecciosas transmitidas por alimentos*

Os agentes associados a doenças infecciosas transmitidas por alimentos formam um grupo potencialmente emergente e que envolve elevado número de microorganismos. Aceita-se que cerca de 30% das infecções emergentes identificadas nos últimos 60 anos sejam causadas por agentes comumente transmitidos por alimentos (Jones et al. 2008). A importância crescente desse grupo de infecções deve-se a ampliação do consumo de alimentos industrializados e da aplicação cada vez mais frequente de técnicas de criação intensiva de animais destinados ao consumo humano, acrescida do uso de antibióticos de largo espectro, criando por meio de pressão seletiva, condições para a emergência e rápida disseminação de patógenos multiresistentes a antimicrobianos (Jones et al. 2008; Kuchenmüller et al 2009).

Embora tenhamos conseguido avançar nos últimos 20 anos, no que tange ao aprimoramento da vigilância de doenças transmitidas por alimentos, ampliando nossa capacidade de identificar e investigar eventos dessa natureza (Balter et al 2000), o Brasil, como a maioria dos países em desenvolvimento, enfrenta ainda dificuldades para estimar a magnitude, em termos de morbimortalidade e o impacto econômico desse grupo de doenças no orçamento do SUS.

### **Políticas públicas que influenciaram a trajetória das doenças infecciosas no Brasil**

O panorama do controle das doenças infecciosas no Brasil, nas últimas três décadas, foi sem dúvida favorável. Boa parte desse resultado decorre do desenvolvimento econômico e da melhora das condições de vida no país (Barreto et al 2011; Paim et al 2011). No entanto, é inegável que essa trajetória tenha sido também influenciada pela progressiva implantação do SUS, a partir do final da década de 1980, não só em função da ampliação da cobertura dos serviços, mas também pela diretriz que seguiu, situando a saúde como um

Direito de todo cidadão, conferindo-lhe papel indutor da equidade. Dois exemplos dessa política obrigatoriamente devem ser citados: o Programa Nacional de Imunização (PNI) e o Programa Nacional de Controle da AIDS (Waldman 2008; Antunes et al 2005; Antunes et al 2007).

Esses dois programas estiveram fortemente articulados com políticas públicas cujo foco foi a transferência de tecnologia e na autossuficiência de insumos estratégicos para a saúde, permitindo ao país se tornar grande produtor de vacinas incluídas no esquema básico de imunização (Milstien et al 2007), fator indispensável para o sucesso do PNI.

É inegável também a expressiva melhora da efetividade das atividades de vigilância e controle de doenças infecciosas no período analisado. Porém, outros fatores foram igualmente relevantes, entre eles, o desenvolvimento de novos sistemas de informação de saúde, incluindo doenças de notificação compulsória (SINAN), de internações hospitalares (AIH) e sobre mortalidade (SIM), assim como de nascidos vivos (SINASC), elevando a completude dos dados analisados pela vigilância, conferindo-lhe maior agilidade e efetividade. Outra iniciativa importante foi a criação da Rede Interagencial de Informação para a Saúde (RIPSA), sob a coordenação do Ministério da Saúde e apoio da Organização Pan-Americana de Saúde, disponibilizando amplamente os principais indicadores de saúde.

Assistimos também a implantação em inúmeros municípios, inclusive capitais de estado, de sistemas de informação com base em prontuários eletrônicos (Luhm & Waldman 2009; Luhm et al 2011). Tal instrumento é amplamente utilizado em países desenvolvidos com várias aplicações, entre elas o monitoramento, em tempo real, da cobertura vacinal e para a convocação de faltosos, aumentando, dessa forma, a adesão à vacinação. É aplicado também para o desenvolvimento de sistemas de vigilância ativa de eventos adversos pós-vacinação (Waldman et al 2011). Aplicação desse instrumento em nosso meio já foi analisada em Curitiba (PR), obtendo resultados amplamente favoráveis (Luhm et al 2011).

Outra iniciativa notável foi a criação, no ano 2000, do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EPI-SUS). Este foi o primeiro programa regular de treinamento em epidemiologia de campo no país, para a formação de epidemiologistas com

habilidades especiais para investigação de surtos epidêmicos. Tem formado profissionais indispensáveis à maior agilidade e efetividade da vigilância. Essa iniciativa do Ministério da Saúde foi reproduzida com bons resultados no estado de São Paulo.

Também na década passada, assistimos a criação do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS) com sede no Ministério da Saúde, contando com unidades em cada uma das capitais dos estados. Essa iniciativa deriva do cumprimento das diretrizes do novo Regulamento Sanitário Internacional. Seu objetivo geral é o de identificar e investigar surtos e potenciais emergências em saúde pública e apoiar medidas de resposta rápida em tais situações (Brasil/MS 2006).

A criação do Epi-SUS e do CIEVS são iniciativas que se articulam e que podem ser apontadas como os principais marcos, neste início de século, do aperfeiçoamento das atividades de vigilância e da resposta rápida à emergências de saúde pública. Ambas têm fortalecido seus vínculos com os serviços de saúde e com a pesquisa, criando condições favoráveis à rápida atualização das estratégias aplicadas no controle de doenças, tornando-as mais ágeis e efetivas. Como exemplos do sucesso dessas iniciativas, vale citar, as ações desenvolvidas durante as pandemias de SARS-CoV e posteriormente do vírus influenza A H1N1 (Oliveira et al 2009; Domingues et al 2012).

Outro fator que fortaleceu a vigilância, ainda em seus primórdios, foi a organização do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, a partir de 1977, o qual ampliou e estruturou os laboratórios de saúde pública do país em três eixos: um deles voltado às atividades de diagnóstico de interesse à vigilância e ao controle de qualidade de alimentos e medicamentos; outro com foco no fortalecimento da produção de insumos básicos de saúde, especialmente vacinas e alguns medicamentos básicos e o terceiro voltado ao fortalecimento da investigação científica, resultando na reestruturação dos Institutos de Pesquisa. Entre eles cabe destacar: a Fundação Oswaldo Cruz, o maior e mais complexo deles, o Instituto Evandro Chagas, com presença importante na pesquisa das doenças infecciosas relevantes na Região Amazônica e os Institutos Butantan e Adolfo Lutz no estado de São Paulo, que desempenham papéis importantes, respectivamente, nos campos da inovação e produção de vacinas e de fortalecimento da vigilância e de ações voltadas à

resposta rápida frente a potenciais emergências em saúde pública, assim como, no controle de qualidade de alimentos e medicamentos.

