

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Analisa Machado Victoriano

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Junho, 2020

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Analisa Machado Victoriano

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Junho, 2020

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Analisa Machado Victoriano

Ébola: Uma Revisão Bibliográfica

Analisa Machado Victoriano

Projecto de Graduação apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para obtenção
do grau de licenciado em
enfermagem.

RESUMO

O vírus Ébola é um agente patogénico causador de uma doença sistémica, grave e com alta taxa de mortalidade em humanos e primatas não-humanos. Foi descoberto pela primeira vez em 1976 na República Democrática do Congo. Existem cinco espécies conhecidas do vírus, das quais quatro foram identificadas na África Equatorial. Uma vez que entra na população humana a transmissão ocorre principalmente pelo contato com fluídos corporais contaminados. O vírus causa uma supressão do sistema imunitário, bem como uma resposta inflamatória acentuada e grande perda de fluídos e eletrólitos. Embora existam vacinas e tratamentos em desenvolvimento, a gestão dos casos baseia-se na sintomatologia e manutenção e reposição de fluídos e eletrólitos, para prevenção e controlo da falência de órgãos. Em 2014 a Organização Mundial da Saúde classificou a epidemia causada pelo vírus Ébola como um problema da saúde pública em África e que preocupa o mundo. O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos listou o vírus Ébola como um agente de bioterrorismo de categoria A.

Palavras-Chave: Ebola vírus; Ebola Virus Disease, Nursing.

ABSTRACT

The Ebola virus is a pathogen causing a systemic, severe disease with a high mortality rate in humans and non-human primates. It was first discovered in 1976 in the Democratic Republic of Congo. There are five known species of the virus, four of which have been identified in Equatorial Africa. Once it enters the human population transmission occurs mainly by contact with infected body fluids. The virus causes a suppression of the immune system, as well as a marked inflammatory response and large loss of fluids and electrolytes. Although vaccines and treatments are in development, case management is based on symptomatology and maintenance and replacement of fluids and electrolytes, for prevention and control of organ failure. In 2014, the World Health Organization classified the Ebola virus epidemic as a public health problem in Africa that worries the world. The U.S. Centers for Disease Control and Prevention has listed the Ebola virus as a Category A bioterrorism agent.

Keywords: Ebola virus; Ebola Virus Disease, Nursing.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que direta ou indiretamente ajudaram-me ao longo desta caminhada. A todos que nos momentos difíceis estiveram lá para mim. E especialmente a todos aqueles que disseram que eu não haveria de conseguir acabar: Acabei!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, carinho e paciência que demonstraram ao longo de todo o meu percurso académico e em toda a minha vida, o meu maior
Obrigada.

À minha irmã Luziane por toda a dedicação, toda a ternura, paciência e confiança depositada em mim. Por todo o amor e carinho em todos os momentos na minha vida.

Às minhas irmãs de coração Luísa e Shelcia por terem estado presentes em todos os momentos difíceis prontas me apoiarem e alegrarem o dia.

Às minhas amigas, Nádia, Patrícia, Sofia e Isabel pelos bons momentos vividos ao longo desta trajetória.

À Regina, por todo o apoio que ofereceu e por ter partilhado tantos momentos comigo durante este percurso.

Aos meus irmãos por toda ajuda que deram durante este percurso.

Aos enfermeiros e enfermeiras que me orientaram ao longo desta caminhada e ajudaram no meu crescimento tanto pessoal como profissional.

Ao Prof. Ricardo Magalhães pela preocupação, pela compreensão e ajuda disponibilizada.

A minha avó, Maria Luísa, que mesmo não estando aqui a muitos anos sempre me guiou em espírito. Obrigada por seres um exemplo de vida para mim. Espero poder deixar-te orgulhosa onde quer que estejas.

Aos que sempre me apoiaram,

O meu Muito Obrigada!

PENSAMENTO

“São as nossas escolhas, mais do que as nossas capacidades, que mostram que realmente somos.”

J.K.Rowling

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

°C — Graus celsius

% — Percentagem

ARN — Ácido Ribonucleico

BDBV — *Bundibugyo ebolavirus*

cAd3 — Adenovirus 3

CDC — Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos

CIRMF — Laboratório Nacional de Saúde Pública do Gabão

EBOV — Vírus do Ébola

ECHO — Serviço de Ajuda Humanitária da Comunidade Europeia

EDTA — Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

ELISA — Imunoabsorção enzimática

EPI — Equipamentos de Proteção Individual

EVD — Doença do vírus Ébola

KEMRI — Laboratório Nacional de Saúde Pública do Quênia

MSF — Médicos Sem Fronteiras

NHP — Primatas não-humanos

OMS — Organização Mundial da Saúde

PCR — Proteína C-reativa

PHAC — Laboratório Nacional de Microbiologia da Agência Canadiana de Saúde Pública

RDC — República Democrática do Congo

RESTV — *Reston ebolavirus*

RT-PCR — Trascriptase da cadeia de polimerase

SUDV — *Sudan ebolavirus*

TAFV — *Tai Forest ebolavirus*

UNMEER — Missão de Resposta de Emergência ao Ébola

UVRI — Laboratório Nacional de Saúde Pública do Uganda

UV — Ultravioleta

VSV — Vírus de Estomatite Vesicular

ZEBOV — *Zaire ebolavirus*

ÍNDICE

Introdução	15
1.Aonde aparece o vírus	17
I. Desenvolvimento	19
1.Características do vírus	19
2.Transmissão do vírus	21
2.1.Suscetibilidade	22
2.2.Rotas de Transmissão	24
3.Características da doença	27
4.Sinais e Sintomas da doença	28
5.Métodos de diagnóstico da doença	30
6.Tratamento para a doença	32
6.1.Estratégias de tratamento	34
7.Meios de prevenção da doença	35
7.1.Diretrizes da OMS para a epidemia da Ébola	37
7.2.Biossegurança na patologia forense	39
8.Proteção Profissional	41
II.Conclusão	47

