

# O contributo dos serviços de diagnóstico laboratorial para o acesso universal à saúde nos Países da Comunidade de Língua Portuguesa

*Laboratory services contribution to supporting public health and health services in Portuguese-speaking countries*

## Maria Luísa Vieira

Global Health and Tropical Medicine, GHMT, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade NOVA de Lisboa, UNL, Lisboa, Portugal

## Liliana Rodrigues

Global Health and Tropical Medicine, GHMT, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade NOVA de Lisboa, UNL, Lisboa, Portugal

## Fernando Almeida

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Ministério da Saúde de Portugal

## Filomeno Fortes

Faculdade de Medicina, Universidade Agostinho Neto, Angola

## Germano de Sousa

Grupo Germano de Sousa – Centro de Medicina Laboratorial

## Sandra Monteiro

Direção da Rede Nacional de Laboratórios de Cabo Verde, Ministério da Saúde de Cabo Verde

## Henrique Silveira

Global Health and Tropical Medicine, GHMT, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade NOVA de Lisboa, UNL, Lisboa, Portugal

## Miguel Viveiros

Global Health and Tropical Medicine, GHMT, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade NOVA de Lisboa, UNL, Lisboa, Portugal

## Resumo

**Objetivo:** promover o debate sobre a importância do laboratório no apoio à saúde pública e aos serviços de saúde nos países de língua portuguesa, numa perspetiva global e de uma só saúde.

**Métodos:** revisão de literatura, análise dos documentos preparatórios das comunicações do 5º Congresso Nacional de Medicina Tropical, apresentações realizadas pelos oradores de Cabo Verde, Angola e Portugal e o debate que se seguiu.

**Resultados:** identificaram-se os desafios que deverão ser ultrapassados de forma a criar uma rede de laboratórios de diagnóstico que possa estimular o acesso universal das populações aos cuidados de saúde, tendo-se proposto medidas e estratégias com base na experiência dos sistemas de saúde dos diferentes países de língua portuguesa. Reviu-se o contributo dos Laboratórios do IHMT/NOVA para esta estratégia.

**Conclusão:** não há acesso universal a cuidados de saúde de qualidade sem serviços de diagnóstico laboratorial de qualidade. Assim, deve-se promover uma correta, eficaz e sustentável inter-relação entre laboratórios de referência nacionais, hospitalares e privados e ainda laboratórios de investigação, todos cooperando em sintonia com os serviços de saúde de modo a garantir os melhores cuidados de saúde.

## Palavras-chave:

Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP), laboratório de diagnóstico, saúde pública, uma só saúde, acesso universal aos cuidados de saúde de qualidade.

## Abstract

**Objective:** To promote the debate on the importance of the laboratory services in supporting public health and health services in Portuguese-speaking countries, from a global and One Health perspective.

**Methods:** literature review, analysis of the preparatory papers for the 5th Tropical Medicine National Congress, presentations by speakers from Cape Verde, Angola and Portugal and the ensuing debate.

**Results:** we identified the challenges that must be overcome in order to create a network of diagnostic laboratories that can stimulate universal access to health care for the populations. Measures and strategies based on the experience of health systems in different Portuguese-speaking countries are proposed. The contribution of the IHMT/NOVA Laboratories to this strategy was reviewed.

**Conclusion:** There is no universal access to quality health care without quality laboratory diagnostic services and without promoting a correct, effective and sustainable interrelationship between national reference laboratories, hospital and private, and research laboratories, all cooperating in line with health services to ensure the best quality health care.

## Key words:

Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP), diagnostic laboratory, public health, One Health, universal access to quality health care.

## 1. Introdução

No atual contexto de globalização, as doenças infecciosas de etiologia parasitária e microbiana e, em particular, a emergência de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos, colocam grandes desafios no contexto do seu diagnóstico, pelo que o laboratório assume hoje um papel essencial na atividade de prestação de cuidados de saúde. A vertente analítica laboratorial e a sua interpretação assumem hoje uma importância cada vez maior na prática clínica já que os dados fornecidos pelo laboratório e a sua interpretação permitem estabelecer um diagnóstico atempado e com maior exatidão. Assim, o laboratório contribui não só para tratamentos mais rápidos e precisos, como também constitui um pilar fundamental na prevenção da doença, ao mesmo tempo que promove o acesso universal aos cuidados de saúde nos diversos contextos social, económico e político [18].

A importância do diagnóstico laboratorial no contexto clínico e de saúde pública evoluiu grandemente nos últimos séculos. Assim, no século XIX a prática clínica era baseada na identificação de características distintivas do doente, alicerçada numa grande proximidade do profissional de saúde com aquele último, mas sem suporte científico, dado que, à época, este era ainda muito limitado [22]. Porém, no século passado, com o desenvolvimento científico associado às inúmeras descobertas biológicas e bioquímicas com impacto na medicina humana, passou a ser possível identificar as características fisiopatológicas, bioquímicas e biológicas associadas às doenças e estas passaram a ser diagnosticadas e identificadas com auxílio a inúmeros testes laboratoriais. Foi um século marcado por intenso trabalho laboratorial que, no entanto, era manual na generalidade das tarefas. Foi já nos finais do século XX e princípio do atual que se implementou a automatização dos métodos laboratoriais, a par da capacidade de integrar os dados obtidos nas diferentes situações clínicas e, não menos importante, foi reconhecido ao diagnóstico laboratorial a capacidade de apoiar a medicina preventiva e inclusive de influenciar a terapêutica, perspetivando-se que o apoio do laboratório possa ir ainda mais além com o avanço da genómica e manipulação genética, cabendo-lhe uma função de identificação, antecipação e até de eliminação da doença, isto é, de diagnóstico prévio à sua própria manifestação e quando manifestada promover a sua eliminação [2].

Assim, a evolução do papel do diagnóstico laboratorial teve como base o progresso do conhecimento científico

co que permitiu: *i)* identificar marcadores moleculares associados à doença; *ii)* melhorar os métodos laboratoriais, aumentando a respetiva sensibilidade e especificidade; e *iii)* tornar os métodos mais eficazes, isto é, mais rápidos e fiáveis com vista à melhoria dos resultados, a par do maior conhecimento do valor clínico dos testes de diagnóstico por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente dos médicos.

