

PANDEMIAS DA HISTÓRIA E O POTENCIAL EPIDÉMICO DAS ZONOSSES

Emá Cândida Branco Fernandes MD, PhD¹, Maria do Rosário Bragança MD, PhD²

Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola
Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola

Recebido 26.05.2020 | Aceite 10.06.2020

RESUMO

Após a identificação dos primeiros casos de COVID-19 seguiu-se a declaração de pandemia pela OMS, a 11 de Março, o que suscitou o interesse em rever as pandemias que ocorreram na história da humanidade. As pandemias e epidemias mais devastadoras descritas são: Peste Bubónica, Varíola, Cólera, Gripe por Influenza A, HIV/SIDA e as doenças causadas por coronavírus. Com excepção da Varíola e da Cólera, as restantes enquadram-se no grupo das zoonoses. Os factores implicados no potencial epidémico das zoonoses são: a dinâmica da doença no reservatório animal, a exposição do homem ao agente etiológico, a susceptibilidade do homem e a capacidade de transmissão da doença homem-homem, que depende quer da capacidade de o agente etiológico sobreviver fora do reservatório animal, quer da sua disseminação. Entre as contribuições mais remotas para o controlo das pandemias destacamos: a invenção do microscópio, a observação das bactérias e a criação dos antibióticos. O postulado de Kock, o método epidemiológico de investigação, a identificação dos vírus e a descoberta da vacina foram outros contributos relevantes. No século XX, todas as pandemias se enquadram no grupo das zoonoses, tendo em comum um quadro clínico respiratório resultante das mutações do vírus Influenza A. O início do século XXI é marcado por uma epidemia causada por coronavírus, que também é uma zoonose. É urgente a criação de um sistema de vigilância epidemiológico multissetorial que inclua o registo e controlo de doenças no homem, nos animais domésticos e selvagens.

PALAVRAS-CHAVE: Pandemias, Zoonoses, Potencial Epidémico.

CORRESPONDÊNCIA

Emá Fernandes

Endereço: Faculdade de Medicina, Rua Avenida Brasil, Quintalão do Hospital Américo Boavida, Luanda

E-mail: emacfernandes@hotmail.com

Pandemics Of History And The Epidemic Potential Of Zoonoses

After the first cases of COVID-19 were identified, the WHO declared a pandemic on 11 March, which aroused interest in reviewing the pandemics that occurred in human history. The most devastating pandemics described are: Bubonic Plague, Smallpox, Cholera, Influenza A Flu, HIV / AIDS and the diseases caused by coronavirus. With the exception of smallpox and cholera, the remainder fall into the group of zoonoses. The factors implicated in the epidemic potential of zoonoses are: the dynamics of the disease in the animal reservoir, the exposure of human to the etiologic agent, the human susceptibility and the transmission capacity of the disease from human to human, which depends either on the ability of the etiological agent to survive outside the animal reservoir, or its dissemination. Among the most remote contributions to the control of pandemics we highlight: the invention of the microscope, the observation of bacteria and the creation of antibiotics. Kock's postulate, the epidemiological method of investigation, the identification of viruses and the discovery of the vaccine were other relevant contributions. In the 20th century, all pandemics and epidemics fall into the group of zoonoses, having in common a clinical respiratory condition resulting from the mutations of the Influenza A virus. The beginning of the 21st century is marked by a coronavirus epidemic, which is also a zoonosis. There is an urgent need to create a multisectoral epidemiological surveillance system that includes the registration and control of diseases in humans, domestic and wild animals.

KEYWORDS: Pandemics, Zoonoses, Epidemic Potential.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

No último dia de 2019 a China reportou à Organização Mundial da Saúde (OMS) casos de pneumonia de causa desconhecida, localizados na cidade de Wuhan, província de Hubei. Alguns dias depois, em Janeiro de 2020, foi identificado um novo coronavírus (2019-nCoV) como causa da doença, a Covid-19, assim como a relação de exposição dos casos a um mercado de venda de animais¹. A 20 de Janeiro já existiam no mundo 282 casos confirmados, dos quais 278 casos foram notificados pela China e destes, 92,8% estavam localizados na Província de Hubei. Também foram identificados casos da doença no Japão, República da Coreia e Tailândia. Uma das características comuns a todos os casos reportados foi terem estado na cidade de Wuhan¹. A 31 de Janeiro, a doença já existia em 19 países, num total de 9826 casos, dos quais 98.9% distribuídos em várias províncias da China².

