



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TEMPOS DE PANDEMIA, PASSADO E PRESENTE

Trabalho submetido por
Marina Duarte Reis
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TEMPOS DE PANDEMIA, PASSADO E PRESENTE

Trabalho submetido por
Marina Duarte Reis
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professora Doutora Júlia Antunes

outubro de 2021

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostava de agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz, por me ter oferecido as ferramentas e oportunidades para me tornar a melhor profissional de medicina dentária que consigo ser. Pelas exigências que se transformaram em disciplina e rigor e por todos os recursos materiais e intelectuais que nos permitiram evoluir pessoal-, académica- e profissionalmente, agradeço ao IUEM.

À minha professora e orientadora, Professora Doutora Júlia Antunes que sempre acreditou em mim, que me deu liberdade para me expressar nesta dissertação, sem nunca deixar de me corrigir e ajudar a melhorar, que acalmou as minhas ânsias e me guiou para a execução desta monografia, agradeço todo o seu apoio.

Aos meus pais, agradeço o imenso apoio em todos os sentidos. Sem eles não teria todas as oportunidades de um excelente ensino que tive, sem eles não teria os valores que me guiam, nem o sentido de responsabilidade e disciplina que me foi ensinado desde cedo. Obrigada pai e mãe por, muito literalmente, tudo. Também gostava de agradecer ao meu irmão Tiago, que sempre me apoia e consegue pôr um sorriso na minha cara. Obrigada pela tua disposição alegre e pronta a ajudar.

Às minhas amigas e colegas de box, Andreia e Sofia D., que tornaram todo este ano uma experiência académica e pessoal mais agradável e inesquecível, agradeço o apoio, o humor, a paciência e a fraternidade. Andreia, obrigada pela tua presença extraordinariamente positiva, por toda a tua ajuda e por sempre me incentivares a fazer mais e melhor. Sofia, obrigada por todo o teu cuidado, liderança e organização incríveis.

Aos meus grandes amigos, que também estiveram presentes nos melhores e piores momentos, Karyna e Márcio. À Karyna devo a persistência e resiliência para percorrer a minha jornada académica e pessoal. Obrigada por todos os conselhos, momentos de escuta, diálogo e também por todos os momentos de gargalhadas e diversão. Ao Márcio, agradeço todo o carinho, atenção e dedicação para me apoiar. Obrigada por me mostrares que há sempre caminho, por acreditares em mim e por nunca me deixares desistir.

Por fim, mas não menos importante, gostava de agradecer às minhas amigas e colegas Inês e Sofia A., que suscitam gargalhadas nos momentos mais difíceis e estão sempre presentes para me dar força. Obrigada pela vossa amizade insubstituível.

Resumo

Recentemente, a pandemia da COVID-19 devastou vários países, causando um número recorde de infeções e mortes num curto espaço de tempo e afetando várias práticas profissionais, em especial a medicina dentária. No entanto, o vírus SARS-CoV-2 não é o primeiro coronavírus zoonótico, nem o primeiro agente patogénico responsável pelo surgimento de uma pandemia.

Estes eventos chamaram a atenção para o potencial risco que outras doenças zoonóticas têm para causar uma epidemia e pandemia graves e tornaram necessária uma revisão dos anteriores eventos pandémicos, de modo a identificar problemas comuns, assim como as suas soluções, inclusivamente para a área médico-dentária.

A presente revisão narrativa aborda as pandemias declaradas pela Organização Mundial da Saúde, as características do agente patogénico e da doença que o mesmo induz, incluindo as suas manifestações orais, a sua epidemiologia, diagnóstico, tratamento e medidas de prevenção desenvolvidas para a doença, tanto para o público, como para medicina dentária.

Verifica-se que as constantes intervenções antropogénicas no meio ambiente, na ecologia animal e botânica, assim como em diferentes sociedades humanas, de forma forçada, contribuem, desde sempre, para a alteração da ecologia geral e consequente seleção natural de agentes infecciosos que se conseguem transmitir entre estas populações. Estes agentes têm provocado pandemias com consequências catastróficas, destacando-se as primeiras pandemias de peste e influenza pela sua mortalidade.

No entanto, a evolução da medicina permitiu o desenvolvimento de medidas passivas e ativas, nomeadamente, o isolamento de casos, a testagem rápida e a vacinação, permitindo às autoridades gerir situações pandémicas com maior eficácia.

O médico dentista, como profissional médico, é responsável por ter conhecimento das várias doenças infecciosas que podem suscitar um surto, assim como detetar precocemente sinais de doença, recomendar medidas preventivas adequadas, gerir o risco ocupacional e prevenir a progressão destes eventos epidemiológicos.

Palavras-Chave: pandemias; doenças zoonóticas; biossegurança; medicina dentaria

Abstract

Recently, the COVID-19 pandemic devastated several countries, causing a record number of infections and deaths in a short period of time and affecting many professional practices, especially dentistry. However, the SARS-CoV-2 virus is not the first zoonotic coronavirus, neither the first pathogen responsible for the emergence of a pandemic.

These events called attention to the potential risk that other zoonotic diseases might pose to cause a serious epidemic or pandemic and have made necessary a review of previous pandemic events, in order to identify common problems, as well as their solutions, including in the dentistry context.

The present narrative review approaches the pandemics declared by the World Health Organization, the characteristics of its pathogen and the disease it induces, including its oral manifestations, its epidemiology, diagnosis, treatment and the developed preventive measures for the public and the dentistry area.

It's evident that the constant anthropogenic interventions in the environment, in the animal and botanic ecology, as well as in different human societies, forcibly, have always contributed to the alteration of the general ecology and consequent natural selection of infectious agents that are transmitted between these populations. These agents have been provoking pandemics with catastrophic consequences, with the first plague and influenza pandemics standing out for their mortality.

Nonetheless, the evolution of medicine allowed the development of passive and active preventive measures, namely, the isolation of cases, rapid testing and vaccination, granting authorities the ability to manage pandemic situations more effectively.

The dentist, as a medical professional, is responsible for acquiring knowledge about various infectious diseases that may cause an outbreak, as well as detecting early signs of disease, recommending adequate preventive measures, managing the occupational risk and preventing the progression of these epidemiological events.

Keywords: pandemics; zoonotic diseases; biosecurity; dentistry

Resumen

Recientemente, la pandemia de la COVID-19 ha devastado varios países, provocando un número récord de infecciones y muertes en un corto período de tiempo y afectando diversas prácticas profesionales, especialmente la odontología. Sin embargo, el virus SARS-CoV-2 no es el primer coronavirus zoonótico, ni el primer patógeno responsable por la aparición de una pandemia.

Estos eventos llamaron la atención sobre el riesgo potencial que tienen otras enfermedades zoonóticas de causar una epidemia o pandemia grave y obligaron a revisar los eventos pandémicos anteriores para identificar problemas comunes, así como sus soluciones, incluso en el campo médico.

Esta revisión narrativa aborda las pandemias declaradas por la Organización Mundial de la Salud, las características del patógeno y la enfermedad que induce, incluso sus manifestaciones orales, su epidemiología, diagnóstico, tratamiento y medidas de prevención desarrolladas para la enfermedad, para el público y para la odontología.

Parece que las constantes intervenciones antropogénicas en el medio ambiente, en la ecología animal y botánica, así como en las diferentes sociedades humanas, de manera forzada, siempre han contribuido al cambio de la ecología general y la consecuente selección natural de los agentes infecciosos que se han logrado transmitirse entre estas poblaciones. Estos agentes han provocado pandemias con consecuencias catastróficas, destacando las primeras pandemias de plaga i influenza por su mortalidad.

Sin embargo, la evolución de la medicina ha permitido el desarrollo de medidas preventivas pasivas y activas, a saber, el aislamiento de casos, las pruebas rápidas y la vacunación, permitiendo a las autoridades gestionar las situaciones pandémicas de forma más eficaz.

El odontólogo, como profesional médico, es responsable por conocer las enfermedades infecciosas que pueden desencadenar un brote, así como la detección precoz de los signos de la enfermedad, recomendando medidas preventivas adecuadas, gestionando el riesgo laboral y previniendo la progresión de estos eventos.

Palabras -Llave: pandemias; enfermedades zoonóticas; bioseguridad; odontología

Índice

INTRODUÇÃO	9
DESENVOLVIMENTO	11
PANDEMIA	11
Terminologia	11
Origem.....	13
Risco Pandémico.....	18
PESTE.....	23
Etiologia	23
Epidemiologia	23
Diagnóstico	25
Quadro Clínico	26
Tratamento	26
Prevenção	27
CÓLERA.....	28
Etiologia	28
Epidemiologia	28
Diagnóstico	30
Quadro Clínico	31
Tratamento	31
Prevenção	32
INFLUENZA	34
Etiologia	34
Epidemiologia	34
Diagnóstico	37
Quadro Clínico	38
Tratamento	39
Prevenção	39
SIDA	42
Etiologia	42
Epidemiologia	42
Diagnóstico	43

Quadro Clínico	44
Tratamento	46
Prevenção	47
COVID-19.....	51
Etiologia	51
Epidemiologia	51
Diagnóstico	52
Quadro Clínico	53
Tratamento	55
Prevenção	56
CONCLUSÃO.....	61
BIBLIOGRAFIA	65

Índice de Figuras

Figura 1 - Cronograma das pandemias reconhecidas pela WHO.	12
--	----

Lista de Abreviaturas

ARDS: Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

CLIA: Imunoensaio de Quimiluminescência

dL: decilitros

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

EPI: Equipamento de Proteção Individual

EPT: *Emergent Pandemic Threats*

EUA: Estados Unidos da América

INI: Inibidores da Integrase

IPA: Inibidores da Protéase Aspártica

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleotídeos

ITRNN: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleotídeos

LFIA: Imunoensaio de Fluxo Lateral

MERS: Síndrome Respiratória do Médio Oriente

µL: microlitros

mL: mililitros

mm: milímetros

mRNA: Ácido Ribonucleico mensageiro

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

PIB: Produto Interno Bruto

R₀: Número de Reprodução Básica

RNA: Ácido Ribonucleico

RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa

SARS: Síndrome Respiratória Aguda Severa

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIVcpz: Vírus da Imunodeficiência Símia

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

V. cholerae: *Vibrio cholerae*

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO: *World Health Organization*

Y. pestis: *Yersinia pestis*

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiram, na província chinesa Hubei, em Wuhan, casos de uma pneumonia de origem desconhecida e em janeiro de 2020, verificou-se que o agente causador desta doença era um novo coronavírus, designado por este motivo como 2019-nCoV (World Health Organization [WHO], 2020). Atualmente, este novo vírus é o responsável por uma pandemia, assim declarada pela WHO em março de 2020, caracterizada pela indução de uma síndrome respiratória aguda severa, denominada COVID-19 (Van Damme, 2020). Até à data de 13 de outubro de 2021, o SARS-CoV2 já tinha provocado, pelo menos, 238.521.855 infecções e 4.863.818 mortes (WHO, 2021).

Apesar da variabilidade geográfica das suas consequências, a pandemia da COVID-19 incitou alguns efeitos comuns a nível global, nomeadamente comportamentos socioeconómicos e medidas preventivas, como a realização de *lockdowns*, que se demonstraram variavelmente eficazes (Van Damme, 2020).

A nível biológico e de saúde, o novo coronavírus induziu uma síndrome que se assemelha às causadas por vírus do mesmo tipo, o SARS-CoV e o MERS-CoV, também responsáveis por surtos epidémicos, tornando o SARS-CoV2 o quinto coronavírus humano (Liu *et al.*, 2020). A rápida transmissão e surgimento dos mais recentes eventos pandémicos, assim como a sua severidade, mortalidade e morbidade têm colocado à prova a qualidade da preparação global para este tipo de eventos (Hilfiker & Ganguly, 2020).

Na sequência dos mesmos, a medicina dentária também se encontrou afetada, não só na prática clínica, mas também na investigação e educação (Barabari & Moharamzadeh, 2020). O desenvolvimento pandémico da COVID-19 acarretou um número considerável de dificuldades e riscos ocupacionais biológicos, tanto para o médico dentista, como para o paciente, tendo em vista o contato com matrizes biológicas, como o sangue, a saliva e o fluido gengival (Barbieri *et al.*, 2019), o contato próximo com o sistema respiratório e a produção de aerossóis (Fernandes *et al.*, 2021).

Por outro lado, a situação pandémica revelou a falta de conhecimento e a carência de medidas de prevenção e gestão perante estes eventos, na área médico-dentária, demonstrando a urgente necessidade de inovação, adaptação e preparação para os mesmos (Barabari & Moharamzadeh, 2020). Deste modo, é imperativa a realização de

estudos para o desenvolvimento de protocolos de biossegurança na medicina dentária, de forma a salvaguardar a saúde e segurança do médico dentista, da restante equipa médico-dentária e do paciente (Fernandes *et al.*, 2021). Justifica-se assim a realização deste trabalho, cujos objetivos encontram-se listados abaixo.

Esta dissertação tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as diversas pandemias existentes na história, numa perspetiva histórico-epidemiológica e a sua associação à saúde oral, saúde pública e implicações na medicina dentária, tanto no momento da ocorrência de cada pandemia, como no futuro destas áreas. Adicionalmente, esta revisão narrativa aborda medidas preventivas, medidas de gestão da situação, dificuldades existentes e dificuldades ultrapassadas, em cada uma delas.

Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, consultando os motores de busca *Google Scholar*, *PubMed*, *Online Library Wiley*, *Scielo*, *Cochrane Library* e *B-On*, em português, inglês e espanhol, selecionando a literatura mais recente possível, preferivelmente num intervalo de 5 anos, isto é, entre 2016 e 2021 e os artigos com maior grau de evidência, como meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios randomizados controlados. No entanto, para a descrição de dados terminologia, dados histórico-epidemiológicos, protocolos pré-estabelecidos, informações científicas básicas, teóricas ou que de outra forma, não foi possível encontrar nos artigos acima referidos, foram consultados documentos e relatórios de autoridades de saúde, artigos teóricos, livros científicos e enciclopédias, também dando preferência aos mais recentes.

DESENVOLVIMENTO

PANDEMIA

Terminologia

O termo “pandemia” provém da junção das palavras gregas “*pan*” e “*demos*”, que significam, respetivamente, “todo” e “população” (Doherty, 2013). A definição do termo tem sofrido alterações, nomeadamente devido ao progresso biomédico, que permitiu a deteção, diferenciação e cálculo da prevalência de um microrganismo infeccioso, independentemente da gravidade dos sintomas por ele suscitados (Doherty, 2013). Por este motivo, antes do desenvolvimento da teoria microbiana e das tecnologias adequadas para a investigação e deteção destes microrganismos, a palavra “pandemia” era aplicada a uma doença desconhecida, que provocava efeitos também desconhecidos e severos e se propagava rapidamente (Doherty, 2013).

Por outro lado, perante o surgimento da pandemia do H1N1 de 2009, a definição de pandemia foi desafiada pelo facto de não ser a primeira causada pelo vírus *influenza* com a hemaglutinina H1 e pela sua reduzida severidade em comparação com outros surtos (Morens *et al.*, 2009). Consequentemente, a morbidade e a mortalidade deixaram de ser critérios para a classificação de um evento epidémico como pandémico pela WHO (WHO Global Influenza Programme & WHO, 2009). Em conjunto com diversos corpos nacionais, a WHO é o órgão mundial responsável pela declaração de uma pandemia (Doherty, 2013).

A WHO define uma pandemia como a disseminação mundial de uma nova doença (WHO, 2010). Porta (2014), na mais recente edição do *The Dictionary of Epidemiology* (ou “O Dicionário da Epidemiologia”), acrescenta que uma pandemia consiste num evento epidémico causador de uma doença severidade variável e cujo agente infeccioso é caracterizado pela capacidade de infetar humanos, causar doença e transmitir-se de forma rápida entre os mesmos.

Em contrapartida, uma epidemia é definida como a ocorrência de uma doença, comportamento ou evento relacionado na saúde, numa região e período de tempo

específicos, de forma evidentemente excessiva em relação ao expectável (Porta, 2014). Segundo Porta (2014), o potencial epidémico destes eventos é variável consoante a população, região e altura do ano.

Apesar da flexibilidade e subjetividade com as quais o termo “pandemia” tem sido usado, existem algumas características comuns à sua aplicação (Morens *et al.*, 2009). Invariavelmente, este conceito é aplicado a epidemias com elevada extensão geográfica e frequentemente, descreve surtos com elevada proporção de incidência; surtos cuja via de transmissão pode ser geograficamente detetada; doenças associadas a uma imunidade populacional mínima; doenças ou variantes novas de um agente infeccioso; infecciosidade e contagiosidade. Mais raramente, a aplicação do termo é feita a doenças não infecciosas ou depende da severidade das mesmas (Morens *et al.*, 2009). Por estes motivos, Morens *et al.* (2009) recomendam que o termo seja aplicado a epidemias de larga escala, causadas por doenças infecciosas, que tenham em comum muitas das características acima descritas.

Sendo a WHO o organismo internacional responsável pela declaração de pandemias, foi elaborada uma figura (**Figura 1**) representativa da ordem cronológica das mesmas.

Figura 1. Cronograma das pandemias reconhecidas pela WHO

542-546	1ª Peste Pandémica	(Anker & Schaaf, 2000)
1347-1350	2ª Peste Pandémica	(Anker & Schaaf, 2000)
1817-1824	1ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1829-1837	2ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1846-1855	3ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1863-1879	4ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1881-1896	5ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1894-1903	3ª Peste Pandémica	(Anker & Schaaf, 2000)
1899-1923	6ª Pandemia de Cólera	(Meehan & Markel, 2009/2019)
1918-1919	1ª Pandemia de Influenza	(WHO, n.d.)
1957-1958	2ª Pandemia de Influenza	(WHO, n.d.)
1961-Hoje	7ª Pandemia de Cólera	(WHO, 2021)
1968-1970	3ª Pandemia de Influenza	(Viboud <i>et al.</i> , 2005)
1981-Hoje	Pandemia da SIDA	(Kimera <i>et al.</i> , 2021)
2009-2010	4ª Pandemia de Influenza	(WHO, n.d.)
2020-Hoje	Pandemia da COVID-19	(WHO, 2020)

Encontram-se representadas, na **Figura 1**, a primeira (542 a 546 d.C.), segunda (1347 a 1350) e terceira (1894 a 1903) pandemias de peste, as sete pandemias da cólera e

pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida, ou SIDA (Anker & Schaaf, 2000); a primeira (1918 a 1919), segunda (1957 a 1958), terceira (1968) e quarta (2009 a 2010) pandemias de influenza (WHO, n.d.) e finalmente, a pandemia da COVID-19 (WHO, 2020).

No entanto, apesar de alguns autores, que fazem a listagem ou enumeram as pandemias da história, terem efetivamente aderido a esta classificação da WHO (Akin & Gözel, 2020; Huremović, 2019), outros autores listam, adicionalmente e com alguma frequência, outros eventos como pandêmicos que não são assim considerados pela organização mencionada, como indicado no seguinte parágrafo.