Os serviços de diagnóstico laboratorial tornaram-se centrais no apoio aos serviços de saúde e à saúde pública, influenciando diretamente a qualidade dos cuidados prestados ao doente ao permitirem a deteção precoce de doenças, o que por sua vez melhora a eficiência do tratamento. Atualmente, o acesso ao diagnóstico também está mais facilitado pela mais-valia da automatização de alguns dos testes disponíveis o que otimiza o tempo do profissional de saúde. Este facto permite uma análise em maior escala e propicia aos clínicos uma resposta mais breve ao estado fisiológico do doente, possibilitando uma intervenção mais ágil, aumentando assim a possibilidade de salvar mais vidas humanas e prevenir entropias nos sistemas de prestação de cuidados. Por outro lado, prescrições desnecessárias de fármacos podem ser enormemente reduzidas quando os profissionais de saúde têm a oportunidade de realizar testes de diagnóstico de forma acessível e rápida, facto extremamente importante tendo em conta, por exemplo, as doenças de origem iatrogénica associada à toxicidade dos fármacos e a globalização da resistência aos antibióticos [30].

Hoje a missão do laboratório de diagnóstico no apoio à saúde pública e aos serviços de saúde não consiste apenas na contribuição para o diagnóstico de rotina de doenças infecciosas e doenças crónicas como a diabetes, mas também na deteção precoce de epidemias e de emergências de saúde pública e na vigilância epidemiológica numa perspetiva global e de uma só saúde. O desenvolvimento de testes rápidos de diagnóstico de grande acurácia para doenças como malária, dengue, leptospirose, rotavírus, chikungunya, tripanossomose humana africana e coinfeção VIH-sífilis, permitem hoje uma deteção precoce da doença e simplificam o tratamento, possibilitando maiores taxas de cura. Por outro lado, o papel do laboratório na deteção rápida de doenças infecciosas e emergentes (ex. ébola, sarampo, doença dos legionários) é essencial para que se possam tomar medidas que permitam conter rapidamente a disseminação da infeção. Foi também reconhecido a emergência da aplicação da biologia molecular na medicina laboratorial [32].

O diagnóstico laboratorial desempenha igualmente um papel decisivo na diminuição dos custos associados aos cuidados de saúde, já que o resultado atempado do diagnóstico laboratorial reduz o risco de falha terapêutica, o excesso de prescrição de medicamentos e a duração dos internamentos hospitalares. No entanto, apesar da sua evidente importância, é necessário ultrapassar vários desafios de forma a fazer do diagnóstico laboratorial um dos pilares fundamentais do acesso universal à saúde [30].

## 2. Métodos

Este trabalho utilizou a revisão da literatura, a documentação preparatória e a experiência de terreno que fundamentaram a sessão temática intitulada “Contributo dos serviços de diagnóstico laboratorial para o acesso universal”, realizada durante o 5º Congresso Nacional de Medicina Tropical (CNMT), em abril de 2019, no Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade NOVA de Lisboa (IHMT/NOVA). Durante esta sessão houve lugar a apresentações a cargo de oradores de Cabo Verde, Angola e Portugal, seguidas de debate onde se discutiu a importância do laboratório de diagnóstico numa perspetiva de uma só saúde (“One Health”). A elaboração desta revisão temática teve como base a literatura científica sobre o tema, a leitura dos documentos preparatórios do referido congresso e as apresentações realizadas pelos oradores, bem como textos indicados pelos mesmos durante a apresentação. Igualmente analisaram-se os debates ocorridos durante a sessão que foram anotados pelas relatoras (MLV e LR). O material recolhido foi submetido a análise e confrontado com a revisão da literatura que priorizou temas abrangidos na sessão e que incluiu os seguintes termos: Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP), laboratório de diagnóstico, saúde pública, uma só saúde, acesso universal aos cuidados de saúde de qualidade.

## 3. Resultados

### 3.1- A importância do laboratório no apoio à saúde pública e aos serviços de saúde nos países de língua portuguesa

A sessão temática iniciou-se pela descrição dos grandes desafios colocados aos laboratórios que apoiam o diagnóstico clínico e a saúde pública em cada país, quer

aos já existentes, quer aos que se perspetiva venham a ser criados, de que são exemplo os laboratórios de referência nacionais para a saúde dos países da CPLP, em particular dos países representados no 5º CNMT. Pela importância dos desafios colocados às autoridades de saúde, os exemplos de Cabo Verde e Angola foram os primeiros a ser expostos e analisados, por constituírem preocupação urgente por parte destes países e dos respetivos profissionais de saúde. Assim, no caso de Cabo Verde, foi referido que, para o Ministério da Saúde e Segurança Social, o maior desafio é, naturalmente, a acessibilidade e disponibilidade permanente do diagnóstico laboratorial centrado na identificação dos agentes infecciosos e na luta contra a resistência aos compostos antimicrobianos. É hoje um imperativo para os seus planos de vigilância epidemiológica conhecer o perfil de resistência dos agentes infecciosos aos antimicrobianos, pelo que, em Cabo Verde, são apontadas as seguintes prioridades: *i)* definir e construir uma rede de diagnóstico laboratorial, com diferentes patamares de diferenciação e referenciação de amostras; *ii)* estruturar e implementar um programa de gestão da qualidade, que garanta a fiabilidade dos dados produzidos; *iii)* definir os microrganismos para o plano de vigilância ativa; *iv)* sensibilizar os clínicos para requisição de exames microbiológicos; *v)* garantir o transporte de amostras dentro do seu território; *vi)* garantir a disponibilidade contínua de reagentes e consumíveis no território nacional e, por último, mas não menos importante, programar a curto e médio prazo um investimento em meios de diagnóstico mais avançados, que permitam maior rapidez na determinação do agente infetante, nomeadamente em situações de sépsis, incluindo as populações de maior risco de gravidade de que são exemplo, os diabéticos, população em idade pediátrica e os imunodeprimidos. Naturalmente, ao desenho e atuação destas estratégias bem como da implementação de medidas que minimizem a resistência aos antimicrobianos a par do prolongamento da vida útil dos referidos fármacos disponíveis no país, não é alheio o compromisso político enquanto pré-requisito da referida implementação.