III.Referências bibliográficas

49

Introdução

O vírus Ébola (EBOV) é um vírus endêmico na regiões da África Ocidental e Equatorial. É um agente patogénico associado a uma doença sistémica, grave e potencialmente fatal no homem e nos grandes macacos. Quatro espécies de EBOV foram identificadas na África Ocidental ou Equatorial. (Malvy et al., 2019)

O EBOV foi descoberto em 1976 perto do rio Ébola, na atual República Democrática do Congo (RDC), e desde então tem causado surtos esporádicos de Ébola ou doença pelo vírus Ébola (EVD) em países africanos. (CDC, 2015)

O vírus foi reconhecido pela primeira vez, quando dois surtos não relacionados de EVD ocorreram a 800 km de distância no norte da RDC (Yambuku) e no sul do Sudão (Nzara ou Maridi). Foi dado o nome de "Ébola" pelo pequeno rio perto da missão católica de Yambuku, epicentro do surto de EVD de 1976. (Rear e Mirdha, 2014)

O EBOV representa o protótipo patogénico da febre hemorrágica viral, causando uma doença grave de alta taxa de mortalidade. Esta elevada mortalidade, aliada à ausência de vacinação e ao tratamento específico, faz do EBOV um importante agente patogénico para a saúde pública. (Brett-Major et al., 2015)

É um vírus da família *Filoviridae*, género *Ebolavirus*. Existem cinco espécies do EBOV, quatro das quais provocam doenças nos humanos: *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV, anteriormente conhecido por *Cote d'Ivoire ebolavirus*) e *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV). A quinta espécie *Reston ebolavirus* (RESTV) provoca doença apenas em primatas não-humanos. (CDC, 2015)

Esta taxonomia, revista em 2011, é realçada porque termos quase idênticos têm significados diferentes: ZEBOV refere-se a classificações taxonómicas, enquanto EBOV refere-se ao vírus. (Malvy et al., 2019)

Com exceção do RESTV, que é encontrado apenas nas Filipinas, as quatro outras espécies são causadoras dos diversos surtos e pandemias de EVD no oeste de África. O ZEBOV é a espécie mais virulenta, seguida do SUDV, e o RESTV é a menos virulenta causando doença apenas em primatas não humanos (NHP). (Liu et al., 2015)

Desde que o EBOV foi identificado pela primeira vez em 1976, mais de 20 surtos conhecidos da doença foram identificados na África Subsariana, principalmente no Sudão, Uganda, RDC e Gabão. (Malvy *et al.*, 2019)

O maior surto até à data, devido ao vírus do Ébola, ocorreu entre 2013 e 2016 na África Ocidental, afetando predominantemente a Guiné, Serra Leoa e Libéria. Incluiu vários países, tanto em meios rurais como urbanos, e teve uma incidência e mortalidade muito elevadas (>28 000 casos com mortes >11 000). Neste surto a fatalidade média global em casos confirmados com resultados clínicos registados foi de 62,9%. Os últimos surtos foram declarados em Maio de 2018, numa área remota numa província do Equador e em Agosto de 2018, na província de Kivu do Norte, na República Democrática do Congo (RDC). (Malvy *et al.*, 2019)

Apesar do esforço da Equipa Riposte, o surto de ébola nas províncias orientais da RDC continuou a deteriorar-se com um grande aumento do número de casos. O aumento do número de casos deveu-se à deterioração da segurança caracterizada pelo aumento dos incidentes críticos de segurança que dificultaram a capacidade de identificar e vacinar contactos com sucesso. (Inungu et al. 2019)

Os objetivos desta revisão narrativa são: compreender a doença, sua transmissão e prevenção; compreender a importância da proteção profissional.

As fontes de dados utilizadas foram: EBSCO; SCIELO e PubMed. A identificação dos estudos foi realizada em três fases: leitura do título, leitura do resumo, leitura do texto integral. A pesquisa contou com uma amostra inicial de 174 artigos entre os anos de 2014 e 2020. Destes, foram selecionados 23, de acordo com a relevância para a autora, para compor a amostra final.

Todos os artigos selecionados têm origem internacional, durante a pesquisa não foram encontrados estudos nacionais referentes a essa temática. Acredita-se que a presente revisão contribua para o conhecimento científico do saber em enfermagem, baseado em evidências, capaz de satisfazer as necessidades dos utentes e satisfazer os profissionais.

A presente revisão carece de trabalhos de investigação nacional relacionados com a temática, o que consiste numa das limitações do estudo.