Por exemplo, a Síndrome Aguda Respiratória Severa (SARS), é considerada como uma epidemia com potencial pandêmico pela WHO (2006), no entanto, Doherty (2013), Piret & Boivin (2021) consideram-na uma pandemia. Estes autores também consideram a Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS), como pandêmica, enquanto que a WHO caracteriza a sua epidemiologia como surtos com potencial epidêmico (WHO, 2018).

Origem

As pandemias têm surgido com maior frequência nos últimos tempos devido à aumentada emergência de agentes patogênicos de origem animal, particularmente vírus (Madhav *et al.*, 2017), provocando quase dois terços das doenças infecciosas no ser humano (Karesh *et al.*, 2012). Este fenómeno é chamado de “zoonose” e o agente infeccioso é apelidado de “zoonótico” (Porta, 2014), podendo constituir bactérias, fungos, parasitas, priões ou vírus e causar sintomas clínicos ou subclínicos (Fong, 2017). As zoonoses causam bilhões de infecções (Karesh *et al.*, 2012) e milhões de mortes anualmente (Karesh *et al.*, 2012; Fong, 2017).

Origem da Doença Zoonótica

A origem das zoonoses reside na ecologia evolutiva do agente patogênico zoonótico, que, predominantemente através da ação humana, permite que este encontre novos nichos e se adapte aos novos hospedeiros (Karesh *et al.*, 2012). Por outro lado, a interação entre o agente zoonótico e o seu hospedeiro assemelha-se a uma interação predador-presa:

assim sendo, a redução da população do hospedeiro original pode aumentar o risco de uma transmissão zoonótica (Karesh *et al.*, 2012).

Para além das pressões demográficas e ambientais, existem fatores individuais do hospedeiro que promovem a seleção natural do microrganismo patogénico, como a sua imunidade, a existência de outros microrganismos no seu organismo e a presença de antibióticos na sua circulação, sendo este último particularmente relevante (Karesh *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de resistência aos antibióticos é um processo que ocorre desde a invenção dos mesmos, inclusivamente devido à utilização de compostos derivados de fungos e bactérias como agentes microbianos (Karesh *et al.*, 2012). As bactérias mais resistentes realizam transferências horizontais genéticas, através de plasmídeos ou transposões, que conferem esta qualidade aos microrganismos com que contactam (Karesh *et al.*, 2012). A crescente utilização de antibióticos tem contribuído para o aumento da frequência da resistência nos microrganismos infecciosos (Karesh *et al.*, 2012).

Evolução da Doença Zoonótica

As zoonoses podem ser classificadas em enzoóticas ou endémicas: as primeiras, apesar de serem transmissíveis do animal para o ser humano, permanecem maioritariamente no seu reservatório natural original, ou seja, no hospedeiro animal, não sendo capazes de uma transmissão entre humanos sustentada; as segundas, por outro lado, possuem esta capacidade, apresentando assim um potencial para o desenvolvimento de endemias ou pandemias (Karesh *et al.*, 2012). Uma doença zoonótica endémica torna-se emergente quando é transmitida para um ser humano ou animal numa área geográfica diferente, ou quando o agente zoonótico adquire novas características evolutivas que lhes permitem causar a uma epidemia (Karesh *et al.*, 2012).

Wolfe *et al.* (2007) desenvolveram uma teoria que retrata os estádios da génese de uma doença zoonótica. Segundo estes autores, existem cinco fases que abrangem a sua origem (Wolfe *et al.*, 2007).

Estádio 1

A primeira fase consiste na circulação de um agente patogénico apenas em populações animais (Wolfe *et al.*, 2007), sendo denominada, por outros autores, de “pré-emergência”

(Morse *et al.*, 2012). Uma alteração na sua dinâmica ecológica, que pode ser de origem ambiental, social ou agrária, pode induzir a uma ou mais das possíveis respostas: a sua expansão para uma nova região, uma maior transmissibilidade entre o hospedeiro original ou a transmissão do microrganismo patogénico para outra espécie não humana (Morse *et al.*, 2012).

Estádio 2

A transição do primeiro estágio para o segundo, isto é, no qual há a transmissão do agente patogénico do animal para ser humano, mas não entre humanos, está dependente da *probability-per-unite-time* (ou “probabilidade por unidade de tempo”), que caracteriza a probabilidade de infeção de um organismo de espécie diferente (Wolfe *et al.*, 2007). Esta, por sua vez, está positivamente relacionada com o número indivíduos existentes dessa espécie; a frequência de contatos, indiretos ou indiretos, entre esses indivíduos e os hospedeiros originais; a sua proximidade filogenética; a quantidade de hospedeiros originais infetados e as características do próprio agente patogénico, como a capacidade de gerar variabilidade genética e de superar barreiras moleculares do novo organismo hospedeiro (Wolfe *et al.*, 2007).

Johnson *et al.* (2015) verificaram que práticas humanas que confinam animais taxonomicamente diversificados num mesmo local promovem a seleção de vírus capaz de se adaptar facilmente a espécies diferentes e por este motivo, apresentam uma maior probabilidade de se conseguir transmitir entre humanos. Estas práticas incluem a construção de jardins zoológicos e santuários de animais, a domesticação de animais e a realização mercados de animais (Johnson *et al.*, 2015).

Estádio 3

A capacidade de adaptação do microrganismo ao novo hospedeiro ou a um vetor que permita a transmissão entre humanos, a diferença de comportamentos de risco entre o ser humano e animal hospedeiro e a permeabilidade ou fragilidade dos tecidos humanos, que possibilitam essa transmissão, são fatores determinantes que permitem a passagem para o terceiro estágio (Wolfe *et al.*, 2007). Nesta fase, ocorre a transmissão entre humanos, mas de forma limitada, isto é, com poucos ciclos naturais de transmissão secundária (Wolfe *et al.*, 2007).

Johnson *et al.* (2015) verificaram, adicionalmente, que quanto maior a variedade de hospedeiros de um vírus zoonótico, maior é a probabilidade do mesmo ser transmissível entre humanos. Isto é, estes autores estimam que um vírus zoonótico encontrado em 10 ordens de hospedeiros diferentes tem uma probabilidade de ser transmissível entre humanos 12 vezes maior que um vírus zoonótico encontrado em apenas uma ordem de hospedeiros (Johnson *et al.*, 2015)

Estádio 4

A quarta fase caracteriza-se pela transmissão longa e sustentada da doença zoonótica entre seres humanos (Wolfe *et al.*, 2007). Esta pode ser posteriormente dividida em três subfases, consoante o grau de influência de cada tipo de transmissão: na subfase 4a, a transmissão ocorre nomeadamente de forma primária, isto é, do animal para o ser humano, direta ou indiretamente; na subfase 4b, tanto a transmissão primária como a secundária acontecem com igual intensidade; por último, na subfase 4c, a transmissão secundária prevalece sobre a primária (Wolfe *et al.*, 2007).

A evolução da doença zoonótica para o quarto estágio está dependente nomeadamente do tamanho da população e da eficiência com que a doença se transmite entre humanos (Wolfe *et al.*, 2007). Esta, por sua vez, encontra-se subordinada a diversos fatores, como a produção de vacinas, o uso de drogas ou fármacos intravenosos e a transfusão de sangue; comércio de carne de caça e produção de comida industrial; deslocamento humano internacional e também fatores individuais, como a idade avançada e o tratamento com antibióticos ou imunossupressores (Wolfe *et al.*, 2007).

Estádio 5

Finalmente, o estágio 5 caracteriza-se pelo confinamento da doença zoonótica no ser humano, deixando de existir em animais (Wolfe *et al.*, 2007). Esta transição pode ocorrer de duas formas: por um lado, pode haver um ancestral comum entre a espécie animal original e o ser humano, sendo que o agente patogénico que o afetava sofreu co-especiação aquando da divergência entre as espécies hospedeiras; por outro lado, este patógeno, após as infeções primárias e secundárias, pode ter sofrido alterações genéticas que o tornaram transmissível apenas em humanos (Wolfe *et al.*, 2007).

Destaca-se assim a importância de conter o microrganismo no estágio mais primário, isto é, na primeira fase ou fase de pré-emergência, antes que o mesmo possa causar eventos internacionais como uma pandemia (Morse *et al.*, 2012).

Transmissão da Doença Zoonótica

As zoonoses podem ocorrer tanto a partir de animais domesticados, como de animais selvagens, num processo que se caracteriza pela adaptação dos agentes zoonóticos até serem transmissíveis de animais para humanos e posteriormente, de humanos para humanos (Madhav *et al.*, 2017). Por sua vez, a transmissão do agente zoonótico do animal para o ser humano pode ocorrer de três diferentes modos: contato direto com o animal, vivo ou morto; contato indireto com o animal, através dos seus produtos (como ovos e leite); contato intermediário através de vetores, como alguns insetos e parasitas e finalmente, através de contato remoto, pelo ar, água ou solo (Fong, 2017).

A transmissão direta ocorre nomeadamente através da ingestão, seja pelo alimento contaminado ou pela ausência de higienização das mãos após manusear o animal infetado e menos frequentemente, através de trauma causado pelo animal infetado (Fong, 2017). Por outro lado, a transmissão indireta da doença zoonótica pode ocorrer pela exposição da mucosa a secreções infetadas; inalação de gotículas das mesmas, de esporos microbianos ou excreções aerossolizadas; contaminação de pele previamente traumatizada e finalmente através da ingestão de excreções, possivelmente por vegetais contaminados (Fong, 2017).

A transmissão intermediária através de vetores é um dos principais meios de transmissão das doenças zoonóticas, sendo que as doenças que apresentam esta propriedade têm expandido e ressurgido com maior frequência (Fong, 2017). Por último, a transmissão remota pode ocorrer, por exemplo, através do contato com água contaminada por excreções animais (Fong, 2017).

O agente patogénico zoonótico pode ser caracterizado pelo número de reprodução básico, também apelidado de R_0 , que indica o número médio de casos secundários que uma pessoa infetada pode causar, numa população em que todos os indivíduos são suscetíveis à doença zoonótica em causa (Karesh *et al.*, 2012). Por esta lógica, um valor de R_0 inferior a 1 indica que há uma diminuição dos casos e uma probabilidade de extinção do agente zoonótico, enquanto que um valor de R_0 superior a 1 indica o contrário, isto é, um aumento de casos e o risco de ocorrência de uma epidemia (Karesh *et al.*, 2012).

Fatores de Risco para a Emergência de uma Doença Zoonótica

A incidência de zoonoses do tipo endêmico tem aumentado nas últimas décadas devido às crescentes domesticações de animais, condições sanitárias desfavoráveis, movimentação humana entre países e cidades e também a sobrepopulação das mesmas (Fong, 2017).

No entanto, o surgimento de uma zoonose pode derivar de diversos fatores que resultam na invasão ou contato por parte do ser humano em relação ao ambiente selvagem, como a industrialização, a expansão de comunidades, a migração populacional, conflitos políticos e bélicos e a fome ou subnutrição (Fong, 2017). Além destes fatores sócio-ecológicos, as características particulares do agente zoonótico, assim como as alterações climáticas, por sua vez, que acarretam alterações ecológicas, podem contribuir para a emergência de uma zoonose (Fong, 2017).

Deste modo, é necessária uma colaboração entre autoridades de saúde, autoridades e produtoras agrárias, gestores de recursos humanos e governos nacionais e locais para uma prevenção pandêmica mais eficaz (Morse *et al.*, 2012). A substituição do consumo de animais selvagens por animais domesticados, sem um controlo de infeção rigoroso, por exemplo, não permite uma prevenção adequada de uma zoonose, podendo inclusivamente introduzir novos microrganismos patogénicos nestas populações (Karesh *et al.*, 2012).

Risco Pandémico

Fatores de Risco

As pandemias apresentam um elevado impacto na saúde pública, principalmente na morbidade e mortalidade, mas também na sociedade, economia e política (Madhav *et al.*, 2017). Estes impactos são variáveis em termos de intensidade consoante a preparação e capacidade de resposta de cada país e consoante o agente patogénico pandémico, visto que o mesmo dita o grau de transmissibilidade, severidade e diferenciabilidade da doença (Madhav *et al.*, 2017).

Os agentes patogénicos potencialmente pandémicos podem ser classificados como apresentando um risco grave, moderado ou baixo (Madhav *et al.*, 2017). Aqueles que apresentam um risco mais elevado caracterizam-se por uma sintomatologia dificilmente diferenciável, isto é, pouco específica e uma elevada transmissibilidade, por períodos

assintomáticos duradouros, permitindo uma transmissão mais discreta (Madhav *et al.*, 2017). Os vírus *influenza* pandêmicos enquadram-se neste espectro da classificação (Madhav *et al.*, 2017).

Por outro lado, agentes patogénicos de moderado risco pandémico caracterizam-se por apresentar uma transmissibilidade descontínua e insuficiente para causar uma pandemia na atualidade, no entanto, podem eventualmente adaptar-se através de mutações que os permita transmitir-se entre humanos com maior facilidade, como os vírus *influenza* H5N1 e H7N9 e o vírus Nipah (Madhav *et al.*, 2017). Por último, patógenos com baixo potencial pandémico, como os vírus Ébola, Lassa e Malburg, normalmente são facilmente detetáveis e a sua transmissibilidade é limitada e/ou lenta (Madhav *et al.*, 2017).

Segundo Madhav *et al.* (2010), o risco de ocorrência de uma pandemia está dependente da probabilidade do surgimento de uma pandemia numa área geográfica (“*spark risk*”) e da probabilidade de difusão extensa da doença (“*spread risk*”).

O *spark risk* está nomeadamente relacionado com a presença de animais domésticos ou selvagens que possam ser fonte de uma zoonose, enquanto que o *spread risk* está associado à preparação e capacidade de resposta de cada país (Madhav *et al.*, 2017). Esta capacidade depende dos recursos financeiros do país e conseqüente investimento na saúde pública; dos seus meios de comunicação e capacidade de alerta de risco; da infraestrutura da saúde pública, que permita uma deteção, vigilância e gestão eficaz de uma epidemia ou pandemia e finalmente, da sua estabilidade política (Madhav *et al.*, 2017).

Verifica-se que, entre os países que apresentam um elevado *spark risk*, aqueles cujo risco deriva mais de animais domésticos encontram-se mais preparados para responder a uma epidemia ou pandemia que os países cujo risco provém mais de animais selvagens (Madhav *et al.*, 2017). Deste modo, estes últimos países, como os da África Central ou Ocidental, apresentam também um elevado *spread risk* (Madhav *et al.*, 2017). Por outro lado, entre os países com adequados recursos económicos, existe uma disparidade substancial no que toca à preparação para uma possível pandemia (Madhav *et al.*, 2017).

Doenças de Risco

As doenças infecciosas emergentes podem enquadrar-se em quatro categorias: recém-emergentes, isto é, que estão pela primeira vez identificadas no ser humano; re-

emergentes, que aparecem novamente, mas em novas localizações ou numa forma resistente; deliberadamente emergentes, ou seja, que foram artificialmente colocadas com intuito de causar danos e finalmente, as acidentalmente emergentes, transmitidas sem intenção como, por exemplo, através de vacinas (Morens & Fauci, 2020).

No último século, as doenças recém-emergentes e re-emergentes têm sido principalmente provocadas por vírus, o que pode ser atribuído à sua geral instabilidade genética (Morens & Fauci, 2020). Esta propriedade permite aos vírus evoluírem e adaptarem-se a novos nichos ecológicos, o que leva a que muitas vezes existam várias variantes, ou quasispécies, do mesmo vírus, resultando numa transmissão sustentada e na amplificação do número de infecções e hospedeiros (Morens & Fauci, 2020). Este fenómeno é frequentemente observado em vírus RNA, como coronavírus, enterovírus, flavivírus e o vírus *influenza*, que normalmente não possuem mecanismos de correção de erros derivados de polimerases (Morens & Fauci, 2020).

Outras propriedades associadas à emergência de doenças virais estão associadas à interação entre o vírus e o sistema imunitário do hospedeiro, como o tropismo celular, isto é, a capacidade de infetar determinado tipo de células; a imunodominância antigénica, ou seja, a capacidade de um epítopo suscitar uma resposta imunitária maior que os epítopos adjacentes e por último, a habilidade do vírus contornar respostas imunitárias inatas (Morens & Fauci, 2020).

Por outro lado, a patogenicidade e co-patogenicidade, verificando-se algumas vezes na forma vírus-bactéria, especialmente com vírus respiratórios, são importantes fatores para a emergência de doenças infecciosas (Morens & Fauci, 2020). Ao contrário daquilo que se pode pensar, a patogenicidade do vírus nem sempre evolui de forma regressa devido à morte ou incapacitação dos indivíduos infetados (Morens & Fauci, 2020). Para algumas doenças infecciosas, o dano causado aos órgãos leva à produção de excreções, que servem de veículos de transmissão do agente patogénico (Morens & Fauci, 2020).

Além das doenças suprarreferidas que já causaram pandemia, a WHO (2020) considera outras 16 doenças específicas propensas a causar epidemia ou pandemia: antraz, chicungunha, dengue, difteria, ébola, febre amarela, febre do vale Rift, febre hemorrágica da Crimeia-Congo, febre tifoide, hepatite, meningite, MERS, poliomielite, sarampo, SARS e finalmente, zika.

Gestão do Risco

Segundo Morse *et al.* (2012), é indispensável que haja uma análise virológica, médica, ecológica e sociológica dos fatores que podem afetar a emergência de uma pandemia zoonótica. Estes autores defendem que a análise molecular de agentes patogênicos potencialmente pandêmicos, quando combinada com estudos clínicos e epidemiológicos, também é um importante passo na predição da emergência de uma pandemia (Morse *et al.*, 2012).

Desta forma, existem diversos critérios que Morse *et al.* (2012) recomendam que sejam analisados de modo a melhorar a capacidade de prevenção das mesmas, incluindo uma pesquisa sobre a proximidade entre o hospedeiro e o agente patogênico, a frequência de contato entre ambos e a proximidade entre o vírus zoonótico com os vírus humanos como fator preditor pandêmico (Morse *et al.*, 2012). Adicionalmente, sugerem a consideração de fatores como a variedade de hospedeiros e plasticidade da transmissão entre os mesmos, a interação com recetor do hospedeiro, a capacidade de evolução do vírus e do mesmo aderir a novas rotas de transmissão, a predição de virulência em seres humanos, tanto em severidade, como em transmissibilidade e padrões de coevolução entre vírus e hospedeiro (Morse *et al.*, 2012).

