REVISTA BRASILEIRA DE BIOMEDICINA

IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA LABORATORIAL EM EMERGÊNCIAS DE SAÚDE PÚBLICA: O EXEMPLO DO INSTITUTO ADOLFO LUTZ NO BRASIL.

IMPORTANCE OF LABORATORY SURVEILLANCE ON PUBLIC HEALTH EMERGENCIES: THE EXAMPLE OF ADOLFO LUTZ INSTITUTE IN BRAZIL.

AMANDA IZELI PORTILHOA, CENTRO DE IMUNOLOGIA, INSTITUTO ADOLFO LUTZ, SÃO PAULO, BRASIL. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERUNIDADES EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRASIL, ORCID 0000-0003-0875-5910/ A.IZELIPORTILHO@USP.BR.[1].

GABRIELA TRZEWIKOWSKI DE LIMAA, CENTRO DE IMUNOLOGIA, INSTITUTO ADOLFO LUTZ, SÃO PAULO, BRASIL. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERUNIDADES EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRASIL. ORCID 0000-0003-4485-2208/ GABRIELALIMA.T@GMAIL.COM.[2].

ELIZABETH DE GASPARIA, INSTITUTO ADOLFO LUTZ, CENTRO DE IMUNOLOGIA. AV DR ARNALDO 355, 11º ANDAR, CERQUEIRA CÉSAR, 01246-902, SÃO PAULO, SP, BRASIL. TELEFONE: +55 11 30682898. E-MAIL: ELIZABETH.GASPARI@IAL.SP.GOV.BR. ORCID 0000-0001-8332-2248/ ELIZABETH.GASPARI@IAL.SP.GOV.BR.[3].

DOI 10.5281/zenodo.7447351

RESUMO

A saúde pública é uma questão importante. Tratando-se do controle das doenças infecciosas, a vigilância laboratorial permite identificar e monitorar patógenos, aumentando o conhecimento acerca de sua biologia e epidemiologia, que variam ao longo do tempo. Esses pontos são exemplificados pelos serviços do Instituto Adolfo Lutz no Brasil, os quais começaram junto ao entendimento dos microrganismos e se prolongam até hoje, durante a era da vigilância genômica de novas variantes de SARS-CoV-2. As atividades deste instituto de pesquisa colaboraram com o controle de diversas doenças, exemplificado nesta revisão pela Doença Meningocócica, endêmica, bem como para responder às epidemias de Influenza H1N1 em 2009 e à atual COVID-19. As atividades laboratoriais ajudam a entender a dinâmica das doenças infecciosas, permitindo seu controle e alcance de melhor qualidade de vida para a população, que são objetivos da saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE*:* Vigilância em saúde pública, Vigilância laboratorial, Doenças infecciosas.

ABSTRACT

Public health is an important issue. Regarding the control of infections, laboratory surveillance can identify and monitor pathogens, increasing knowledge on their biology and epidemiology, which often vary over time. These points were exemplified by the Adolfo Lutz Institute services in Brazil, which started with the understanding of microbes and has been prolonged until now, with the genomic surveillance on new SARS-CoV-2 variants. The activities of this Research Institute supported the control of several diseases, exemplified in here by the endemic Meningococcal Disease, and contributed to respond to the epidemics of Influenza H1N1 in 2009 and the current COVID-19. Laboratory activities helps understanding the dynamic of infectious diseases, which allow the control of it, enabling a better quality of life and health promotion between the population – a goal of public health.

KEYWORDS: Public-health surveillance; Laboratory surveillance; Infectious diseases.

INTRODUÇÃO

A definição de saúde pública cunhada por Charles Winslow é uma das mais comumente utilizadas: “a ciência e a arte de prevenir a doença, prolongar a vida e

promover a saúde e a eficiência física e metal, através de esforços organizados da comunidade para o saneamento do meio, o controle das doenças transmissíveis, a educação do indivíduo em princípios de higiene pessoal, a organização de serviços médicos e de enfermagem para o diagnóstico precoce e tratamento preventivo da doença e o desenvolvimento da maquinária social de modo a assegurar a cada indivíduo na comunidade um padrão de vida adequado à manutenção da saúde" (Winslow, 1920). Essa definição adequa-se à proposta desta revisão, vista a importância da vigilância na prevenção de doenças. A vigilância deve ser adotada em diversas esferas da sociedade e é apoiada pelas atividades laboratoriais, que são um dos aspectos científicos da saúde pública (WHO, 2000a).

Nosso objetivo é descrever a importância da vigilância para a saúde pública e como as atividades laboratoriais contribuem para o sistema, utilizando o exemplo do Instituto Adolfo Lutz no Brasil.

Sistemas de vigilância

Na saúde pública, os sistemas de vigilância atuam de modo organizado para identificar riscos que atuam como determinantes de saúde; assim, é possível traçar intervenções e analisar sua eficácia, mantendo-se uma visão estratégica para monitoramento e melhoramento contínuo do sistema e da saúde da população (Rozenfeld, 2000).

A Organização Mundial da Saúde (WHO) define algumas funções chaves para a vigilância em saúde pública: detectar, gravar, confirmar, relatar, analisar e providenciar um retorno acerca das informações de saúde pública. A vigilância está entremeada nestass funções, deve ser padronizada e depende de diversos fatores que conectam o esforço humano e os recursos públicos (WHO, 2001).

Apesar de sua manutenção laboriosa, considera-se os sistemas de vigilância em saúde como bens públicos e econômicos. Eles geram informações que levam ao entendimento dos eventos de saúde e permitem estabelecer intervenções. Essas atividades devem ser contínuas para que aspectos emergentes em saúde sejamcontemplados pelas equipes de saúde pública (WHO, 2001; Groseclose &Buckeridge, 2017).

Vigilância é uma ação multitarefada

A vigilância em saúde pública depende de esforços nacionais, que levam ministério da saúde, provedores de serviços de saúde, institutos acadêmicos e de pesquisa a trabalhar juntos; logo, envolve os setores público e privado e apresenta particularidades em cada país (WHO, 2000a).