1. Aonde aparece?

Até ao momento, a EVD é epidêmica sobretudo no oeste de África. Outros países, como Estados Unidos da América, Tailândia, Reino Unido, Canadá e Espanha, têm esporadicamente casos provavelmente importados de EVD. O ambiente natural do continente africano providencia as condições favoráveis para a sobrevivência do EBOV. (Liu *et al.*, 2015)

Em 1976, a primeira epidemia de EVD ocorreu no Sudão e na RDC. Os vírus SUDV e ZEBOV que causaram a epidemia, respetivamente, foram as primeiras duas espécies do vírus Ébola a ser isoladas. (Liu *et al.*, 2015)

Entre 1994 e 1997 diversos surtos de EVD foram reportados na região do Gabão e do Zaire e outra espécie do vírus foi isolado: o TAFV. Desde o ano de 2000 o número de surtos de EVD, causados principalmente pelos ZEBOV e SUDV, aumentaram no continente africano, tornando a epidemia de EVD um problema de saúde pública em África. O BDBV surgiu em 2007 no Uganda e ressurgiu em 2012 na RDC, foi também capaz de causar uma epidemia. (Liu *et al.*, 2015)

i. Febre Hemorrágica do Ébola no Sudão (2004)

O epicentro deste pequeno surto de 17 casos e 7 mortes foi a cidade de Yambio, perto de dois locais anteriores (Nzara e Maridi). Durante o surto de EBOV de 2008, Kaluamba foi novamente afetado, com 37 casos e 16 mortes. Acreditava-se que o caso era uma rapariga de 18 anos que morreu devido a uma hemorragia pós-aborto. No entanto, a origem da sua exposição permanece desconhecida. Este surto, conforme reportado às autoridades nacionais e provinciais de saúde, 21 dias após o início da doença, em comparação com um período de 4 meses na epidemia de 2007. (Rear e Mirdha, 2014)

ii. Febre Hemorrágica do Ébola na RDC (2007-2008, 2008-2009)

Um novo surto de EVD ocorreu em 2007, na zona de saúde de Mweka, província de Kasai Ocidental, envolvendo 264 casos e 187 mortes. A cidade de Kampungu foi o epicentro do surto com 47% dos casos, seguido pela cidade de Kaluamba (42% dos casos). O surto foi aparentemente associado a uma migração maciça de morcegos de fruta através desta região. Durante este surto, houve menos mortes entre os profissionais de saúde. No entanto, várias transmissões entre humanos ocorreram em igrejas onde os pacientes tinham sido levados para orações e enfermagem. (Rear e Mirdha, 2014)

iii. Febre Hemorrágica do Ébola no Uganda (2000, 2007, 2011)

Um surto de SUDV ocorreu em Gulu em 2000 e espalhou-se para as cidades de Mbarara e Masindi, com 425 casos e 224 mortes. Esta foi a maior epidemia causada pela SUDV. O surto foi reconhecido a partir de um conjunto de casos humanos e foi amplificado pela transmissão nosocomial. O Uganda voltou a ser afetado em 2007, quando a BDBV matou 30 pessoas em 116 casos. Um caso isolado de EVD causado pela SUDV foi reportado do Uganda. (Rear e Mirdha, 2014)

A OMS alertou que o EV pode espalhar-se para o Paquistão mais cedo ou mais tarde, uma vez que se está a espalhar rapidamente por todo o mundo. Como tal, o governo deve tomar medidas de precaução rápidas e passos contra o falecido. O ministério da saúde no Paquistão advertiu que o EV poderia viajar para o Paquistão devido à deslocação frequente de pessoas para os países africanos em relação ao comércio e ao trânsito, etc. (Rehman, Ghani e Rehman, 2020)

I. Desenvolvimento

1. Características do vírus

O EBOV é um agente patogénico altamente virulento de tal forma que pode causar a morte em humanos em 6 a 16 dias devido à infeção. (Kumar et al., 2017)

O EBOV pertence à ordem *mononegavirais* que compreende vírus, em que o genoma é constituído por ARN (ácido ribonucleico) de cadeia negativa não segmentado. Quatro famílias, tendo um antepassado comum, fazem a ordem *mononegavirales*: *Filoviridae* (inclui pelo EBOV e de Marburgo), *Rhabdoviridae* (inclui o vírus da raiva), *Paramyxoviridae* (vírus que causam papeira e sarampo) e *Bornaviridae* (que causam doenças em cavalos e outros mamíferos). (Kumar et al., 2017)

O EBOV é caracterizado por uma alta letalidade, alta infecciosidade e falta de tratamento eficaz ou profilaxia. (Liu *et al.*, 2015)

Estruturalmente, os viriões filovírus (partículas virais completas) podem aparecer em várias formas, características biológicas chamadas pleomorfismo. Estas formas incluem filamentos longos, por vezes ramificados, bem como filamentos mais curtos formando como um "6", a "U" ou um círculo. (Rear e Mirdha, 2014)

O genoma instável do ARN do EBOV leva a uma alta taxa de mutação. A análise filogenética baseada na tecnologia de sequenciação é fiável para a vigilância epidemiológica. No surto de EVD em 2014, os investigadores fornecem informações oportunas sobre as origens e as rotas de transmissão do EBOV, que foi crucial para reconhecer os agentes patogénicos no período inicial do surto. (Liu *et al.*, 2015)

A elevada taxa de mutação viral das estirpes do surto de EVD de 2014 implicou o potencial de uma rápida evolução. As estirpes mutantes de EBOV podem apresentar diferentes virulência, infecciosidade, tropismo de tecidos e a capacidade de imunossupressão. As variantes virais podem ser selecionadas por pressões específicas, incluindo a resposta imune, o tratamento e a condição de infeção. (Liu *et al.*, 2015)

Como os dados de vigilância genética sugeriam, o número de linhagens EBOV aumentou juntamente com o aumento do número de populações afetadas. A passagem repetida de EBOV em humanos pode permitir que os vírus acumulem mutações. (Liu *et al.*, 2015)