O programa *Emerging Pandemic Threats* (“Ameaças Pandêmicas Emergentes”), desenvolvido pela Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional, incorpora algumas destas medidas, através da vigilância pela internet, assim como da recolha e análise de amostras, de forma a emitir um alerta global para doenças zoonóticas quando as mesmas emergem (Morse *et al.*, 2012). Um dos seus projetos, designado *PREDICT* (“PREVER”), incorpora o conceito *One Health* (“Uma Saúde”), que defende a interligação holística de várias disciplinas que, por sua vez, permitem uma melhor compreensão dos sistemas ecológicos e da origem e evolução de doenças infecciosas, que geralmente afetam humanos e animais (Kelly *et al.*, 2020). Além destes elementos, são incorporados também conhecimentos sobre a flora e o ambiente, cuja mudança, principalmente sob pressões antropogênicas, afeta a geografia animal, podendo aproximá-la da geografia humana (Kelly *et al.*, 2020).

O *PREDICT* consiste numa plataforma à qual governos, universidades e entidades de saúde e vigilância humana, animal e ambiental têm acesso, permitindo a partilha de novos dados, como surtos de doenças infecciosas, dados que levantem essa suspeita (por

exemplo, a morte aguda inexplicada de um número significativo de uma espécie), mudanças climáticas, emergência de vetores, *etc.* (Kelly *et al.*, 2020). Estas informações permitem a previsão do risco de afetação dos seres humanos, a comunicação com autoridades de vigilância, testagem dos casos suspeitos e mesmo o estabelecimento precoce de medidas para prevenir a difusão da doença, como o isolamento dos casos, restrição de deslocação intra ou internacional e a promoção de campanhas de vacinação de humanos e/ou animais (Kelly *et al.*, 2020). Com o *PREDICT*, já foi contido um surto de ébola na República Democrática do Congo e prevenido um surto de febre amarela, detetada pela primeira vez numa área da Bolívia, em primatas (Kelly *et al.*, 2020).

Modelos matemáticos têm sido desenvolvidos de modo a prever potenciais pandemias e estimar a sua morbidade e mortalidade (Madhav *et al.*, 2017). Estes podem ter em conta vários fatores que, antes ou durante a pandemia, afetam os *spark* e *spread risk* da doença, como o grau de avanço da medicina, padrões de mobilização humana, demografia, medidas de contenção, altura do ano, entre outros (Madhav *et al.*, 2017). Além destes modelos, têm havido avanços no diagnóstico, comunicação e informação que auxiliam a prevenção pandémica, sendo que o ideal seria poder diferenciar microrganismos potencialmente patogénicos através da sequenciação molecular (Morse *et al.*, 2012).

PESTE

Etiologia

A peste é a primeira doença considerada como pandémica pela WHO (Anker & Schaaf, 2000). Tendo origem zoonótica e como agente causador a bactéria aeróbia gram-negativa *Yersinia pestis*, que conta com nove subespécies (*angola*, *altaica*, *caucasica*, *hissarica*, *pestis*, *quinghaiensis*, *talassica*, *ulegeica* e *xilingolensis*) (Drancourt, 2020), a peste já foi responsável por três pandemias na história altamente fatais (Gage & Beard, 2017).

A sua transmissão ocorre nomeadamente a nível zoonótico, através de uma ordem ectoparasitas de roedores, comumente conhecida como “pulgas”, mas também se dá entre humanos, por meio de ectoparasitas antropófilos, sendo os últimos os principais responsáveis pelos grandes surtos (Drancourt, 2020). Por outro lado, o contato cutâneo ou oral desprotegido com fluídos corporais infetados ou materiais contaminados e a inalação de grandes gotículas respiratórias, através de uma distância interpessoal inferior a 1,50 metros, também são possíveis rotas de transmissão da *Y. pestis* (Drancourt, 2020).

Epidemiologia

Primeira Pandemia de Peste (“Peste Justiniana”)

Pensa-se que os primeiros registos de surtos de peste correspondem aos anos 1050 a.C., no Médio Oriente, existindo vários registos de epidemias desta doença antes da primeira pandemia (Benedictow, 2017).

Esta teve lugar entre 542 d.C. e 546 d.C., afetando 100 milhões de pessoas (Anker & Schaaf, 2000) na Ásia Menor, no litoral mediterrânico, no Médio Oriente e no Norte de África, ficando conhecida como peste Justiniana, cujo nome refere-se ao imperador de uma das origens geográficas desta pandemia, a Constantinopla (Benedictow, 2017). Estima-se que esta pandemia tenha resultado em 17 posteriores vagas epidémicas conhecidas até ao ano 767 d.C., nomeadamente na Europa Mediterrânica, Constantinopla, Anatólia, Síria e Egito, levando a um decréscimo na população mundial de 30% a 40% (Benedictow, 2017).

Segunda Pandemia de Peste (“Peste Negra”)

A segunda pandemia de peste ocorreu entre 1347 e 1350 (Anker & Schaaf, 2000) e ficou primeiramente conhecida como “A Grande Mortalidade”, refletindo a sua taxa de mortalidade de aproximadamente 80%, adquirindo, posteriormente, o seu nome mais popular, “Peste Negra” (Benedictow, 2017).

A Peste Negra teve origem na região entre o nordeste do mar Cáspio, a Rússia e a Crimeia e à semelhança da pandemia anterior, resultou noutras epidemias, afetando as mesmas regiões, auxiliada pelo comércio a longas distâncias, nomeadamente através do Mediterrâneo, culminando na morte de 60% da população europeia (Benedictow, 2017). Estas milhares epidemias ocorriam principalmente no Médio Oriente, até aproximadamente 1670, tendo sempre origem na Europa, em ciclos de 8 a 12 anos, que correspondem ao tempo de reconstituição de uma população de ratos capaz de originar uma epidemia de peste (Benedictow, 2017).

Nesta pandemia, iniciou-se a implementação de medidas antiepidémicas mais eficazes como o cordão sanitário, o isolamento e a quarentena, que contribuíram para o decréscimo e eventualmente a cessação da transmissão e importação da peste (Benedictow, 2017). A quebra destas medidas pela ocorrência de guerras induziu o surgimento das epidemias suprarreferidas (Benedictow, 2017).

Terceira Pandemia de Peste

Por fim, entre 1894 e 1903, deu-se a terceira pandemia da peste, que afetou cinco continentes (Anker & Schaaf, 2000) e teve origem em Guangzhou, o antigo Cantão, na China (Carmichael, 2014). Foi nesta última pandemia que a bactéria responsável foi descrita pela primeira vez, em 1894, por Alexandre Yersin (Benedictow, 2017), que também desenvolveu o tratamento baseado em soro convalescente (Carmichael, 2014). Por outro lado, também foi desenvolvida a primeira vacina contra a peste e posteriormente, as medidas de contenção direcionadas para humanos foram substituídas por medidas direcionadas ao abate de ratos devido ao transtorno social causado pelas primeiras (Carmichael, 2014).

Numa epidemia severa subsequente de peste em Manchúria, na China, em 1910, iniciou-se a implementação do uso de máscara para contato com pessoas infetadas com doenças aerotransportadas (Carmichael, 2014). A persistência da peste de forma

pandémica ou epidémica durante vastos períodos de tempo, mesmo após a aplicação de uma quarentena rígida, foi atribuída à persistência da doença em pequenas populações de ratos, que se torna resistente à infecção apenas através de seleção natural (Benedictow, 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico oficial da doença é feito de forma laboratorial com recurso a fluídos e secreções corporais, no entanto, a peste deve ser suspeitada em pacientes que estiveram presentes em zonas com surtos epizooticos ativos e que apresentem adenite e febre concomitantes (Drancourt, 2020). Os testes de referência para o seu diagnóstico são a cultura bacteriana, os testes serológicos emparelhados, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e alternativamente, o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (Jullien *et al.*, 2020), tendo sido o penúltimo utilizado na deteção de fragmentos genéticos de *Y. pestis* em polpas humanas de esqueletos dos séculos XVI e XVIII (Drancourt *et al.*, 1998).

Devido à quantidade de tempo exigida para a confirmação de casos por estes testes, os pacientes com suspeita de peste são tratados imediatamente (Jullien *et al.*, 2020). Adicionalmente, a quantidade de recursos laboratoriais necessária à realização destes testes e a urgência em cenários endémicos levaram ao desenvolvimento de testes rápidos antigénicos, para o antígeno F1 (Jullien *et al.*, 2020).

Os testes rápidos têm uma elevada sensibilidade (aproximadamente 100%) e um elevado valor preditivo negativo, o que contribui de forma significativa para corretamente eliminar suspeitas (Jullien *et al.*, 2020). No entanto, a especificidade destes testes, quando comparados com culturas, não é elevada (aproximadamente 70,3%), o que pode dar origem a falsos positivos e consequentes repercussões psicossociais negativas (Jullien *et al.*, 2020).

No caso da peste bubónica, a especificidade comparada com PCR é de 93%, o que pode refletir a falibilidade do teste da cultura, que é influenciado pela antibioterapia, podendo dar falsos negativos e levar à subestimação do teste rápido (Jullien *et al.*, 2020). Desta forma, Jullien *et al.* (2020), recomendam que estes testes sejam implementados em situações epidémicas e que, em casos de resultados positivos, sempre que possível, sejam confirmados com outros testes laboratoriais.

Quadro Clínico

A peste pode manifestar-se clinicamente de três principais formas: bubónica, a mais comum, seguida da séptica ou septicémica e pneumónica, sendo a segunda a mais fatal (Nelson *et al.*, 2020). Outras formas mais raras podem ocorrer, como a faríngea e a meningítica, sendo a última a mais mortal (38,5%) entre todas as formas (Nelson *et al.*, 2020).

Os sintomas da forma bubónica incluem artralgias, calafrios, fadiga, febre e mialgias, mas é principalmente diferenciada pelo aumento de volume de um nódulo linfático, também chamado de “bubão”, no local da inoculação (Drancourt, 2020). Os nódulos mais frequentemente envolvidos são o femoral e o inguinal (57,4%), seguidos dos axilar (23,7%) e cervical (8,8%) (Nelson *et al.*, 2020) e podem estar associados a uma pápula, pústula, cicatriz ou úlcera (Drancourt, 2020).

A forma septicémica normalmente deriva do não tratamento da forma bubónica, caracterizada por um nível de toxémica rapidamente progressivo e uma taxa de mortalidade entre 50% a 90% (Drancourt, 2020). Isto normalmente resulta no aparecimento de sintomas gastrointestinais e pode evoluir para coagulação intravascular, Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) e choque (Gage & Beard, 2017).

Por fim, a forma pneumónica, cuja taxa de mortalidade com tratamento é de 40% após três dias (Drancourt, 2020), é acompanhada por calafrios, cefaleias, dispneia, febre, fadiga, secreções respiratórias (tipicamente espumosas ou pigmentadas por sangue), taquipneia, tonturas e tosse (Gage & Beard, 2017). Este quadro pode ainda ser acompanhado por hemoptise, insuficiência pulmonar e colapso circulatório, podendo até evoluir para um envolvimento pulmonar mais severo, como broncopneumonia (Gage & Beard, 2017).

Tratamento

Sempre que há suspeita, deve ser iniciada imediatamente a quarentena e terapia antibiótica (Drancourt, 2020). Esta pode recorrer a diversas classes de medicamentos em monoterapia ou combinação, sendo que as tetraciclina (doxiciclina ou tetraciclina), o cloranfenicol e os aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina ou canamicina)

apresentam as mais baixas taxas de fatalidade em monoterapia (1,3%, 1,4% e 7,5% respectivamente) (Godfred-Cato *et al.*, 2020).

As combinações antibióticas mais comuns na literatura incluem a associação de estreptomicina com sulfonamidas e da primeira com cloranfenicol, com taxas de fatalidade de 5,1% e 6,3%, respectivamente (Godfred-Cato *et al.*, 2020). As fluoroquinolonas também têm emergido como agentes terapêuticos eficazes e seguros e o cotrimoxazol, uma sulfonamida, tem demonstrado também eficácia significativa (Nelson *et al.*, 2020). É aplicada terapia de suporte em caso de choque séptico ou da presença da forma septicêmica (Drancourt, 2020) e os bubões podem necessitar drenagem ou remoção cirúrgica (Gage & Beard, 2017).

Prevenção

A prevenção da infecção por *Y. pestis* consiste em evitar o contato com um surto epizootico, animais aparentemente doentes, ratos e ectoparasitas de roedores; aplicar repelentes e inseticidas que contenham N,N-dimetil-meta-toluamida na pele e na roupa; utilizar luvas para a manipulação de animais mortos (Drancourt, 2020) e eliminar de fontes de alimento ou abrigo para roedores em locais de congregação humana (Gage & Beard, 2017).

Para a prevenção da transmissão de peste pneumónica, é também essencial a utilização de máscaras e outras medidas de proteção contra gotículas respiratórias (Gage & Beard, 2017). Por outro lado, entre as várias vacinas disponíveis, a única revisão sistemática comparativa encontrada afirma que não é possível comparar adequadamente a sua eficácia, apesar de que dados circunstanciais sugerem que a forma inativa da vacina pode ser mais eficaz que a forma atenuada contra o quadro bubônico da peste (Jefferson *et al.*, 2000).

CÓLERA

Etiologia

O nome “cólera” deriva da palavra grega “kholera”, que significa “bílis” ou “fluir” (Meehan & Markel, 2009/2019) e denomina a doença causada pela bactéria gram-negativa *Vibrio cholerae*, particularmente pelos serotipos O1 e O139, entre os 200 já identificados, que contêm o gene codificador da toxina patogénica desta bactéria (Weil & LaRocque, 2020).

A cólera é transmitida por via oro-fecal (Al-Taei *et al.*, 2020), ou seja, a ingestão de água ou comida contaminada, o défice na higiene e o contato com casos positivos para cólera são fatores de risco e formas de transmissão da *V. cholerae* (Phelps *et al.*, 2019).

Epidemiologia

Primeira Pandemia de Cólera

A epidemiologia da doença inicia-se em 1817, no Noroeste Indiano, invadindo o estado de Bengala, entre outras regiões, dando origem à primeira pandemia de cólera após um mês da sua instalação, que matou 4.000 pessoas no distrito de Calcutá, entre as 25.000 que se encontravam em tratamento (Meehan & Markel, 2009/2019).

Em 1818, a doença extravasou para o Nepal e Burma (atual Myanmar), disseminando-se para outras regiões da Índia (Meehan & Markel, 2009/2019). Posteriormente, em 1820, atingiu o Sudoeste Asiático, afetando 100.000 pessoas na Indonésia e invadindo Omã através do exército inglês, vindo da Índia, em 1821 (Meehan & Markel, 2009/2019).

Finalmente, a cólera atravessou o Mediterrâneo até 1823 e de seguida, afetou as regiões do Médio e Extremo Oriente até que, em 1824, a pandemia terminou, possivelmente devido a medidas de controlo ou ao inverno severo desse ano (Meehan & Markel, 2009/2019).

Segunda Pandemia de Cólera

A segunda pandemia de cólera iniciou-se na China, em 1829, passando para a Índia, a Pérsia e a Rússia até 1830 (Meehan & Markel, 2009/2019). Em 1832, toda a Europa já

tinha sido atingida através do comércio marítimo, levando à infecção de 15.000 pessoas e à morte de um terço das mesmas (Meehan & Markel, 2009/2019).

Posteriormente, a epidemia atravessou o Atlântico, afetando a América do Norte, sendo que num navio vindo da Irlanda para o Canadá, encontravam-se 143 passageiros, dos quais 42 faleceram antes da chegada (Meehan & Markel, 2009/2019). De seguida, a cólera disseminou-se para a América Latina e terminou o seu curso em 1837 (Meehan & Markel, 2009/2019).

Terceira Pandemia de Cólera

Em 1846, iniciou-se a terceira pandemia de cólera no Sudoeste Asiático, estando já estabelecida na Pérsia e na Ásia Central e em 1848, a Europa já tinha sido dominada pela doença, que já tinha chegado aos Estados Unidos da América (EUA) (Meehan & Markel, 2009/2019). Em 1854, atingiu o seu pico na Europa e a pandemia terminou no ano seguinte (Meehan & Markel, 2009/2019)

Quarta Pandemia de Cólera

A quarta pandemia de cólera teve início em 1863, originando-se nas mesmas regiões que as anteriores, porém atravessou a Arábia, matando um terço dos 90.000 peregrinos de Meca, em 1865, antes de chegar à Europa através do Mediterrâneo (Meehan & Markel, 2009/2019). Adicionalmente, o continente africano foi severamente afetado na zona Este, do Egito a Moçambique e em 1866, a Alemanha sofreu 115.000 mortes por cólera, cuja disseminação pode ter sido potenciada pelo conflito bélico com a Áustria (Meehan & Markel, 2009/2019).

No mesmo ano, os EUA foram atingidos e a cólera expandiu-se devido a aumentada extensão dos sistemas ferroviários, porém a limpeza das ruas urbanas e o isolamento dos doentes contribuiu para a atenuação da sua transmissão (Meehan & Markel, 2009/2019).

A Europa Central sofreu surtos menores devido à maior consciência para a saúde pública, resultando no fim da quarta pandemia em 1879 (Meehan & Markel, 2009/2019).

Quinta Pandemia de Cólera

Em 1881, iniciou-se a quinta pandemia de cólera na Ásia, nomeadamente na China e no Mediterrâneo (Meehan & Markel, 2009/2019). Em 1882, um grande surto em Hamburgo, na Alemanha, matou 7500 pessoas devido à contaminação do rio Elbe,

enquanto que na América do Norte, o aviso prévio e as novas medidas de saneamento preveniram a ocorrência de epidemias (Meehan & Markel, 2009/2019).

Sexta Pandemia de Cólera

Em 1896, a quinta pandemia terminou, no entanto, em 1899, iniciou-se a sexta e penúltima pandemia de cólera na Índia (Meehan & Markel, 2009/2019). A partir da China e outros países asiáticos, que não tinham recuperado totalmente das epidemias de cólera, a doença foi levada para o Afeganistão, a Arábia e a Pérsia, porém os continentes americano e europeu apenas tiveram casos isolados (Meehan & Markel, 2009/2019).

Sétima Pandemia de Cólera

A sétima e última pandemia de cólera iniciou-se no ano 1961, na Indonésia, onde o biótipo precursor da pandemia, *El Tor*, foi pela primeira vez isolado (Meehan & Markel, 2009/2019). Em conjunto com o biótipo clássico, *El Tor* foi detetado no Afeganistão, de onde se disseminou para o Irão (Meehan & Markel, 2009/2019). A Europa e a África também sofreram surtos em 1970 e 1971 e após um declínio, a doença reemergiu severamente no Peru, em 1991, afetando os restantes países latino-americanos nessa década (Meehan & Markel, 2009/2019).

Em 1992, a estirpe O139 foi responsável por um surto na Índia que se disseminou para o Bangladesh, infetando 100.000 pessoas em 6 meses, afetando posteriormente o Nepal, o Paquistão e o Sudoeste Asiático (Meehan & Markel, 2009/2019). A cólera permanece endêmica em regiões da África, Ásia e Américas Central e do Sul, continuando uma doença pandêmica até hoje (Meehan & Markel, 2009/2019).