Os factos apresentados acima demonstram, por um lado, a grande capacidade de transmissão da doença no homem e, por outro lado, a relação da doença com animais, tal como se tinha observado em outras doenças causadas pelo coronavírus. Quando se reflecte sobre estes factos sobressai uma questão: quantas pandemias já ocorreram na história da humanidade? Após uma breve revisão bibliográfica, podemos referir que as pandemias e epidemias mais devastadoras estão relacionadas com a Peste Bubónica, a Varíola, a Cólera, a Gripe por Influenza A, o HIV/SIDA e as doenças causadas por Coronavírus^{3,4,5,6}. Com excepção da Varíola e da Cólera, a transmissão destas doenças tem a sua origem em animais e por isso estão incluídas no grupo das zoonoses^{7,8,9,10}.

2. O POTENCIAL EPIDÉMICO DAS ZOOSES

A OMS define as zoonoses como "Doenças ou infecções naturalmente transmissíveis entre animais vertebrados e seres humanos"¹¹. A probabilidade de transmissão das zoonoses é determinada por alguns factores como os que se seguem:^{7,8,9,10}

1. A dinâmica da doença no reservatório animal depende da prevalência da doença neste reservatório, da distribuição geográfica da doença, bem como da capacidade do agente etiológico sobreviver fora do reservatório animal e ainda da sua capacidade de disseminação. A capacidade de disseminação depende da forma de transmissão, isto é, se esta depende do contacto directo com o homem ou se faz uso de um vector seja ele

biológico ou mecânico. A pressão que o agente etiológico exerce no ambiente depende desta dinâmica.

2. A exposição do homem ao agente patogénico depende da frequência e do tempo de exposição. Algumas profissões como agricultores, criadores de animais, a prática do turismo rural e vida selvagem, o uso de alguns animais selvagens como alimento e animais de estimação, são factores que aumentam a exposição do homem.

3. Os factores intrínsecos de susceptibilidade do homem, tais como a genética, a fisiologia e a imunidade determinam o desenvolvimento ou não da doença. Por outro lado, a probabilidade de transmissão entre os humanos depende da capacidade do agente etiológico (AE) sobreviver fora do reservatório animal e da capacidade de disseminação.

Dependendo destes três factores pode ocorrer uma das seguintes situações:

O AE é incapaz de manter a transmissão entre humanos e, por conseguinte, não dissemina a doença;

Tem alguma capacidade de manter a transmissão entre os humanos, mas acaba por seguir a extinção natural da doença;

É capaz de manter a transmissão entre os humanos, levando à disseminação da doença.

Globalmente, um bilião de casos de doentes e milhões de óbitos por ano são devidos a zoonoses. Cerca de 60% destas doenças são emergentes. Dos cerca de 30 AE detectados nas últimas décadas, 70% têm origem em animais. A maioria dos AE detectados nos séculos XX e XXI são vírus que só são identificados quando o surto tem início. As três pandemias mais devastadoras da história são a Peste Bubónica, a Gripe Espanhola e o HIV/SIDA, todas elas zoonoses¹².

Podemos dizer, sem medo de errar, que as zoonoses têm um grande potencial epidémico.

3. O COMPORTAMENTO DAS DOENÇAS

A contagem do número de casos e o seu comportamento por idade, sexo e outras variáveis, bem como a distribuição geográfica, é uma das funções da vigilância epidemiológica. Esta observação permite estabelecer o número de casos esperados de cada doença e classificá-la, em função da sua dinâmica, em surto, epidemia, pandemia e endemia^{13,14}.