Por sua vez, o expressivo crescimento, no Brasil, da pesquisa no campo das ciências da saúde, especialmente, a partir da década de 1990, tem trazido contribuição importante para a garantia da autossustentação do SUS, incluindo as atividades de controle de doenças infecciosas. De acordo com a base de dados ISI-Thomson Reuters-*Web of Science*, em 2008, a produção brasileira nessa área ocupou o terceiro lugar em todo o globo (Meneghini 2010). Esse crescimento resulta de políticas públicas de fortalecimento da pesquisa tanto no setor acadêmico, principalmente, à custa da ampliação dos programas de pós-graduação, como no interior do sistema de saúde, por meio da reorganização e fortalecimento dos Institutos de Pesquisa, que a semelhança do que ocorreu no início do século XX (Waldman 1989), volta a constituir um dos pilares de sustentação do sistema nacional de saúde.

Também com essa finalidade, o Ministério da Saúde, cria em 2003, a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (Santos et al 2011) com três sub-agendas com foco no complexo industrial da saúde, na pesquisa clínica e de doenças transmissíveis. Esse conjunto de medidas na área de ciência e tecnologia permitiu ao país avanços mais consistentes nas áreas de inovação e de desenvolvimento tecnológico, com repercussões favoráveis em programas bem sucedidos como o PNI e o de Controle da AIDS.

### **Desafios para próxima década**

A despeito da trajetória favorável do controle das doenças infecciosas no Brasil, nos últimos 30 anos, esse grupo de agravos deverá continuar a merecer a atenção especial de políticas públicas.

A dengue continuará na agenda de prioridades, pois tende a agravar-se nos próximos anos, com elevação da mortalidade principalmente na população jovem. Como assinalamos anteriormente, os dados disponíveis não indicam a viabilidade de seu controle num horizonte previsível.

A tuberculose, a hanseníase, a leishamiose visceral e a AIDS deverão ser cuidadosamente monitoradas, especialmente nas áreas onde encontramos elevada prevalência da AIDS associada à, ao menos, uma das outras três doenças. Por outro lado, é necessário que se promovam avaliações do impacto



de novas estratégias de intervenção, como é o caso do novo esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose, assim como das implicações da mudança das características da AIDS decorrentes da introdução dos antirretrovirais altamente potentes, resultando na mudança do perfil dos pacientes e da própria doença que assume características de doença de evolução crônica, tornando mais complexa a assistência à saúde.

A migração é outra questão que merecerá a atenção pela potencial repercussão no controle de doenças infecciosas, especialmente no da tuberculose, tornando indispensável o monitoramento do seu impacto.

O aumento da complexidade do PNI, na última década, aproximando-nos do padrão dos programas similares de países desenvolvidos, é resultado da prioridade conferida por políticas públicas. Se de um lado, elevamos o padrão de nosso programa, por outro, elevamos sobremaneira os seu custo e os desafios para mantermos elevadas coberturas, fator principal de seu sucesso. O uso mais amplo de vacinas combinadas constitui um desafio adicional, pois tornará necessário sistemas mais complexos de vigilância para garantir a segurança das vacinas. As estratégias para alcançarmos a autosuficiência em vacinas, talvez precisem dar prioridade àquelas voltadas ao controle de doenças que, em situações especiais, podem colocar em risco a segurança sanitária do país, como por exemplo, a gripe pandêmica, a dengue e a febre amarela.

É possível que, os dois maiores desafios para a próxima década, no campo do controle das doenças infecciosas sejam o de mantermos a tendência favorável obtida nas três últimas décadas, assim como, o contínuo aperfeiçoamento de nossa capacidade de resposta rápida à emergência de novas doenças infecciosas.

O nosso sucesso diante de tais desafios vai depender, principalmente, de três fatores. O primeiro refere-se à necessidade do contínuo aprimoramento da qualificação dos recursos humanos que atuam na área da saúde. Já o segundo dependerá de nossa capacidade de manter em nível elevado os avanços no campo da pesquisa científica e de fortalecer a área de inovação, especialmente, para a produção de insumos básicos de saúde. Finalmente, o terceiro está condicionado à nossa habilidade de manter a sustentabilidade do SUS, seja aprimorando a sua organização, seja incorporando, com parcimônia,

novas e caras tecnologias, de forma a garantir que o mesmo mantenha a sua capacidade de atuação como importante fator de promoção da equidade em saúde.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a Pedro Luiz Tauil (Universidade Nacional de Brasília) por valiosas críticas e sugestões em temas nos quais é especialista.

## Referências

Aaby P; Bukh J; Leerhoy J; Lisse IM; Mordhost CH & Pedersen IR . Vaccinated children get milder infection: a community study from Guine-Bissau. *J Infect Dis* 1986;154 (5):858-863.

Abrahão JS, Silva-Fernandes AT, Lima LS, Campos RK, Guedes MIMC, Cota MMG, Assis FL, Borges IA, Souza-Júnior MF, Lobato ZIP, Bonjardim CA, Ferreira PCP, Trindade GS, Kroon EG. Vaccinia Virus Infection in Monkeys, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(6); 976-1007.

Albuquerque PL, Silva Júnior GB, Freire CC, Oliveira SB, Almeida DM, Silva HF, Cavalcante Mdo S, Sousa Ade Q. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26: 330-3.

Alexander B, de Carvalho RL, McCallum H, Pereira MH. Role of the domestic chicken (*Gallus gallus*) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:1480-5.

Alonso WJ, Nascimento FC, Acuña-Soto R, Schuck-Paim C, Miller MA. The 1918 influenza pandemic in Florianópolis: a subtropical city in Brazil. *Vaccine* 2011; 29 (Suppl 2):B16-20.

Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377:228-41.

Alvar J, Aparicio P, Asefa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Horst RT, López-Vélez R, Moreno J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second ten years. *Clin Microb Rev*, 2008; 21(2):334-359.

Amaral RS, Tauil PL, Lima DD, Engels D. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(Suppl. I): 79-85.