No caso de Angola a cobertura sanitária da população é inferior a 50%, sendo a rede de serviços de apoio laboratorial ainda muito reduzida. O impacto desta realidade repercute-se em todos os níveis de atendimento médico-sanitário com o consequente agravamento da qualidade assistencial. Outra carência em Angola é a vigilância epidemiológica no que respeita à prevenção, deteção precoce e controlo de epidemias. Desta limitação sobressai o perfil epidemiológico dominado pelas

doenças transmissíveis como a malária, o VIH/Sida e a tuberculose, onde fica muito claro o subdiagnóstico e a subestimação das estatísticas em que apenas 55% das síndromas febris são sujeitas a um teste de diagnóstico laboratorial e cerca de 50% dos doentes tratados por tuberculose, ou não têm baciloscopia ou a mesma é negativa, ao que acresce ainda as dificuldades de acesso ao teste de infeção pelo VIH. Um outro dado da situação angolana respeita ao período entre 2013-2016, em que o sistema de vigilância epidemiológica do país, não conseguiu detetar, em tempo útil, seis epidemias. Desconhecendo-se também a prevalência das doenças crónicas não transmissíveis por falta de diagnóstico laboratorial de rotina.

Assim, e face às dificuldades descritas foram ainda apresentadas algumas das funções dos serviços de apoio laboratorial, que seria de todo o interesse implementar, das quais se destacam: *i)* diagnóstico de rotina; *ii)* fornecimento de dados porquanto estes são a base para implementar políticas e estratégias de saúde; *iii)* monitorização das doenças endémicas; *iv)* deteção precoce de epidemias; e *v)* investigação como sustentação científica às diversas abordagens laboratoriais, com doenças alvo bem definidas como a malária, dengue, leptospirose, rotavírus, chikungunya, HIV/sífilis, tripanossomose humana africana e tuberculose multirresistente. Neste contexto foi enfatizada a importância dos recursos laboratoriais com destaque para tecnologias “point of care” e mesmo testes rápidos cuja utilização, sob boas práticas, simplificam o tratamento dos doentes, permitem uma deteção precoce e têm uma gestão simples a par de boas taxas de cura. Isto sem esquecer o uso universal da microscopia ótica que continua a ser barata, prática e permite o diagnóstico diferencial de muitas doenças, bem como a sua monitorização. Será, no entanto, indispensável e prioritário dispor de técnicos bem treinados e de algo simples, mas muitas vezes inexistente, de energia elétrica.

Foram ainda feitas diversas recomendações ao Sistema de Saúde Angolano de que se destacam algumas, pelo desafio que representam: *i)* criação de laboratórios regionais de referência; *ii)* criação de serviços de laboratório ao nível dos municípios; *iii)* formação, capacitação e supervisão de técnicos quer ao nível do laboratório, quer de gestão logística; *iv)* enquadramento da rede de laboratórios na vigilância epidemiológica; e *v)* articulação com a rede privada de laboratórios.

No contexto português o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge foi referenciado como um importante pilar no diagnóstico laboratorial de referência

para o sistema de saúde português enquanto recurso técnico e científico único na atividade de prestação de cuidados de saúde, sendo que a vertente analítica laboratorial e a respetiva interpretação são da maior importância no exercício clínico, permitindo obter um diagnóstico mais rápido e exato. Foi igualmente relevada a importância do papel do diagnóstico laboratorial na medicina preventiva. Atualmente, diversas doenças podem ser prevenidas com o apoio do laboratório. Por outro lado, o acesso mais generalizado aos recursos do laboratório passa atualmente, por equipamentos automatizados e por profissionais de saúde cujas competências têm vindo a ser adquiridas e progressivamente melhoradas.

Além da evidência do papel do diagnóstico laboratorial no acesso universal em cuidados de saúde, foram ainda abordadas questões relacionadas com o custo-efetividade em saúde, a prevenção da prescrição, nomeadamente de antibióticos, muitas vezes “desordenada”, a resistência aos antimicrobianos, o peso das doenças crónicas, a resposta a emergências em saúde pública, o diagnóstico precoce e, por consequência, a prevenção de cuidados e diminuição do seu impacto na doença e a melhoria efetiva de prestação de cuidados, sobretudo em situações de constrangimento económico, social e de acesso.

Durante o debate que se seguiu, foram esclarecidos alguns pontos referentes ao papel do laboratório face ao aparecimento de estirpes resistentes (*Staphylococcus* resistentes à metacilina, *Klebsiella* resistente aos carbapenemos, entre outras), incluindo as ‘novas ameaças’ das quais *Candida auris* é o mais recente exemplo. Foi ainda salientada a boa relação e comunicação laboratório-clínica que é fundamental para melhorar os cuidados prestados ao doente, devendo ser contínua e livre de barreiras. Abordou-se ainda a importância dos novos testes que surgem na área da medicina de precisão e da genómica como ferramentas refinadas ao dispor da comunidade (profissionais de saúde e doentes), bem como o binómio serviços de saúde públicos versus privados, tendo sido considerado que estes últimos são muito importantes no sistema de saúde e dele devem fazer parte, sendo indispensável uma regulação eficaz por parte do Estado.

As conclusões, problemáticas e desafios debatidos no painel foram posteriormente complementadas com a revisão da literatura sobre o papel do laboratório nos sistemas de saúde atuais, o que levou à evidência da necessidade de enquadramento do laboratório de diagnóstico na estratégia “One Health” das Organizações

Mundiais de Saúde humana e animal e na Saúde Global como agentes essenciais para o atingimento dos objetivos do desenvolvimento sustentável das Nações Unidas [20]. A estratégia “One Health” recomenda uma visão holística para a Saúde Global e destaca a importância de compreender as interações entre os domínios de saúde humana, animal e ambiental. Esta estratégia promove a colaboração multidisciplinar e a cooperação inter- e trans-setorial a nível local, nacional e internacional de modo a alcançar saúde de qualidade para pessoas, animais e ambiente [23]. O conceito de uma só saúde pode ser usado no desenvolvimento e implementação de programas, políticas, legislação e investigação onde múltiplos sectores colaboram para alcançar melhores resultados em saúde pública.

O desenvolvimento de redes de laboratórios de diagnóstico com ligação aos laboratórios de referência nacionais é essencial para a implementação de sistemas de vigilância, para compreender a emergência e epidemiologia das zoonoses e para melhorar o conhecimento e compreensão acerca da resistência aos antimicrobianos, critérios essenciais para a implementação da estratégia “One Health” e contribuir-se significativamente para os objetivos do desenvolvimento sustentável.