Fatores climáticos, como a Oscilação do Sul *El Niño*, a precipitação, a temperatura geral e da superfície do mar; fatores afetados pelas suas alterações, como a agricultura, bacias hidrográficas, saúde, sistemas costais e turismo; fatores ambientais, como a mudança de estações e desastres naturais; e finalmente, fatores sociais, como o deslocamento humano global, a guerra (Asadgol *et al.*, 2020), a pobreza e a deficiente educação colocam em risco o aparecimento de surtos de cólera (Richterman *et al.*, 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico da cólera é maioritariamente clínico, sendo que a apresentação aguda de diarreia aquosa, em zonas com baixo saneamento, especialmente em pessoas com

idade superior a 5 anos, deve levar à suspeita de cólera (Weil & LaRocque, 2020). Por outro lado, o seu diagnóstico laboratorial é feito através das culturas bacterianas ou PCR a partir das amostras fecais paciente, ou imunoenaios (Weil & LaRocque, 2020).

No entanto, devido à escassez de tempo em contextos epidémicos, foram desenvolvidos testes imunológicos rápidos que, apesar da sua sensibilidade de 91%, apenas apresentam uma especificidade de 80% (Andre *et al.*, 2021). Porém, com a adição de água peptonada alcalina, a especificidade sofre uma elevação significativa, além de que a duração deste processo (4 horas) é inferior ao de realização de uma cultura bacteriana (48 a 72 horas) (Andre *et al.*, 2021). Deste modo, estes testes são aconselhados em contextos epidémicos, nomeadamente em áreas remotas ou com poucos recursos, mas não devem servir de guia diagnóstico tradicional (Andre *et al.*, 2021)

Quadro Clínico

O quadro clínico da cólera é nomeadamente assintomático ou ligeiro, principalmente em zonas endémicas (Weil & LaRocque, 2020), no entanto, fatores individuais como os genes associados ao grupo sanguíneo O e ao mecanismo de ação do complexo proteico NF-kB, assim como a acidez gástrica reduzida ou a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) aumentam o risco de infeção por cólera sintomática (Richterman *et al.*, 2018).

Os quadros mais graves iniciam-se com desconforto abdominal, letargia e vômitos, precedendo o principal sinal, isto é, fezes aguadas com partículas mucosas e um odor semelhante a peixe, cujo volume pode atingir o litro por hora, levando à redução do volume de urina com o tempo (Weil & LaRocque, 2020). Outros sinais incluem boca seca, câibras e fraqueza musculares, olhos afundados, respiração de Kausman e pele fria, húmida e pouca elástica, podendo haver rugas nas mãos e pés (Weil & LaRocque, 2020). Complicações possíveis incluem hipoglicémia e coma, em crianças, insuficiência renal e pneumonia (Weil & LaRocque, 2020).

Tratamento

O tratamento da cólera consiste na antibioterapia, reposição de fluídos e o tratamento específico das complicações (Weil & LaRocque, 2020).

A antibioterapia pode recorrer a uma ou mais classes medicamentosas, consoante a resistência bacteriana, como as tetraciclina, macrólidos e quinolonas, tendo as tetraciclina mostrado mais benefícios que a norfloxacina, cotrimoxazol e a doxiciclina (Leibovici-Weissman *et al.*, 2014). Por outro lado, a azitromicina também supera a ciprofloxacina e a eritromicina, enquanto que as quinolonas, no geral, não demonstram maior eficácia antibiótica (Leibovici-Weissman *et al.*, 2014). A toma de antidiarreicos está contraindicada pois podem aumentar a duração e severidade do quadro clínico (Al-Tae *et al.*, 2020).

Por outro lado, a reposição de fluídos compreende duas fases: a fase de resgate do paciente, que pode perder até 5% a 10% do seu peso em fluídos, sendo que a administração intravenosa está indicada em casos severos de desidratação; e a fase de manutenção, cuja administração de fluídos pode ocorrer por via intravenosa, sendo o lactato de Ringer a solução mais utilizada, ou por via oral, em que a solução consiste apenas em água, sal e açúcar (Weil & LaRocque, 2020).

Deve haver monitorização regular dos fluídos corporais, assim como das fezes, o paciente pode comer alimentos recém preparados quando o tolera e quando for considerado adequado (Weil & LaRocque, 2020).

Prevenção

Pública

A prevenção da cólera é feita de forma comunitária e individual, sendo que o saneamento adequado da água e a vacinação são as medidas de saúde pública mais eficazes (Al-Tae *et al.*, 2020). A boa higiene das mãos com água e sabão e o tratamento (ebulição, filtração e tratamento com cloro, por exemplo), transporte e armazenamento protegidos e/ou engarrafamento da água são importantes medidas públicas eficazes contra a cólera (Wolfe *et al.*, 2018).

Por outro lado, o contato com águas superficiais, a defecação ao ar livre, a falta de higiene, fontes de água não protegidas de contaminação e o saneamento compartilhado e/ou que não separa as fezes do ambiente e/ou do ser humano são fatores de risco que devem evitados e contribuem para a disseminação da cólera (Wolfe *et al.*, 2018). Contudo, estas medidas devem ser aplicadas de forma correta e consistente pois uma falha

nestes parâmetros pode comprometer totalmente o seu resultado (Wolfe *et al.*, 2018). O consumo de alimentos cozinhados e descascados (Al-Tae *et al.*, 2020), exceto comida de rua e a não participação em eventos com muitas pessoas durante um surto também contribuem para a redução do risco de infecção (Richterman *et al.*, 2018)

Vacinação

A vacinação preconizada consiste numa forma oral inativada, que, mesmo em zonas com alta densidade populacional, pobres e endêmicas para a cólera, confere tanto uma imunidade de rebanho, isto é uma redução na transmissão derivada da vacinação da população circunjacente, como a proteção direta contra formas severas de cólera (Ali *et al.*, 2019), durante, pelo menos, três anos (Bi *et al.*, 2017). Tradicionalmente, esta é administrada em duas doses, no entanto, em cenários de emergência, pode ser dada apenas uma dose a crianças acima dos 5 anos e adultos pois é desenvolvida imunidade durante as duas semanas seguintes (Lopez *et al.*, 2018).

Apesar da proteção dada pela única dose diminuir com o tempo, é essencial que o máximo de pessoas se encontre minimamente protegido em caso de surtos, tendo em conta que a idade e o ambiente podem afetar a imunidade e exposição natural à doença de cada pessoa (Lopez *et al.*, 2018). Por outro lado, esta exposição confere imunidade adicional, sendo a proteção proporcional à frequência da exposição (Bi *et al.*, 2017).

Em países com poucas possibilidades económicas, a vacinação em locais de maior risco, de populações com pouco acesso a cuidados de saúde ou crianças abaixo dos 15 anos, a incorporação do efeito de rebanho e a utilização de vacinas de menor custo são medidas que oferecem uma boa relação custo-benefício (Teoh *et al.*, 2018). A inoculação com maiores doses da vacina, até 1×10^9 unidades formadoras de colónias, também aumenta a eficácia da vacina e conseqüentemente, das estratégias de vacinação (Church *et al.*, 2019).

INFLUENZA

Etiologia

A influenza, mais comumente conhecida por “gripe”, é uma doença zoonótica causada pelo vírus RNA *influenza* da família *Orthomyxoviridae* (Clements & Casani, 2016). Este vírus pode ser categorizado em quatro tipos: um que apenas se transmite entre animais, o *Deltainfluenzavirus* (D) e três que se transmitem também entre humanos, o *Alphainfluenzavirus* (A), *Betainfluenzavirus* (B) e *Gammainfluenzavirus* (C) (Bravo-Vasquez & Schultz-Cherry, 2019), por ordem decrescente de severidade da doença provocada em seres humanos (Clements & Casani, 2016).

Cada uma das variantes ou subtipos de *influenzavirus* é distinguida pelo tipo de proteínas hemaglutininas e neuraminidasas que possuem, classificadas de 1 a 16, no caso das primeiras e de 1 a 9 no caso das segundas, resultando na designação HxNy (sendo x o tipo de hemaglutinina e y o tipo de neuraminidase) (Clements & Casani, 2016). Estas variantes podem ainda ser conhecidas pelo seu local ou reservatório animal de origem, que frequentemente é aviário ou suíno (Clements & Casani, 2016).

A influenza é transmitida através de gotículas respiratórias, que pode ocorrer entre o dia anterior ao desenvolvimento de sintomas e 5 a 7 dias após o início dos mesmos, ou através do contato com fômites (Targonski & Poland, 2017).

Epidemiologia

Para que um vírus *influenza* se torne pandêmico, é necessário que haja uma transformação genética irreconhecível ao sistema imunitário humano, conhecida como mudança antigénica, que resulta da combinação genética de duas variantes distintas do vírus (Clements & Casani, 2016). Por outro lado, a deriva antigénica, resultante de múltiplas pequenas imperfeições em cada replicação do vírus (Clements & Casani, 2016), ocorre anualmente e provoca epidemias de influenza sazonais durante o inverno, sendo que a ocorrência de uma epidemia durante meses de maior calor é um forte indicador do potencial pandémico da variante (Mamelund, 2017).

Os primeiros registos de influenza encontrados ocorreram a partir dos anos 500 a.C., no Egito e Grécia Antigos e desde então, o vírus tem provocado diversas epidemias e pandemias até à atualidade (Mamelund, 2017). Apesar da WHO reconhecer oficialmente quatro pandemias de influenza (WHO, n.d.), existiram outras em séculos passados, estando a primeira epidemia concordada como pandémica registada em 1580 (Mamelund, 2017). Posteriormente, surgiram seis pandemias antes do século XX: entre 1729 e 1730 com origem na Rússia; entre 1732 e 1733 nos EUA e na Rússia; entre 1781 e 1782 na China e Rússia; entre 1830 e 1831 nos dois últimos países; entre 1833 na Índia e na Rússia e por último, entre 1889 e 1892 no Uzbequistão, sendo esta e a de 1781 as mais devastadoras desta lista (Mamelund, 2017). De seguida, encontram-se descritas as quatro pandemias de influenza reconhecidas pela WHO (n.d.).

Primeira Pandemia de Influenza

A primeira pandemia de influenza reconhecida pela WHO foi causada pela variante H1N1 e é denominada “Gripe Espanhola” (WHO, n.d.), que, apesar de não ter originado neste país, o governo do mesmo foi um dos primeiros a alertar sobre a ocorrência da doença (Mamelund, 2017). Esta pandemia iniciou-se em março de 1918, possivelmente na China e/ou nos EUA, terminando em março de 1920, perfazendo, em quatro vagas, um total de 1.8 bilhões de infetados, equivalendo a 1/3 população mundial e 100 milhões de mortes, equiparando-se à peste Justiniana em mortalidade (Mamelund, 2017).

A primeira vaga foi caracterizada por uma elevada transmissibilidade e a maior taxa de infeção, com um rápido aumento da mortalidade em junho (Mamelund, 2017). No entanto, surgiu uma mutação no vírus que resultou numa segunda vaga, entre outubro e dezembro, com uma taxa de mortalidade responsável por 2/3 do total de mortes provocadas pela pandemia (Mamelund, 2017). Posteriormente, na transição entre 1918 e 1919, surgiu uma terceira vaga com menor taxa de transmissibilidade e mortalidade devido à imunidade adquirida pela população e às mortes prévias dos indivíduos mais vulneráveis (Mamelund, 2017). Por último, entre janeiro e março de 1920, apareceu a quarta vaga, que afetou nomeadamente as pessoas em lugares mais remotos (Mamelund, 2017).

Segunda Pandemia de Influenza

As segunda e terceira pandemias de influenza foram mais ligeiras, tendo a segunda iniciado em fevereiro de 1957 na China e terminado em 1958 (Mamelund, 2017). Esta

foi causada pela variante H2N2, resultante de uma mudança antigénica da H1N1, que adquiriu as proteínas de origem aviária H2 e N2, levando à morte de 1.1 milhões de pessoas (Choi & García-Sastre, 2020).

Inicialmente, o vírus encontrava-se no Este Asiático, resultando no nome “Gripe Asiática” (Choi & García-Sastre, 2020), em Hong Kong, no Japão e em Singapura, mas em junho de 1957, já se tinha disseminado para a América do Norte, a Austrália, a Europa Ocidental e o Sudoeste Asiático, principalmente devido às comunicações marítimas e aéreas, tornando-se num vírus *influenza* sazonal após o fim da pandemia (Mamelund, 2017).

Terceira Pandemia de Influenza

Em 1968, o H2N2 sofreu uma mudança antigénica derivada da aquisição da hemaglutinina aviária H3, resultando na variante H3N2, que deu origem a uma pandemia no mês de julho, em Hong Kong, conhecida como “Gripe de Hong Kong” (Choi & García-Sastre, 2020). O vírus difundiu-se para os EUA e no inverno de 1969, atingiu a Europa (Mamelund, 2017), causando entre 1 a 4 milhões de mortes (WHO, n.d.).

Quarta Pandemia de Influenza

Com provável origem em suínos no México, em 2009, um novo *influenzavirus* H1N1 originou os seus primeiros surtos neste país e nos EUA em abril desse ano, chegando a um nível pandémico no mês de julho (Choi & García-Sastre, 2020). Esta pandemia ficou conhecida como “Gripe Suína” e o vírus possuía segmentos genéticos de três *influenzavirus* diferentes: um H3N2 humano sazonal, um vírus aviário norte-americano e um H1N1 da linhagem suína (Choi & García-Sastre, 2020).

A taxa de mortalidade global foi aproximadamente 31%, no entanto, as regiões da África Subsariana e o Sul Asiático foram duplamente mais afetadas neste parâmetro que a América do Norte, Austrália e Europa Ocidental (Duggal *et al.*, 2016). O número de mortes da pandemia está estimado entre 100 e 400 mil, tendo afetado principalmente jovens adultos e crianças (WHO, n.d.). Por outro lado, pela primeira vez, foi desenvolvida, produzida e distribuída por múltiplos países uma vacina durante o primeiro ano pandémico e foram criados planos e medidas de prevenção e gestão de uma pandemia (WHO, n.d.).

As pandemias com maior registo de transmissibilidade, segundo o R_0 , foram as de 1918 e 1968 ($R_0=1,8$), seguidas da pandemia de 1957 ($R_0=1,65$), da pandemia de 2009 ($R_0=1,46$) e posteriormente das epidemias sazonais ($R_0=1,27$) e de surtos de novas variantes ($R_0<1$) (Biggerstaff *et al.*, 2014). Por outro lado, os *Alphainfluenzavirus* aviários H7N9 e H5N1 têm gerado preocupação na comunidade científica pela sua elevada patogenicidade (Choi & García-Sastre, 2020).

O H5N1 é transmissível de animais para humanos, a sua taxa de mortalidade é aproximadamente 58,5% e apesar de provavelmente não ter a capacidade de gerar uma epidemia ou pandemia humana por si só, pode facilmente sofrer uma mutação que lhe permita transmitir-se entre humanos (Qi *et al.*, 2020). Este último princípio também se aplica ao H7N9, apesar da sua principal forma de transmissão ser zoonótica, que já deu origem a variantes com resistência a inibidores da neuraminidase e à adamantina (Wang *et al.*, 2020).

Apesar de já ter sido observada em transportes terrenos e terem havido grandes surtos em transportes marítimos, a transmissão de *influenza* através de transportes aéreos é aquela que mais contribui para a sua disseminação para novas áreas, gerando até quatro casos secundários por viagem afetada (Browne *et al.*, 2016).

Por outro lado, o movimento de animais durante o comércio de aves e o movimento humano e de fômites durante a produção das mesmas contribuem para a disseminação de *influenzavirus* aviário (Hautefeuille *et al.*, 2020) e suíno, como o H1N1, H1N2 e H3N2 (Baudon *et al.*, 2017). Adicionalmente, a densidade suína, densidade humana, um baixo Produto Interno Bruto (PIB), ausência de práticas de biossegurança e sistemas intensivos de criação são fatores de risco para uma maior seroprevalência de *influenzavirus* em suínos (Baudon *et al.*, 2017). Pode haver uma transmissão viral de *influenzavirus* entre das aves para os suínos, no entanto, a circulação do vírus aviário dentro dos suínos é rara (Baudon *et al.*, 2017).

Diagnóstico

Tradicionalmente, a influenza é diagnosticada de forma clínica, mas também através de testes laboratoriais, visto que o seu quadro clínico se assimila a várias doenças respiratórias infecciosas, incluindo de origem bacteriana (Bruning *et al.*, 2017). Estes

testes tradicionais incluem culturas virais, imunoenaios e PCR, sendo este último o método padrão mais recente (Bruning *et al.*, 2017). No entanto, têm sido desenvolvidos testes rápidos para o diagnóstico destes vírus, de modo a acelerar o diagnóstico, reduzir o número e custo dos testes, iniciar precocemente o tratamento com antivirais e reduzir a estadia hospitalar, assim como a severidade do quadro clínico (Vos *et al.*, 2019).

Existem dois tipos de testes rápidos, os imunológicos, baseados na deteção de antígenos e os moleculares, que detetam as partículas virais (Vos *et al.*, 2019). Os imunológicos, segundo uma recente revisão sistemática e meta-análise, possuem uma sensibilidade altamente variável (de 4,4% a 100%), sendo a média 61,1%, enquanto que a especificidade é elevada, rondando os 98% (Bruning *et al.*, 2017).

Por outro lado, os testes rápidos moleculares possuem uma sensibilidade elevada, assim como a sua especificidade, de aproximadamente 90,9% e 96,1%, respetivamente, porém o mais adequado parece ser o Cobas[®] Liat Influenza A/B, com uma sensibilidade de 98,1% (Vos *et al.*, 2019). Por estes motivos, os testes rápidos deste cariz têm substituído os imunológicos e revelam ter a capacidade de cumprir os objetivos supramencionados (Vos *et al.*, 2019).

Quadro Clínico

O quadro clínico é caracterizado por mialgias, tosse, rinorreia, cefaleias, dores de garganta e febre, podendo ser acompanhado por fadiga, perda de apetite e obstrução nasal (Czubak *et al.*, 2021). Em casos mais graves, pode haver prostração, infeção respiratória bacteriana secundária, hospitalização e até mesmo morte (Targonski & Poland, 2017).

Algumas populações, adicionalmente, encontram-se em maior risco de agravamento do quadro clínico, admissão hospitalar, necessidade de tratamento de suporte ou mesmo morte: por um lado, as idades superiores a 65 anos ou inferiores a 5 e superiores a 2 anos; por outro, a presença de comorbidades, como a obesidade, doença neuromuscular, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças crónicas respiratórias e condições de imunocomprometimento; e por último, a gravidez, especialmente no terceiro trimestre e o pós-parto até à quarta semana (Mertz *et al.*, 2013).

Tratamento

Para tratamento e prevenção da influenza, assim como redução da morbidade e mortalidade da primeira vaga de uma epidemia, existem duas classes de antivirais disponíveis: os adamantanos e os inibidores da neuraminidase (Targonski & Poland, 2017).