Antunes JLF, Waldman EA, Borrell C. Is it possible to reduce AIDS deaths without reinforcing socioeconomic inequalities in health? *Intern J Epidemiol*, n. 34, p. 586-592, 2005.

Antunes JLF, Waldman EA, Borrell C, Paiva TM. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *Int J Epidemiol* 2007; 36:1319-1326.

Arita I & Francis DP. Safe landing for global polio eradication: A perspective. *Vaccine*. 2011; 29: 8827-8834.

Arora NK, Sanjay Chaturvedi S, Dasgupta R. Global lessons from India's poliomyelitis elimination campaign. *Bull World Health Organ* 2010;88:232–234.

Ashford DA, David JR, Freire M, David R, Sherlock I, Eulálio MC, Sampaio DP, Badaro R. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59: 53-7.

Balter S, Benin A, Pinto SWL, Teixeira LM, Alvim GG, Luna E, Jackson D, LaClaire L, Elliott J, Facklam R, Schuchat A. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet* 2000; 355: 1776–80.

Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. Children with pertussis inform the investigation of other pertussis cases among contacts. *BMC Pediatrics* 2007, 7:2.1 - doi:10.1186/1471-2431-7-21

Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Intern J Infect Dis* 2010, 14: e111-e114. - doi: 10.1016/j.ijid.2009.03.026

Barbosa V. estado atual da poliomielite no município de São Paulo. *Rev Saúde Pública* 1968; 2(1):68-80.

Barbosa V, Waldman EA, Fujita M, Kitamura C, Waldman CCS, Lacerda JPG. Imunidade relativa à poliomielite em crianças de zero a dez anos, após o “Quarto Dia Nacional de Vacinação contra Poliomielite” com a vacina oral trivalente, tipo Sabin, em área da Grande São Paulo, SP (Brasil), 1982. *Rev Saúde Pública* 1984; 18:19-29.

Barret AS, Ryan A, Breslin A, et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January–June 2010. *Euro Surveill* 2010; 15:1–5.

Barreto ML, Carmo EH. Padrões de adoecimento e de morte da população brasileira: os renovados desafios para o Sistema Único de Saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2007 12:1779–1790.

Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and needs. *Lancet*. 2011; 377(9780):1877-89.

Brazilian Purpuric Fever Study Group. *Haemophilus aegyptius* bacteraemia in Brazilian purpuric fever. *Lancet* 1987;2:761-3.

Brasil. Programa Nacional de Imunização- 30 anos. Secretaria de Vigilância a Saúde. Ministério da Saúde. 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. CIEVS: Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. Fortalecimento da capacidade de respostas em situações de emergência de relevância nacional. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília. 24 p. 2006.

Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Brasília. 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre mortalidade. [<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>] Acesso em 15/04/2014

Brasil. Ministério da Saúde. Malária in: "Doenças de A a Z". Disponível em 15/04/2013. [<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>]

Brasil. Ministério da Saúde (Brasil). Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Boletim Epidemiológico Eletrônico, 2010. [[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_eletronico\\_influenza\\_25\\_03.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf)].

Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília. 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Hanseníase. Disponível em 11/05/2011. [[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1466](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1466)]

Brito RC, Mello FC, Andrade MK, Oliveira H, Costa W, Matos HJ, Lourenço MC, Rolla VC, Fonseca L, - Ruffino Netto A, Kritski AL. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(1):24-33.

Buss PM, Temporão JG, Carneiro JR. Vacinas, Soros & Imunizações no Brasil. Rio de Janeiro; Editora Fiocruz, 2005.

- Butler D. Polio risk looms over Europe. *Nature.* 2013, 502; 601-2.

Caligaris LSA, Morimoto WTM, Medina NH, Waldman EA. Trachoma prevalence and risk factors among preschool children in a central area of the City of São Paulo, Brazil. *Ophthalmic Epidemiology* 2006; 13:365-370.

Camargo ME; Silva, GR; Castilho, EA; Silveira AC. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. *Rev. Inst Med Trop, São Paulo.* 1984; 26(4):192-204.

Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon IK, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 330-6.

Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, Lopman B, Flannery B, Oliveira LH, Carmo EH, Patel M. Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001024. doi:10.1371/journal.pmed.1001024

Carroll DS, Emerson GL, Li Y, Sammons S, Olson V, Frace M, Nakazawa Y, Czerny CP, Tryland M, Kolodziejek J, Nowotny N, Olsen-Rasmussen M, Khristova M, Govil D, Kareem K, Damon IK, Hermann Meyer H. Chasing

Jenner's Vaccine: Revisiting Cowpox Virus Classification. PLoS ONE 2011; 6(8): e23086. doi:10.1371/journal.pone.0023086

Cavalcante LP, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in age pattern of persons with dengue, Northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 132-134.

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Update: Global measles control and mortality reduction – Worldwide, 1991-2001. *MMWR* 2003, 52 (20): 471-74

Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide. *MMWR* 2007; Rep 56: 996–1001.

Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine. Recommendation of advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports* 2010;59(RR-7):1-26.

Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) (São Paulo). Informe técnico – Influenza Pandêmica H1N1 2009. Fase pós-pandêmica. São Paulo, 2010 [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11\_INFLUENZA\_2701.pdf]

Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) (São Paulo). Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo (SP). São Paulo (Secretaria de Estado da Saúde), 2006.

Chan PKS, Ip M, Ng KC, Chan RCW, Wu A, Lee N, Rainer TH, Joynt GM, Sung JJY, Tam JS. Severe Acute Respiratory Syndrome– associated Coronavirus Infection. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (11): 1453-54.

Chatterjee A, Vidyant S, Dhole TN. Polio eradication in India: progress, but environmental surveillance and vigilance still needed. *Vaccine.* 2013; 18;31(9):1268-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.060

Cherry JD: The science and fiction of the “resurgence” of pertussis. *Pediatrics* 2003, 112(2):405-406.

Ciccone FH, Carvalhanas TRMP, Afonso ASA, Flannery B, Waldman EA. Investigation of measles IgM-seropositive febrile rash illnesses in the absence of documented measles virus transmission. São Paulo, Brazil, 2000 – 2004. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(3):234-239.

Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature.* 406; 762-767.

Condit RC. Whence Feral Vaccinia? *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(6); 1022.

Courtenay O, Quinnell RJ, Garcez LM, Shaw JJ, Dye C. Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *J Infect Dis.* 2002;186(9):1314-20.