### **3.2 - Cooperação entre redes de laboratórios de diagnóstico e o papel dos Laboratórios de Microbiologia do IHMT/UNL nos cuidados de saúde nacionais e globais e na estratégia de uma só saúde**

Falar da importância da cooperação em rede entre laboratórios de diagnóstico para assegurar o acesso universal aos cuidados de saúde obriga necessariamente a enquadrar os laboratórios nacionais de referência numa vasta rede de outros laboratórios de serviço à comunidade como os laboratórios hospitalares públicos e privados, os laboratórios de patologia e microbiologia públicos e privados e ainda os laboratórios de investigação e ensino universitário onde muitas das inovações e descobertas científicas com importância no contexto da patologia clínica e da microbiologia médica são feitas e validadas. É o caso do IHMT/NOVA que, no decurso da sua história de mais de um século, além do ensino e da investigação, tem pautado a sua intervenção na comunidade através do diagnóstico laboratorial de doenças consideradas negligenciadas, algumas mais recentes e emergentes, como as infeções micobacterianas não tuberculosas ou a leptospirose, ou outras mais antigas e re-emergentes, como são as infeções bacterianas de

transmissão sexual [5]. Faz, pois, sentido referir os contributos dos laboratórios de microbiologia da Unidade de Microbiologia Médica (UMM) do IHMT/NOVA na área de infeções bacterianas e respetivo diagnóstico laboratorial quer em espaço nacional quer ao nível da cooperação com outras instituições de saúde, incluindo as de países de língua oficial portuguesa.

Assim, no que diz respeito à promoção de trabalho em rede em contexto laboratorial, a UMM do IHMT/NOVA tem desenvolvido, ao longo dos anos, uma intensa atividade a nível nacional (continente e regiões autónomas) no apoio ao sistema de saúde através do diagnóstico laboratorial complementar e específico de doentes em internamento hospitalar e/ou em ambulatório. Paralelamente, tem estabelecido e incrementado a troca de experiências e transferência de tecnologia com os serviços laboratoriais e sistemas de saúde de diversos países, nomeadamente no espaço lusófono (Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, São Tomé e Príncipe e Brasil) e promovido a capacitação de técnicos de laboratório dos referidos países que se deslocam ao IHMT/NOVA para ações formativas programadas ou, permanecendo nos respetivos países, recebem localmente a referida formação laboratorial disponibilizada por equipas do IHMT/NOVA que aí se deslocam para o efeito. A sua ação tem-se centrado na melhoria da capacidade técnica específica para um melhor diagnóstico laboratorial diferencial, com destaque para a deteção e identificação dos agentes etiológicos envolvidos em infeções/doenças bacterianas e virais, designadamente, tuberculose, VIH/Sida, infeções sexualmente transmissíveis (IST's), leptospirose, entre outras. Também os aspetos relacionados com as boas práticas e biossegurança em laboratório, bem como o controlo da qualidade têm merecido a atenção que se exige quer na atividade laboratorial interna como nas referidas ações de formação externa.

#### **3.2.1 – O Laboratório de Micobactérias**

No que respeita à atividade assistencial complementar de carácter laboratorial do IHMT/NOVA destaca-se o Laboratório de Micobactérias que, além das vertentes de ensino e investigação, apoia diversas instituições de saúde nacionais e internacionais no diagnóstico especializado em micobacteriologia. Nos últimos cinco anos o diagnóstico laboratorial de micobactérias produzido no IHMT/NOVA demonstrou que as micobactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) continuam a ser os principais agentes de infe-

ção micobacteriana e com maior relevância a nível clínico nacional. No entanto, o número de casos de infeções por micobactérias não tuberculosas (MNT) continua a ser elevado, o que constitui um problema importante nos casos de doentes imunocomprometidos e constitui hoje um importante problema de saúde pública que havia sido já referenciado por Couto et al em 2007 e que desde então tem vindo a agravar-se [12,28]. Assim demonstrou-se que o diagnóstico atempado das MNT pelo sistema de saúde, identificando-as como agentes de infeção é essencial para evitar a confusão com estirpes de *M. tuberculosis* resistentes aos antibacilares, em particular com estirpes multirresistentes, já que muitas destas MNT são naturalmente resistentes aos principais antibacilares de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose [12]. Este exemplo reforça a importância do laboratório no diagnóstico diferencial destas infeções e na sua terapia atempada e eficaz.

Entre outros contributos do Laboratório de Micobactérias do IHMT/NOVA, destacam-se ainda a utilização de métodos moleculares de identificação e deteção de mutações que conferem resistência aos antibacilares e a quantificação fenotípica da resistência através do antibiograma, ou da determinação da concentração mínima inibitória, através de métodos automáticos/semi-automáticos mais rápidos, que permitem aos sistemas de saúde implementar a terapêutica mais adequada, minimizando o desenvolvimento de resistência e potenciando a cura [28].

### 3.2.2 – O Laboratório de Doenças Sexualmente Transmissíveis

O Laboratório de Doenças Sexualmente Transmissíveis da UMM do IHMT/NOVA desempenha um papel igualmente importante no diagnóstico laboratorial complementar de infeções bacterianas sexualmente transmissíveis (ISTs), com destaque para os seguintes contributos: *i*) desenvolvimento de técnicas de biologia molecular para o diagnóstico de ISTs; *ii*) estudo da epidemiologia molecular e o diagnóstico laboratorial da sífilis; *iii*) estudo de mecanismos de resistência em *Neisseria gonorrhoeae*; *iv*) desenvolvimento de técnicas de biologia molecular para identificação e genotipagem de *Chlamydia trachomatis* [1,5,6]. O número de casos de ISTs tem aumentado em todo o mundo e Portugal não é exceção. No que respeita às três ISTs de notificação obrigatória, gonorreia, sífilis e infeção por *C. trachomatis*, os dados disponibilizados na plataforma de transparência do Ministério da Saúde revelam um aumen-

to significativo do número de casos notificados nos últimos anos (<https://www.sns.gov.pt/transparencia/>). Este aumento da notificação está certamente relacionado com projetos de proximidade que se encontram em curso junto de populações mais vulneráveis e em maior risco de contrair este tipo de infeções. Estes estudos são particularmente importantes devido à natureza assintomática de muitas ISTs, que conduzem a muitos casos não diagnosticados e, consequentemente, à sua subnotificação. O Laboratório de Doenças Sexualmente Transmissíveis do IHMT/NOVA tem desempenhado um papel fundamental no apoio à comunidade ao efetuar vários estudos de rastreio de ISTs como, por exemplo, as frequências de infeção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, em adolescentes grávidas e a prevalência de sífilis em homens que têm sexo com homens [5]. Demonstra-se, assim, a importância do diagnóstico laboratorial para a implementação de um sistema de vigilância epidemiológica eficaz, que permita o acesso da população aos cuidados de saúde em caso de suspeita de IST.