Ainda que cada cenário seja único, o sinergismo entre equipes é necessário para aprimorar a Saúde Pública (WHO, 2001). Esferas diferentes devem unir esforços para lapidar a promoção de saúdem conectando áreas comovigilância epidemiológica, saúde ambiental, segurança sanitaria, entre outras (PAIM et al., 2011). O advento daVigilância em Saúde Única, tal qual os objetivos desta abordagem em saúde, prova como a integração de esforços é beneficial (Cunningham, Daszak, Wood,2017).

Apurar o treinamento básico e a multidisciplinariedade leva as equipes à entender outras atividades do sistema, promovendo integração e esclarecendo seu funcionamento como um todo (WHO 2000a).

O fator humano é central para a vigilância em saúde: profissionais bem treinados e motivados, cujo trabalho é apoiado e conta com coordenadores capacitados, contribuem incrivelmente não apenas para a vigilância, mas para o sistema de saúde como um todo (WHO, 2000a).

Exercícios de reflexão analítica devem fazer parte do treinamento, visando melhorar as práticas em saúde pública e permitindo aos profissionais entender o propósito de seu trabalho, seja a nível individual ou coletivo (Jayatilleke & Mackie, 2013).

Vigilância laboratorial

A tomada de decisões na saúde pública deve abranger as necessidades da população, a disponibilidade de recursos e as evidências científicas que guiam o processo, aumentando sua confiabilidade (Gray, 1997). Neste cenário, a vigilância laboratorial é crucial para confirmar a etilogia das doenças e monitorar suas tendências ao longo do tempo, providenciando informações com base científica para os dirigentes de saúde pública (WHO, 2000b; Erwin & Brownson, 2017). De fato, a OMS indica quatro pilares para aumentar a eficiência da vigilância: treinamento em epidemiologia; melhoria na infraestrutura de comunicação; atenção especial aos serviços de atendimento em saúde, como ponto principal desta revisão, fortalecer os laboratórios (WHO, 2000a). Apesar dos altos custos atrelados à melhorias laboratoriais, considera-se esses investimentos como benéficos a médio e longo prazo (WHO, 2000a; Laguardia et al., 2004).

5. Doenças infecciosas e comunicáveis

Examina-se vários fatores ao delinear sistemas de vigilância e escolher as doenças a serem monitoradas: considerações internacionais, como as recomendações da OMS; gravidade da doença e seu impacto socioeconômico; potencial de transmissão;

preventabilidade; mudanças nos padrões da doença; percepção de risco, entre outros; demonstrando como a vigilância é um processo dinâmico (Doherty, 2000).

As doenças infecciosas provocam várias mortes ao redor do mundo e tem um impacto importante para a raça humana (Nii-Trebi, 2017). Estima-se que 25% das mortes anuais sejam causadas por infecções (Morens, Folkers, Fauci, 2010).

As doenças comunicáveis – isto é, transmitidas de hospedeiro para hospedeiro – são frequentemente preocupantes em saúde pública, visto seu potencial de transmissão, especialmente em um mundo globalizado que facilitou viagens e conexões entre diversas pessoas (Heymann, 1998). Um exemplo do aspect coletivo das doenças infecciosas são as epidemias e pandemias, cujo impacto afeta populações inteiras (Finkelman, 2002).

O controle das doenças comunicáveis é crucial para a saúde a nível populacional e depende de respostas efetivas, que por sua vez, estão atreladas ao monitoramento adequado (WHO, 2000a). Diversos fatores devem ser caracterizados para entender essas doenças: ocorrência e distribuição dos casos, forma de transmissão, biologia do patógeno e do hospedeiro, impacto ambiental e socioeconômico de sua propagação (Riley & Blanton, 2018).

Desenvolver métodos efetivos para confirmação diagnóstica e estudos epidemiológicos permitiram à humanidade entender como as doenças infecciosas se comportam e como as combater (Carmo, Penna, de Oliveira, 2008).

O advento dos programas de vacinação e o desenvolvimento de fármacos efetivos levou ao controle de diversas infecções ao redor do mundo. Os laboratórios apoiaram esse triunfo ao providenciar dados sobre caracterização de cepas circulantes, análises sobre eficácia da vacinação ou outras medidas terapêuticas e, em caso negativo, indicando o que poderia ser aprimorado (Erwin & Brownson, 2017; Portilho, Trzewikoswki de Lima, De Gaspari, 2020).

Patógenos novos e reemergentes, que frequentemente tem potencial epidemic, reforçam que a batalha contra as doenças infecciosas não acabou (WHO, 2000b; da Silva, 2001). Especialmente antes de epidemias, microrganismos se adaptam para acessar nichos diferentes ou adquirir novas características que aumentem sua patogenicidade, o alerta para possíveis emergências de saúde pública (Nii-Trebi, 2017).

Os padrões mudam constantemente no mundo microbiano, logo, nosso conhecimento sobre ele deve ser atualizado. Entender quais fatores

aumentam ou mudam a ocorrência de infecções é essencial para as combater (WHO, 2000a; Brower, 2018). A vigilância favorece a tomada de medidas de controle precoces, melhorando a resposta frente agentes infecciosos (WHO, 2006). No mundo globalizado, onde há risco de patógenos cruzarem fronteiras internacionais, esse aspecto torna-se uma questão de segurança internacional (Carmo, Penna, de Oliveira, 2008). Ainda que nem todos os programs de controle de doenças tenham o sucesso

esperado, quaisquer objetivos alcançados beneficiam diversos locais e revelam desafios que a vigilância ainda deve superar (Klepac et al. 2015). Na figura 1 está representado o ciclo básico das ações de vigilância e sua contribuição para o controle de doenças infecciosas.