Cunha SS, Rodrigues LC, Duppre NC. Current strategy for leprosy control in Brazil: time to pursue alternative preventive strategies? *Rev Panam Salude Publica.* 2004;16(5):362-365.

D'Amaral RKK, Cardoso MRA, Medina NH, Cunha ICKO, Waldman EA. Fatores associados ao tracoma em área hipoendêmica da Região Sudeste, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(6):1701-1708.

Dalcomo MP, Andreade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil:

- histórico e medidas de controle. *Rev. Saúde Pública* 2007; 41(Supl 1): 34-42.
- Del Rio C, Guarner K. The 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic: What Have We Learned in the Past 6 Months. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2010; 121: 128–140.
- Dias, J.C.P. (1992). Doença de Chagas no Brasil — situação atual e perspectivas. *Informe epidemiológico do SUS*, 1(4):17-25.
- Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin América – a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2002; 97: 603–612.
- Dias JCP. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104 Suppl 1:41-5.
- Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors Associated with Dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009—An Ecological Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86(2):328–334.
- Domingues CMAS, Pereira MCCQ, Santos ED, Ganter B. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. *Informe Epidemiológico do SUS* 1997; 1:7-19, 1997.
- Domingues CMAS, Oliveira WK, for the Brazilian Pandemic Influenza Vaccination Evaluation Team. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. *Vaccine* 2012; 30: 4744– 4751.
- Dye C, Williams BG. The Population Dynamics and Control of Tuberculosis. *Science.* 2010; 328: 856-861.
- Edmonson MB, Addis DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR & Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA* 1990; 263(18):2467-2471.
- Enserink M. What’s next for disease eradication. *Science.* 2010; 330: 1736-9.
- Fauci AS & Morens DM. The perpetual challenge of the infectious diseases. *N England J Med.* 2012 ; 366 ;454-61.
- Fernandes T. The smallpox vaccine: its first century in Brazil (from the Jennerian to the animal vaccine) [in Spanish]. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 1999;6:29–51.
- Figueiredo LT, Rosa APAT, Fiorillo AM. Níveis de anticorpos para arbovírus em indivíduos da Região de Ribeirão Preto, SP (Brasil). *Rev Saúde Pública.* 1986; 20:204-211.
- Figueiredo LTM. Emergent arboviruses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(2):224-229.
- Fine EMP, Carneiro IAM. Transmissibility and Persistence of Oral Polio Vaccine Viruses: Implications for the Global Poliomyelitis Eradication Initiative. *Am J Epidemiol* 1999; 150 (10): 1001-21.
- Fine PEM. Leprosy: What is being “eliminated“. *Bull WHO.* 2007; 85 (1):2-3.
- Fisman DN, Tang P, Hauck T, Richardson S, Drews SJ, Low DE, Frances Jamieson F. Pertussis resurgence in Toronto, Canada: a population-based

- study including test-incidence feedback modeling. *BMC Public Health* 2011, 11:694
- Foster SO, MacFarland DA & Jhon AM. Measles. In: Jamison DT et al.: *Disease control priorities in developing countries*. Oxford medical publications. Oxford University Press. p. 161-187, 1993.
- Freitas CA. Prevalência de tracoma no Brasil. *Rev Bras Malariol Doenças Trop* 1976; 28:227-380.
- Freitas, C.A. (1972). Situação atual da esquistossomose no Brasil. *Rev.Brasil.Malar.D.Trop.*, 24:3-63.
- Gardner CL, Ryman KD. Yellow Fever: A Reemerging Threat. *Clin Lab Med* 2010; 30 237–260.
- Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE. Update – the United States measles epidemic, 1989-1990. *Epidemiol. Rev.* 14: 270-276, 1992.
- Gomes AC. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar no Brasil. *An Bras Dermatol* 1992; 67 (2):55-60.
- Gonçalves MJF & Alecrim WD. Non-planned urbanization as a contributing factor for malaria incidence in Manaus, Brazil. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2004; 6:156-166.
- Goulart AC. Revisiting the Spanish flu: the 1918 influenza pandemic in Rio de Janeiro. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12:101-42.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11: 480-96.
- Halstead SB. The pathogenesis of dengue. *Molecular epidemiology in infectious disease*. *Am j Epidemiol* 1981; 114:632-48.
- Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Pública* 2006; 20:407-15.
- Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370: 1644-52.
- Harhay MO, Olliaro PL, Costa DL, Costa CH. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol.* 2011; 27 (9): 403-9.
- Harrison LH, Simonsen V, Waldman EA. Brazilian Purpuric Fever: Emergence and Disappearance of a Virulent Clone of *Haemophilus influenzae* biogroup aegyptius. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4): 594-605.
- Healy, CM & Baker CJ. Infant Pertussis: What to Do Next? *Clin Infect Dis*, 2012; 54(3):328–30.
- Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:129-49.
- Hutzler RU, Fujita M, Waldman EA, Ayub MA, Ferrari FL, Pinto PRP, Cury PC, Kim JS, Matheus JG. Anticorpos neutralizantes contra poliovírus em soros de recém-nascidos antes e após imunização em massa da população brasileira de zero a cinco anos de idade. São Paulo, Brasil (1980). *Rev Inst Med Trop. São Paulo* 1984; 26(2):78-82.

Htoon, M.T.; Bertolli, J.; Kosasik, L.D. (1993). Leprosy. In: Jamison, D.T. et al. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, p. 261-80.

Iversson, L.B. (1989). Rocio Encephalitis. In: Monath, T.P. (ed.). *The Arbovirus: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton: vol. IV, CRC Press, p. 77-92.

Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*; 2008;451(7181):990-3.

Kale PL, Fernandes C, Nobre FF. Padrão temporal das internações e óbitos por diarreia em crianças, 1995 a 1998, Rio de Janeiro. *Rev. Saúde Pública*, 2004; 38(1): 30-7.

Kelly H, Peck HA, Laurie KL, Wu P, Nishiura H, Cowling BJ. The Age-Specific Cumulative Incidence of Infection with Pandemic Influenza H1N1 2009 Was Similar in Various Countries Prior to Vaccination. *PLoS ONE* 2011 6: e21828. doi: [10.1371/journal.pone.0021828](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021828).