Estamos diante de um surto quando existe o aumento inesperado e normalmente repentino do número de casos de uma doença, acima do que é normalmente esperado. No entanto, a distribuição geográfica é circunscrita a um determinado local que pode ser um bairro. Numa epidemia também existe o aumento de casos em circunstâncias semelhantes ao surto, mas difere na distribuição geográfica, que ocorre em várias regiões de um determinado país. Falamos de pandemia quando uma epidemia se espalha por vários países ou continentes, afectando, geralmente um grande número de pessoas. Dizemos que temos uma endemia quando o número de casos de uma doença é controlado, o que significa que o número de casos é mais ou menos constante e ocorre em determinada região ou regiões de um país. O exemplo mais comum entre nós é a malária.

Quando nos referimos a doenças infecciosas transmissíveis, consideram-se alguns pressupostos que contribuem para o surgimento de epidemias¹³:

O aumento na quantidade ou na virulência (capacidade de provocar doença) de um agente etiológico conhecido (vírus, bactéria ou outro);

A recente introdução de um agente etiológico num ambiente em que não existia antes;

Um modo apropriado de transmissão em que pessoas mais susceptíveis (predisposição para desenvolver a doença) sejam expostas ao risco de ter a doença;

Alteração na susceptibilidade da resposta do indivíduo ao agente etiológico e/ou;

Factores que aumentam a exposição do indivíduo ou a existência de novas portas de entrada (formas do agente etiológico entrar no organismo dos indivíduos).

4. AS PANDEMIAS CONSIDERADAS DEVASTADORAS

A panorâmica da história das pandemias mostra-nos comportamentos diferentes na sua dinâmica em função da época em que ocorreram, devido aos conhecimentos adquiridos, quer pela observação dos acontecimentos, como pela relação ao desenvolvimento tecnológico e científico. Dentre eles destacam-se a descoberta do microscópio de lente simples e a observação de microorganismos relacionados com as doenças no Séc. XVII¹⁵.

No entanto, o termo bactéria viria a surgir somente no início do Séc. XIX¹⁶. Em meados daquele século, vários conhecimentos

foram disponibilizados para a interpretação e controlo das doenças. Entre eles destaca-se a descrição da distribuição geográfica dos casos, por John Snow, durante a epidemia da cólera em Londres, que levou à identificação do poço de água como fonte de infecção e o seu consequente encerramento como medida de prevenção¹⁷.

Louis Pasteur e Robert Koch desenvolvem a teoria microbiana das infecções, o que reforça a presença de microorganismos na génese das doenças. Posteriormente, o postulado de Koch descreve os critérios para identificar a relação entre o AE e a doença¹⁸. No séc. XX o destaque vai para a descoberta do primeiro vírus, o da Febre-amarela, em 1905, seguido da cultura e o desenvolvimento da vacina cerca de duas décadas depois^{19,20}. A segunda metade do séc. XX é considerada a idade de ouro da descoberta da estrutura completa do vírus, em 1955²¹. Em 1976, Walter Fire, cientista belga da Universidade de Ghent, estabelece, pela primeira vez, a sequência genética de nucleótidos completa de um genoma RNA viral²².

4.1. PESTE BUBÓNICA

A peste bubónica, causada pela *Yersinia pestis*, é transmitida pela picada das pulgas de ratos infectados. Deu origem a, pelo menos, três grades pandemias: 1. A Praga Justiniana; 2. A Peste Negra; 3. A Terceira Pandemia.

A Praga Justiniana ocorreu no ano 541, durante o reinado do Imperador Justiniano I, no Império Bizantino, cuja capital era Constantinopla, actual Istambul. Pensa-se que a Praga Justiniana tenha tido início em África, com posterior disseminação para a Europa, pelos navios mercantes que alojavam ratos infectados. Em Constantinopla progrediu rapidamente, tendo provocado mais de 10 mil óbitos por dia. Depois de desaparecer no Império Bizantino, permaneceu na Europa, Ásia e África por vários anos, causando fome e devastação generalizada. Acredita-se que tenha matado, pelo menos, 25 milhões de pessoas³.