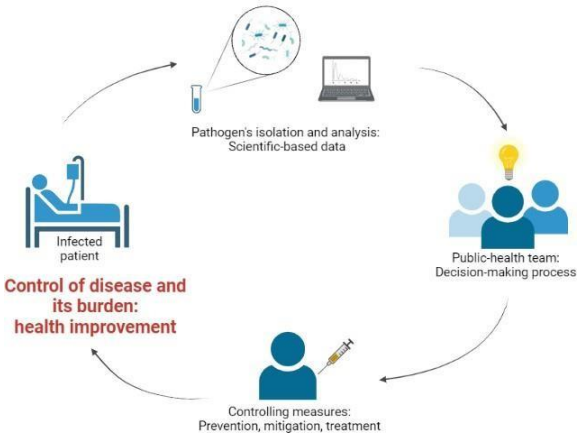

Figura 1: A informação científica apoia ocontrole das doenças infecciosas: neste ciclo resumido, patógenos isolados de pacientes são estudados por equipes de saúde pública, a fim de delinear medidas de controle, especialmente focadas na prevenção das doenças, por fim diminuindo seu impacto (Figura criada com BioRender).

Adolpho Lutz e os institutos de pesquisa no Brasil

Nas últimas décadas do século 19 houve grandes avanços nas ciências, com a emergência das primeiras teorias sobre agentes etiológicos das doenças infecciosas que, até então, eram consideradas partículas invisíveis. Os institutos de pesquisa foram criados para estudar esses agentes, aplicando os conhecimentos obtidos para gerar produtos como vacinas, além de disseminar o conhecimento. Louis Pasteur, Joseph Lister e

Robert Koch contribuíram enormemente para o desenvolvimento da microbiologia e imunologia, e foram diretores de Institutos de Saúde de Paris, Londres e Berlim, respectivamente (Camargo & Sant'Anna, 2004).

O primeiro instituto de saúde do Brasil, Instituto Pasteur do Brasil, foi fundado no Rio de Janeiro, em 1888, para produzir vacinas contra raiva (Camargo & Sant'Anna, 2004). Em 1892, o Instituto Bacteriológico de São Paulo, atualmente Instituto Adolfo Lutz, foi fundado para combater a epidemia de febre amarela e

para atuar no estudo bacteriológico de epidemias, endemias e epizootias. Adolpho Lutz foi director do instituto de 1893 a 1908. Ele foi um dos cientistas brasileiros mais respeitados e contribuiu para diversas áreas do conhecimento, como clínica médica, helmintologia, bacteriologia, terapêutica, medicina veterinária, dermatologia, protozoologia, malacologia, micologia, entomologia, além de defender a ciência médica. Após deixar o Instituto Bacteriológico, ele se uniu ao Instituto Oswaldo Cruz (Benchimol, 2000; Benchimol, 2003). Em 1940, os Institutos Bacteriológico e Bromatológico foram unificados, formando o Instituto Adolfo Lutz como este é conhecido hoje (Chieffi & Waldman, 1986). A Figura 2 é uma foto do busto de Adolpho Lutz no instituto.

Figura 2. Visão do prédio central do Instituto Adolfo Lutz, onde localiza-se o busto de Adolpho Lutz, diretor do instituto de 1893 a 1908.

O instituto foi importante para combater surtos de cólera e diagnosticar casos de febre tifoide a partir da identificação do bacilo de Eberth, além de identificar artrópodes como transmissores da febre amarela e caracterizar a peste bubônica como causa de uma epidemia que devastava a cidade de Santos (Chieffi & Waldman, 1986; Camargo & Sant'Anna, 2004). Para controlar essa epidemia, criou-se em 1901 o Instituto Soroterápico de São Paulo, que se tornaria o Instituto Butantan. O Instituto Soroterápico da fazenda de Manguinhos foi criado em 1900 com a mesma proposta: produzir soro anti-praga. Esse instituto, dirigido

por Oswaldo Gonçalves Cruz, levou à criação do Instituto de Patologia Experimental em 1907, e após, ao Instituto Oswaldo Cruz (Camargo & Sant'Anna, 2004). Criou-se esses institutos para responder a demandas de saúde da epóca. Uma vez que essas demandas foram atingidas, as instituições foram reinventadas: o Instituto Oswaldo Cruz passou a pesquisar novos patógenos e estratégias de controle e prevenção, enquanto o Instituto Butantan, dirigido por Vital Brazil, começou a produzir soros antiofídicos (Camargo & Sant'Anna, 2004).

Nos anos 1980, alguns institutos, como Manguinhos e Butantan, foram modernizados para atingir autossuficiência na produção de soros e vacinas, para contemplar demandas nacionais. Esses institutos responderam eficientemente à demanda exigida, passando até mesmo a produzir novas vacinas (Camargo & Sant'Anna, 2004).

Atualmente, o Instituto Adolfo Lutz possui dez centros técnicos: Alimentos; Bacteriologia; Contaminantes; Imunologia; Mateirais de referência; Medicamentos, cosméticos e saneantes; Patologia; Prodecimentos interdisciplinares; Parasitologia e Micologia; Virologia. Em adição ao laboratório central, localizado na cidade de São Paulo, o instituto possui doze laboratórios regionais, estrategicamente distribuídos em outros municípios, formando uma rede que cobre o estado de São Paulo, como apresentado na Figura 3.

Figura 3. Distribuição dos laboratórios central e regional do Instituto Adolfo Lutz, no estado de São Paulo, Brasil.

O Instituto Adolfo Lutz é reconhecido internacionalmente pela sua competência em responder a questões de saúde pública. A instituição abriga laboratórios nacionais de referência para diagnostic de coqueluche, infecções pneumocócicas, meningites bacterianas, síndrome hemolítico-urêmica, botulismo, Influenza, AIDS, hantavirose, entre outros. É responsável pelo processamento de milhares de testes diagnósticos e determinações analíticas nas áreas de bromatologia, química e biomedicine. Contudo, sua fução não se restringe ao diagnostic, mas também lidera ações de vigilância epidemiológica, sanitária e ambiental e conduz pesquisas científicas

em diferentes áreas relacionadas a saúde pública. Tudo isso se relaciona à missão do instituto: "contribuir para ações laboratoriais em Vigilância em Saúde, pesquisa e inovação tecnológica, seguindo os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) – proteger, prevenir e promover saúde, melhorando a qualidade de vida da população". Entre os serviços oferecidos pelo instituto estão testes de proficiência, programas de controle de qualidade e diagnóstico de doenças de interesse em saúde pública, em adição à pesquisa científica e treinamento de recursos humanos para area da saúde.