Kerr-Pontes LR, Ruffino-Netto A. [Epidemiological study of Brazilian purpuric fever. Epidemic in a locality of Sao Paulo state (Brazil), 1986]. *Rev Saude Publica* 1991; 25:375-380.

Kerr-Pontes LR, Montenegro AC, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *International Journal of Epidemiology* 2004;33:262-9.

Kew OM, Sutter RW, Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Annu. Vaccine-Derived Polioviruses and the Endgame Strategy for Global Polio Eradication. *Rev. Microbiol.* 2005; 59:587–635.

Kiffer CRV, Orlando Conceição J, Santos EB, Sabino E, Focaccia R. Estimated Prevalence of Immunity to Poliomyelitis in the City of São Paulo, Brazil: a Population-Based Survey. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 232-243.

Kono R, Miyamura K, Tajiri E et al. Neurologic complications associated with acute haemorrhagic conjunctivitis virus infection and serologic confirmation. *J of Infec Dis* 129:590-593, 1974.

Kramer LD, Li J, Shi P. West Nile vírus. *Lancet Neurol* 2007; 6: 171–81.

Kritski AL. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):157-158.

Kuchenmüller T, Hird S, Stein CS, Kramarz P, Nanda A, Havelaar AH. Estimating the Global Burden of Food borne Diseases - a collaborative effort. *Eurosurveillance.* 2009; 14(18):1-4.

Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011; 378:52-72.

Leblois R, Kuhls K, François O, Schönian G, Wirth T. Guns, germs and dogs: On the origin of *Leishmania chagasi*. *Infect Genet Evol.* 2011;11:1091-5.

Lederberg J. Infectious Disease as an Evolutionary Paradigm. *Emerg Infect Dis.* 1997; 3(4): 417- 423.



- Lederberg J. Pathways of Discovery: Infectious History. *Science* 2000; 288 (5464): 287 – 293. DOI: 10.1126/science.288.5464.287
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 347-54.
- Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bulletin of the World Health Organization* 2005;83:230-235.
- Lopes, O.S.S. et al. (1978). Emergency of a New Arbovirus Disease in Brazil. II - Epidemiological Study on 1975 Epidemic. *Amer.J. Epidemiol.*, 108(5):394-401.
- Luchs A, Cilli A, Denise H. Russo, Costa FF, Carmona RCC, Timenetsky MCST. Monitoring of poliovirus neutralizing antibodies in São Paulo State, Brazil. *Trans R Trop Med Hyg*. 2010; 104: 625–627.
- Luhm KR, Waldman EA. Sistemas informatizados de registro de imunização: revisão com enfoque na saúde infantil. *Rev Epidemiol Serv Saúde* 2009; 18(1): 65-78.
- Luhm KR; Cardoso RA; Waldman EA. Cobertura vacinal em menores de dois anos a partir de registro informatizado de imunização em Curitiba, PR. *Rev Saude Publica* 2011;45(1):90-8.
- Lukashev AN, Ivanova OE, Eremeeva TP, Gmyl LV. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages. *J Clin Microbiol* 2008; 46:665–70.
- Luna, E.J.A. (1993). *A epidemiologia do tracoma no Estado de São Paulo. Campinas, São Paulo*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
- Machado, PA. (1977). O modelo. In: *Anais da VI Conferência Nacional de Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, p. 167-284.
- McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26:91-107.
- Maia Elhkoury, NA, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Pública* 2008; 24: 2941-7.
- Mathew A, Rothman A. "Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis". *Immunological Reviews* 2008, 225:300-313.
- Martinez VN, Komatsu NKK, Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of São Paulo, Brazil. *Trop Med Intern Health* 2012 *Trop Med Intern Health*. 2012; 17:1417-1424.
- Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Boucknooghe A, Dayan GH, Guzmán MG. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality. *Am J Trop Hyg* 2010; 82(1): 128-135.
- Massad E, Burattini MN, Coutinho FA, Lopez LF. The 1918 influenza A epidemic in the city of São Paulo, Brazil. *Med Hypotheses* 2007; 68: 442-5.

- Massad E. The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol Infect* 2008; 136 (9):1153–1164.
- Massone C, Talhari C, Ribeiro- Rodrigues R, Sindeaux RHM, Mira MT, Talhari S & Naafs B. Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011;9(6), 701–710.
- Melli LCFL, Waldman EA. Tendência temporal e desigualdades na mortalidade por diarreias em menores de 5 anos. *J. Pediatria (RJ)* 2009; 85(1): 21-27.
- Meneghini R. Visibilidade internacional da produção brasileira em saúde coletiva *Cad Saúde Pública.* 2010; 26(6):1058-9.
- Milstien JB, Gaulé P, Kaddar M. Access to vaccine technologies in developing countries: Brazil and India. *Vaccine.* 2007; 25: 7610–7619.
- Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics--implications for policy. *N Engl J Med* 2009; 360: 2595-8.
- Mombouli J, Ostroff SM. The remaining smallpox stocks: the wrong debate? – Authors' reply. *Lancet* 2011; 378 (9804): e7.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.* 2004; 430: 242-249.
- Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 359–68.
- Moss WJ & Griffin DE. Measles. *Lancet.* 2012; 14; 379:153-64.
- Motta, E.G.F. (1977). Situação atual do controle das grandes endemias. In: Ministério da Saúde. *VI Conferência Nacional de Saúde*, p. 45-56.
- Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2: 151-8.
- Monteiro CA, Benicio MHD'A, Konno SC, Silva ACF, Lima ALL, Conde WL. Causes for the decline in child under-nutrition in Brazil, 1996-2007. *Rev. Saúde Pública.* 2009; 43(1): 35-43.
- Monteiro CA, Benicio MHD'A, Conde WL, Silvia Konno, Lovadino AL, Barros AJD & Cesar Gomes Victora CG. Narrowing socioeconomic inequality in child stunting: the Brazilian experience, 1974–2007. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 305–311 | doi:10.2471/BLT.09.069195
- Monto AS. The risk of seasonal and pandemic influenza: prospects for control. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (suppl 1): S20-5.
- Moreira MV, Waldman EA, Martins CL. Hanseníase no Estado do Espírito Santo, Brasil: uma endemia em ascensão? *Cad Saúde Pública* 2008; 24(7):1619-1630.
- Morse S. *Emerging viruses.* Oxford University Press, 1996.
- Morse SS. & Hughes JM. Developing and integrates epidemiologic approach to emerging infectious diseases. *Epidemiol Rev*, 1996; 18(1): 1-3.
- Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1:11-20.