Mas a baixa diversidade dentro das variantes do EBOV ao longo do tempo revelou que as elevadas taxas de mutação não facilitaram o processo de evolução do EBOV, que se acreditava passar por um período de estrangulamento. (Liu *et al.*, 2015)

i. Estabilidade e viabilidade

No sangue e ou noutros fluidos corporais, ou em superfícies contaminadas, o EBOV pode sobreviver durante horas à temperatura ambiente (20°C–25°C), e durante semanas a baixa temperatura (4°C). O EBOV é apenas moderadamente resistente ao calor e pode ser inativado por tratamento térmico (>60°C) durante pelo menos 1 hora. O EBOV também é sensível à luz ultravioleta, aos raios gama e a muitos reagentes químicos, incluindo éter, hipoclorito de sódio e formaldeído. (Liu *et al.*, 2015) Contudo, congelação ou refrigeração não irá inativar vírus do Ébola. (Rewar e Mirdha, 2014)

O EBOV tem todas as características necessárias para ser considerado um vírus extremamente patogénico: está associado a alta morbidade e mortalidade, é transmitido de pessoa para pessoa, requer uma dose infecciosa baixa, pelo que é altamente infeccioso, é estável no ambiente, com potencial para ser reproduzido em larga escala e não há vacina contra o agente. (Johnson & Hernandez, 2017)

O ARN do EBOV foi observado nos seguintes fluidos corporais dias ou meses após o início da doença: saliva (22 dias), conjuntiva/lágrimas (28 dias), fezes (29 dias), fluido vaginal (33 dias), suor (44 dias), urina (64 dias), líquido amniótico (38 dias), humor aquoso (101 dias), líquido cefalorraquidiano (9 meses), leite materno (16 meses) e sémen (18 meses). No entanto, os únicos casos documentados de transmissão secundária de pacientes recuperados foram através da transmissão sexual. (Vetter *et al.*, 2016)

Considerando a possibilidade de uso para terrorismo biológico, o vírus Ébola tornou-se um problema de saúde pública em África e uma ameaça biológica mundial. Este vírus é listado como um agente de bioterrorismo de categoria A pelo *U.S Center for Disease Control and Prevention* (CDC). (Liu *et al.*, 2015)

2. Transmissão do vírus

Pouco se entende sobre como o vírus é transmitido ou como se replica no seu hospedeiro. No entanto, com base em evidências de vírus semelhantes, é teorizado que o vírus é zoonótico e, portanto, é mantido por um hospedeiro animal. (Rewar e Mirdha, 2014)

O facto de os surtos de EVD coincidirem com o final da estação chuvosa africana pode fornecer uma pista sobre a ecologia natural do vírus do Ébola e para o hospedeiro, que pode ser influenciado por este ciclo meteorológico. (Rewar e Mirdha, 2014)

Com base em provas e na natureza de vírus semelhantes, os investigadores acreditam que o vírus é veiculado por animais e que os morcegos são os hospedeiros mais prováveis. (CDC, 2015)

Fora do corpo, o EBOV pode sobreviver até 3 dias em condições que reproduzem um clima tropical, até 8 dias em águas residuais, e até 46 dias em meios líquidos à temperatura ambiente. (Vetter *et al.*, 2016)

Os pacientes na fase contagiosa são as principais fontes de transmissão humano-humano. O período de incubação é de até 21 dias, que é a base epidemiológica para a quarentena. (Liu *et al.*, 2015)

Os morcegos-da-fruta da família *Pteropodidae* são considerados como o reservatório natural mais provável do EBOV, e os seres humanos podem ficar infetados por contacto próximo ou manipulando a vida selvagem contaminada. A inoculação da mucosa conjuntiva ou orofaríngea, bem como a infeção transcutânea através de pequenas lesões cutâneas, são consideradas as principais vias de transmissão natural em seres humanos. (Vetter *et al.*, 2016)

O EBOV é altamente transmissível pelo contacto direto com sangue infetado, secreções, tecidos, órgãos e outros fluidos corporais de pessoas mortas ou infetadas vivas. É possível a transmissão através de objetos inanimados contaminados com fluidos corporais de infetados. O principal modo de transmissão em surtos humanos é a transmissão pessoa-a-pessoa. (Rewar e Mirdha, 2014)

Inicialmente, o homem é infetado pelo contacto com fluidos (saliva, sangue, sémen, suor, leite materno, urina, fezes) ou restos de animais selvagens infetados, tais como macacos,

gorilas, chimpanzés, morcegos. Enquanto o homem está infetado, transmite-o da mesma forma para outros seres humanos. (Johnson & Hernandez, 2017)

O EBOV pode sobreviver até várias semanas em utensílios, roupa de cama, vestuário, móveis, maçanetas, interruptores elétricos e outros materiais que podem ser contaminados pelos fluidos corporais. O EBOV permanece no corpo de sobreviventes durante muitos meses após a doença ter diminuído, especialmente em órgãos imunologicamente protegidos, como olhos e testículos. (Kumar et al., 2017)

Os portadores assintomáticos da EBOV, que não adoecem depois do contacto físico com pacientes com EVD, desempenham um papel muito limitado no surto de EVD. Os vírus são rapidamente eliminados pelas respostas imunitárias eficientes, levando a uma baixa carga viral e uma reação inflamatória de curto prazo que desaparece em 2-3 dias sem ferimentos subsequentes no tecido e órgão. (Liu *et al.*, 2015)

Acredita-se comumente que um portador assintomático não é infeccioso. No entanto, o primeiro caso de portador assintomático foi relatado em 1996 devido ao surto no norte do Gabão, e a análise de núcleo-proteínas isoladas dos doentes portadores de EBOV e dos doentes de EVD não revelou diferenças. Além disso, a infecção assintomática do EVD ocorre geralmente nos grupos raciais que vivem nas regiões de florestas tropicais. (Liu *et al.*, 2015)

Os NHP, são há muito considerados como importantes fontes de infecção para os seres humanos; no entanto, estes primatas podem não ser espécies originais do reservatório pois sofrem igualmente de doença grave por EBOV, apresentando elevada mortalidade nas suas comunidades. (Liu *et al.*, 2015)