Os primeiros incluem a amantidina e a rimantadina, ativos contra o *influenza A* e os segundos incluem o oseltamivir e o zanamivir, ativos contra os *influenza A* e B (Targonski & Poland, 2017). A utilização de antivirais possui mais benefícios que riscos, nomeadamente os inibidores da neuraminidase e dentro destes, o oseltamivir, que acarreta menos riscos, é também o mais eficaz contra *influenza*, podendo ser usado para profilaxia após uma exposição e a longo prazo (Lehnert *et al.*, 2016). O maior número de efeitos adversos e os mais graves, como efeitos neuropsiquiátricos, estão associados à amantidina, enquanto que os efeitos adversos mais comuns do oseltamivir são gastrointestinais e do zanamivir são respiratórios (Lehnert *et al.*, 2016).

O tratamento da infeção deve ocorrer nas primeiras 48 horas após o aparecimento de sintomas, podendo haver uma redução no período sintomático de meio a 1 dia, no risco de complicações e no risco de mortalidade, especialmente em pacientes grávidas ou em cuidados intensivos (Lehnert *et al.*, 2016).

Prevenção

Geral

Pública

A higiene das mãos, a etiqueta respiratória, o uso de máscaras faciais para indivíduos infetados, a limpeza de superfícies e objetos, a existência de ventilação e o isolamento dos casos de infeção devem ser medidas aplicadas sempre, quer em circunstâncias epidémicas, quer não (WHO, 2019). Adicionalmente, em situações epidémicas moderadas, devem ser evitados ajuntamentos de pessoas; em situações severas, devem ser utilizadas máscaras pelo público e reguladas ou encerradas as escolas e finalmente, em condições extraordinárias, devem ser restringidos ou encerrados os locais de trabalho (WHO, 2019).

Segundo Pasquini-Descomps *et al.* (2017), a vacinação, a preparação para a epidemia, a quarentena hospitalar e o rastreamento das pessoas expostas são medidas com uma relação de custo-efetividade excelente, ao contrário do encerramento de escolas não moderado, que pode ser substituído pelo isolamento voluntário, utilização de máscaras faciais e pelo trabalho e ensino remotos. Jackson *et al.* (2014) acrescentam que o encerramento de escolas pode contribuir para a redução da taxa de infecção, especialmente se o R_0 for baixo e se a faixa etária mais atingida for a idade escolar, sendo esta redução é maior no pico na epidemia (20-60%) que na taxa de infecção cumulativa (0-40%).

Por outro lado, a restrição do deslocamento humano tem eficácia limitada contra a difusão do *influenzavirus*, nomeadamente quando o R_0 é superior a 1,9, variando consoante a duração e extensão dessas limitações, o tamanho da epidemia, a transmissibilidade da variante, a heterogeneidade dos deslocamentos e a origem geográfica e densidade urbana das centrais de viagem (Mateus *et al.*, 2014).

Vacinação

A vacinação é uma medida altamente eficaz na prevenção da infecção por *influenza* pandémico e da síndrome gripal (Saunders-Hastings *et al.*, 2016) e possui uma relação de custo-efetividade excelente (Pasquini-Descomps *et al.*, 2017). Existem diversos tipos de vacina contra a influenza, que podem ser caracterizadas consoante a sua composição, forma, valência e modo de administração (Demicheli *et al.*, 2018).

Quanto à composição, podem conter o vírus inteiro, o vírus dividido ou então subunidades do vírus, como os antigénios H e N; quanto à forma, podem ser ativas, atenuadas ou inativadas, como é o caso das de vírus inteiro; quanto à valência, podem ser monovalentes, bivalentes, trivalentes e quadrivalentes (Demicheli *et al.*, 2018), consoante o número de variantes que possuem, sendo que as trivalentes normalmente contêm os *influenza A H3N2* e *H1N1* pandémico e um dos *influenza B*, enquanto que as quadrivalentes incluem as duas linhagens do *influenza B* (WHO, n.d.).

Uma revisão sistemática realizada por Demicheli *et al.* (2018), verificou que as vacinas ativas possuem uma eficácia de 59% contra *influenza*, mas de 16% contra a síndrome gripal, quando administradas parentericamente e de 53% contra *influenza* e 10% contra síndrome gripal, na forma aerossolizada, em adultos saudáveis. Por outro lado, a vacina pandémica de vírus inteiro, inativada e monovalente contra o *H3N2* tem uma eficácia

contra *influenza* de 93% e de 65% contra a síndrome gripal, nesta população (Demicheli *et al.*, 2018).

Segundo a WHO (n.d.) a vacina inativada está aprovada para administração em qualquer pessoa a partir dos 6 meses, enquanto que a vacina ativa atenuada pode ser apenas dada a pessoas entre os 2 e 49 anos, sem condições médicas subjacentes, que não estejam grávidas.

Na Medicina Dentária

Em situação epidémica ou pandémica, devem ser utilizados equipamentos de proteção individual pelos profissionais de saúde, como respiradores N95, máscaras cirúrgicas, protetores faciais, bata e luvas e os mesmos devem receber um treino em medidas de prevenção e controlo de infeção, de modo a reduzir significativamente o seu risco de infeção (Tian *et al.*, 2021).

SIDA

Etiologia

A SIDA representa um conjunto de sinais e sintomas que, de acordo com a maioria dos especialistas, é causada pelo VIH (Jones & Brandt, 2009/2019). Previamente denominado de vírus da linfadenopatia por Sinoussi e Montagnier e de vírus T-linfotrópico tipo III por Gallo, o VIH enquadra-se na categoria de retrovírus RNA do tipo lentivírus e é posteriormente dividido em VIH-1 e VIH-2 (Jones & Brandt, 2009/2019).

O VIH-1 pode ainda ser subcategorizado em M, O e N e por sua vez, o VIH-1 M possui vários subtipos com distribuição geográfica variada (Jones & Brandt, 2009/2019). De origem zoonótica, o VIH derivou da transmissão do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIVcpz) a partir de chimpanzés para humanos, transformando-se na primeira variante humana, VIH-1 M (Jones & Brandt, 2009/2019).

A transmissão do VIH pode ocorrer através do sangue e secreções genitais, sendo o método de transmissão predominante variável consoante a localização geográfica (Jones & Brandt, 2009/2019). Globalmente, a relação sexual é o método mais comum, porém, a transmissão pode ainda ocorrer através da partilha de agulhas por utilizadores de drogas intravenosas, da transmissão da mãe para o feto, da doação de órgãos, diálise renal, inseminação artificial e até acupuntura (Jones & Brandt, 2009/2019).

Epidemiologia

Pensa-se que os primeiros casos de infeção humana tenham surgido nos anos 30 e 40 do século XX, derivadas das consequências sociais e políticas do colonialismo, levando a que a população pobre, malnutrida e fatigada por trabalhos forçados recorresse à caça e ao consumo de chimpanzés (Jones & Brandt, 2009/2019). Com o aparecimento da transmissão entre humanos, o fim do colonialismo e da II Guerra Mundial, a disseminação do VIH foi intensiva, principalmente devido à extensa migração, défice no investimento da saúde pública, urbanização e marginalização que, por sua vez, resultou no aumento da prostituição (Jones & Brandt, 2009/2019).

Por outro lado, o desenvolvimento de transportes e vias de longa distância permitiram a transmissão do vírus a partir da sua origem, na África Central, para a África Subsaariana e posteriormente, para o resto do mundo (Jones & Brandt, 2009/2019). Isto culminou numa pandemia após a estabilização propagada do vírus em países desenvolvidos, principalmente através da partilha de agulhas por utilizadores de drogas intravenosas, do aumento da prática sexual promíscua anónima e do desenvolvimento da transfusão de sangue e produtos sanguíneos fracionados para fins médicos durante os anos 70 (Jones & Brandt, 2009/2019).

Desde a sua origem epidémica, o VIH já infetou aproximadamente 76,3 milhões de pessoas, das quais 36,3 milhões faleceram devido à doença (WHO, 2021). Em 2020, 37,7 milhões de pessoas encontravam-se infetadas com VIH, das quais 1,5 milhões constituíam novas infeções, levando à morte de 680 mil infetados (WHO, 2021). Apesar da evidente redução na sua incidência e ainda mais na sua mortalidade e do aumento do acesso e aderência à terapia médica adequada, tem havido um aumento na prevalência do VIH na população global, considerando que, em 1990, havia 8,74 milhões de infetados (GBD 2017 VIH Collaborators, 2019). Espera-se, adicionalmente, que menos de 10 países alcancem a meta de início ou manutenção da terapia em 95% dos infetados, até 2030 (GBD 2017 VIH Collaborators, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico do VIH é feito através do ELISA para deteção de anticorpos, do imunoblot para deteção de antigénios, do PCR ou, durante a fase aguda, através da deteção de RNA do VIH ou do antigénio p24 (Ryu, 2017).

Uma meta-análise revelou que o autoteste, independentemente da sua forma de distribuição, estimula uma maior aderência à testagem e uma eficácia diagnóstica comparável aos métodos tradicionais, baseados em instituições de saúde e administrados por profissionais da área (Eshun-Wilson *et al.*, 2021). Este estudo demonstrou ainda que, quando acessível, a distribuição destes testes através do correio, encomendada pela internet e a distribuição comunitária a populações pouco testadas aumentam a adesão à testagem (Eshun-Wilson *et al.*, 2021). Em regiões pouco desenvolvidas, como a África Subsaariana, é recomendada a distribuição dos autotestes pelos parceiros sexuais, profissionais de saúde ou instituições de saúde (Eshun-Wilson *et al.*, 2021).

Adicionalmente, é de elevada importância o teste às crianças, dentro e fora do contexto de transmissão a partir da mãe, especialmente em regiões de baixo a médio rendimento, onde a testagem neste contexto não é feita de forma suficiente (Cohn *et al.*, 2016). Para a prevenção da mortalidade infantil por VIH, é essencial a inclusão da testagem universal nestas regiões, cuja adoção tem uma elevada aceitação pelos cuidadores, especialmente em contextos de internamento e centros de nutrição, sendo indispensável ainda a existência de infraestruturas adequadas, a autorização legal e o consentimento parental (Cohn *et al.*, 2016).

Quadro Clínico

Fase Aguda

Diante da infeção, o VIH ataca principalmente células linfocitárias T CD4+, dentro das quais o seu RNA é convertido em DNA pela transcriptase reversa, sendo que este é posteriormente expresso pela célula invadida, levando à produção de inúmeras partículas virais (Jones & Brandt, 2009/2019). Após a rápida replicação viral, virémia no sangue periférico (podendo constituir vários milhões de partículas virais por mL de sangue), rápido decréscimo na contagem de células CD4+ e seroconversão pelo desenvolvimento de anticorpos, a fase aguda da infeção pode dar origem a uma síndrome gripal (Ryu, 2017). Esta dá-se 2 a 4 semanas após a infeção e é caracterizada por febre, nódulos linfáticos sensíveis e aumentados de volume, inflamação da garganta, eritema, cefaleias e/ou algia na cavidade oral ou genitais, podendo ser acompanhada de linfopenia (Ryu, 2017).

Fase de Latência

A fase aguda dá lugar à fase de latência, assintomática ou crónica, que dura entre 3 a 20 anos, na qual a replicação viral continua, mas não existem sintomas, exceto na parte final desta fase, marcada por febre, perda de peso, problemas gastrointestinais, mialgias e por vezes, linfadenopatia (Ryu, 2017). Na maioria das pessoas que não recebe tratamento antirretroviral, a infeção por VIH progride para SIDA, a fase mais avançada da infeção por VIH, com exceção de uma minoria de infetados, denominados de “não-progressores de longo prazo” (Ryu, 2017).

SIDA

Manifestações Gerais

A SIDA é caracterizada por uma contagem de células CD4+ inferior a 200/ μ L de sangue e/ou a ocorrência de uma doença específica associada à SIDA, como infecções oportunistas, em 40% dos casos, síndrome da caquexia da SIDA, em 20% dos casos e candidíase esofágica (Ryu, 2017).

Adicionalmente, a infecção por VIH facilita a infecção por microrganismos resistentes a antibióticos e confere a outros uma menor suscetibilidade a estes fármacos (Olaru *et al.*, 2021). As infecções oportunistas frequentes incluem pneumonia por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose, herpes, infecção por citomegalovírus ou pelo complexo *Mycobacterium avium* e tuberculose (Jones & Brandt, 2009/2019).

Por outro lado, os doentes de SIDA estão propensos ao desenvolvimento de neoplasias específicas como o sarcoma de Kaposi, presente entre 10% a 20% dos casos, estando associado ao *herpesvirus* homónimo e como o linfoma de Burkitt, presente inicialmente entre 3% a 4% dos doentes de SIDA e levando à morte de 16%, estando associado ao vírus Epstein-Barr (Ryu, 2017). Por outro lado, a coinfeção com o vírus do papiloma humano pode resultar numa neoplasia maligna cervical, constituindo, a nível global, a causa de 5% das neoplasias deste tipo, cuja prevalência é 6 vezes maior em mulheres seropositivas para VIH, em comparação com mulheres seronegativas (Stelzle *et al.*, 2021).

Manifestações Orais

Além do sarcoma de Kaposi, que constitui a lesão oral mais comum encontrada em estádios avançados da infecção por VIH, as manifestações orais mais comuns associadas à severidade da doença incluem a candidíase oral, a periodontite, a gengivite ou periodontite ulcerativas necrosantes e a leucoplasia pilosa oral (Indrastiti *et al.*, 2020). Outros sinais clínicos orais incluem eritema gengival linear, infecção herpética oral, queilite angular, úlceras aftosas e carcinoma de células escamosas (Indrastiti *et al.*, 2020).

O tratamento para o VIH com a terapia antirretroviral altamente ativa reduz a probabilidade de desenvolvimento de queilite angular, candidíase oral, infecção oral por herpes simples, sarcoma de Kaposi e leucoplasia oral pilosa, no entanto, aumenta a probabilidade de hiperpigmentação da mucosa oral (de Almeida *et al.*, 2017).

Tratamento

Após o diagnóstico, o tratamento é feito através de uma combinação de fármacos antirretrovirais, também conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa, que normalmente recorre a três fármacos pertencentes a pelo menos duas classes distintas de antirretrovirais anti-VIH (Ryu, 2017).

Existem cinco classes deste tipo de fármacos: os inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos (ITRN) e não nucleotídeos (ITRNN), tendo estas classes gerado algumas variantes resistentes; inibidores da protease aspártica (IPA); inibidores da integrase (INI) e finalmente, inibidores da entrada do vírus na célula (Ryu, 2017). Tipicamente, a combinação é composta por um inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo e dois não nucleotídeos, sendo a zidovunida ou o tenofovir, com a emtricitabina ou lamivudina, os grupos de fármacos mais escolhidos destas últimas classes, respetivamente (Ryu, 2017).

No entanto, uma recente revisão sistemática e meta-análise revelou que a associação do inibidor da integrase dolutegravir com a lamivudina tem uma eficácia e uma segurança comparáveis a 13 tipos de regimes de 3 fármacos tradicionais, constituindo as combinações 1 INI + 2 ITRN, 1 IPA + 2 ITRN ou 1 ITRNN + 2 ITRN (Radford *et al.*, 2019). Estes regimes de 2 fármacos apresentam um menor risco de toxicidade cumulativa e uma maior probabilidade de adesão pelos pacientes, estando cada vez mais a ser adotados na prática clínica (Radford *et al.*, 2019). Caso este tratamento não seja suficiente, podem ser adicionados IPA, tendo por objetivo, à semelhança do restante tratamento, um número de cópias de RNA de VIH inferior a 50/mL a longo prazo e a redução dos riscos de progressão para SIDA, de mortalidade, de transmissão sexual da doença e da transmissão de mãe para filhos (Ryu, 2017).

Um recente estudo demonstrou que a associação de ritonavir com lopinavir ou atazanavir, em complemento a dois ITRN, são combinações ideais para o tratamento de segunda linha do VIH (Kanters *et al.*, 2017). Em alternativa, pode ser associado o raltegravir ao ritonavir e ao lopinavir, sem a toma de ITRN, no entanto, este regime exige duas doses diárias do raltegravir, cujo preço não favorece a implementação do mesmo na saúde pública (Kanters *et al.*, 2017).

Na maioria dos indivíduos tratados, a contagem de linfócitos CD4+ volta aproximadamente ao normal, tornando o VIH indetetável em testes de diagnóstico padrão e a SIDA numa doença crónica controlável (Ryu, 2017). No entanto, não existe uma cura,

principalmente devido à existência de uma pequena reserva de linfócitos T CD4+ de memória, formada nos primeiros dias da infecção, que contém um provírus latente e capaz de se replicar e ativar a célula, gerando infecção, caso a terapia antirretroviral seja interrompida (Ryu, 2017).

Prevenção

Geral

Em ressonância com o impasse suprarreferido, existe a dificuldade de desenvolvimento de uma vacina eficaz devido às características virais do VIH (Ryu, 2017). Com uma elevada taxa de mutação, o vírus engloba uma série de variantes diversificadas, apresentando até 35% de diferença nos aminoácidos da glicoproteína do envelope *spike*, que, por si só, é estruturalmente capaz de esconder os epítomos conservados do vírus (Ryu, 2017). Por outro lado, a baixa densidade destas proteínas no envelope impede a potente neutralização gerada pela ligação bivalente das imunoglobulinas G, culminando numa forte evasão da resposta imunitária humoral (Ryu, 2017).

Existem duas vacinas disponíveis para este vírus, estando recomendadas em indivíduos com contagem de células CD4+ superior a 200/mL após o início do tratamento antirretroviral (Ku *et al.*, 2021). No entanto a prevenção da infecção por VIH depende principalmente da adoção de comportamentos de baixo risco de transmissão (Ryu, 2017).

Na Medicina Dentária

História Clínica

Na consulta médico-dentária, em qualquer circunstância, é de elevada importância o levantamento de uma história clínica completa, no entanto, em doentes de VIH/SIDA, esta etapa deve ser procedida de forma ainda mais cuidadosa (Schubert *et al.*, 2000). Em primeiro lugar, a história clínica deve ser tomada num local privado, devido ao estigma perante esta doença e assim, pode ser iniciada a anamnese, de forma calma e empática (Schubert *et al.*, 2000).

Todas as informações recolhidas permitem a compreensão do estágio, progressão e contexto da infecção por VIH e conseqüentemente, os riscos que representam para o

desenvolvimento de doenças orais, complicações do tratamento dentário (principalmente, infecção ou hemorragia), interações medicamentosas com fármacos usados para tratamento de doenças orais e reações alérgicas, podendo ser complementadas, de forma consentida, pelas informações providenciadas pelo médico assistente (Schubert *et al.*, 2000). Estes dados incluem a medicação completa, uso ou não de estupefacientes, datas do primeiro e último teste para VIH, carga viral, hemograma completo (nomeadamente, contagem de células CD4+, restantes linfócitos e trombócitos), existência de doenças associadas ao VIH ou outras e regularidade de atendimento e monitorização médica (Schubert *et al.*, 2000).