### 3.2.3 - O Laboratório de Leptospirose e Borreliose de Lyme

Também o Laboratório de Leptospirose e Borreliose de Lyme da UMM do IHMT/NOVA tem tido, nas últimas décadas, um papel fundamental na prestação de serviços à comunidade e ao sistema de saúde no contexto do diagnóstico laboratorial e constitui um exemplo da importância e capacidade diagnóstica. Remonta a meados da década de 80 do século passado, a obtenção do estatuto de laboratório de referência para a leptospirose humana no país, por parte da OMS. Este estatuto é partilhado com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, dispondo o país de dois laboratórios de referência para o diagnóstico laboratorial da referida doença.

A leptospirose é uma doença infecciosa de carácter zoonótico e de grande impacte mundial, sendo reconhecida como uma doença re-emergente que afeta anualmente mais de um milhão de pessoas [11]. Pelo seu carácter multiorgânico a leptospirose deve ser acompanhada por uma equipa multidisciplinar desde os cuidados primários e/ou dos Serviço de Urgência hospitalares, especialistas em doenças infecciosas e especialistas de laboratório. O diagnóstico inicial pode ser confirmado pela cultura, mas dado o crescimento fastidioso das leptospirosas houve que criar alternativas laboratoriais pelo que atualmente se recorre à dete-

ção de ADN leptospírico em amostras biológicas do doente (sangue, soro, urina ou líquor). No entanto, esta abordagem molecular, não invalida a realização da técnica de referência [*Microscopic Agglutination Test (MAT)*] preconizada pela OMS, mas disponível apenas nos designados laboratórios de referência (como o do IHMT/NOVA). Por uma ou outra abordagem o mais importante é que, existindo manifestações clínicas e contexto epidemiológico compatíveis e confirmação da doença pelo laboratório, o tratamento seja iniciado atempadamente.

O tratamento da leptospirose depende da gravidade do quadro clínico mas considerando a questão da resistência aos antimicrobianos a maioria dos especialistas sugere a sua não utilização em casos leves [7]. Em Portugal, o 1º caso de leptospirose ocorreu em 1931 [16] e, desde então, diversos trabalhos foram sendo realizados, sempre com o apoio do laboratório mesmo se com recursos incipientes, à época. Ficou a dever-se ao Professor Fraga de Azevedo, distinto médico e investigador do IHMT, cerca de três décadas de investigação nesta doença. Passados alguns anos de interregno, em meados da década de 80, seguir-se-lhe-ia uma distinta investigadora do IHMT, Margarida Collares Pereira a quem se ficou a dever a criação do laboratório de referência, o qual cobria, como ainda acontece, cerca de 70% do território nacional (continente) e arquipélago dos Açores. Esta última Região é mesmo considerada área endémica. A leptospirose é uma doença de declaração obrigatória (DDO) desde 1950 para *Leptospira icterohaemorrhagiae* e, desde 1987, para todas as espécies patogénicas do referido género.

Embora nos últimos anos a doença não tenha uma expressão preocupante em Portugal continental, no arquipélago dos Açores (1993 a 2003) a taxa de incidência foi de 11,1/100 000 habitantes [35], com uma taxa de mortalidade preocupante, situação que haveria de ser revertida alguns anos depois, como foi referido numa das comunicações apresentadas no decurso do 5º CNMT [4]. Admite-se que esta reversão esteja diretamente associada ao programa de vigilância e controlo da leptospirose implementado em 2008 no arquipélago Açoriano, e que se mantém ativo, na sequência do projeto aí desenvolvido (2003-2007), liderado por investigadores do Laboratório de Leptospirose do IHMT [10] em colaboração com outras Instituições [Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL), Governo Regional dos Açores e USA *Scientific Cooperative Agency*] que, no decurso da última

década, se tem traduzido por manifestos ganhos em saúde, considerando o contexto endémico da leptospirose que caracteriza os Açores [4].

Uma outra valência deste laboratório no contexto do diagnóstico diz respeito à Borreliose de Lyme (BL). Trata-se de uma doença infecciosa e multissistémica com elevada prevalência no hemisfério Norte com cerca de 65 500 doentes/ano só na Europa. É causada por bactérias do complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.) transmitidas por vetores (carraças) sobretudo, do género *Ixodes*. Em Portugal, conhecem-se pelo menos, cinco espécies patogénicas, designadamente, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelli*, *B. valaisiana*, *B. garinii* e *B. lusitaniae*, esta última, isolada pela 1ª vez no país e no mundo, no IHMT/UNL em 2003 numa biopsia cutânea [9]. Sabe-se que o diagnóstico da BL se baseia sobretudo nos aspetos clínicos e na avaliação do risco de exposição a carraças, no entanto, na maior parte dos casos a abordagem laboratorial é essencial, dado o carácter, por vezes, pouco específico de algumas manifestações clínicas que podem comprometer a pele, o coração, o sistema músculo-esquelético e o sistema nervoso central. Desde 1999 em Portugal, a BL é uma DDO, porém, é subdiagnosticada e, por consequência, subnotificada. Os atuais critérios para o diagnóstico da BL, incluem uma combinação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, os quais nem sempre são seguidos de modo consistente e padronizado por médicos e laboratórios.