Apresentaremos três doenças que requerem vigilância laboratorial e fazem parte das atividades do Instituto Adolfo Lutz para exemplificar a importância da vigilância laboratorial em saúde pública.

Controle de doenças: o exemplo da Doença Meningocócica Invasiva (DMI)

A doença meningocócica invasive (DMI) é uma infecção grave, usualmente com quadros de meningite e/ou sepse, causada pela bactéria Neisseria meningitidis, da qual seis sorogrupos são frequentemente relacionados à doença: A, B, C, W, Y e X. A DMI distribui-se heterogeneamente pelo mundo todo e apresenta índices elevados de morbimortalidade (Borrow et al., 2013).

A DMI é considerada um marco na saúde pública brasileira em áreas urbanizadas, sendo referida como a primeira grande epidemia urbana (da Silva, 2001). Atualmente, é classificada como uma doença de notificação compulsória (Laguardia et al., 2004). As cepas de meningococo isoladas no Brasil são enviadas para o Instituto Adolfo Lutz para caracterização fenotípica, o que gera informações para vigilância a níveislocal, regional, nacional e internacional, conforme proposto pelo SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis pelas pneumonias e meningites bacterianas), uma rede latino-americana coordenada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para vigiar meningites e pneumonias bacterianas, e que também faz parte da Rede Global de Doenças Bacterianas Preveníveis por Imunização, da OMS (Secretaria do Estado da Saúde, 2016).

Aponta-se três epidemias principais de DMI no Brasil: em 1920, causa principalmente pelos sorogrupos A e C (MenA e MenC); em 1945, devido ao MenC; em 1970, primeiramente causada por MenC, que foi sobreposto por MenA. No final dos anos 1980, a incidência do meningococo do sorogroupo B (MenB) passou a aumentar, atingindo um pico em

1996 (Moraes & Barata, 2005). Pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz estudaram as cepas responsáveis pela elevação dos casos, caracterizando o clone B:4:P1.15 do complexo clonal ET-5 (Sacchi et al. 1992). Isso forneceu evidência para iniciar uma campanha vacinal utilizando a vacina cubana VA-MENGOC-BC™, produzida a partir de uma cepa que apresentava a mesma caracterização fenotípica (Sierra-González, 2020).

A rotina de vigilância sobre a DMI permitiu ao Ministério da Saúde do Brasil adotar vacinação anti-meningocócica. Em 2010, incluiu-se vacinas conjugadas contra o sorogrupo C no Programa Nacional de Imunizações (PNI), para imunização de crianças de 2 meses a 2 anos de idade, considerando que o MenC era o principal agente etiológico da DMI e que a incidência era elevada nessa faixa etária (Sáfadi, Berezin, Oselka, 2012; Santos-Neto et al., 2019). Entretanto, estudos sobre imunização contra o meningococo apontaram que campanhas que atingissem apenas crianças não prevenia o indivíduo de tornar-se portador quando adolescente e, para controle efetivo da doença, deveria-se diminuir as taxas de portadores (Borrow et al., 2013; Moraes et al., 2015; Santos-Neto et al., 2019). Sendo assim, recentemente, o Ministério da Saúde mudou a estratégia do PNI, fornecendo a vacina conjugada meningocócica quadrivalente ACWY para pré-adolescentes de 11-12 anos, baseando-se na importância de diminuir o número de portadores e no aumento da incidência de diferentes sorogrupos, como W, em países vizinhos. Deste modo, as medidas de controle estariam um passo à frente da DMI (Weidlich et al. 2008; Borrow et al., 2013; Ministério da Saúde, 2020a). Devido ao risco de provocar epidemias, a saúde pública vem monitorando o impacto da DMI e as cepas de meningococo, o que garantiu que adoença fosse controlada com sucesso no Brasil (Barreto et al., 2011). Similarmente, outras doenças foram controladas no país, provando os benefícios da vigilância amparada pelas atividades laboratoriais.

Resposta à pandemias: os exemplos da Gripe Aviária (Influenza H1N1) e da COVID-19

Gripe Aviária (Influenza H1N1)

A gripe é uma doença respiratória aguda que afeta humanos e outros animais, como aves e suínos. O vírus causador, Influeza, pertence à família Orthomyxoviridae, possui genoma de RNA de fita única, e é classificado com

base na expressão dos antígenos de superfície hemaglutinina (HA-18 subtipos) e neuraminidase (NA-11 variantes) . Os subtipos H1, H2 e H3 foram responsáveis por pandemias que ocorreram ao longo do século 20. A HA e a NA sofrem variações antigênicas significativas devido ao genoma segmentado do vírus e sua replicação, o que leva à emergência de novas variantes, para as quais a população ainda não possui imunidade, estando maissuscetível à infecção (Gamblin & Skehel,2010).

A vigilância epidemiológica do Influenza é realizada mundialmente desde 1947, para monitorar a ocorrência de novas variantes virais, além da morbidade e mortalidade associadas à doença. A Rede Global de Vigilância de Influenza é composta por 136 Centros Nacionais de Influenza, localizados em 106 países, além de 11 laboratórios de referência. As funções principais dessa rede são avaliar o impacto da doença, monitorar a variação antigênica e outras mudanças, como resistência a antivirais, obter isolados virais para atualizar as vacinas e detectar novas cepas que infectam humanos, especialmente àquelas de potencial pandêmico. Dentro desse sistema de vigilância, amostras biológicas e isolados obtidos pelos centros nacionais da OMS são enviados para seis centros colaboradores, onde são analisadas perante propriedades antigênicas (para induzir resposta imune), genéticas e sensibilidade aos antivirais (WHO, 2010).