Tratamento

A infecção por VIH, por si só, não contraindica procedimentos dentários, nem indica a profilaxia antibiótica para os mesmos, no entanto, algumas possíveis condições orais ou sistémicas associadas ao vírus podem exigir uma modificação ou adaptação do plano de tratamento (Murray *et al.*, 2000).

É de extrema importância que o paciente tenha uma excelente higiene oral, podendo ser acompanhada de meios químicos de remoção de placa quando a destreza manual não a permite e que tenha uma nutrição adequada, podendo ser necessários suplementos alimentares (Murray *et al.*, 2000). Em crianças é recomendada a aplicação tópica ou sistémica de flúor, a realização da higiene pelo cuidador até aos 6 anos e a examinação profissional regular, num espaço entre 1 a 3 meses (Murray *et al.*, 2000).

Tratamentos restauradores, reabilitadores e ortodônticos extensos podem estar contraindicados pois algumas condições orais do paciente ou a falta de colaboração do mesmo podem conduzir ao seu insucesso, ou as reduzidas mobilidade e expectativa de vida do paciente podem não oferecer uma relação de custo-benefício adequada (Murray *et al.*, 2000). Pacientes com lesões de cárie rampantes, fluxo salivar reduzido, doenças orais associadas ao VIH, deficiente higiene oral e acidez oral não são bons candidatos para tratamento restaurador extenso, sendo necessário o controlo, quando possível, destas condições antes de realizar o tratamento (Murray *et al.*, 2000).

As doenças orais associadas ao VIH, especialmente as crónicas, podem conduzir ao insucesso da reabilitação protética, sendo preferível a realização de uma prótese acrílica quando o prognóstico dentário é questionável, mantendo estes dentes se não forem uma fonte de infecção bacteriana (Murray *et al.*, 2000). No entanto, se for necessária uma

extração dentária, como está indicada no caso de terceiros molares parcialmente erupcionados em pacientes jovens, esta só pode ser feita caso a contagem de plaquetas seja superior a $50.000/\text{mm}^3$ e os níveis de hemoglobina sejam superiores a 7g/dL (Murray *et al.*, 2000).

A realização de tratamento ortodôntico extenso está apenas contraindicada em pacientes com SIDA num estágio muito avançado, sendo necessário o controle de doenças e lesões orais caso o tratamento envolva movimentos diminutos (Murray *et al.*, 2000). Por último, o tratamento endodôntico deve ser feito, sempre que possível, numa só sessão (Murray *et al.*, 2000).

Profilaxia Antibiótica

Pacientes com VIH que sofram de gengivite ou periodontite ulcerativas necrosantes ou que possuam uma contagem de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$, frequentemente presente quando a contagem de células CD4^+ é inferior a $100/\text{mm}^3$, têm indicação obrigatória para profilaxia antibiótica bactericida, consultando o médico assistente para determinação do antibiótico adequado (Murray *et al.*, 2000). No entanto, em crianças, o procedimento deve ser preferencialmente adiado até a resolução da neutropenia (Murray *et al.*, 2000). Se a contagem de neutrófilos estiver entre $500/\text{mm}^3$ e $1000/\text{mm}^3$ ou o paciente possuir um cateter para medicação intravenosa, a decisão de executar profilaxia deve ser discutida com este profissional de saúde (Murray *et al.*, 2000). O médico assistente deve ser sempre consultado aquando a necessidade de prescrever medicação (Murray *et al.*, 2000).

Gestão do Risco Ocupacional

O risco ocupacional de infeção por VIH é maior quando o contato ocorre por via percutânea, sendo diretamente proporcional à quantidade de sangue, ao diâmetro da agulha, à carga viral do paciente, à profundidade da lesão e ao estágio da doença (Gooch *et al.*, 2000). Deste modo, são necessárias precauções pelo médico dentista, de modo a minimizar o risco de infeção, como o uso de luvas, a colocação de objetos perfurantes em contentores rígidos próprios e tapar as agulhas das seringas com um instrumento que segure a tampa (Gooch *et al.*, 2000).

Em caso de exposição direta ao sangue do paciente, a zona deve ser imediatamente lavada com água, sendo que lesões perfurantes devem ser higienizadas com sabão e/ou

um agente antisséptico e os olhos podem ser irrigados com uma solução salina (Gooch *et al.*, 2000). Se o risco de transmissão não for negligível, deve ser iniciada a profilaxia pós-exposição com antirretrovirais, sendo normalmente usados dois ITRN e posteriormente, o paciente deve ser visto 6 semanas, 12 semanas e 6 meses após o início da profilaxia, realizando testes de seroconversão (Gooch *et al.*, 2000). Estes acidentes devem ser imediatamente reportados num relatório, que deve incluir o contexto do acidente, isto é, o modo de exposição e características do objeto envolvido e da lesão, a severidade da doença do paciente, assim como a descrição de outras que possa ter (Gooch *et al.*, 2000).

COVID-19

Etiologia

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, sendo por isso designada de “doença por coronavírus” (WHO, n.d.). Este vírus RNA pertence à família *Coronaviridae*, ao género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus* e espécie conhecida como relacionada à SARS (Khan *et al.*, 2020). O mesmo possui proteínas *spike* no seu envelope que dão o aspeto de coroa e estas encontram-se num número de cópias comparável ao do VIH e 10 vezes superior ao do *influenzavirus* (Khan *et al.*, 2020).

O vírus teve a sua origem zoonótica presumidamente nos mercados de Wuhan, na China, nos quais são vendidos animais selvagens como cobras, aves, morcegos, coelhos, sapos, *etc.* (Khan *et al.*, 2020). A evidência sugere que o SARS-CoV-2 resultou primariamente da variante RaTG3 de um vírus dos morcegos *Rhinolophus affinis*, com a posterior recombinação com a variante MP789 do vírus do pangolim *Manis javanica* (Vale *et al.*, 2021).

A transmissão inter-humana deste vírus ocorre através de gotículas respiratórias, produzidas nomeadamente pela tosse ou espirro, aerossóis e contato próximo com o indivíduo infetado (Khan *et al.*, 2020)

Epidemiologia

Os primeiros casos humanos de COVID-19 foram reportados pela cidade chinesa suprarreferida, em dezembro de 2019 (WHO, 2020). No entanto, apenas em janeiro de 2020 foi identificado o vírus SARS-CoV-2 e publicada a sua sequência genética (WHO, 2020). Estes primeiros casos compreendiam pessoas maioritariamente ligadas ao mercado gastronómico de venda por atacado de Wuhan, como os empregadores, empregados e visitantes (WHO, 2020). O mercado testou positivo para o SARS-CoV-2 em dezembro de 2019, evidenciando que contribuiu para a origem e/ou propagação da COVID-19 (WHO, 2020).

No dia 11 de março de 2020, com 118.319 casos confirmados e 4.292 mortes globalmente, principalmente presentes na Ásia e na Europa, a WHO declarou o surto da COVID-19 como uma pandemia, tendo em vista a sua rápida transmissão, severidade e elevado grau de inação pelos diferentes países (WHO, 2020). Até à data de 13 de outubro de 2021, o SARS-CoV2 já tinha provocado, pelo menos, 238.521.855 infecções e 4.863.818 mortes (WHO, 2021).

Desde o seu surgimento, o SARS-CoV-2 deu origem a múltiplas variantes transmissíveis entre humanos, que, segundo a WHO (2021), podem ser classificadas em “variantes preocupantes”, “variantes de interesse” e “variantes sob monitorização”, de acordo com a sua transmissibilidade, epidemiologia, virulência, severidade da manifestação clínica, resistência a medidas de saúde públicas, preventivas, diagnósticas e terapêuticas e alterações genéticas que possam afetar estas características.

A nomenclatura científica destas variantes é feita através de três sistemas principais, *GISAID*, *Nextrain* e *Pango*, no entanto, a WHO (2021) desenvolveu uma nomenclatura simplificada para as variantes preocupantes, sendo elas a Alpha (B.1.1.7, na nomenclatura *Pango*), Beta (B.1351), Gamma (P.1) e Delta (B.1.617.2) (WHO, 2021). As variantes Lambda (C.37) e Mu (B.1.621) são de interesse devido à sua emergência epidemiológica crescente e mutações genéticas, que apresentam um risco para a saúde pública e prognóstico da doença.

Por outro lado, existem ainda 15 variantes que se encontram sob monitorização, 4 das quais eram previamente de interesse, isto é, a Kappa (B.1.617), Iota (B.1.526), Eta (B.1.525) e Epsilon (B.1.427/B.1.429) (WHO, 2021). A existência de uma dominância geográfica das variantes sugere que cada uma delas apresenta padrões de mutação diferentes, no entanto, a conservação dos epítomos, constituídos pelas proteínas *spike*, entre as variantes é elevada, tornando estas moléculas um alvo ideal para o desenvolvimento de vacinas (Vale *et al.*, 2021).

Diagnóstico

Os testes diagnósticos para a COVID-19 podem ser classificados em moleculares e serológicos: os primeiros detetam o RNA do SARS-CoV-2, através de amostras da expetoração, saliva, da nasofaringe, garganta ou cavidade oral, no qual se inclui o Reação

em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR); os segundos detetam os anticorpos contra o vírus e são mais acessíveis, estando incluídos o ELISA, o imunoensaio de fluxo lateral (LFIA) e o imunoensaio de quimiluminescência (CLIA) (Bastos *et al.*, 2020).

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise, os testes serológicos possuem um elevado grau de viés e heterogeneidade, especialmente se forem *kits* comerciais ou realizados na primeira ou segunda semana de infecção, durante as quais pode haver uma taxa de 44% a 87% de falsos negativos (Bastos *et al.*, 2020). Apesar da elevada especificidade, a sensibilidade é muito baixa, nomeadamente no teste LFIA, de modo que os autores não os recomendam para executar decisões médicas, emitir “certificados” ou “passaportes” de imunidade, ou mesmo utilizá-los no ponto de atendimento (Bastos *et al.*, 2020).

Os testes salivares podem ser uma boa alternativa aos que recorrem a esfregaços da orofaringe ou nasofaringe, com sensibilidade e especificidade elevadas (Atieh *et al.*, 2021). Além disso, a recolha da saliva pode ser feita em clínicas ambulatoriais, em clínicas comunitárias e/ou pelo próprio paciente e os testes são mais rápidos, acarretam menos custos associados a equipamentos de proteção individual dos profissionais de saúde e podem reduzir o risco de infecção (Atieh *et al.*, 2021).

Quadro Clínico

Geral

Devido ao elevado número de variantes, a apresentação clínica da doença é altamente variável, podendo ser assintomática ou ligeira, contribuindo para a maior disseminação da doença, ou sintomática, acarretando vários graus de severidade e heterogeneidade (SeyedAlinaghi *et al.*, 2021).

A COVID-19 afeta indivíduos com uma média de idade 40 anos, sendo que em 23% dos casos, a apresentação clínica é severa, a mortalidade é de 6% (Li *et al.*, 2021) e os casos assintomáticos estão estimados numa taxa superior a 20% (Kronbichler *et al.*, 2020).

Dentro da população com a forma severa da doença, a média da idade é a sexta década de vida e mais da metade são do sexo masculino (61%), sendo que comorbidades como

diabetes, neoplasias malignas, imunossupressão e hipertensão colocam o indivíduo em maior risco para o desenvolvimento desta forma mais grave (Li *et al.*, 2021). Adicionalmente, pacientes com dor abdominal, baixa contagem de linfócitos e baixo nível de albumina, possivelmente relacionado com má nutrição, apresentam maior risco de progressão da doença (Li *et al.*, 2021). Em contrapartida, os pacientes pediátricos apresentam uma taxa de mortalidade de 4%, de admissão à unidade de cuidados intensivos (UCI) de 8% e de necessidade de ventilação mecânica em apenas 6% dos casos (Li *et al.*, 2021).

As principais manifestações da COVID-19 são febre (82%) e tosse (54,3%), podendo ser frequentemente acompanhadas por fadiga (30,2%), expetoração (28,5%), dores de garganta (21,7%), dor de cabeça (11%), hemoptise (5,3%) (Khamis *et al.*, 2021), mialgia e dispneia (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020). A doença usualmente resulta em achados laboratoriais como a proteína C reativa (48,1%), linfopenia (41,9%), elevação da taxa de sedimentação dos eritrócitos (23,5%), leucopenia (16%) ou leucocitose (7,5%), que pode ser um indicador de coinfeção bacteriana ou fúngica e elevação da creatinina (7,7%) (Khamis *et al.*, 2021). Os pacientes assintomáticos geralmente não apresentam manifestações laboratoriais, mas podem apresentar leucopenia, linfopenia e elevação da proteína C reativa e da desidrogenase láctica (Kronbichler *et al.*, 2020).

O exame radiográfico torácico pode revelar uma radiopacidade em dois terços dos infetados (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020), incluindo pacientes assintomáticos, sendo que, dentro destes, os mais jovens normalmente não apresentam alterações (Kronbichler *et al.*, 2020).

As complicações mais comuns da COVID-19 incluem anemia (98,2%), necessidade de hospitalização (83,7%) e pneumonia bilateral (70,9%) (Khamis *et al.*, 2021), podendo também haver ARDS num terço dos casos, lesões cardíacas e/ou renais, choque, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020).

Em 19% dos casos, existe coinfeção, principalmente fora das UCI enquanto que em 24%, existe superinfecção, nomeadamente nas UCI (Musuuza *et al.*, 2021). As principais bactérias responsáveis por estes casos são *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, enquanto que os vírus mais encontrados foram os *influenzavirus* A e B e o vírus sincicial respiratório (Musuuza *et al.*, 2021). Estas situações aumentam o risco de mortalidade e apesar de ter sido utilizado antibiótico em 98% das

mesmas, os mesmos apenas devem ser administrados quando a infecção bacteriana está comprovada (Musuuza *et al.*, 2021).

Oral

A manifestação oral mais comum em pacientes com COVID-19 é a disfunção gustativa, presente em 45% dos pacientes, dos quais 38% são casos de disgeusia, 35% de hipogeusia e 24% de ageusia (Santos *et al.*, 2021). A evidência indica que as disfunções gustativas são mais comuns nas populações norte-americana (53%), europeia (50%) e do sexo feminino, sendo menos frequentes na asiática (27%) e no sexo masculino (Santos *et al.*, 2021).

Estas disfunções podem ser um indicador específico e significativo dos casos ligeiros e moderados de COVID-19, que podem ou não ser acompanhados por outras disfunções quimo-sensitivas (Santos *et al.*, 2021). Abduljabbar *et al.* (2020) sugerem, na sua revisão sistemática, que a ageusia verificada nestes indivíduos pode resultar da infecção das glândulas salivares e consequente alteração das características da saliva, incluindo as suas proteínas, compostos inorgânicos, hormonas, enzimas, fluxo e pH.

Adicionalmente, foram reportados alguns casos de lesões orais, com apresentação clínica mista e irregular, incluindo úlceras, vesículas, máculas e placas, em quantidade, cor e localização variáveis (Santos *et al.*, 2021). No entanto, estas lesões podem não estar diretamente associadas ao SARS-CoV-2, havendo a hipótese de resultarem de coinfeções, efeitos adversos do tratamento ou de imunocomprometimento prévio (Santos *et al.*, 2021).

Tratamento

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise em rede, publicada em dezembro de 2020, que comparou diversas intervenções farmacológicas para o tratamento da COVID-19, podem ser recomendados tratamentos diferentes consoante o grau de severidade da doença e contexto clínico (Kim *et al.*, 2020).

Isto é, para pacientes com um grau moderado a severo da doença, não hospitalizados numa UCI, a utilização de corticosteroides, remdesivir, tocilizumab, anakinra e plasma convalescente estava associada a uma redução do risco de progressão para pneumonia, de admissão à UCI e de necessidade de ventilação mecânica (Kim *et al.*, 2020). A

administração dos dois primeiros fármacos, adicionalmente, resultou numa maior taxa de sobrevivência, em comparação com o padrão de cuidados (Kim *et al.*, 2020).

Por outro lado, em pacientes admitidos à UCI, em estado crítico de doença, os corticosteroides conseguiram reduzir a mortalidade, segundo ensaios clínicos randomizados, porém estudos observacionais demonstraram que a utilização de elevadas doses de imunoglobulinas intravenosas, a ivermectina e o tocilizumab possivelmente causam uma redução neste parâmetro (Kim *et al.*, 2020).

Em qualquer dos casos, a hidroxicloroquina não demonstrou qualquer benefício na profilaxia, nem na redução da mortalidade ou do risco de progressão da doença, além de apresentar elevado risco de toxicidade cardíaca, como a azitromicina, entre outros efeitos adversos, como diarreia, náuseas ou vômitos, de forma grave (Kim *et al.*, 2020). A associação destes dois medicamentos pode ainda resultar em complicações cardíacas fatais, de modo que o paciente deve ser informado dos seus riscos (Kim *et al.*, 2020).

Apesar dos corticosteroides e o tocilizumab parecerem opções muito adequadas, são necessários estudos para avaliar a sua possível associação ao risco de superinfecção, de maneira que devem ser usados de forma moderada (Kim *et al.*, 2020).

Prevenção

Geral

Pública

Segundo Chu *et al.* (2020), a distância física de, pelo menos, 1 metro contribui para uma redução significativa na taxa de infecção por SARS-CoV-2, sendo que, sempre que possível, deve ser implementada uma distância de 2 metros, pois aparenta ter um efeito ainda maior.

A utilização de máscaras N95, máscaras cirúrgicas e máscaras comunitárias, de algodão ou gaze, com 12 a 16 camadas, também contribuem para a redução significativa da transmissão da COVID-19 (Chu *et al.*, 2020). Verificou-se que a primeira parece ter um efeito bastante superior, no entanto, o efeito de cada máscara está depende de diversos fatores contextuais e é importante reservar as mais protetoras para os prestadores de cuidados de saúde (Chu *et al.*, 2020).

Por último, a proteção ocular também reduz o risco de infecção, mas nenhuma destas medidas é capaz de providenciar completa proteção, de forma que devem ser usadas consoante o risco e contexto (Chu *et al.*, 2020).

Em caso de infecção, é de elevada importância a quarentena e isolamento dos infectados, o rastreio dos contatos próximos, testagem dos mesmos, restrições do deslocamento e prevenção de contatos adicionais (Kronbichler *et al.*, 2020). É aconselhada a testagem das populações de maior risco de modo a prevenir a infecção assintomática pelo SARS-CoV-2 (Fan *et al.*, 2021).

Vacinação

Apesar de já terem sido desenvolvidas mais de 90 vacinas contra a COVID-19, incluindo vacinas inativadas, do tipo vetor viral, mRNA e de subunidades proteicas, apenas sete encontravam-se em ensaios de fase 3 à data da mais recente meta-análise comparativa (Fan *et al.*, 2021). Estas compreendiam as vacinas do tipo mRNA, mRNA1273 (Moderna) e BNT162b2 (BioNTech), do tipo vetor viral, AZD1222 (AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Gamaleya) e Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson) e por fim, as vacinas inativadas, BBIBP-CorV (Sinopharm) e WIV04 (Sinopharm) (Fan *et al.*, 2021).