2.1. Suscetibilidade

O resultado do EVD depende da rota de transmissão, carga viral, idade e, provavelmente, fundo genético. Os resultados da experiência de um novo modelo de rato de infecção EBOV sugeriram que o fundo genético hospedeiro desempenhou um papel significativo na determinação do prognóstico de EVD. (Liu *et al.*, 2015)

O período de incubação é geralmente de 4 a 10 dias, mas pode ser tão curto como 2 dias e até longo 21 dias (Rewar e Mirdha, 2014)

Não há indícios de transmissão durante o período de incubação viral com indivíduos não-febris, assintomáticos. Casos isolados de transmissão entre indivíduos que convalescem da EVD e do agregado familiar foram encontrados contactos e atribuídos principalmente ao contacto sexual. (Rewar e Mirdha, 2014)

Os aspetos que determinam a exposição de alto risco incluem segundo (Johnson & Hernández, 2017):

- Exposição de membranas cutâneas e/ou mucosas ou contacto direto com fluidos corporais de casos suspeitos ou confirmados de Ébola.
- Pessoal exposto a fluidos que não tenham utilizado adequadamente o equipamento de biossegurança adequado.
- Participação em ritos fúnebres onde há contacto direto com o cadáver ou os seus fluidos em áreas endémicas.
- Para aqueles que tiveram exposição de alto risco mas são encontrados febris, as amostras só serão colhidas se tiverem outros dados clínicos sugestivos ou leucemia, trombocitopenia, transaminases aumentadas.
- Pessoas com exposições de baixo risco que têm uma imagem febril súbita associada a outros sintomas que não mencionados ou com alterações em testes laboratoriais básicos.
- Pessoas com exposições de baixo risco, com imagem febril aguda sem outros sintomas associados, com ou sem alterações de testes laboratoriais básicos.
- As pessoas que não estão em contacto, mas que se encontravam em zonas endémicas ou onde foram determinados casos de Ébola ou suspeitos nos últimos 21 dias, que desenvolvem clínica sugestiva sem causa clara, ou com testes laboratoriais básicos alterados ou desconhecidos, devem fazer um diagnóstico diferencial com ébola através de testes laboratoriais.

2.2. Rotas de transmissão

O contacto próximo é a rota mais importante da transmissão do EBOV. Este, pode sobreviver em fluidos corporais de pacientes ou cadáveres durante dias, e invadir os corpos dos recetores através de membranas mucosas e/ou pele partida. Além dos fluidos corporais e da pele de pacientes com EVD ou cadáveres, o vírus também pode ser transmitido por contato indireto.. (Liu *et al.*, 2015)

A acumulação de evidências do surto maciço na África Ocidental demonstra a persistência do EBOV em vários locais imuno-privilegiados após a recuperação de doenças agudas, com o potencial de reativação da replicação, derramamento de vírus e transmissão secundária, especialmente a transmissão sexual do vírus persistente em sobreviventes masculinos. (Vetter *et al.*, 2016)

O cadáver também é uma fonte importante de infecção. Os rituais tradicionais de enterro em alguns países de África geralmente envolvem um contacto próximo com o cadáver, o que facilita a propagação do EBOV. Os dados epidemiológicos revelam que 68% dos casos infetados na Guiné durante o surto de EVD de 2014 foram associados a funerais. (Liu *et al.*, 2015)

i. Sangue

Logo após a divulgação inicial e infecção dos órgãos, a replicação explosiva do EBOV no fígado, baço e glândulas suprarrenais resulta num aumento exponencial dos marcadores virais no sangue. O sangue está entre os fluidos corporais mais infecciosos devido à sua elevada carga viral. O nível máximo de viremia é maior e ocorre uma média de 2 dias depois em pacientes que morrem, em comparação com o nível de sobreviventes, com alta carga viral mantida até à morte. Nos pacientes que sobrevivem, a carga viral no plasma geralmente começa a diminuir 5 dias após o início dos sintomas. (Vetter *et al.*, 2016)

ii. Fluidos corporais

De todos os modos de transmissão possíveis, o contacto direto com fluidos corporais continua a ser a forma mais provável de transmitir EBOV entre pessoas. Evidências circunstanciais de surtos anteriores, dados epidemiológicos e experiências em NHPs demonstram que o contacto com fluidos infetados da EBOV através de membranas

mucosas, injeção ou feridas abertas pode levar à infecção. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

O EBOV foi cultivado a partir de saliva, urina, humor aquoso do olho, sémen e leite materno de pacientes infetados ou convalescentes. (Vetter *et al.*, 2016)

Também ocorreram exposições acidentais ao EBOV, como infecções entre investigadores causadas por ferimentos com agulhas. O contacto com fluidos corporais também foi implicado como a razão pela qual os cuidadores muitas vezes ficam infetados após o contacto com os pacientes. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

A transmissão sexual durante o surto de EVD provavelmente tem sido a causa do ressurgimento esporádico de EVD na África Ocidental no final de 2015 e início de 2016, apesar de parecerem raras e apenas relatadas anedoticamente. (Vetter *et al.*, 2016)

Cerca de 26% dos sobreviventes masculinos ainda podem apresentar EBOV no ARN no seu sémen 7-9 meses após a resolução de doença aguda. (Vetter *et al.*, 2016)