Os dados obtidos na última década (2009-2018) pelo Laboratório de Borreliose de Lyme do IHMT/NOVA, no âmbito do respetivo diagnóstico permitiram ter uma visão da situação da doença em Portugal. Avaliou-se um total de 753 doentes (384♀ e 369♂) provenientes das regiões Norte (15%), Centro (20%) e Sul (65%) do país, com diagnóstico clínico/epidemiológico compatível com possível BL, dos quais cerca de 70% vinham de Serviços de Neurologia. Foram analisadas 809 amostras (soro, LCR, sangue e material de biopsia) através de técnicas serológicas [imunofluorescência indireta (IFA) e *Western-Blot* (WB)] e/ou moleculares (PCR). Os resultados obtidos mostraram a presença de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* s.l. e/ou ADN borreliano em cerca de 27% dos doentes, cerca de 20 casos/ano [3].

A incidência da BL, nos últimos anos, tem vindo a aumentar em vários países europeus. No entanto, em Portugal foram notificados oficialmente apenas

73 casos de BL, entre 2009-2016 [13,14], valor que aponta para uma elevada subnotificação desta zoonose no país, apesar de ser uma DDO. A casuística agora apresentada [3], com cerca de duas centenas de casos é mais uma evidência da existência da doença entre nós, bem como dos respetivos agentes etiológicos, nomeadamente *B. garinii*, a espécie de *Borrelia* mais associada às manifestações neurológicas, pelo que é urgente implementar um sistema de notificação eficaz, que confira à BL a sua importância no quadro nosológico nacional [3].

### 3.2.4 - Os Laboratórios de Virologia e Micologia

Por fim, os Laboratórios de Virologia e Micologia que, desde os tempos da erradicação da poliomielite em Portugal até aos primeiros diagnósticos laboratoriais da infeção pelo VIH em Portugal, passando pelo isolamento especializado de fungos de interesse clínico tão negligenciado no país mesmo com a emergência da infeções fúngicas oportunistas no contexto da co-infeção com o VIH, estiveram na linha da frente da investigação, teste e aplicação das mais recentes tecnologias laboratoriais inestimáveis no diagnóstico complementar efetuado pelos serviços de saúde nacionais. No Laboratório de Virologia do IHMT/NOVA tem-se vindo a investigar e prestar serviço à comunidade com destaque para os seguintes contributos: *i)* deteção, caracterização e epidemiologia molecular das variantes do vírus HIV em circulação em Portugal e em muitos países da CPLP; *ii)* caracterização do seu perfil de resistência aos antirretrovirais; *iii)* estudos biomoleculares do VIH-2; *iv)* estudos de eficácia da vacina anti-rotavírus; *v)* caracterização molecular de arboviroses como dengue, zika, chikungunya e febre amarela na Europa e nos países da CPLP; e *vi)* estudos biomoleculares sobre norovírus e rotavírus em circulação em Portugal com impacto clínico e na saúde pública [15,25,26,27]. No respeitante ao Laboratório de Micologia do IHMT/NOVA, o seu contributo mais significativo tem sido no diagnóstico precoce de infeções fúngicas cutâneas e profundas em doentes com imunossupressão por meio de técnicas de biologia molecular onde pontificam os estudos de epidemiologia da Aspergilose, Cryptococose e Candidíase nestes doentes e como a biologia molecular trouxe mais valias ao seu diagnóstico [8,19,21].

## 4. Conclusão

Entre as ameaças mais proeminentes à Saúde Global relacionadas com o conceito “One Health”, encontram-se as doenças de origem animal (zoonoses) transmitidas por vetores e a resistência aos antimicrobianos. As zoonoses são responsáveis por aproximadamente 70-75% das doenças infecciosas emergentes em humanos, com particular destaque para malária, leishmaniose, ébola, zika, febre de West Nile e encefalite japonesa [31,35]. Esta realidade está bem presente nos países da CPLP como Cabo-Verde e Angola tal como ficou evidenciado na mesa redonda intitulada “Contributo dos serviços de diagnóstico laboratorial para o acesso universal”, realizada durante o 5º CNMT em abril de 2019 no IHMT/NOVA, em que se destacou o elevado número de vetores responsáveis pela transmissão destas doenças e o domínio da malária como principal causa de morte. Por outro lado, os microrganismos resistentes aos antimicrobianos coexistem na tríade humano, animal e ambiente, pelo que poderão ser livremente partilhados. Deste modo, é necessária uma estratégia coordenada entre os sectores correspondentes a estes três domínios para conter estes agentes patogénicos. Para atingir este objetivo, é crucial desenvolver uma rede nacional de serviços de laboratórios de diagnóstico, que são essenciais para a deteção e vigilância destas doenças e resposta atempada ao nível regional e nacional. A partilha de informação de dados epidemiológicos e laboratoriais entre público e privado e entre laboratórios do Estado e de investigação universitários também contribui para a deteção precoce e resposta às emergências de saúde pública de preocupação internacional.

No entanto, o sucesso da adoção do conceito de uma só saúde requer ultrapassar muitos desafios, nomeadamente barreiras de comunicação entre profissionais de diferentes áreas, o que pode dificultar a implementação desta estratégia devido à diferença de prioridades nos distintos sectores, barreiras de contexto político, diferenças estruturais a nível nacional e local, dificuldades de financiamento e a perceção de falta de evidências concretas da mais-valia da estratégia “One Health” [17].

Várias entidades internacionais têm vindo a desenvolver linhas de orientação no sentido de promover a implementação da estratégia “One Health”. A Organização Mundial da Saúde, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) trabalham em conjunto para promover respostas multi-

-sectoriais para riscos de zoonoses e outras ameaças à saúde pública [29]. Na União Europeia (UE), os aspetos de “One Health” encontram-se enquadrados na Decisão 1082/2013/EU que visa apoiar a cooperação e a coordenação entre os países da UE para melhorar a prevenção e o controlo da propagação de doenças humanas graves através das fronteiras dos países da UE, a fim de contribuir para um elevado nível de proteção da saúde pública [33].

As autoridades responsáveis a nível nacional e regional também deverão desenvolver esforços conjuntos para responder às diversas ameaças à saúde. É importante salientar que em Cabo Verde foi aprovado e publicado em 2018, um documento estratégico multisectorial, sob a perspetiva “One Health”, que visa o combate à resistência antimicrobiana nas vertentes de educação, ambiente, medicina veterinária e medicina humana, onde se inclui o diagnóstico laboratorial, bem como a investigação.