Monath TP. Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 99(5):341–7.

Monath TP. Dengue and yellow fever – challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2222-2225.

Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis*. 2011; 1: 11-20.

Motta, E.G.F. (1975). Programa de controle das grandes endemias. In: Ministério da Saúde. *V Conferência Nacional de Saúde*, p. 153-202.

Mourão MP, Bastos MdeS, de Figueiredo RP, Gimaque JB, Galusso Edos S, Kramer VM, de Oliveira CM, Naveca FG, Figueiredo LT. Mayaro fever in the city of Manaus, Brazil, 2007-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(1):42-6.

Moussatché N, Damaso CR, McFadden G. When good vaccines go wild: Feral Orthopoxvirus in developing countries and beyond. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(3):156-173.

Murray KO, Walker C, Gould E. The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: a decade of advancements in research since its introduction into the Western Hemisphere. *Epidemiol. Infect*. 2011; 139, 807–817.

Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J et al. Outbreak of west Nile virus, New York City area, 1999. *N Engl. J Med*, 2001; 344: 1807-14.

Nathanson N, Fine P. Poliomyelitis eradication – a dangerous endgame, *Science* 2002; 296: 269-270.

Nathanson N & Kew OM. From emergence to eradication. The epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Amer J Epidemiology*. 2010: 172(11):1213-29.

Nathanson N & Kew OM. Poliovirus vaccine: past, present, and future. *Arch Pediatr Adolesc Méd*. 2011; 165 ( 6):489-491.

Nteyayabo B, De Serres G, Duval B: Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003, 22(1):22-27.

Nishtar S. Pakistan, politics and polio. *Bull World Health Organ* 2010;88:159–160.

Neumann G, Chen H, Gao GF, Shu Y, Kawaoka Y. H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties. *Cell Res*. 2010; 20: 51-61.

Neumann G & Kawaoka Y. The first influenza pandemic of the new millennium. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5(3):157-66.

Nunes CM, Pires MM, da Silva KM, Assis FD, Gonçalves Filho J, Perri SH. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. *Vet Parasitol*. 2010;170:131-3.

Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G, Lan R. Newly Emerging Clones of *Bordetella pertussis* Carrying prn2 and ptxP3 Alleles Implicated in Australian Pertussis Epidemic in 2008–2010. *J Infect Dis* 2012; 205: 1220–4.

OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborío S, Nuñez A, Lennon NJ, Birren BW, Gordon A, Matthew R. Henn,<sup>3\*</sup> Eva Harris E. Dynamics of Dengue Disease Severity Determined by the Interplay Between

- Viral Genetics and Serotype-Specific Immunity. *Sci Transl Méd* 2011; 3: 114ra128 (DOI: 10.1126/scitranslmed.3003084).
- Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J*. 2010; 30;9:115.
- Oliveira KW, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, Malaguti R, Duncan B, Schmidt M; Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. *Euro Surveill*. 2009; 14(42): pii: 19362.
- Organização Pan-americana de Saúde. Regional Plan for Tuberculosis Control, 2006-2015. Washington DC: OPAS, 2006. 219p.
- Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA, Valente MG, Fortaleza CM. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect*. 2010 Dec;76(4):311-5.
- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011; 21;377(9779):1778-97.
- Pan American Health Organization. Outbreak of yellow fever in Paraguay. *Epidemiol Bull* 2008;27.
- Parashar UD, Anderson LJ. Severe acute respiratory syndrome: review and lessons of the 2003 outbreak. *Intern J Epidemiol* 2004; 33: 628–634.
- Pauvolid-Corrêa A, Morales MA, Levis S, Figueiredo LTM, Couto-Lima D, Campos Z, Nogueira MF, Silva EE, Nogueira RM, Schatzmayr HG. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106(4): 467-474.
- Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, Nicholls J, Yee WKS, Yan WW, Cheung MT, Cheng V C C, Chan KH, Tsang DNC, Yung RWH, Ng T K, Yuen K Y, SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory Syndrome. *Lancet* 2003; 361(9366):1319-25.
- Pellon AB, Teixeira I. Distribuição da esquistossomose mansônica no Brasil. Rio de Janeiro, Divisão da Organização Sanitária, 1950.
- Penna MLF, Oliveira MLVDR, Carmo EH et al. Influência do aumento do acesso à atenção básica no comportamento da taxa de detecção de hanseníase de 1980 a 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008; 41(Suppl. II): 1–5.
- Penna MLF, Oliveira MLVDR, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev* 2009; 80:332-344.
- Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect*. 2008; 68: 285-92.
- Ramos Jr AN & Carvalho DM. Os diferentes significados da certificação conferida ao Brasil como estando livre da doença de Chagas. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(6):1403-1412.
- Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, Kazmierczak JJ, Stratman EJ, Li Y, Fairley JA, Swain GR, Olson VA, Sargent

EK, Kehl SC, Frace MA, Kline R, Foldy SL, Davis JP, Damon IK. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004; 350:342–350.

Reis AB, Giunchetti RC, Carrillo E, Martins-Filho OA, Moreno J. Immunity to *Leishmania* and the rational search for vaccines against canine leishmaniasis. *Trends Parasitol*. 2010;26:341-9.

Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies CR. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? *Int J Parasitol*. 2004;34:55-62.

Remichkova M. Poxviruses: smallpox vaccine, its complications and chemotherapy. *Virus Adaptions and Treatment*. 2010; 2: 41-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/VAAT.S8563>

Reynolds MG, Carrol DS, Karem KL. Factors affecting the likelihood of monkeypox's emergence and epread in the post-smallpox era. *Current Opinion in Virology*. 2012; 2:335-343. DOI 10.1016/j.coviro.2012.02.004

Risi JB. The control of poliomyelitis in Brazil. *Rev Infect Dis*. 1984; 6 Suppl. 2: S400- S403.

Roberts L. Israel's Silent Polio Epidemic Breaks All the Rules. *SCIENCE* . 2013; 342: 679-80.

Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever. A decade of reemergence. *JAMA* 1996; **27**: 1157–62.

Rocha LA, Tauil PL. Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42(1):18-22.

Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 464-70.

Roehr B. Whooping cough outbreak hits several US states. *BMJ* 2010; 341:4627.

Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4:e584.

Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 1138-43.

Sabrosa, P.C. (1978). Malária. In: Guimarães, R. *Saúde e medicina no Brasil. Contribuição para um debate*. Rio de Janeiro: Ed. Graal.

Sagarnaga, R.V. (1993). The Epidemiologic Situation of Cholera in the American Continent. In: Castro, A.F.P. & Almeida, W.F. *Cholera on the American Continents*. Washington: ILSI Press, p. 27-34.

Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 778–90.

Samb B; Aaby P; Whittle H; Seck AMC & Simondon F. Declining in measles case fatality ratio after the introduction of measles immunization in rural Senegal. *Am J Epidemiol* 1997; 145(1): 51-57.

San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(1):128–35.

Sandrock C, Kelly T. Clinical review: update of avian influenza A infections in humans. *Crit Care.* 2007; 11:209.

Santana-Porto EA, Oliveira AA, da-Costa MR, Pinheiro A, Oliveira C, Lopes ML, Pereira LE, Sacchi C, Araújo WN, Sobel J. Suspected Brazilian purpuric fever, Brazilian Amazon region. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(4):675-6.

Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(4):299–309.

Sartori AMC, Valentim J, Soárez PC, Novaes HMD. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Pan Am J Public Health,* 2008; 23(2): 92-100.

Santos LC, Bousquet HM, Pereira AM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A. A high prevalence of resistance in new tuberculosis cases of midwestern Brazil. *Infect Genet Evol.* 2010; 10(7):1052-7.

Santos LMP, Moura EC, Barata RCB, Serruya SJ, Motta ML, Elias FTS, Angulo-Tuesta A, Paula AP, Melo G, Guimarães R, Gadelha CAG. Fulfillment of the Brazilian Agenda of Priorities in Health Research. *Health Research Policy and Systems.* 2011; 9:35. doi:10.1186/1478-4505-9-35

Schatzmayr HG, Filippis AMB, Friedrich F. Erradicação da poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2002;9(1):11-24.

Schatzmayr HG, Costa RVC, Gonçalves MCR, Barreto DF, Batista VH, Silva MEV, Brust LAC, Barth OM. Infecções humanas causadas por poxvirus relacionados ao vírus vaccinia no Brasil. *Ver Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(6):672-676.

Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy.

Shepard, D.S. & Halstead, S.B. (1993). Dengue (with Notes on Yellow Fever and Japanese Encephalitis). In: Jamison, D.T. et al. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* Oxford Medical Publications, Oxford University Press, p. 303-19.

Shepard DS, Coudeville L , Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic Impact of Dengue Illness in the Américas. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84(2): 200–207.

Shindarov L, Chumakov MP & Voroshilova MK. Epidemiological, clinical, and patho-morfological characteristics of epidemic poliomyetis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidem Microb Immun,* 23:284-295, 1979.

Siqueira Jr JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício ACR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11 (1): 48-53.

Siqueira Jr JB, Fonseca GF, Simplício ACR, Vinhal LC, Coelho GE. Morbidade e mortalidade por dengue no Brasil: uma década em perspectiva. In: Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil 2009. Uma Análise da Situação de Saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde*. Brasília. Ministério da Saúde. 2010, p.241-256.

Silva EE, Winkler MT, Pallansch MA. Role of enterovirus 71 in acute flaccid paralysis after the eradication of poliovirus in Brazil. *Emerg Infect Dis* 1996; 2:231-233.

Silva GA. 1997. Febre purpúrica brasileira: uma contribuição ao conhecimento clínico epidemiológico de uma doença recém identificada. [Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil].

Silva LJ. *A esquistossomose mansônica no Estado de São Paulo: origens, distribuição, epidemiologia e controle*. Campinas, São Paulo. Tese de livre-docência, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, 1992.

Silva LJ. *A evolução da doença de Chagas no estado de São Paulo*. HUCITEC. São Paulo. 1999.

Silva LJ & Angerami RN. *Viroses Emergentes no Brasil*. Editora FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2008.

Silveira, A.C. (1990). Mortalidade por esquistossomose no Brasil 1977-1988. *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*, 23:133-40.

Sobel J, Gomes TAT, Ramos RTS, Hoekstra M, Rodrigue D, rassi V, Griffin PM. Pathogen-Specific Risk Factors and Protective Factors for Acute Diarrheal Illness in Children Aged 12-59 months in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1545-51.

Souza-Lopes O, Lacerda JPG, Fonseca IEM, Castro DP, Forattini OP, Rabello EX. Cotia vírus: a new agent isolated from sentinel mice in São Paulo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14:156-157, 1965.

Lopes, O.S.S. et al. (1978). Emergency of a New Arbovirus Disease in Brazil. II - Epidemiological Study on 1975 Epidemic. *Amer J Epidemiol* 1978; 108(5):394-401.

Souza CM. The Spanish flu in Salvador, 1918: city of alleys and tenements. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 2005; 12: 71-99.

Souza RP, Rocco IM, Maeda AY, Spenassatto C, Bisordi I, Suzuki A, Silveira VR, Silva SJS, Azevedo RM, Tolentino FM, Assis JC, Bassi MG, Bibiana P, Dambrós BP, Tumoto GL, Gregianini TS, Souza LTM, Timenetsky MCST, Santos CLS. Dengue Virus Type 4 Phylogenetics in Brazil 2011: Looking beyond the Veil. *PLoS Negl Trop Dis* 5(12): e1439. doi:10.1371/journal.pntd.0001439

Spencer DJ. Perspective: Swine-origin influenza: 1976 and 2009. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (Suppl 1):S4-7.

Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000, a model using country-specific indicators. *J Infect Dis* 2003; 187:S8-S14.

Straatmann A, Santos-Torres S, Vasconcelos PF, Rosa APT, Rodrigues SG, Tavares-Neto J. Serological evidence of the circulation of the Rocio arbovirus (Flaviviridae) in Bahia. *Ver Soc Bras Med Trop*. 1997; 30:511-515.

Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH, Kongsin S, Jiamton S, Garrido F, Montoya R, Armien B, Huy R, Castillo L, Caram M, Sah BK, Sughayyar R, Tyo KR, Halstead SB. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(5): 846-55.

Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.

Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public Health Rep* 2010; 125 (Suppl 3):16-26.

Tauil P. Malária: agrava-se o quadro no Brasil. *Ciência Hoje*, 1984; 2(12):58-64.

Tauil P. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(Supl):99-102.

Tauil PL. Critical aspects of yellow fever control in Brazil *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3):555-8.

Takimoto S, Waldman EA, Moreira RC, Kok F, Pinheiro FP, Saes SG, Hatch M, Souza DFC, Carmona RCC, Shout D, Moraes JC, Costa AM. Enterovirus 71 infection and acute neurological disease among children in Brazil (1988-1990). *Trans R Trop Med Hyg*. 1998; 92: 25-28.

Teixeira MG, Costa MC, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 1663.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: vinte e cinco anos da reemergência no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(Sup 1):S7-S18.

Telles MAS, Ferrazoli L, Waldman EA, Giampaglia CMS, Martins MC, Ueki SYM, Chimara E, Silva CA, Cruz V, Waldman CCS, Heyn I, Hirono IU, Riley LW. A population-based study of drug resistance and transmission of tuberculosis in an urban community. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9):970-976.

Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, Srikanth P, Weiner DB, Muthumani K. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *Plos Negl Trop Dis*. 2010; 4(4): e623. doi:10.1371/journal.pntd.0000623

Thomas SJ. The necessity and quandaries of dengue vaccine development. *JID* 2011; 203:299-303.

Trindade GS, Emerson GL, Carroll DS, Kroon EG, Damon IK. Brazilian vaccinia viruses and their origins. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13:965-972.

Townson H, Nathan MB. Resurgence of chikungunya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 308-309.



- Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect. Dis.* 6(6), 350–360 (2006).
- Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousseau D, Matheus S et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill.* 2014;19(13):pii=20759. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20759>
- Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Cespedes J, Lora J, Peredo C, Pelegrino JL, Vorndam V, Boelaert M. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353: 1558–62.
- Van Kerkhove MD, Mumford E, Mounts AW, Bresee J, Ly S, Bridges CB, Otte J. Highly pathogenic avian influenza (H5N1): pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review. *PLoS One.* 2011; 6:e14582.
- Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLRS, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet.* 2001;358(9276):91-7.
- Vasconcelos PFC. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. *Rev. Saúde Pública* 2010; 44(6): 1144-1149.
- Vega-Rúa A, Zouache K, Girod R, Failloux A, Ricardo Lourenço-de-Oliveira R. High vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor of the spread of Chikungunya. *J. Virol.* 2014; doi:10.1128/JVI.00370-14.
- Victoria CG, Olinto MT, Barros FC, Nobre LC. Falling diarrhoea mortality in Northeastern Brazil: did ORT play a role? *Health Policy Plan.* 1996; 11(2):132-41.
- Victoria CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet* 2011; 28; 377(9780):1863-76.
- Waldman EA, Barbosa V, Fujita M, Waldman CCS, Lacerda JPG. Aspectos epidemiológicos e imunitários da poliomielite em crianças menores de um ano em área da Região da Grande São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1983; 17:9-22.
- Waldman EA. A Vigilância epidemiológica e o Laboratório de Saúde Pública. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1989; 49(1):1-4.
- Waldman EA, Takimoto S, Ishida MA, Kitamura C, Mendonça LIZ. Enterovírus-70 na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil, de 1984 a 1987: aspectos da infecção em períodos epidêmico e endêmico. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990; 32(3): 221-228.
- Waldman EA, Camargo MCC. Current status of measles in Brazil. 1980-1995. *VIRUS Reviews and Research* 1996; 1(1-2):67-74.
- Waldman EA, Barradas RCB, Moraes JC, Guibu IA, Timenestsky MCST. Gastroenterites e infecções respiratórias agudas em menores de 5 anos, em área da região sudeste do Brasil, 1986-1987. II - Diarréias. *Rev Saúde Pública* 1997; 31 (1):62-70.

Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera In: Monteiro CA (Org.). *Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. São Paulo: Hucitec, 2000. p.195-244.

Waldman EA, Antunes JLF, Nichiata LYI, Takahashi RF, Cacavallo RC. Cholera in Brazil during 1991-1998: socioeconomic characterization of affected areas. *J Health Popul Nutr* 2002; 20(1):85-92.

Waldman EA. Elevadas coberturas, equidade e segurança. Desafios do Programa Nacional de imunizações. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(Supl 1):129-132.

Waldman EA; Luhm KR; Monteiro SAMG; Freitas FRM.. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saude Publica* 2011; 45(1):173-84.

Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, Leong YS, Dong Y, Axford J, Kriesner JP, Lloyd AL, Ritchie SA, O'Neill SL & Hoffmann AA. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature* 2011; 476: 450-453.

Wanderley DMV; Gonzales TT; Pereira MSCA; Nascimento RD; Moraes-Souza H. Controle da doença de Chagas transfusional: 1988 e 1990. *Rev.Saúde públ.*, São Paulo, 1993; 27(6):430-5.

Wassilak S, Patê MA, Wannemuehler K, Jenks J, Burns C, Chenoweth P, Abanida EA, Adu F, Baba M, Gasasira A, Iber J, Mkanda P, Williams AJ, Shaw J, Pallansch M, Kew O. Outbreak of Type 2 Vaccine-Derived Poliovirus in Nigeria: Emergence and Widespread Circulation in an Underimmunized Population. *JID* 2011; 203 (7):898-909.

Werneck G L. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26 (4): 644-645.

Wood N, McIntyre P: Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008, 9(3):201-212.

Wringe A, Fine PEM, Sutter RW, Kew OM. Estimating the Extent of Vaccine-Derived Poliovirus Infection. *PLoS ONE*. 2008; 3(10): e3433. doi:10.1371/journal.pone.0003433

Xue Y, Krisiansen IS, de Blasio BF. Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of underreported complications and sick leave. *BMC Public Health*. 2010;10: 724.

Yacovenko ML, Korotkova EA, Ivanova OE, Eremeeva TP, Samoilovich E, Uhova I, Gavrilin GV, Agol VI. Evolution of the Sabin vaccine into pathogenic derivatives without appreciable changes in antigenic properties: need for improvement of current poliovirus surveillance. *J Virol* 2009; 83(7):3402-3406.