Isolar o EBOV de pacientes infetados e determinar a concentração do vírus durante diferentes pontos de tempo da doença poderia elucidar quando o vírus é transmitido por diferentes fluidos corporais. No entanto, é desafiante recolher estes dados durante um surto e realizar análises laboratoriais retrospectivas. Soluções alternativas podem ser a amostra de fluidos corporais de NHPs infetados rotineiramente após infecção. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

iii. Oral

A transmissão oral é outra rota importante em alguns países de África. Animais doentes ou portadores de vírus podem ser facilmente caçados por comida. O consumo de carne de mato que é mal cozida é uma forma comum de exposição a animais infetados. Embora o EBOV possa ser inativado pelo calor, o consumo de animais recém-mortos ainda é muito perigoso. As primeiras vítimas humanas do surto no Gabão e na RDC foram associadas ao consumo de chimpanzés e morcegos-da-fruta, respetivamente, o que levou à subsequente transmissão humano-humana. (Liu *et al.*, 2015)

iv. Aerosóis

A transmissão de um vírus por aerossóis ocorre quando pequenas gotículas carregadas de vírus evaporam antes de se instalarem em superfícies, deixando para trás núcleos de gotas infecciosas que podem percorrer longas distâncias. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

Atualmente não existem dados para saber se o EBOV forma núcleos de gotículas. Partículas EBOV foram encontradas nos alvéolos humano. No entanto, os dados epidemiológicos levaram à compreensão de que a EBOV não é submetida à transmissão aérea tradicional. A maioria dos pacientes em epidemias anteriores foi infetada por contacto direto e todos os surtos de EVD em África foram contidos sem precauções contra a transmissão aérea nas populações afetadas. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

Todavia, os procedimentos médicos geradores de aerossóis, tais como a intubação endotraqueal, podem representar um risco acrescido, necessitando de uma proteção respiratória adequada contra a propagação do aerossol. (Vetter *et al.*, 2016)

v. Gotículas

A transmissão de gotículas refere-se ao contacto com gotículas infecciosas que não evaporam ou viajam longas distâncias. Embora estas gotículas viajem pelo ar, são definidas de forma diferente dos aerossóis que evaporam no ar para formar núcleos de gotículas. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

A transmissão aérea do EBOV ainda está em debate. De acordo com os surtos anteriores de EVD, a infeção não ocorre sem contacto físico direto, mesmo quando na presença de pacientes com EVD em espaços confinados, sugerindo que o EVD não é transmitido através de rotas aéreas. No entanto, o EBOV pode sobreviver na saliva de vários casos e infetar pessoas que são salpicadas com gotículas contaminadas. Isto sugere um risco de transmissão de EBOV no ar entre pacientes graves e o pessoal médico que os cuida. (Liu *et al.*, 2015)

Testar experimentalmente a estabilidade do vírus em fluidos corporais, como vômito, saliva, fezes e sangue, pode ajudar-nos a determinar quanto tempo o EBOV pode persistir em gotículas geradas por pacientes infetados. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

vi. Transmissão nosocomial

A infecção nosocomial também desempenha um papel importante na transmissão de EBOV, especialmente em regiões com recursos higiénicos inadequados. Os surtos de 1976 do vírus do Ébola no Sudão e no Zaire foram devido à reutilização de agulhas contaminadas. Os prestadores de cuidados de saúde estão geralmente em risco elevado de serem expostos a agulhas contaminadas, amostras, cadáveres e/ou materiais biológicos. Por conseguinte, é vital operar com procedimentos e equipamentos de proteção padrão. (Liu *et al.*, 2015)

vii. Transmissão mãe-a-filho

Não encontramos relatos de qualquer tentativa de cultura do vírus do líquido amniótico. No entanto, a deteção de altos níveis de ARN viral em líquido amniótico de mulheres grávidas com EVD e na placenta e feto logo após o parto, combinada com taxas de mortalidade fetal e neonatal do útero, sugere fortemente a transmissão vertical do EBOV. (Vetter *et al.*, 2016)

viii. Fómites e Estabilidade Ambiental

Um fómite refere-se a qualquer superfície em que um agente patogénico é capaz de persistir, e a transmissão em fómite pode ocorrer quando um indivíduo entra em contacto com essa superfície infetada. As rotas potenciais da transmissão do EBOV em fómite incluem objetos de toque, como lençóis ou macas que estiveram em contacto com pacientes com EBOV ou outras superfícies contaminadas com fluidos corporais contendo EBOV. (Judson, Prescott e Munster, 2015)

3. Características da doença

A EVD é uma síndrome viral aguda que apresenta febre e hemorragia, que é marcada pela elevada mortalidade em humanos e NHPs. É causada pelo EBOV, um vírus de ARN com invólucro, que pertence à família viral *Filoviridae*. (Rewar e Mirdha, 2014)

A EVD não é uma doença de sazonalidade natural específica, e pode transmitir-se durante todo o ano, como demonstram os dados históricos dos surtos epidémicos. Pode afetar pessoas de qualquer faixa etária, embora em algumas áreas, cerca de 80% dos casos reportados foram em adultos entre os 21 e os 60 anos de idade. (Liu *et al.*, 2015)

Contudo, a EVD é considerada uma doença zoonótica, com transmissões para humanos, macacos e possivelmente outros animais. Acredita-se que os morcegos pertencentes à família *Pteropodidae* sejam os hospedeiros naturais do EBOV, embora o vírus ainda não tenha sido isolado de morcegos em condições naturais. (Malvy *et al.*, 2019)

A infecção envolve geralmente necrose do fígado, baço, rim, gânglios linfáticos, testículos e ovários devido à replicação viral dentro das células. Efeitos mais significativos são danos microvasculares, alterações na permeabilidade vascular e ativação da cascata de coagulação. Danos nas plaquetas e nas células endoteliais resultam na rutura do equilíbrio dos fluidos e da homeostase. (Rewar e Mirdha, 2014)