Assim, a evolução do papel do diagnóstico laboratorial não é um processo fechado nem estático, pelo que é necessário continuar a apostar num cada vez maior envolvimento do laboratório o que obriga a maior especialização técnica, capacidade de escolha dos exames (testes laboratoriais) mais adequados a cada situação clínica e a uma integração e interpretação mais precisas de toda a informação resultante dos mesmos. É essencial que os testes laboratoriais para fins de diagnóstico clínico sejam sujeitos a avaliações independentes efetuadas pelos laboratórios de referência e por laboratórios universitários credenciados, cujos resultados são posteriormente publicados na literatura científica independente dado que nem sempre o que as empresas desenvolvem, produzem e comercializam corresponde às reais necessidades dos laboratórios. Como é sobejamente conhecido muitos destes testes chegam ao mercado com indicação de possuírem elevada sensibilidade e especificidade mas, quando confrontados com avaliações independentes e artigos de revisão, tal não se verifica.

Conclui-se assim, com este trabalho que não existe acesso a cuidados de saúde de qualidade sem os correspondentes serviços de diagnóstico laboratorial também de qualidade. O objetivo do laboratório é fornecer

resultados fiáveis e rápidos que suportem a capacidade dos profissionais de saúde em diagnosticar a doença, implementar o respectivo tratamento e atuar na sua prevenção. Desta forma, obtém-se também uma maior compreensão, envolvimento e satisfação do doente. Por outro lado, o diagnóstico laboratorial desempenha um papel importante na vigilância epidemiológica, na prevenção da doença, incluindo doenças crónicas como a diabetes, e na monitorização de emergências de saúde pública. No entanto, vários desafios deverão ser ultrapassados de forma a criar uma rede de laboratórios de diagnóstico que possa estimular o acesso universal das populações aos cuidados de saúde, considerando: *i*) a definição de estratégias e respetiva implementação deverá ser efetuada de forma multi-sectorial e de responsabilidade transversal, tendo em conta a importância de diferentes fatores, tais como a globalização, a resistência aos antimicrobianos e a minimização de desperdícios na prestação dos referidos cuidados; *ii*) a necessidade de priorizar a estruturação e implementação de programas de gestão da qualidade, que garantam a fiabilidade dos dados produzidos pelos laboratórios de diagnóstico, com incremento de recursos humanos, técnicos e de informatização; *iii*) a urgência de testes rápidos de diagnóstico, incluindo tecnologias de “point of care”; e *iv*) estabelecer parcerias/cooperações com países com experiência em redes de laboratórios de diagnóstico. Desta forma tornar-se-á possível obter eficiências e ganhos operacionais em saúde e um melhor atendimento às populações, em particular as mais desfavorecidas, contribuindo para a prevenção da doença e promoção da saúde no contexto de “One Health” e dos objetivos do desenvolvimento sustentável.

## 5. Agradecimentos

Os Laboratórios de Microbiologia do IHMT/UNL recebem apoio financeiros do centro de investigação Global Health and Tropical Medicine (GHTM) Research Center (Grant UID/Multi/04413/2013) da Fundação para a Ciência e Tecnologia de Portugal.