A Peste Negra ocorreu no período de 1340 a 1353, inicialmente localizada na Ásia - China, Índia, Pérsia e Síria. Após chegar a Roma e Florença, consideradas como o centro de rotas mercantis, disseminou-se rapidamente para a Europa e para o norte de África. Esta peste dizimou a Europa Medieval, tendo um grande impacto no desenvolvimento socioeconómico, cultural, religioso e político. Em 1347, houve um aumento de casos na Europa, o

qual foi relacionado com o regresso de marinheiros Italianos provenientes da Crimeia. A observação da relação entre a chegada de navios com a disseminação da doença fez com que, pela primeira vez, se decretasse a lei de quarentena. A 27 de Julho de 1377, o Conselho Maior da Cidade de Ragusa, na Itália, aprovou a lei que impedia a entrada daqueles que vinham de regiões infestadas, devendo permanecer em áreas apropriadas para a desinfestação. A peste negra teve o seu fim em 1353, tendo provocado o óbito a 50 milhões de pessoas, correspondente a mais de metade da população da Europa^{3,4,23}.

A Terceira Pandemia teve início em 1855 na província Chinesa de Yunnan e disseminou-se pelo mundo por várias décadas. No início do século XX observou-se a disseminação de ratos infectados, para os seis continentes, em barcos a vapor. A pandemia teve fim em 1950, causando a morte a cerca de 15 milhões de pessoas, maioritariamente na China e Índia. Apesar da devastação provocada, em 1894 Alexandre Yersin, médico em Hong-Kong, identificou o bacilo *Yersinia pestis* como agente causador da doença. Em 1898, Paul-Louis Simond confirmou a transmissão da doença pela picada de pulgas de ratos infectados^{3,4,23}.

4.2. VARIÓLA

A varíola foi uma das doenças mais devastadoras, com uma média de três óbitos a cada 10 infectados. Deu origem a cerca de 300 milhões de óbitos somente no século XX, três vezes superior ao total de óbitos que ocorreram como consequência da guerra no mesmo século. Os que sobreviveram ficavam, habitualmente, com cicatrizes profundas, principalmente no rosto. A primeira pandemia teve início na China, no século VI, com disseminação para a Coreia e o Japão. A sua disseminação pelo mundo, ao longo dos séculos, está relacionada com a invasão de países, cruzadas e expansão para as Américas e África. A primeira medida de prevenção consistiu em retirar o material das pústulas, seguido da inoculação no braço ou no nariz, em pessoas expostas sem sintomas. Estas desenvolviam sintomas como febre e rash cutâneo mas, frequentemente, não evoluíam para a morte. Em 1796, teve início o desenvolvimento da vacina que, progressivamente, começou a substituir o método descrito anteriormente^{3,5,6}.

Em 1959, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o programa de erradicação da doença, reforçado em 1967. O mundo uniu esforços e na 33ª Assembleia Mundial da Saúde, a

08 de Março de 1980, foi declarado o mundo livre da varíola. A erradicação da varíola é considerada a maior conquista na saúde internacional⁵.

4.3. GRIPE POR INFLUENZA A

A pandemia por influenza causada pelo vírus H1N1, com genes de origem aviária, disseminou-se rapidamente pelo mundo entre 1918-1920. Foi considerada como a mais severa do século XX, estimando-se que tenha infectado cerca de 500 milhões de pessoas, 1/3 da população mundial, com cerca de 50 milhões de óbitos. Com elevada taxa de mortalidade em adultos saudáveis dos 15-34 anos, teve como consequência a diminuição da população em idade economicamente activa e consequente impacto negativo na economia mundial^{3,24,25}.

Depois da pandemia de 1918, outras ocorreram devido as diversas mutações do vírus. Entre 1957-1958 ocorreu a pandemia designada "gripe asiática" ou "gripe das aves", que causou cerca de um milhão de óbitos. Nova pandemia viria a ocorrer entre 1968-1969, causando cerca de três milhões de óbitos^{3,24}.