O sistema brasileiro de vigilância sobre a Influenza foi implementado em 2000. É constituído por uma rede de laboratórios que conta com 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs), dois laboratórios de referência regional – no Instituto Adolfo Lutz e no Instituto Evandro Chagas -, e um laboratório de referência nacional – a fundação Oswaldo Cruz (FIOCruz). Esses três laboratórios são creditados como centros de referência pela OMS (Ministério da Saúde, 2016). Os LACENs providenciam a identificação etiológica dos agentes, bem como tipagem e subtipagem dos vírus Influenza, o que é a primeira fase da vigilância epidemilógica. Os laboratórios de referência são responsáveis pela caracterização genética e antigênica dos vírus, identificam novos subtipos e testam a resistência frente antivirais. Como parte do Rede Global de Vigilância de Influenza, esses laboratórios enviam, anualmente, isolados virais e amostras clínicas para o Centro de Controle de Prevenção de Doenças (CDC) que supervisiona a escolha das cepas virais

para compor a vacina annual de Influenza a ser recomendada pela OMS. Além disso, os dados gerados pelo sistema de vigilância são importantes para monitorar a evolução de vírus circulantes, bem como detectar cepas potencialmente resistentes a antivirais ou pandêmicas (Ministério da Saúde, 2016).

Entre março e abril de 2009, ocorreram os primeiros casos de gripe provocada por uma nova variante do Influenza A H1N1, de origem suína, nos Estados Unidos. Logo, novos casos foram reportados no México, Canadá e outros países. A rápida dispersão do vírus levou a OMS a emitir um alerta de emergência de saúde pública internacional (Fred et al., 2009). Em 2009, no Brasil, o vírus afetou 50.482 pessoas e causou 2.060 mortes (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2012). A pandemia de Influenza no país foi caracterizada por duas fases epidemiológico-operacionais. A primeira incluiu a conteção, visando reduzir a propagação do vírus, a partir da identificação precoce dos casos, isolamento dos indivíduos acometidos e contatos e tratamento. Já a segunda fase compreendeu a mitigação, após verificar que a transmissão já era sustentada dentro do país. Então, as seguintes ações foram adotadas: monitoramento da situação epidemiológica e melhoramento dos serviços de saúde para reduzir a morbidade and mortalidade (Ministério da Saúde, 2016).

No Brasil, apenas três laboratórios foram qualificados pelo Ministério da Saúde para realizar a transcrição reversa seguida por reação da cadeia em polimerase quantitativa (RT-qPCR) para diagnóstico de Influenza H1N1: Institutos Adolfo Lutz, Evandro Chagas e Oswaldo Cruz (Fukasawa et al., 2010). Enquanto laboratório de referência macrorregional, o Instituto Adolfo Lutz foi responsável por executar a confirmação diagnóstica em amostras dos estados de São Paulo, Goiás, Tocantins, Piauí, Acre, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, e do Distrito Federal. Durante a epidemia de 2009, analizou-se aproximadamente 37.240 amostras (Fukasawa et al., 2010). Inicialmente, o diagnóstico era feito com base no ensaio padronizado pelo CDC; todavia, esse protocolo consistia de quarto RT-qPCRs separadas que permitiam a análise de 20 amostras por placa, além dos controles. Com a evolução da epidemia, uma quantidade excepcional de amostras passou a ser analisada, tornando esse protocolo pouco adequado frente a capacidade técnico-operacional da instituição. Assim, pesquisadores do instituto otimizaram o ensaio padronizando uma reação duplex

(na qual duas reações ocorrem no mesmo poço da placa) e elaboraram um algoritimo de processamento diferenciado, agilizando a liberação dos resultados e reduzindo o custo com reagentes, o que permitiu atender a demanda diária. Após, esse protocolo foi otimizado para uma reação triplex (três reações no mesmo poço) (Fukasawa et al., 2010).

Fora a rápida resposta à demanda diagnóstica do então novo Influenza, o Instituto Adolfo Lutz foi o primeiro laboratório latinoamericano a isolar e sequenciar o vírus pandêmico, demonstrando que a cepa circulante em São Paulo apresentava mutações quando comparada ao isolado da Califórnia, Estados Unidos. Esse tipo de informação é importante para o monitoramento epidemiológico e desenvolvimento de vacinas (Governo do Estado de São Paulo, 2010).

A COVID-19

COVID-19 é a doença provocada pelo SARS-CoV-2, vírus envelopado de genoma de RNA, pertencente à família Coronavirdiae, subfamília Coronavirinae, e classificado como beta-CoV grupo 2B (Liu, Kuo, Shih, 2020). A COVID-19 surgiu como casos de pneumonia de etiologia descongecida em Wuhan, China. A presença do novo coronavirus foi detectada em amostras de fluido broncoalveolar de pacientes. O vírus exibia ~80% de homologia com agente causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave de 2003 (SARS-CoV) e 50% de homologia com o Coronavirus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).

Sete tipos de coronavírus são conhecidos por infectar humanos, e três são considerados altamente patogênicos: SARS-CoV-1, MERS-CoV e o novo SARS-CoV-2 (Abebe et al., 2020; McFee, 2020). O SARS-CoV-1 originou-se em Guangdong, China, em 2002, afetando 8.098 indivíduos em 29 países e causando a morte de 774 pessoas, apresentando taxa de letalidade de 9,7% (WHO, 2003). O MERS-CoV surgiu em 2012 e seu surto ocorreu predominantemente no Oriente Médio, contando com 2.494 infectados em 27 países, 858 mortes e taxa de letalidade de 34,4% (Alfaraj et al., 2019). O SARS-CoV-2 apresenta uma taxa de letalidade estimada em 2,3%, porém, é mais transmissível que o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, causando mais mortes devido ao grande número de casos (Wu & McGoogan, 2020). O número de reprodução básica, ou R0, estima a capacidade de um patógeno se propagar.

O R0 do novo coronavírus não foi completamente elucidado, mas estima-se que seja 2,5 vezes maior que SARS-CoV-1 (2,4), MERS-CoV (0,69), Influenza pandêmico de 1918 (2,0) e Influenza pandêmico de 2009 (1,7) (Petersen et al. 2020).

Estima-se que o primeiro caso de COVID-19 ocorreu em novembro de 2019, porém, a OMS confirmou o primeiro caso oficialmente em dezembro do mesmo ano (WHO, 2020a). O surto de Wuhan rapidamente se espalhou para outros países. A OMS declarou a COVID-19 como uma emergência de saúde global em 30 de janeiro de 2020 (WHO, 2020b) e como pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2020c). Esta é a quinta pandemia documentada desde a Influenza de 1918 (Liu, Kuo, Shih, 2020).