A EVD tem sido restringida aos países africanos, com alguma divulgação entre os países vizinhos. No entanto, a doença pode espalhar-se devido à facilidade das viagens internacionais, e, na verdade, infecções secundárias de pacientes que viajavam de países africanos foram relatados em Espanha e nos Estados Unidos da América. Além disso, o desconhecimento da EVD fora da área endémica leva a um diagnóstico retardado de casos importados. (Malvy *et al.*, 2019)

Devido a transmissão humano-humano por contacto direto, os trabalhadores da área da saúde (especialmente enfermeiros, auxiliares de ação médica, médicos e técnicos de laboratório) fazem parte do grupo de alto risco. (Liu *et al.*, 2015)

Para além da morbidade direta e mortalidade atribuíveis à EVD, a doença tem efeitos na saúde da população porque os recursos são desviados de programas destinados a controlar outras doenças de grande importância (como a infeção por VIH, malária, tuberculose e tripanossomíase africana humana), de programas que melhoram a saúde materno-infantil e dos cuidados primários. (Malvy *et al.*, 2019)

4. Sinais e Sintomas da doença

O aparecimento da doença é abrupto após um período de incubação de 2 a 21 dias após a exposição ao vírus. (Rewar e Mirdha, 2014)

Segundo Rewar e Mirdha (2014) as características clínicas podem ser divididas em quatro fases principais da seguinte forma:

- Fase 1: Síndrome da gripe: o início é abrupto com sintomas ou sinais não específicos tais como febre alta (39-40 graus Celsius), dor de cabeça, artralgia, náusea, garganta inflamada e mialgia.
- Fase 2: Agudo (dias 1-6): febre persistente não responde a medicamentos anti-malários ou a antibióticos, dor de cabeça e fadiga intensa seguido de diarreia e dor abdominal e vômitos. Esta fase pode variar de leve à grave, com perda de fluido de 5 a 10 L/dia.
- Fase 3: Pseudo-remissão (dias 7-8): durante esta fase o paciente sente-se melhor e procura alimentos. Embora alguns pacientes comecem a recuperar nesta fase (às vezes após uma doença relativamente leve), outros entrarão em choque, possivelmente devido à hipovolémia e a uma resposta inflamatória sistêmica.
- Fase 4: Agravamento (dia 9): em muitos casos, se não na maioria dos casos, o estado de saúde piora. Podem observar-se os seguintes sintomas:
 - Manifestação cutânea: petéquias, purpura;
 - Distúrbios respiratórios : dispneia, tosse, soluços, garganta e dor no peito;
 - Angústia cardiovascular;
 - Distress;
 - Choque hipovolémico.

Os eventos neurológicos são raros e incluem confusão, delírio e convulsões. Alguns casos de encefalite relacionada com o vírus ébola foram relatados. Outros sintomas tardios incluem disfagia, dor na garganta e úlceras orais. Excepcionalmente, a morte súbita pode ocorrer na recuperação de pacientes, possivelmente devido a arritmias cardíacas. Se os pacientes sobreviverem à fase de choque, pode ocorrer uma recuperação gradual. (Malvy *et al.*, 2019)

Com base nestas manifestações clínicas, é óbvio que no início da EVD, a doença pode imitar muitas outras doenças tropicais, como a malária ou a febre tifoide. Na maioria dos surtos, o reconhecimento da EVD é adiado porque os médicos não estão habituados a ver esta doença e os seus sintomas são geralmente não específicos. (Rear e Mirdha, 2014)

O EBOV causa a maior destruição de tecidos de todos os agentes que produzem febre hemorrágica. Mostra uma replicação maciça em células endoteliais, células mononucleares fagócias (macrófagos: células Kupffer) e em hepatócitos. (Johnson & Hernandez, 2017)

5. Meios de diagnóstico da doença

O diagnóstico de EVD numa pessoa que foi infetada há poucos dias é difícil, uma vez que os primeiros sintomas, como febre, não são específicos da EVD e surgem em pacientes com doenças mais comuns, tais como malária e febre tifóide. (CDC, 2015)

O EBOV só se manifesta no sangue após a manifestação de sintomas, principalmente febre, que acompanham um aumento na circulação do vírus no organismo do paciente. Pode demorar três dias desde o início dos sintomas até o vírus atingir níveis detetáveis. Contudo se uma pessoa apresentar os primeiros sintomas e existirem razões para acreditar que possa ser infeção pelo vírus Ébola, o paciente deve ser isolado e os profissionais de saúde devem ser avisados. (CDC, 2015)

A confirmação precoce em laboratório de casos de febre hemorrágica clínica suspeita é essencial para implementar medidas de controlo adequadas. O diagnóstico definitivo de casos suspeitos de EVD é geralmente feito por deteção de reação em cadeia polimerase e isolamento vírus nas células. (Rewar e Mirdha, 2014)

O diagnóstico definitivo é feito por diferentes testes laboratoriais: imunoadsorção enzimática (ELISA), deteção de antígenos, teste de sero neutralização, serologias para deteção de anticorpos IgM e IgG para o ébola, RT-PCR e isolamento do vírus através da cultura celular. (Johnson & Hernandez, 2017)

O teste de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) para o ácido nucleico EBOV e a deteção do antígeno viral no sangue podem tornar-se fiavelmente positivos de 2 a 16 dias após o início da infeção. (Liu *et al.*, 2015)

Os testes RT-PCR em tempo real foram a pedra angular da resposta laboratorial durante o surto de doença do vírus do ébola na África Ocidental 2013-16, embora, durante muitos anos, os principais métodos de deteção de filovírus tenham sido o isolamento do vírus em cultura celular. (Malvy *et al.*, 2019)