Em 2009, emergiu o novo influenza A (H1N1), diferente numa única combinação dos genes do anterior. Por ser diferente foi-lhe atribuído o nome de vírus Influenza A (H1N1)pdm0925. Poucos jovens apresentavam imunidade para o novo vírus, em contraste com 1/3 de adultos acima de 60 anos. Pensa-se que a imunidade destes adultos esteja relacionada com a exposição ao H1N1 em algum momento anterior da sua vida. Apesar de a pandemia da gripe de 2009 afectar principalmente crianças e jovens, o impacto do vírus (H1N1)pdm09 na população global, durante o primeiro ano, foi inferior às pandemias anteriores^{3,25}.

4.4. CÓLERA

A história das pandemias de cólera remonta ao século XIX quando, em 1817, surgiu a primeira pandemia, com início na Índia e, posteriormente, em Myanmar, Bangladesh e Sri Lanka. Em 1829, emergiu a segunda pandemia com início na Rússia. Espalhou-se para a Finlândia e Polónia, chegando também à Alemanha e Inglaterra. Em 1832, chegou ao Canadá e aos Estados Unidos da América, com registo de 5 mil óbitos somente na cidade de Nova Orleães. No entanto, a terceira pandemia foi a que provocou mais mortes. Com início na Índia, em 1852, rapidamente se propagou para o Médio Oriente, Europa, África e Estados Unidos da

América, com registo de 23 mil óbitos somente na Grã-Bretanha. John Snow utilizou o método epidemiológico e demonstrou que a origem do surto em Londres, em 1854, teve origem na fonte da água, tendo havido uma redução dos casos após o encerramento desta fonte. De 1863 a 1881 outras pandemias ocorreram, com milhares de óbitos, em Espanha, Rússia, China e Japão. Nessa época Robert Koch identificou o *Vibrio cholerae* como agente etiológico da doença. A sexta pandemia ocorreu de 1899 a 1923, com maior número de casos na Índia, Egito e Rússia. Em 1961, teve início a sétima pandemia, que começou na Indonésia e se propagou para a Índia, com efeitos devastadores em África^{3,17,18}.

4.5. HIV/SIDA

O HIV/SIDA foi identificado pela primeira vez em 1976, na República Democrática do Congo, disseminou-se rapidamente pelo Mundo, levando à morte 32 milhões de pessoas desde 1981 até ao fim de 2018. Com 74,9 milhões de infectados desde o início da pandemia, até ao final de 2018, existiam 37,9 milhões de pessoas que viviam com o HIV sendo 36,2 milhões de adultos e 1,7 milhões de crianças abaixo de 15 anos. Hoje, cerca de 24,5 milhões têm acesso aos anti-retrovirais, o que não resolve todo o problema, pois 8,1 milhões de pessoas não sabem que estão infectadas^{3,27}.

5. DOENÇAS CAUSADAS PELO CORONAVÍRUS

Os coronavírus (CoVs) são vírus RNA que pertencem à ordem *Nidovirales* e à família *Coronaviridae*. Os dois primeiros coronavírus humanos (HCoVs), conhecidos como causa de resfriado comum, foram identificados em meados da década de 1960. De acordo com a comparação da sequência de todo o genoma viral, os CoVs são divididos em quatro géneros principais: *Alpha*, *Beta*, *Gamma* e *Delta*. No entanto, os estudos referem que os HCoVs pertencem aos géneros *Alpha* e *Beta*^{28,29,30}.

Em 2002, surgiu no sul da China o primeiro caso da Síndrome Respiratória Aguda (SARS) que viria a provocar uma pandemia em 2003. O vírus foi isolado e denominado como *SARS-CoV*, do género *Beta* e a transmissibilidade relacionada com morcegos e aos gatos de civeta. Durante a pandemia foram identificados 8.000 casos, com uma taxa de letalidade (TL) de 10%^{29,30,31}.