Globalmente, reportou-se 216.303.376 casos de COVID-19 e 4.498.451 mortes para a OMS até 30 de agosto de 2021 (WHO, 2020d). No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 17 de fevereiro de 2020 e, até agosto de 2021, o país confirmou 20.741.815 casos e 579.308 mortes por COVID-19, com uma taxa de letalidade de 2,8% (Ministério da Saúde, 2020b).

O SARS-CoV-2 afeta principalmente os pulmões, utilizando a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor para penetrar as células do hospedeiro. Os sintomas típicos incluem febre, tosse, falta de ar, dispineia e dor de garganta. Casos graves apresentam dificuldade para respirar, dor persistente no peito, edema pulmonar, pneumonia severa, Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), tosse com sangue, falênciarenal, sepse, choque séptico e evolução para óbito (Abebe et al., 2020). Atualmente, o padrão ouro para diagnosticar o novo coronavírus é a RT- qPCR de amostras de naso ou orofaringe (Adil et al., 2020). Criou-se bases de dados para depósito das sequências genômicas de isolados a fim de monitorar a evolução do vírus. Um exemplo é o GISAD, no qual diferenças entre novos isolados e a cepa original de Wuhan são analisados através da plataforma Nextstrain (Olwenyi et al., 2020).

A vigilância epidemiológica é importante para que os países definam as medidas para controle da propagação viral e avaliem mutações que possam influenciar na sua infectividade e na gravidade da doença – informações que também apoiam os estudos de vacinas. O Instituto Adolfo Lutz, como laboratório central de saúde pública do estado de São Paulo, foi responsável pelas análises que primeiro detectaram o novo coronavírus no estado.

A investigação do primeiro caso suspeito começou em fevereiro de 2020. Com a declaração da pandemia pela OMS, a instituição logo se organizou para aumentar sua capacidade de resposta ao problema , formando uma força-tarefaque uniu equipamentos, áreas e profissionais de vários centros técnicos. Em adição, estruturou seis de seus laboratórios regionais (Bauru, Ribeirão Preto, Santo André, Santos, São José do Rio Preto e Sorocaba) para apoiar as demandas regionais por testes de identificação do SARS-CoV-2 (Instituto Adolfo Lutz, 2020).

O Instituto Adolfo Lutz, em colaboração com o Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, identificou o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, sequenciando assim o sars-CoV-2 isolado em menos de 24 horas (de Jesus et al., 2020). Nos primeiros meses dapandemia, até 24 de abril de 2020, o Instituto Adolfo Lutz divulgou 25.595relatórios de RTq-PCR para o COVID- 19, sendo o laboratório central que mais processou amostras no estado de São Paulo (Instituto Adolfo Lutz, 2020). Mais recentemente, o instituto confirmou a circulação de vírus SARS-CoV-2 pertencentes às variantes P1 e B.617.2 (respectivamente, as variantes DeManaus e Índia) em São Paulo. A detecção de diferentes cepas faz parte das atividades do Laboratório Estratégico: vem selecionando e conduzindo o sequenciamento de amostras SARS-CoV-2, que é regularmente atualizado e fornece monitoramento epidemiológico que pode ser utilizado para medidas de saúde pública, sendo vinculado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (Instituto Adolfo Lutz, 2021).

Pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz, além de se dedicarem à realização de testes diagnósticos, sempre procuraram desenvolver novas metodologias e melhorar as já existentes, realizando diagnósticos com maior precisão, eficiência e rapidez (Instituto Adolfo Lutz, 2021).

O futuro da vigilância laboratorial

Embora existam estratégias particulares para a vigilância de cada doença transmissível, a abordagem científica tem comprovado seu valor em geral. Dessa forma, deseja-se que os avanços científicos sejam aplicados aos sistemas de vigilância. As tendências atuais apontam que a zoonose e a saúde única devem ser levadas ao núcleo dos sistemas (Tesouras, 2000; Cunningham, Daszak, Wood, 2017). A inserção da humanidade em diferentes nichos devido ao crescimento populacional e à estreita

relação com a produção animal para apoiar as necessidades que vêm dela cria um ambiente que favorece o surgimento de novos patógenos e a transmissão interespécie (Cunningham, Daszak, Wood, 2017; Nii-Trebi, 2017).

Outro ponto é o uso de ferramentas genômicas para melhorar os dados coletados pelos sistemas de vigilância. A inclusão de novas tecnologias emsistemas de vigilância, geralmente realizadas por serviços públicos, provavelmente enfrentará desafios financeiros e profissionais; no entanto, osbens que vêm dela são inegáveis (OMS, 2001; Groseclose & Buckeridge, 2017; Thiébaut & Thiessard, 2017). Os avanços tecnológicos poderiam até permitir o estabelecimento de sistemas de vigilância globais e abertos contra vários patógenos (Gardy & Loman, 2018).

A pandemia COVID-19 comprovou os objetivos da implementação de métodos moleculares para a saúde pública: graças ao sequenciamento genético, na análise de silico, modelos matemáticos e outras ferramentas bioinformáticas, foi possível compreender a estrutura do SARS-CoV-2, prever como as medidas de controle afetariam a disseminação do patógeno e desenvolveriam vacinas eficientes contra ele dentro de 1 ano (Krammer, 2020; Wang et al., 2020).

Desde os anos 90, destaca-se a colaboração entre epidemiologia médica e ambiental, juntamente com o refinamento técnico e o aprimoramento profissional para compreender e implementar tais aspectos na saúde pública (Olshan et al., 2019). Apesar das provas de que o campo científico pode se adaptar para apoiar emergências em saúde, testemunhou durante a pandemia COVID-9, deve-se lembrar que os patógenos ainda podem emergir e surpreender a humanidade, o que prova como a preparação é necessária para responder a tais ameaças e preservar a vida (Mishra & Tripathi, 2021).