Este estudo revelou que as vacinas mais eficazes contra a COVID-19 são as do tipo mRNA, no entanto, estas estão contraindicadas em pessoas com doenças vasculares (Fan *et al.*, 2021). Apesar de nenhuma das vacinas estudadas estar diretamente associada com sérios efeitos adversos, cada uma delas pode apresentar um risco para pessoas com determinadas comorbidades, como referido anteriormente (Fan *et al.*, 2021). As vacinas inativadas devem ser evitadas em pessoas com problemas músculo-esqueléticos, imunitários, metabólicos e renais, por exemplo (Fan *et al.*, 2021).

As vacinas estudadas conferem 2,5 vezes mais proteção após a segunda dose que na primeira, de modo que devem ser praticadas medidas preventivas, como o uso de máscara e a distância social, após a primeira dose (Fan *et al.*, 2021). Por outro lado, conferem 3 vezes mais proteção contra a infecção sintomática que contra a assintomática, apesar desta proteção ser superior a 50% para ambas (Fan *et al.*, 2021).

Na Medicina Dentária

Profissional

No decurso da pandemia, foi necessário identificar e avaliar o risco dos procedimentos na medicina dentária, assim como definir o equipamento de proteção individual (EPI) adequado a cada um (Banakar *et al.*, 2020). Verbeek *et al.* (2020) recomendam que esta proteção seja de corpo inteiro, composta por uma roupa longa, máscara N95, luvas duplas e todos estes com abas.

Verificou-se também que o SARS-CoV-2 pode facilmente aderir a superfícies metálicas e poliméricas, que constituem os principais materiais dos instrumentos dentários, assim como que o contato próximo, o envolvimento da saliva e a produção de aerossóis coloca o médico dentista e o paciente em risco de infeção (Banakar *et al.*, 2020). Assim sendo, diversas medidas podem ser adotadas para a prevenção da infeção por COVID-19, antes, durante e após o procedimento dentário (Banakar *et al.*, 2020).

Deve ser feita a triagem do paciente de modo a identificar indivíduos definitivamente ou possivelmente infetados e conseqüentemente, avaliar a possibilidade de atrasar a sua vinda ao consultório (Banakar *et al.*, 2020). Neste espaço, deve ser praticada a distância social, oferecidos meios de higienização, usados os EPI pela equipa, usadas máscaras pelas restantes pessoas, além de que a equipa e os pacientes deveriam ser ativamente testados para a doença (Banakar *et al.*, 2020).

Adicionalmente, o consultório deve ser preparado para o tratamento, durante o qual a higiene das mãos deve ser mantida, deve ser oferecido um bochecho antimicrobiano (clorexidina, iodopovidona, peróxido de hidrogénio ou ácido hipoclorídico), usados diques de borracha, aspiradores de saliva de elevada intensidade e o uso de medicina dentária a quatro mãos (Banakar *et al.*, 2020).

Sempre que possível, devem-se evitar tratamentos geradores de aerossóis, realizar os tratamentos numa só sessão e dar preferência por radiografias extra-orais; finalmente, é essencial a desinfeção e limpeza do ambiental e dos materiais durante o procedimento (Banakar *et al.*, 2020). Após o procedimento, os equipamentos protetores faciais reutilizados devem ser desinfectados e deve ser feita a gestão das roupas operatórias e dos resíduos médicos (Banakar *et al.*, 2020).

Educação

Durante a pandemia, a educação médico-dentária também ficou comprometida, resultando numa abrupta transição para o ensino remoto, antes da reabertura das instituições de ensino superior (Santos *et al.*, 2021). Apesar da insuficiência de tempo para a melhor adaptação do ensino, verificou-se que a maioria dos estudantes e professores consideraram o ensino remoto benéfico para a componente teórica, desejando que o mesmo prosseguisse após o fim dos *lockdowns* (Santos *et al.*, 2021).

As plataformas digitais mais apreciadas foram aquelas que disponibilizavam uma maior diversidade de interações entre professores, alunos e o próprio conteúdo (Santos *et al.*, 2021). No entanto, independentemente da infraestrutura e acesso à internet do país e as suas consequências na aprendizagem, os alunos apresentavam níveis semelhantes de ansiedade e medo, com uma elevada preocupação pela componente prática (Santos *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Desde os tempos antigos, existem registros de doenças que afetam elevadas percentagens das populações que atingem, tendo sido algumas capazes de afetar o ser humano a nível global. Com o avanço na medicina e na biologia, foram identificados os microrganismos responsáveis por estes surtos, as suas origens e as características que diferenciam cada um, tanto em termos moleculares, como a nível do quadro clínico que suscitam.

Verificou-se que muitos destes microrganismos infecciosos evoluíram a partir de agentes patogénicos que inicialmente, apenas infetavam animais, passando por um processo de seleção natural que os permitiu infetar humanos e posteriormente, transmitir-se entre eles, com graus variáveis de intensidade, morbidade e mortalidade. A maioria dos microrganismos que sofrem este processo, também denominado “zoonose”, são vírus, o que se justifica pela sua elevada adaptabilidade genética, mutabilidade e reprodução.

As doenças zoonóticas, principalmente virais, têm emergido com uma crescente velocidade, que se apresenta proporcional à interferência antropogénica invasiva no meio ambiente, nas populações animais e botânicas e mesmo noutras sociedades humanas. Estas interferências, de forma forçada, provocam alterações na ecologia que modificam o clima, o *habitat* natural destas populações e as suas relações, resultando em mudanças de comportamento, proximidade geográfica, *etc.*, que, por sua vez, contribuem para a seleção natural de microrganismos infecciosos adaptáveis a várias espécies, facilmente transmissíveis e com elevadas taxas de infeção. Por outro lado, o uso excessivo e desregrado de antibióticos contribuiu também para esta seleção, resultando num aumento de variantes resistentes.

Deste modo, numa perspetiva do conceito de *One Health*, são necessários esforços governamentais, de autoridades ambientais, médicas humanas e veterinárias, assim como dos seus profissionais e em parte, do público geral, para a manutenção de um equilíbrio ecológico, que permita que os humanos, animais e plantas encontrem-se protegidos de surtos infecciosos, visto que a saúde destas populações é interdependente. A prevenção e reversão das alterações climáticas nocivas, da poluição ambiental e das práticas agrárias, pecuárias, de domesticação e urbanização desmedidas são essenciais ao desenvolvimento de um novo equilíbrio ecológico que beneficie todo o ser biológico.

Por outro lado, a existência de sistemas de saúde capacitados, o cumprimento de comportamentos básicos de higiene, a educação para a saúde e a presença de infraestruturas e hábitos adequados de saneamento são pilares fundamentais para a preservação da saúde pública, ao nível mais básico. As autoridades ambientais e de saúde humana e animal devem vigiar o cumprimento destas medidas, assim como reportar problemas, caso existam, de modo a haver uma cooperação interdisciplinar para a saúde universal, focando-se nas populações de risco. As novas tecnologias possibilitam uma comunicação constante e internacional através de plataformas digitais, resultando numa divulgação mais rápida e clara da informação, um maior e mais diversificado acesso à mesma, assim como uma melhor preparação para possíveis ameaças infecciosas.

Os profissionais de saúde humana têm um papel particular de conhecer as características das diferentes doenças infecciosas de risco, assim como as medidas necessárias à sua prevenção e tratamento. Deste modo, as autoridades de saúde pública devem ser alertadas em caso de suspeita de uma doença zoonótica de risco pandémico ou epidémico, de forma a tomar as medidas necessárias à sua contenção precoce, seja em populações humanas ou animais.

Com a evolução da medicina, têm sido criadas medidas preventivas cada vez mais eficazes e mais específicas para cada doença. No entanto, algumas medidas tradicionais permanecem universalmente aplicáveis, como o isolamento dos infetados, a quarentena, o rastreio dos contatos próximos e a utilização de equipamento de proteção individual, tanto pelos profissionais, como pelos indivíduos infetados. Mais recentemente, em termos históricos, o desenvolvimento de vacinas contribuiu para a desaceleração significativa de surtos, especialmente epidémicos e pandémicos, aliviando as infraestruturas de saúde, reduzindo a despesa pública e prevenindo a mortalidade e quadros graves das doenças em causa. Por outro lado, a criação dos testes rápidos permitiu uma maior taxa de deteção dessas doenças, não só pela rapidez dos seus resultados, mas também pela ausência da necessidade de um treino especializado, tanto para a sua execução, como a sua interpretação, podendo mesmo ser realizadas num consultório dentário ou pelo próprio paciente.

Os médicos dentistas, como profissionais médicos, têm o dever de auxiliar no diagnóstico e deteção precoce dos sinais das doenças de risco pandémico e epidémico, especialmente se passarem pela identificação de manifestações orais ou pela testagem de componentes da cavidade oral, embora esta prática não seja frequentemente observada.

Assim, o médico dentista é responsável por conhecer e reconhecer as características destas doenças, garantir o cumprimento de medidas e requisitos de biossegurança, tanto no ambiente, como na infraestrutura do consultório dentário e informar o paciente sobre a sua condição, formas de diagnóstico laboratorial, medidas de prevenção e opções de tratamento.

Algumas doenças apresentam, inclusivamente, quadros clínicos orais patognomónicos, como é o caso do sarcoma de Kaposi, em pacientes com SIDA, cujos protocolos de biossegurança na medicina dentária encontram-se bem desenvolvidos, ao contrário de para outras doenças. Não obstante, outras doenças de risco apresentam com frequência manifestações orais, como a COVID-19, apesar de não serem patognomónicas, sendo necessária maior investigação. Para todos os efeitos, o médico dentista deve estar atento a todos os sinais e sintomas do paciente, de forma holística, executando uma história clínica completa, atualizando-a em todas as consultas e se necessário, consultando o médico assistente para informações adicionais, especialmente se afetarem as opções de tratamento.

A equipa médico-dentária, cujo trabalho exige um contato próximo com o paciente e o seu meio oral, deve encontrar-se protegida do contato direto pelos EPI adequados aos veículos de transmissão de doenças infecciosas de risco, sejam gotículas respiratórias, sangue, saliva, outras secreções ou mesmo vetores e fômites. Adicionalmente, a equipa deve estar informada sobre os protocolos de biossegurança, incluindo a limpeza, desinfecção e esterilização de materiais e superfícies, conforme o aplicável; comportamentos preventivos de acidentes ocupacionais e protocolo de atuação em caso de ocorrência; por último, a vigilância da doença, realizando triagens e testando ativamente a equipa e os pacientes.

Em suma, é necessária uma cooperação interdisciplinar para prevenir eventos de cariz pandémico e epidémico, da mesma forma que os vários elementos da ecologia da Terra são interdependentes, de modo que a alteração num desencadeia uma modificação nos outros. Tendo já sido feitas interferências nocivas, também é possível a realização de interferências benéficas, que minimizam a invasão do ser humano no ambiente e contribuem para o seu equilíbrio, protegendo, assim, todos os seres vivos de forma natural. Os médicos dentistas têm um papel fundamental na deteção, alerta e prevenção de doenças epidémicas na população e no consultório dentário, tornando-se essencial a sua integração nos sistemas de saúde, como parte fundamental de uma equipa.

BIBLIOGRAFIA

- Abduljabbar, T., Alhamdan, R. S., Al Deeb, M., AlAali, K. A., & Vohra, F. (2020). Association of salivary content alteration and early ageusia symptoms in COVID-19 infections: A systematic review. *European Journal of Dentistry*, 14(S 01), S152–S158. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716986>
- Akin, L., & Gözel, M. G. (2020). Understanding dynamics of pandemics. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 515–519. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-133>
- Ali, M., Qadri, F., Kim, D. R., Islam, T., Im, J., Ahmmed, F., Chon, Y., Khan, A. I., Zaman, K., Marks, F., & Clemens, J. D. (2019). Unmasking herd protection by an oral cholera vaccine in a cluster-randomized trial. *International Journal of Epidemiology*, 48(4), 1252–1261. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz060>
- Al-Tae, A., Ray, J., & Hachem, C. (2020). Cholera and noncholera vibrios. In E. J. Kuipers (Ed.), *Encyclopedia of gastroenterology* (2nd ed., pp. 493-496). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11070-0>
- Andre, M. B., Kei, K., Anusuya, D., Keinosuke, O., & Shin-Ichi, M. (2021). Accuracy of cholera rapid diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, S1198-743X(21)00489-4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.027>
- Anker, M., & Schaaf, D. (2000). *WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases* (Report No. 1). https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf
- Asadgol, Z., Badirzadeh, A., Niazi, S., Mokhayeri, Y., Kermani, M., Mohammadi, H., & Gholami, M. (2020). How climate change can affect cholera incidence and prevalence? A systematic review. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(28), 34906–34926. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09992-7>
- Atieh, M. A., Guirguis, M., Alsabeeha, N., & Cannon, R. D. (2021). The diagnostic accuracy of saliva testing for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 00, 1-15. <https://doi.org/10.1111/odi.13934>

- Banakar, M., Bagheri Lankarani, K., Jafarpour, D., Moayedi, S., Banakar, M. H., & MohammadSadeghi, A. (2020). COVID-19 transmission risk and protective protocols in dentistry: A systematic review. *BMC Oral Health*, 20(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01270-9>
- Barabari, P., & Moharamzadeh, K. (2020). Novel coronavirus (COVID-19) and dentistry - A comprehensive review of literature. *Dentistry Journal*, 8(2), 53. <https://doi.org/10.3390/dj8020053>
- Barbieri, A. A., Feitosa, F., Ramos, C. J., & Teixeira, S. C. (2019). Biosafety measures in dental practice: Literature review. *Brazilian Dental Science*, 22(1), 9-16. <https://doi.org/10.14295/bds.2019.v22i1.1661>
- Bastos, M. L., Tavaziva, G., Abidi, S. K., Campbell, J. R., Haraoui, L. P., Johnston, J. C., Lan, Z., Law, S., MacLean, E., Trajman, A., Menzies, D., Benedetti, A., & Ahmad Khan, F. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, m2516. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
- Baudon, E., Peyre, M., Peiris, M., & Cowling, B. J. (2017). Epidemiological features of influenza circulation in swine populations: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 12(6), e0179044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179044>
- Benedictow, O. J. (2017). Plague, Historical. In R. S. Quah (Ed.), *International encyclopedia of public health* (2nd ed., pp. 473-488). Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00332-5>
- Bi, Q., Ferreras, E., Pezzoli, L., Legros, D., Ivers, L. C., Date, K., Qadri, F., Digilio, L., Sack, D. A., Ali, M., Lessler, J., Luquero, F. J., Azman, A. S., & Oral Cholera Vaccine Working Group of The Global Task Force on Cholera Control (2017). Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 17(10), 1080–1088. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30359-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30359-6)
- Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C., Gambhir, M., & Finelli, L. (2014). Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature. *BMC Infectious Diseases*, 14, 480. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>

- Bravo-Vasquez, N., & Schultz-Cherry, S. (2019). Avian influenza viruses (Orthomyxoviridae). In D. H. Bamford & M. Zuckerman (Eds.), *Encyclopedia of virology* (4th ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20932-1>
- Browne, A., Ahmad, S. S., Beck, C. R., & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2016). The roles of transportation and transportation hubs in the propagation of influenza and coronaviruses: a systematic review. *Journal of Travel Medicine*, 23(1), tav002. <https://doi.org/10.1093/jtm/tav002>
- Bruning, A., Leeftang, M., Vos, J., Spijker, R., de Jong, M. D., Wolthers, K. C., & Pajkrt, D. (2017). Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 65(6), 1026–1032. <https://doi.org/10.1093/cid/cix461>
- Carmichael, A. C. (2014). Historical Plague. In M. Caplan, R. Mitchell, R. Bradshaw & L. McManus (Eds.), *Encyclopedia of microbiology* (4th ed., pp. 580-586). <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02372-2>
- Choi, A., & García-Sastre, A. (2020). Influenza forensics. In B. Budowle, S. Schutzer & S. Morse (Eds.), *Microbial forensics* (3rd ed., pp. 89-104). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815379-6.00007-6>
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., & COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE). (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242), 1973–1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Church, J. A., Parker, E. P., Kirkpatrick, B. D., Grassly, N. C., & Prendergast, A. J. (2019). Interventions to improve oral vaccine performance: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 19(2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30602-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30602-9)
- Clements, B. W., & Casani, J. A. P. (2016). Pandemic influenza. In B. W. Clements & J. A. P. Casani (Eds.), *Disasters and public health: Planning and Response* (2nd ed., pp. 385-410). Butterworth-Heinemann. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801980-1.00016-7>

- Cohn, J., Whitehouse, K., Tuttle, J., Lueck, K., & Tran, T. (2016). Paediatric VIH testing beyond the context of prevention of mother-to-child transmission: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. VIH*, 3(10), e473–e481. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30050-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30050-9)
- Czubak, J., Stolarczyk, K., Orzeł, A., Frączek, M., & Zatoński, T. (2021). Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(1), 109–114. <https://doi.org/10.17219/acem/129573>
- de Almeida, V. L., Lima, I., Ziegelmann, P. K., Paranhos, L. R., & de Matos, F. R. (2017). Impact of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral lesions in VIH-positive patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(11), 1497–1504. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.06.008>
- Demicheli, V., Jefferson, T., Ferroni, E., Rivetti, A., & Di Pietrantonj, C. (2018). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD001269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
- Doherty, P. (2013). *Pandemics. What everyone needs to know*. New York, United States of America: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/wentk/9780199898107.001.0001>
- Doshi, P. (2011). The elusive definition of pandemic influenza. *Bulletin of the World Health Organization*, 89(7), 532–538. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.086173>
- Drancourt, M. (2020). Plague. In E. T. Hill, T. Solomon, N. E. Aronson & T. P. Endy (Eds.), *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases* (10th ed., pp. 623-629). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00077-6>
- Drancourt, M., Aboudharam, G., Signoli, M., Dutour, O., & Raoult, D. (1998). Detection of 400-year-old *Yersinia pestis* DNA in human dental pulp: An approach to the diagnosis of ancient septicemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), 12637–12640. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12637>