Em 2012, uma nova patologia, denominada Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS), foi identificada em um paciente, na

Arábia Saudita, que resultou em óbito por infecção respiratória. Foi identificado o vírus MERS-CoV e a 11 de Junho de 2014, já existiam 699 pacientes, maioritariamente localizados na Península Arábica, com uma taxa de mortalidade potencialmente superior à observada na pandemia de SARS^{30,31,32}. A observação de elevada taxa de anticorpos contra o vírus MERS-CoV, em camelos africanos e a identificação do vírus em camelos egípcios importados do Sudão, sustentam que estes animais estivessem implicados na transmissibilidade^{30,33,34}. Em Janeiro de 2020, tinham sido notificados 2.519 casos com 866 óbitos, cuja taxa de letalidade (TL) era de 34,3%. A maioria dos casos foram notificados pela Arábia Saudita com 2.121 casos e 788 óbitos, o que corresponde a TL de 37,1%³⁵.

Actualmente deparamo-nos com a pandemia da *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19), cujo agente etiológico é o coronavírus do síndrome respiratória aguda² (SARS-CoV-2). Este vírus foi inicialmente identificado em indivíduos que trabalhavam em mercados na cidade de Whan, província de Hubei, na China. Pensa-se que a infecção esteja relacionada com mamíferos selvagens vendidos neste mercado³⁰. Após os primeiros casos, a doença dessemizou-se pelo mundo, o que levou a OMS a declarar a Covid-19 como pandemia a 11 de Março de 2020.

Identificada a 25 de Maio de 2020, existiam no mundo 5.304.772 casos, observando-se maior concentração na região da OMS das Américas com 45,2%, seguida da Europa com 38,2%. A TL global era de 6,4%, com 8,6% e 2,7% em África³⁶. Na mesma data existiam em Angola 70 casos distribuídos por nove Municípios/ Distritos Urbanos da Província de Luanda, com 70% dos casos concentrados em Talatona, seguidos pela Maianga e Cazenga, com 17,1% e 15,7%, respectivamente, e com a TL de 5,7%³⁷.

6. CONCLUSÃO

Há registos de pandemias desde os primórdios da humanidade. Em grande parte são causadas por doenças cujo agente etiológico se transmite dos animais para os homens. Os vírus são os principais agentes etiológicos com potencial para causar epidemias. As doenças pandémicas foram controladas utilizando medidas epidemiológicas de contenção, identificação de um medicamento ou de uma vacina. Na história das pandemias há o relato da erradicação da Varíola, considerada a maior conquista na saúde internacional. A COVID-19 poderá ser controlada usando a ciência nos seus diferentes níveis, dado que está a ser alvo de variadíssimas actividades laboratoriais de investigação científica em todo o mundo, especialmente na busca de uma vacina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 1, 21 January, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 11, 31 January, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
3. MPHonline. Outbreak: 10 of the Worst Pandemics in History. <https://www.mphonline.org/worst-pandemics-in-history/>
4. Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, Belmain SR, Bertherat E, et al. (2008) Plague: Past, present, and future. *PLoS Med* 5(1): e3. doi:10.1371/journal.pmed.0050003
5. Centers for Disease Control and Prevention. History of Smallpox. <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html>
6. Oldstone M B A. Viruses, Plagues, and History: Past, Present, and Future. Revised and Updated Edition. Oxford University Press, 2010, pag 53- 101
7. James O et al. Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science*. 2009 December 4; 326(5958): 1362–1367. doi:10.1126/science.1177345.
8. Plowright RK et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nature Reviews Microbiology*. 15, 502–510 (2017). doi:10.1038/nrmicro.2017.45
9. United States Government Accountability Office. Humans, Livestock, Wildlife, and the Spread of Zoonotic Diseases IN BIOSURVEILLANCE. Nonfederal Capabilities Should Be Considered in Creating a National Biosurveillance Strategy. 2011, PAG. 17-19
10. Allen, T., Murray, K.A., Zambrana-Torrel, C. et al. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun* 8, 1124 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00923-8>