REFERÊNCIAS

ABEBE, Endeshaw Chekol, et al. The newly emerged COVID-19 disease: A systemic review. Virology Journal, v. 17, n. 1, p. 96, 2020.

ADIL, Tanveer, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. Postgraduate Medical Journal, v. 97, n. 1144, p. 110-116, 2020.

ALFARAJ, Sarah H., et al. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. Travel Medicine and Infectious Diseases, v. 29, p. 48–50, 2019.

BARRETO, Mauricio L., et al. Successes and failures in the control of infectious

diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. The Lancet. v. 377, n. 9780, p.1877–89, 2011.

BENCHIMOL, Jaime Larry. A instituição da microbiologia e a história da saúde pública no Brasil. Ciência e Saúde Coletiva, v. 5, n. 2, p. 265–92, 2000.

BENCHIMOL, Jaime Larry. Adolpho Lutz: a biographical sketch. História, Ciência e Saúde-Manguinhos, v. 10, n. 1, p. 13–83, 2003.

BORROW, Ray, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. Vaccine, v. 31, n. 41, p. 4477–86, 2013.

BROWER, Jennifer L. The Threat and Response to Infectious Diseases (Revised). Microbial Ecology, v. 76, n. 1, p. 19–36, 2018.

CAMARGO, Erney Plessmann; SANT'ANNA, Oswaldo Augusto. Institutos de pesquisa em saúde. Ciência e Saúde Coletiva, v. 9, n. 2, p. 295–302, 2004.

CARMO, Eduardo Hage; PENNA, Gerson; de OLIVEIRA, Wanderson Kleber. Emergências de saúde pública: Conceito, caracterização, preparação e resposta. Estudos Avançados, v. 22, n. 64, p. 19–32, 2008.

CHIEFFI, Pedro Paulo; WALDMAN, Eliseu Alves. Instituto Adolfo Lutz 1940-1984, desafios de um laboratório de saúde pública. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 46, n. 1/2, p. 19–25, 1986.

CUNNINGHAM, AA; DASZAK, P; WOOD, JLN. One health, emerging infectious diseases and wildlife: Two decades of progress? Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B - Biological Sciences, v.372, n. 1725, p. 20160167, 2017.

DOHERTY, Jo Anne. Establishing priorities for national communicable disease surveillance. The Canadian Journal of Infectious Diseases, v. 11, n. 1, p. 21–4, 2000.

ERWIN, Paul Campbell; BROWNSON, Ross C. Macro Trends and the Future of Public Health Practice. Annual Review of Public Health, v. 38, p. 393–412, 2017.

FINKELMAN, Jacobo (org). Caminhos da Saúde Pública no Brasil. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. 328 p. Disponível em: https://www.paho.org/bra/dmdocuments/caminhos%20da%20saude%20publica%20no%20brasil.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

FRED, João, et al. Vigilância da influenza A (H1N1), novo subtipo viral, no Estado de São Paulo, 2009. Bepa - Boletim Epidemiológico Paulista, v. 6, n. 65, p. 4–15, 2009.

FUKASAWA, Lucila Okuyama, et al. Implantação e otimização da PCR em

tempo real para o diagnóstico da influenza A (H1N1) pandêmica no Instituto Adolfo Lutz e perspectivas para 2010. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 69, n. 1, p. 131–5, 2010.

GAMBLIN, Steven J; SKEHEL, John J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. Journal of Biological Chemistry, v. 285, n. 37, p. 28403–28409, 2010.

GARDY, Jennifer L; LOMAN, Nicholas J. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. Nature Reviews Genetics, v. 19, n. 1, p. 9–20, 2018.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Adolfo Lutz completa 70 anos de combate a epidemias. 2010.Disponível em: https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/adolfo-lutz-completa-70-anos-de-combate-a-epidemias/#:~:text=O%20Instituto%20Adolfo%20Lutz%2C%20%C3%B3rg%C3%A3o,28%2C%2070%20anos%20de%20atividades. Acesso em 11 de junho de 2021.

GRAY, John A Muir. Evidence-based public health-what level of competence is required? Journal of Public Health Medicine, v. 19, n. 1, p. 65–68, 1997.

GROSECLOSE, Samuel L; BUCKERIDGE, David L. Public Health Surveillance Systems: Recent Advances in Their Use and Evaluation. Annual Review of Public Health, v. 38, p. 57–79, 2017.

HEYMANN, David L; RODIER, Guénaël R. Globalization and Health: The Need for Global Surveillance. Emerging Infectious Diseases, v. 4, n. 3, p. 362–5, 1998.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. A atuação do Instituto Adolfo Lutz no enfrentamento à pandemia da Covid-19. 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1095266/atuacao_ial_covid-19_abr2020.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. SARS-COV-2 Monitoramento. Rev Inst Adolfo Lutz. 2021;1–21. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/report-epigenomica_05jiun/report_epigenomica_drs_05jun.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

JAYATILLEKE, Nishamali; MACKIE, Anne. Reflection as part of continuous professional development for public health professionals: A literature review. Journal of Public Health (United Kingdom), v. 35, n. 2, p. 308–312, 2013.

de JESUS, Jaqueline Goes, et al. Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. Revista do

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 62, p. 1–5, 2020.

KLEPAC, Petra, et al. Six challenges in the eradication of infectious diseases. Epidemics, v. 10, p. 97–101, 2015.

KRAMMER, Florian. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature, v. 586, n. 7830, p. 516–27, 2020.

LAGUARDIA, José, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 13, n. 3, p. 135–46, 2004.

LIU, Yen-Chin; KUO, Rei-Lin; SHIH, Shin-Ru. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Biomedical Journal, v. 43, n. 4, p. 328–333, 2020.

McFEE, R B. SARS2 HUMAN CORONAVIRUS (COVID-19, SARS-CoV-2). Disease-a-Month, v. 66, n. 9, p. 101063, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil. 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Informe Técnico: Orientações técnico-operacionais para a Vacinação dos Adolescentes com a Vacina Meningocócica ACWY (conjugada). 2020a. Disponível em: http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/informe-tecnico-orientacoes-tecnico-operacionais-para-a-vacinacao-dos-adolescentes-com-a-vacina-meningococica-acwy-conjugada/?wpdmdl=7604. Acesso em 11 de junho de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Coronavírus Brasil. 2020b. disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em 30 de agosto de 2021.