## Bibliografia

- Calado J, Castro R, Lopes Â, Campos MJ, Rocha M, Pereira F. Antimicrobial resistance and molecular characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from men who have sex with men. *Int J Infect Dis*. 2019. 79:116-122.
- Carvalho MC. Diagnóstico Laboratorial: o seu valor para a Saúde. III Conferência APIFARMA “Saber investir, saber inovar”, sob o tema: “O Diagnóstico Laboratorial: O valor na Sustentabilidade e Qualidade em Saúde”, Auditório do Pavilhão do Conhecimento – Ciência Viva, 15 out 2014., Lisboa. <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Paginas/Confer%C3%A2ncia-APIFARMA-Diagn%C3%B3stico-Laboratorial.aspx>. Acedido em 30/04/2019.
- Carreira T, Vieira ML. O Apoio do IHMT no Diagnóstico da Borreliose de Lyme (2009-2018). 5º Congresso Nacional de Medicina Tropical. 10 a 12 de abril de 2019, Lisboa, Portugal.
- Carreira T, Vieira ML. Leptospire em Portugal: estudo retrospectivo de dez anos (2009-2018). 5º Congresso Nacional de Medicina Tropical. 10 a 12 de abril de 2019, Lisboa, Portugal.
- Castro R, Borges da Costa J, Couto I, Vieira ML, Viveiros M. Infecções bacterianas negligenciadas, esquecidas ou desconhecidas: a tradição exótica do IHMT. Edição Comemorativa dos Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical – Volume 11 – 2012 pág. 60-65.
- Castro R, Águas MJ, Batista T, Araújo C, Mansinho K, Pereira Fda L. Detection of *Treponema pallidum* Sp. *Pallidum* DNA in Cerebrospinal Fluid (CSF) by Two PCR Techniques. *J Clin Lab Anal*. 2016. 30(5):628-632.
- Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int j of Prev Med*, 2013. 4(5), 501–510.
- Cogliati M, Desnos-Ollivier M, McCormick-Smith I, Rickerts V, Ferreira-Paim K, Meyer W, Boekhout T, Hagen F, Theelen B, Inácio J, Alonso B, Colom MF, Trilles L, Montagna MT, De Donno A, Susever S, Ergin C, Velegraki A, Ellabib MS, Nardoni S, Macci C, Trovato L, Dipineto L, Akcaglar S, Mlinaric-Missoni E, Bertout S, Vencá ACF, Sampaio AC, Criseo G, Ranque S, Çerikçioğlu N, Marchese A, Vezzulli L, Ilkit M, Pasquale V, Polachek I, Lockhart SR. Genotypes and population genetics of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes in Europe and the mediterranean area. *Fungal Genet Biol*. 2019. 129:16-29.
- Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach, Schäfer SM, Vitorino L, Gonçalves L, Baptista S, Vieira ML, Cunha C. First Isolation of *Borrelia lusitanae* from a Human Patient. *J Clin Microbiol*. 2004. 42(3): 1316–1318.
- Collares Pereira M, Gonçalves L, Santos-Reis M, Eds. Epidemiologia e Controlo da Leptospire na Região Autónoma dos Açores. *Relatório Científico (USA Scientific Cooperative Agreement No. 58-401-3-F185, 2004-2007)*, 2007.337 pp (+Anexos, 174 pp).
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015. 9(9):e0003898.
- Couto I, Machado D, Viveiros M, Rodrigues L, Amaral L. Identification of nontuberculous mycobacteria in clinical samples using molecular methods: a 3-year study. *Clin Microbiol Infect*. 2010. 16(8):1161-1164.
- Direção-Geral da Saúde. 2017. Doenças de Declaração Obrigatória (2013-2016). Vol. I, pag. 29-30. Portugal.
- Direção-Geral da Saúde. 2014. Doenças de Declaração Obrigatória (2009-2012). Vol. II, pag. 31-34.
- Esteves A, Nordgren J, Pereira J, Fortes F, Dimbu R, Saraiva N, Mendes C, Istrate C. Molecular epidemiology of rotavirus in four provinces of Angola before vaccine introduction. *J Med Virol*. 2016. 88(9): 1511-1520.
- Figueira L. Espiroquetose ictero-hemorrágica em Lisboa. *Lisboa Médica*, 1931. 8: 855-856.
- Gebreyes WA, Dupouy-Camet J, Newport MJ, Oliveira CJ, Schlesinger LS, Saif YM, Kariuki S, Saif LJ, Saville W, Wittum T, Hoet A, Quessy S, Kazwala R, Tekola B, Shryock T, Bisesi M, Patchanee P, Boonmar S, King LJ. The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014. 8(11):e3257.
- Horton S, Sullivan R, Flanagan J, Fleming KA, Kuti MA, Looi LM, Pai SA, Lawler M. Delivering modern, high-quality, affordable pathology and laboratory medicine to low-income and middle-income countries: a call to action. *Lancet*. 2018. 391(10133):1953-1964.
- Inácio J, da Luz Martins M. Microscopic detection of yeasts using fluorescence in situ hybridization. *Methods Mol Biol*. 2013. 968:71-82.
- Jamison DT, Alwan A, Mock CN, Nugent R, Watkins D, Adeyi O, Anand S, Atun R, Bertozzi S, Bhutta Z, Binagwaho A, Black R, Blecher M, Bloom BR, Brouwer E, Bundy DAP, Chisholm D, Cieza A, Cullen M, Danforth K, de Silva N, Debas HT, Donkor P, Dua T, Fleming KA, Gallivan M, Garcia PJ, Gawande A, Gaziano T, Gelband H, Glass R, Glassman A, Gray G, Habte D, Holmes KK, Horton S, Hutton G, Jha P, Knaul FM, Kobusingye O, Krakauer EL, Kruk ME, Lachmann P, Laxminarayan R, Levin C, Looi LM, Madhav N, Mahmoud A, Mbanya JC, Measham A, Medina-Mora ME, Medlin C, Mills A, Mills JA, Montoya J, Norheim O, Olson Z, Omokhodion F, Oppenheim B, Ord T, Patel V, Patton GC, Peabody J, Prabhakaran D, Qi J, Reynolds T, Ruacan S, Sankaranarayanan R, Septilveda J, Skolnik R, Smith KR, Temmerman M, Tollman S, Verguet S, Walker DG, Walker N, Wu Y, Zhao K. Universal health coverage and intersectoral action for health: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 2018. 391(10125).
- Maduro AP, Mansinho K, Teles F, Silva I, Meyer W, Martins ML, Inácio J. Insights on the genotype distribution among *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* Portuguese clinical isolates. *Curr Microbiol*. 2014. 68(2):199-203.
- Moore R.E. 2006. An Historical Perspective on the Clinical Diagnostic Laboratory. In: Coleman W.B., Tsongalis G.J. (eds) *Molecular Diagnostics*. Humana Press.
- Organização Mundial da Saúde. One Health [internet]. Genebra: WHO; 2017. <http://www.who.int/features/qa/one-health/en/>
- Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e Organização Mundial da Saúde (WHO). 2017. The Tripartite's Commitment: Providing multi-sectoral, collaborative leadership in addressing health challenges.
- Parreira R. Laboratory Methods in Molecular Epidemiology: Viral Infections. *Microbiol Spectr.*; 2018.6(6).
- Parreira R, Sousa CA. Dengue fever in Europe: could there be an epidemic in the future? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 13(1):29-40.
- Piedade J, Nordgren J, Esteves F, Esteves A, Teodósio R, Svensson L, Istrate C. Molecular epidemiology and host genetics of norovirus and rotavirus infections in Portuguese elderly living in aged care homes. *J Med Virol*. 2019. 91(6):1014-1021.
- Ramos J, Machado D, Couto I, Viveiros M. Diagnóstico laboratorial de micobactérias no Instituto de Higiene e Medicina Tropical: Retrospectiva dos últimos 5 anos. 5º Congresso Nacional de Medicina Tropical. 10 a 12 de abril de 2019, Lisboa, Portugal.
- Ryu S, Kim BI, Lim JS, Tan CS, Chun BC. One Health Perspectives on Emerging Public Health Threats. *J Prev Med Public Health*. 2017. 50(6):411-414.
- Simões AS, Couto I, Toscano C, Gonçalves E, Póvoa P, Viveiros M, Lapão LV. Prevention and Control of Antimicrobial Resistant Healthcare-Associated Infections: The Microbiology Laboratory Rocks! *Front Microbiol*. 2016. 7:855.
- Smith KF, Goldberg M, Rosenthal S, Carlson L, Chen J, Chen C, Ramachandran S. Global rise in human infectious disease outbreaks. *J R Soc Interface*. 2014. 11(101):20140950.
- Speers DJ. Clinical applications of molecular biology for infectious diseases. *Clin Biochem Rev*. 2006.27(1):39-51.
- União Europeia. 2013. Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No. 2119/98/EC Text with EEA relevance. OJ L 293, p. 1–15 ELI: <http://data.europa.eu/eli/dec/2013/1082/oj>
- Vieira ML, Gama-Simões MJ, Collares-Pereira M. Human leptospirosis in Portugal: A retrospective study of eighteen years. *Int J Infect Dis*. 2006. 10(5):378-86.
- Wiethoelter AK, Beltrán-Alcrudo D, Kock R, Mor SM. Global trends in infectious diseases at the wildlife-livestock interface. *PNAS*. 2015. 112(31):9662-67.