- Duggal, A., Pinto, R., Rubinfeld, G., & Fowler, R. A. (2016). Global variability in reported mortality for critical illness during the 2009-10 influenza A(H1N1) pandemic: A systematic review and meta-regression to guide reporting of outcomes during disease outbreaks. *PloS ONE*, *11*(5), e0155044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155044>
- Eshun-Wilson, I., Jamil, M. S., Witzel, T. C., Glidded, D. V., Johnson, C., Le Trouneau, N., Ford, N., McGee, K., Kemp, C., Baral, S., Schwartz, S., & Geng, E. H. (2021). A systematic review and network meta-analyses to assess the effectiveness of human immunodeficiency virus (VIH) self-testing distribution strategies. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(4), e1018–e1028. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab029>
- Fan, Y. J., Chan, K. H., & Hung, I. F. (2021). Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of different vaccines at phase 3. *Vaccines*, *9*(9), 989. <https://doi.org/10.3390/vaccines9090989>
- Fernandes, J. B., Lopes, T. N. J., Zorzi, C. J., Alberto, F. A. & Fernandes, S. D. (2021). Dentistry biosecurity during the SARS-CoV-2 pandemic: What should we know? *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, *8*(1), 148-156. <https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.81.22>
- Fong, I. W. (2017). *Emerging zoonoses: A worldwide perspective*. Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-50890-0.pdf>
- Gage, K. L. & Beard, C. B. (2017). Plague. In J. Cohen, W. G. Powderly & S. M. Opal, *Infectious diseases* (4th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00126-X>
- GBD 2017 VIH Collaborators (2019). Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of VIH, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *The Lancet. VIH*, *6*(12), e831–e859. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30196-1)
- Godfred-Cato, S., Cooley, K. M., Fleck-Derderian, S., Becksted, H. A., Russell, Z., Meaney-Delman, D., Mead, P. S., & Nelson, C. A. (2020). Treatment of human plague: A systematic review of published aggregate data on antimicrobial efficacy,

- 1939-2019. *Clinical Infectious Diseases*, 70(70 Suppl 1), S11–S19. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1230>
- Gooch, B. F., Bednarsh, H., Cardo, D., Cleveland, J. L., Neidle, E. A., Rundle, J. S., Tylanda, C. A., & Harvey, B. (2000). Management and evaluation of occupational exposures to bloodborne pathogens and tuberculosis. In S. N. Abel, D. Croser, S. L. Fischman, M. Glick & J. A. Phelan (Eds.), *Principles of oral health management for the VIH/AIDS patient*. Dental Alliance for AIDS/VIH Care. https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/Princ_Oral_Health_VIH.pdf
- Hautefeuille, C., Dauphin, G., & Peyre, M. (2020). Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses - A scoping review. *PLoS ONE*, 15(3), e0230567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230567>
- Hilfiker, L., & Ganguly, S. (2020). A Review of Pandemics. In M. K. Goyal, & A. K. Gupta (Eds), *Integrated risk of pandemic: Covid-19 impacts, resilience and recommendations* (pp. 21-60). Downtown Core, Singapore: Springer. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-7679-9_2
- Huremović D. (2019). Brief history of pandemics (Pandemics throughout history). In D. Huremović (Ed.), *Psychiatry of Pandemics: A Mental Health Response to Infection Outbreak* (pp. 7–35). https://doi.org/10.1007/978-3-030-15346-5_2
- Indrastiti, R. K., Wardhany, I. I., & Soegyanto, A. I. (2020). Oral manifestations of VIH: Can they be an indicator of disease severity? (A systematic review). *Oral Diseases*, 26 Suppl 1, 133–136. <https://doi.org/10.1111/odi.13394>
- Jackson, C., Mangtani, P., Hawker, J., Olowokure, B., & Vynnycky, E. (2014). The effects of school closures on influenza outbreaks and pandemics: systematic review of simulation studies. *PLoS ONE*, 9(5), e97297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097297>
- Johnson, C. K., Hitchens, P. L., Evans, T. S., Goldstein, T., Thomas, K., Clements, A., Joly, D. O., Wolfe, N. D., Daszak, P., Karesh, W. B., & Mazet, J. K. (2015). Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Scientific Reports*, 5, 14830. <https://doi.org/10.1038/srep14830>

- Jones, D. S., & Brandt, A. M. (2019). AIDS, Historical. In T. M. Schmidt (Ed.), *Encyclopedia of microbiology* (4th ed., pp. 38-51). Academic Press. (Reprinted from *Encyclopedia of microbiology*, 3rd ed., pp. 1-16, by D. S. Jones & A. M. Brandt, 2009, Academic Press). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811736-1.00299-3>
- Jullien, S., Dissanayake, H. A., & Chaplin, M. (2020). Rapid diagnostic tests for plague. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD013459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013459.pub2>
- Kanters, S., Socias, M. E., Paton, N. I., Vitoria, M., Doherty, M., Ayers, D., Popoff, E., Chan, K., Cooper, D. A., Wiens, M. O., Calmy, A., Ford, N., Nsanzimana, S., & Mills, E. J. (2017). Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of VIH/AIDS: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. VIH*, 4(10), e433–e441. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30109-1)
- Karesh, W. B., Dobson, A., Lloyd-Smith, J. O., Lubroth, J., Dixon, M. A., Bennett, M., Aldrich, S., Harrington, T., Formenty, P., Loh, E. H., Machalaba, C. C., Thomas, M. J., & Heymann, D. L. (2012). Ecology of zoonoses: Natural and unnatural histories. *The Lancet*, 380(9857), 1936–1945. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61678-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61678-X)
- Kelly, T. R., Machalaba, C., Karesh, W. B., Crook, P. Z., Gilardi, K., Nziza, J., Uhart, M. M., Robles, E. A., Saylor, K., Joly, D. O., Monagin, C., Mangombo, P. M., Kingebeni, P. M., Kazwala, R., Wolking, D., Smith, W., PREDICT Consortium, & Mazet, J. (2020). Implementing One Health approaches to confront emerging and re-emerging zoonotic disease threats: Lessons from PREDICT. *One Health Outlook*, 2, 1. <https://doi.org/10.1186/s42522-019-0007-9>
- Khamis, A. H., Jaber, M., Azar, A., AlQahtani, F., Bishawi, K., & Shanably, A. (2021). Clinical and laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(9), 1706–1718. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.12.003>
- Khan, M., Adil, S. F., Alkhatlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*, 26(1), 39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>

- Kim, M. S., An, M. H., Kim, W. J., & Hwang, T. H. (2020). Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, *17*(12), e1003501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
- Kimera, E., Vindevogel, S., Reynaert, D., Engelen, A. M., Justice, K. M., Rubaihayo, J., De Maeyer, J., & Bilsen, J. (2021). Care and support for youth living with VIH/AIDS in secondary schools: Perspectives of school stakeholders in western Uganda. *BMC Public Health*, *21*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10143-3>
- Ku, H. C., Tsai, Y. T., Konara-Mudiyanselage, S. P., Wu, Y. L., Yu, T., & Ko, N. Y. (2021). Incidence of herpes zoster in VIH-infected patients undergoing antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(11), 2300. <https://doi.org/10.3390/jcm10112300>
- Kronbichler, A., Kresse, D., Yoon, S., Lee, K. H., Effenberger, M., & Shin, J. I. (2020). Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, *98*, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>
- Lehnert, R., Pletz, M., Reuss, A., & Schaberg, T. (2016). Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza. *Deutsches Ärzteblatt International*, *113*(47), 799–807. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0799>
- Leibovici-Weissman, Y., Neuberger, A., Bitterman, R., Sinclair, D., Salam, M. A., & Paul, M. (2014). Antimicrobial drugs for treating cholera. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD008625. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008625.pub2>
- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W. Z., Rui, F., Yee, N., Liu, C., Nerurkar, S. N., Kai, J., Teng, M., Li, X., Zeng, H., Borghi, J. A., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, *93*(3), 1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
- Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, *43*(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>

- Lopez, A. L., Deen, J., Azman, A. S., Luquero, F. J., Kanungo, S., Dutta, S., von Seidlein, L., & Sack, D. A. (2018). Immunogenicity and protection from a single dose of internationally available killed oral cholera vaccine: A systematic review and metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 66(12), 1960–1971. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1039>
- Madhav, N., Oppenheim, B., Gallivan, M., Mulembakani, P., Rubin, E. & Wolfe, N. (2017). Pandemics: risks, impacts, and mitigation. In D. T. Jamison (Eds.) et al., *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. (3rd ed., pp. 315-345). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525302/>
- Mamelund, S. (2017). Influenza, Historical. In S. R. Quah (Ed.), *International encyclopedia of public health* (2nd ed., pp. 247-257). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00232-0>
- Mateus, A. L., Otete, H. E., Beck, C. R., Dolan, G. P., & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2014). Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 92(12), 868–880D. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.135590>
- Meehan, C. D., & Markel, H. (2019). Cholera, Historical. In T. M. Schmidt (Ed.), *Encyclopedia of microbiology* (4th ed., pp. 663-667). Academic Press. (Reprinted from *Encyclopedia of microbiology*, 3rd ed., pp. 24–29, by M. Schaechter, 2009, Academic Press). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811736-1.00301-9>
- Mertz, D., Kim, T. H., Johnstone, J., Lam, P. P., Science, M., Kuster, S. P., Fadel, S. A., Tran, D., Fernandez, E., Bhatnagar, N., & Loeb, M. (2013). Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 347, f5061. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5061>
- Morens, D. M., & Fauci, A. S. (2020). Emerging pandemic diseases: How we got to COVID-19. *Cell*, 182(5), 1077–1092. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>
- Morens, D. M., Folkers, G. K., & Fauci, A. S. (2009). What is a pandemic? *The Journal of Infectious Diseases*, 200(7), 1018–1021. <https://doi.org/10.1086/644537>

- Morse, S. S., Mazet, J. A., Woolhouse, M., Parrish, C. R., Carroll, D., Karesh, W. B., Zambrana-Torrel, C., Lipkin, W. I., & Daszak, P. (2012). Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, *380*(9857), 1956–1965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61684-5)
- Murray, P. A., Alves, M., Croser, D., Formaker, J., Hale, R., Lucht, E., Migliorati, C. A., Younai, F. S., Catapano, P., Flaitz, C., Ramos-Gomez, F. J., Ikeda, M., Johnson, D., & Milnes, A. (2000). Special considerations for dental patients with VIH/AIDS. In S. N. Abel, D. Croser, S. L. Fischman, M. Glick & J. A. Phelan (Eds.), *Principles of oral health management for the VIH/AIDS patient*. Dental Alliance for AIDS/VIH Care. https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/Princ_Oral_Health_VIH.pdf
- Musuuzi, J. S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., & Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*, *16*(5), e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
- Nelson, C. A., Fleck-Dearden, S., Cooley, K. M., Meaney-Delman, D., Becksted, H. A., Russell, Z., Renaud, B., Bertherat, E., & Mead, P. S. (2020). Antimicrobial treatment of human plague: A systematic review of the literature on individual cases, 1937-2019. *Clinical Infectious Diseases*, *70*(70 Suppl 1), S3–S10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1226>
- Olaru, I. D., Tacconelli, E., Yeung, S., Ferrand, R. A., Stabler, R. A., Hopkins, H., Aiken, A. M., & Kranzer, K. (2021). The association between antimicrobial resistance and VIH infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(6), 846–853. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.026>
- Pasquini-Descomps, H., Brender, N., & Maradan, D. (2017). Value for money in H1N1 influenza: A systematic review of the cost-effectiveness of pandemic interventions. *Value In Health*, *20*(6), 819–827. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.005>
- Phelps, M. D., Simonsen, L., & Jensen, P. (2019). Individual and household exposures associated with cholera transmission in case-control studies: A systematic review. *Tropical Medicine & International Health*, *24*(10), 1151–1168. <https://doi.org/10.1111/tmi.13293>

- Piret, J., & Boivin, G. (2021). Pandemics throughout history. *Frontiers in Microbiology*, *11*(631736), 1-16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.631736>
- Porta, M. (2014). *A Dictionary of epidemiology*. New York, United States of America: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acref/9780199976720.001.0001>
- Qi, Y., Ni, H. B., Chen, X., & Li, S. (2020). Seroprevalence of highly pathogenic avian influenza (H5N1) virus infection among humans in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Transboundary and emerging diseases*, *00*:1-11. <https://doi.org/10.1111/tbed.13564>
- Richterman, A., Sainvilien, D. R., Eberly, L., & Ivers, L. C. (2018). Individual and household risk factors for symptomatic cholera infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, *218*(suppl3), S154–S164. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy444>
- Radford, M., Parks, D. C., Ferrante, S., & Punekar, Y. (2019). Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive VIH patients. *AIDS*, *33*(11), 1739–1749. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002285>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *34*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Roychoudhury, S., Das, A., Sengupta, P., Dutta, S., Roychoudhury, S., Choudhury, A. P., Ahmed, A., Bhattacharjee, S., & Slama, P. (2020). Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(24), 9411. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249411>

- Ryu, W. (2017). VIH and AIDS. In W. Ryu (Ed.), *Molecular virology of human pathogenic viruses*. Academic Press. (pp. 305- 317). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800838-6.00022-9>
- Santos, G., da Silva, H., Leite, A. F., Mesquita, C., Figueiredo, P., Stefani, C. M., & Melo, N. S. (2021). The scope of dental education during COVID-19 pandemic: A systematic review. *Journal of Dental Education*, 85(7), 1287–1300. <https://doi.org/10.1002/jdd.12587>
- Santos, J. A., Normando, A., Silva, R. L. C., Acevedo, A. C., Canto, G. L., Sugaya, N., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. (2021). Oral manifestations in patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 100(2), 141–154. <https://doi.org/10.1177/0022034520957289>
- Saunders-Hastings, P., Reisman, J., & Krewski, D. (2016). Assessing the state of knowledge regarding the effectiveness of interventions to contain pandemic influenza transmission: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE*, 11(12), e0168262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168262>
- Schubert, M. M., Garfunkel, A., Hooton, M., Jacobson, P., Lazarus, T., Peterson, D., & Rezenik, D. A. (2000). The health history and review of VIH-related medically relevant information. In S. N. Abel, D. Croser, S. L. Fischman, M. Glick & J. A. Phelan (Eds.), *Principles of oral health management for the VIH/AIDS patient*. Dental Alliance for AIDS/VIH Care. https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/Princ_Oral_Health_VIH.pdf
- SeyedAlinaghi, S., Mirzapour, P., Dadras, O., Pashaei, Z., Karimi, A., MohsseniPour, M., Soleymanzadeh, M., Barzegary, A., Afsahi, A. M., Vahedi, F., Shamsabadi, A., Behnezhad, F., Saeidi, S., Mehraeen, E., & Shayesteh Jahanfar (2021). Characterization of SARS-CoV-2 different variants and related morbidity and mortality: A systematic review. *European Journal of Medical Research*, 26(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00524-8>
- Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A., McAllister, D. A., Gottlieb, S. L., Klug, S. J., Winkler, A. S., Bray, F., Baggaley, R., Clifford, G. M., Broutet, N., & Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden of

- cervical cancer associated with VIH. *The Lancet. Global Health*, 9(2), e161–e169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9)
- Targonski, P. V., & Poland, G. A. (2017). Influenza. In S. R. Quah (Ed.), *International encyclopedia of public health* (2nd ed., pp. 238-246). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00231-9>
- Teoh, S. L., Kotirum, S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Global economic evaluation of oral cholera vaccine: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(2), 420–429. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1392422>
- Tian, C., Lovrics, O., Vaisman, A., Chin, K. J., Tomlinson, G., Lee, Y., Englesakis, M., Parotto, M., & Singh, M. (2021). Risk factors and protective measures for healthcare worker infection during highly infectious viral respiratory epidemics: a systematic review and meta-analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1–102. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.18>
- Vale, F. F., Vitor, J., Marques, A. T., Azevedo-Pereira, J. M., Anes, E., & Goncalves, J. (2021). Origin, phylogeny, variability and epitope conservation of SARS-CoV-2 worldwide. *Virus Research*, 304, 198526. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198526>
- Van Damme, W., Dahake, R., Delamou, A., Ingelbeen, B., Wouters, E., Vanham, G., van de Pas, R., Dossou, J. P., Ir, P., Abimbola, S., Van der Borght, S., Narayanan, D., Bloom, G., Van Engelgem, I., Ag Ahmed, M. A., Kiendrébéogo, J. A., Verdonck, K., De Brouwere, V., Bello, K., Kloos, H., ... Assefa, Y. (2020). The COVID-19 pandemic: diverse contexts; different epidemics-how and why?. *BMJ Global Health*, 5(7), e003098. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003098>
- Verbeek, J. H., Rajamaki, B., Ijaz, S., Sauni, R., Toomey, E., Blackwood, B., Tikka, C., Ruotsalainen, J. H., & Kilinc Balci, F. S. (2020). Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD011621. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011621.pub4>
- Viboud, C., Grais, R. F., Lafont, B. A., Miller, M. A., Simonsen, L., & Multinational Influenza Seasonal Mortality Study Group. (2005). Multinational impact of the 1968

- Hong Kong influenza pandemic: Evidence for a smoldering pandemic. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(2), 233–248. <https://doi.org/10.1086/431150>
- Vos, L. M., Bruning, A., Reitsma, J. B., Schuurman, R., Riezebos-Brilman, A., Hoepelman, A., & Oosterheert, J. J. (2019). Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clinical Infectious Diseases*, 69(7), 1243–1253. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz056>
- Wang, W. H., Erazo, E. M., Ishcol, M., Lin, C. Y., Assavalapsakul, W., Thitithanyanont, A., & Wang, S. F. (2020). Virus-induced pathogenesis, vaccine development, and diagnosis of novel H7N9 avian influenza A virus in humans: a systemic literature review. *The Journal of International Medical Research*, 48(1), 300060519845488. <https://doi.org/10.1177/0300060519845488>
- Weil, A. A., & LaRocque, R. (2020). Cholera and other vibrios. In E. T. Hill, T. Solomon, N. E. Aronson & T. P. Endy (Eds.), *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases* (10th ed., pp. 486-491). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00047-8>
- WHO Global Influenza Programme & World Health Organization. (2009). *Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44123>
- Wolfe, M., Kaur, M., Yates, T., Woodin, M., & Lantagne, D. (2018). A systematic review and meta-analysis of the association between water, sanitation, and hygiene exposures and cholera in case-control studies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(2), 534–545. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0897>
- Wolfe, N. D., Dunavan, C. P., & Diamond, J. (2007). Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447(7142), 279–283. <https://doi.org/10.1038/nature05775>
- World Health Organization. (2006). *SARS: How a global epidemic was stopped* [PDF]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207501/9290612134_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- World Health Organization. (2010). *What is a pandemic?* https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/
- World Health Organization. (2018). *WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk*. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1239951/retrieve>
- World Health Organization. (2019). *Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza: Annex: Report of systematic literature reviews*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329439>
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* (Report No. 51). World Health Organization. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* (Report No. 94). World Health Organization. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>
- World Health Organization. (2020). *Novel coronavirus (2019-nCoV)* (Report No. 1). World Health Organization. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
- World Health Organization. (2021). *Cholera* [Fact sheet]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
- World Health Organization. (2021). *The global health observatory: VIH/AIDS* [Fact Sheet]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
- World Health Organization. (2021). *Tracking SARS-CoV-2 variants* [Fact Sheet]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- World Health Organization. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>

World Health Organization. (n.d.). *Coronavirus disease (COVID-19)* [Fact Sheet].
https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1

World Health Organization. (n.d.). *Influenza – Past pandemics*.
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/pandemic-influenza/past-pandemics>

World Health Organization. (n.d.). Types of seasonal influenza vaccine.
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/types-of-seasonal-influenza-vaccine>