MISHRA, Sanjay Kumer; TRIPATHI, Timir. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? Acta Tropica, v. 214, p. 105778, 2021.

MORAES, José Cassio; BARATA, Rita Barradas. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. Caderno de Saúde Pública, v. 21, n. 5, p.1458–1471, 2005.

MORAES, José Cassio, et al. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among brazilian adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal, v. 34, n. 11, p. 1197–202, 2015.

MORENS, David M; FOLKERS, Gregory K, FAUCI, Anthony S. Erratum: The challenge of emerging and re-

emerging infectious diseases. Nature, v. 463, n. 7277, p. 122, 2010.

NII-TREBI, Nicholas Israel. Emergingand Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. BioMed Research International, v. 2017,p. 5245021, 2017.

OLSHAN Andrew F, et al. Epidemiology: Back to the Future. American Journal of Epidemiology, v. 188, n. 5, p. 814–817, 2019.

OLWENYI, Omalla A, et al. Immuno-epidemiology and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Journal of Molecular Medicine (Berl), v.98, n. 10, p. 1369-1383, 2020.

PAIM, Jairnilson, et al. The Brazilianhealth system: History, advances, and challenges. The Lancet, v. 377, n. 9779, p. 1778–1797, 2011.

PETERSEN, Eskild, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 9, p. E238-E244, 2020.

PORTILHO, Amanda Izeli; TRZEWIKOSWKI DE LIMA, Gabriela; DE GASPARI, Elizabeth. Neisseria meningitidis: analysis of pili and LPS in emerging Brazilian strains. Therapeutic Advances in Vaccines and Infectious Diseases: Definitions, Approaches, and Scope of the Field. Microbiology Spectrum, v. 6, n. 6, p. 1– 12, 2018.

ROZENFELD, Suely. Fundamentos deVigilância Sanitária. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2000. 304 p. Disponívelem: https://static.scielo.org/scielobooks/d63f k/pdf/rozenfeld-9788575413258.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

SACCHI, Claudio Tavares, et al. Ongoing group B Neisseria meningitidisepidemic in Sao Paulo, Brazil, due toincreased prevalence of a single clone of the ET-5 complex. Journal of ClinicalMicrobiology, v. 30, n. 7, p. 1734–1738, 1992.

SÁFADI, Marco Aurelio Palazzi; BEREZIN, Eitan Naaman; OSELKA, Gabriel Wolf. Análise crítica das recomendações do uso das vacinas meningocócicas conjugadas. Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro), v. 88, n. 3, p. 195–202, 2012.

SANTOS-NETO, José Francisco, et al. Carriage prevalence of Neisseria meningitidis in the Americas in the 21st century: a systematic review. Brazilian Journal of

Infectious Diseases, v. 23, n. 4, p. 254–267, 2019.

Frantz. Public Health and Epidemiology Informatics. Yearbook of Medical Informatics, v. 26, n. 1, p. 248–51, 2017.

v. 8, p. 251513552091919, 2020. Immunotherapy,

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE (São Paulo) - Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II. Coord Control Doenças. 2016. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/sireva_2017_2.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

RILEY, Lee W; BLANTON, Ronald E.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Informe técnico de Influenza. 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

SHEARS, Paul. Communicable disease surveillance with limited resources: The scope to link human and veterinary programmes. Acta Tropica, v. 76, n. 1, p.3–7, 2000.

SIERRA-GONZÁLEZ, Gustavo. Cuban meningococcal vaccine VA-MENGOC-BC®: 30 years of use and future potential. Vaccimonitor, v. 29, n. 1, p. 31–43, 2020.

da SILVA, Luiz Jacintho. Public health challenges and emerging diseases: the case of São Paulo. Cadernos de Saúde Pública, v. 17, p. 141–146, 2001.

THIÉBAUT, Rodolphe, THIESSARD,

WANG, Jieliang, et al. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation.AAPS PharmSciTech, v. 21, n. 6, p. 225, 2020.

WEIDLICH, Luciana, et al. High prevalence of Neisseria meningitidis hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil. Journal of Infection, v. 57, n. 4, p. 324–331, 2008.

WHO. An integrated approach to communicable disease surveillance. Weekly Epidemiological Record, v. 1, n.75, p. 1–8, 2000a.

WHO. WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. 2000b. Disponível em: https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf?ua=1. Acesso em 11 dejunho de 2021.

WHO. Protocol for the assessment of national

communicable disease surveillance and response systems. Guidelines for assessment teams. 2001. Disponível em: https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsri/10665/70863/WHO_CDS_CSR_GAR_2003.11_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 11 de junho de 2021.

WHO. Communicable disease surveillance and response systems. A guide to Planning. World Health. 2006. Disponível em: https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_2.pdf. Acesso em 11 de junho de 2021.

WHO. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network (GISN) Surveillance and Vaccine Development. Meeting report 2010. Disponível em: http://www.influenzacentre.org/centre_GISN.htm. Acesso em 11 de junho de 2021.

WHO. WHO/Europe | Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - About the virus. 2020a. Disponível em: https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov. Acesso em 11 de junho de 2021.

sr20012.p df?ua=1. Acesso em 11 de junho de 2021. WHO. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle

WHO. WHO Director-General'sstatement on IHR Emergency Committeeon Novel Coronavirus (2019-nCoV).2020b. Disponpivel em: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director- general-s-statement-on-ihr-emergency- committee-on-novel-coronavirus. Acesso em 11 de junho de 2021.

WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020c. Disponível em: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19 --11-march-2020. Acesso em 11 de junho de 2021.

WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020d. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em 11 de junho de 2021.

WINSLOW, Charles-Edward Amory. The untilled fields of public health. Science, v. 51, p. 23-33, 1920.

WU, Zunyou, McGOOGAN, Jennifer M.

Characteristics of and Important Lessonsfrom the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Casesfrom the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, v. 323, n.13, p. 1239–1242, 2020.