11. WHO. Managing public health risks at the human-Animal-environment interface. Acesso aos 15 maio 2020. <https://www.who.int/zoonoses/en/>
12. WHO EMRO. Zoonotic disease: emerging public health threats in the Region. <http://www.emro.who.int/about-who/rc61/zoonotic-diseases.html>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Lesson 1: Introduction to epidemiology. Section 11: Epidemic disease occurrence. Level of disease. <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section11.html>
14. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. Vigilância Epidemiológica e investigação de surtos. In *Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva*. Porto Alegre, Brasil: Artmed, 2005, Pag 54-74.
15. Porter JR (June 1976). "Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria". *Bacteriological Reviews*. 40 (2): 260–69. doi:10.1128/mmbr.40.2.260-269.1976
16. Breed RS, Conn HJ (May 1936). "The Status of the Generic Term Bacterium Ehrenberg 1828". *Journal of Bacteriology*. 31 (5): 517-18. doi:10.1128/jb.31.5.517-518.1936.
17. Study.com. History of Cholera: Outbreaks & Timeline. <https://study.com/academy/lesson/history-of-cholera-outbreaks-timeline.html>
18. "Pasteur's Papers on the Germ Theory". LSU Law Center's Medical and Public Health Law Site, Historic Public Health Articles. Archived from the original on 18 December 2006. Retrieved 23 November 2006.
19. Erin Staples J, Monath TP. Yellow Fever: 100 Years of Discovery. *JAMA*. 2008;300(8):960-962. doi:10.1001/jama.300.8.960
20. 20. Norrby E. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. *J Exp Med*. 2007 Nov 26; 204(12): 2779–2784. doi: 10.1084/jem.20072290
21. Creagen A.N., Morgan . (2008). «After the double helix: Rosalind Franklin's research on Tobacco mosaic virus». *Isis*. 2008;99 (2): 239–72. doi:10.1086/588626
22. All About Genes. <http://www.beowulf.org.uk/>
23. Yersin A (1894) La peste bubonique à Hong-Kong. *Ann Inst Pasteur* 2: 428- 430. <http://www.bibnum.education.fr/sites/default/files/yersin28-pdf-rectifie.pdf>
24. Mostafa A, Abdelwhab EM, Mettenleiter TC, Pleschka S. Zoonotic Potential of Influenza A Viruses: A Comprehensive Overview. *Viruses*. 2018 Sep 13;10(9)
25. Centers for Disease Control and Prevention. 1918 pandemic (H1N1 virus). <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.html>
26. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus). <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
27. UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics-2019 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet->
28. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. *J Virol*. 2013;87(12):7039-7045. doi:10.1128/JVI.03273-12
29. Corman VM, Ithete NL, Richards LR, et al. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J Virol*. 2014;88(19):11297-11303. doi:10.1128/JVI.01498-14
30. Bahadur, S., Long, W. & Shuaib, M. Human coronaviruses with emphasis on the COVID-19 outbreak. *VirusDis*. (2020). <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00594-y>
31. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med*. 2012, 367:1814–1820. <http://dx.doi.org/10.1056 /NEJMoa1211721>.
32. WHO. MERS-CoV update 16: summary and literature update as of 11 June 2014. WHO, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/csr/don/2014_06_16_mers/en/.
33. Meyer B, Müller MA, Corman VM, et al. Antibodies against MERS Coronavirus in Dromedary Camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(4):552-559. doi:10.3201/eid2004.131746.
34. Chu D, Poon L, Goma MM, et al. MERS Coronaviruses in Dromedary Camels, Egypt. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(6):1049-1053. doi:10.3201/eid2006.140299.
35. WHO EMRO. MERS Situation update. January 2020. <https://applications.emro.who.int/docs/EMCSR246E.pdf?ua=1>
36. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 126, 25 May 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200525-covid-19-sitrep-126.pdf?sfvrsn=887dbd66_2
37. MINSA, OMS. Epidemia de COVID-19 em Angola. Boletim Informativo nº 125 de 25 de Maio de 2020.