Quando os doentes com EVD estão presentes num hospital, tipicamente 3-6 dias após o início dos sintomas, a carga viral já é elevada e detetável no sangue do paciente por RT-PCR na grande maioria dos casos. No entanto, uma única constatação negativa da RT-PCR logo após o início não exclui a EVD e, por isso, os testes devem ser repetidos várias vezes durante um período de 72 h se persistir suspeitas clínicas. (Malvy *et al.*, 2019)

A amostra a recolher deve ser de, pelo menos, 4 ml de sangue total e/ou soro com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou citrato em tubos de plástico a transportar imediatamente refrigerados (a 4°C).(Johnson & Hernandez, 2017)

Durante a fase aguda da doença e da convalescença, o ARN viral pode ser detetado por RT-PCR em outros fluidos corporais, tais como saliva, lágrimas, suor, leite materno, urina, fluido ocular, líquido amniótico, fluido vaginal e fluido seminal. O ARN viral pode permanecer detetável nestes fluidos após o RT-PCR no sangue se tornar negativo. (Malvy *et al.*, 2019)

Independentemente da gravidade da doença aguda, o EBOV tende a persistir, especificamente em locais chamados imunologicamente privilegiados (como o olho, o sistema nervoso central e os testículos) onde a resposta imunitária antiviral é menos efetiva contra o vírus. A persistência está associada a sequelas clínicas, reativação da doença de vírus a longo prazo, uma transmissão de vírus . (Malvy *et al.*, 2019)

O fluido seminal dos sobreviventes masculinos pode permanecer positivo para os testes RT-PCR durante meses a anos após a descarga do centro de tratamento de EVD (após resolução de doença aguda) com uma redução de 4 vezes das concentrações de ARN do vírus por mês. O vírus encontrado no fluido seminal ainda pode ser infeccioso e sexualmente transmitido por mais de um ano após o início da doença. (Malvy *et al.*, 2019)

Após o surto de ébola de 2008-2009 em Kaluamba, RDC, as tecnologias de diagnóstico do ébola da ELISA para a deteção de antígenos um anticorpo de IgM , e RT-PCR foram transferidos para o Instituto Nacional de Investigação Biomédica em Kinshasa(Rewar e Mirdha, 2014)

Os laboratórios nacionais de Saúde Pública em países endémicos como Uganda (UVRI), Quénia (KEMRI) e Gabão (CIRMF) já desenvolveram capacidades para diagnosticar EVD por ELISA e RT-PCR. (Rewar e Mirdha, 2014)

A confirmação definitiva da infecção deve ser feita por um Centro Colaborativo da OMS. Estas amostras devem ser enviadas para esse centro pelo laboratório nacional de referência como material infeccioso da categoria A. Os laboratórios que podem receber amostras de confirmação laboratorial são os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) e o Laboratório Nacional de Microbiologia da Agência Canadiana de Saúde Pública (PHAC). (Johnson & Hernández, 2017)

6. Tratamento para a doença

Apesar dos recentes progressos nas vacinas, e sem profilaxia licenciada ou tratamento, a gestão de casos é essencialmente favorável à gestão de falência severa de múltiplos órgãos resultantes de danos celulares imunomediados. (Malvy *et al.*, 2019)

Outras estratégias envolvem estratégias de controle de surtos, quarentena, isolamento, rastreio de contatos e vigilância epidemiológica. (Liu *et al.*, 2015)

As seguintes intervenções básicas, quando utilizadas precocemente podem melhorar significativamente as possibilidades de sobrevivência (Rewar e Mirdha, 2014):

- Fluidos intravenosos e equilibre os eletrólitos (sais corporais);
- Manter o estado do oxigénio e os níveis de pressão arterial;
- Tratar outras infeções se ocorrerem.

A reidratação oral é importante, mas às vezes não é realista devido à dor na garganta e ao vômito. O principal objetivo é prestar os melhores cuidados ao doente com a máxima proteção do pessoal médico e de enfermagem. (Rewar e Mirdha, 2014)

Notou-se que os pacientes com EVD que começam a receber cuidados de apoio logo que o período pós-incubação, os sintomas precoces parecem ter melhores hipóteses de sobrevivência do que aqueles que recebem os cuidados medicinais em fases tardias da infecção. (Kumar *et al.*, 2017)

Se um paciente não for identificado nas proximidades de um centro de avaliação ou tratamento, pode ter de ser transportado de outro estado da região, para receber cuidados num centro de tratamento regional ou estatal designado. Este tipo de transporte requer serviço médico de emergência fornecido por profissionais treinados para apoiar o

transporte do paciente. A decisão de transportar um paciente com EVD é difícil. O risco envolvido no cuidado do paciente aumenta ao deixar a relativa segurança de um ambiente de cuidados clínicos controlados em ambiente hospitalar para o ajuste fluido, menos estável dos veículos terrestres ou de transporte aéreo. (Beam et al. , 2019)

A pedra angular para controlar um surto de EVD é interromper a cadeia de transmissão viral. A redução da transmissão exige que sejam implementadas rapidamente várias medidas rigorosas de saúde pública, incluindo o isolamento dos doentes, precauções de barreira, e identificação e rastreamento de contactos. (Rewar e Mirdha, 2014)

As unidades de tratamento do Ébola encontram duas tarefas desafiantes: otimizar o uso de recursos médicos disponíveis e evitar infecções nosocomiais. Para tal Liu *et al.* (2015) apontam como estratégia para poupar recursos médicos e alcançar o máximo efeito no controlo da doença, a realização da triagem de doentes com EVD em três categorias:

- Aqueles que são capazes de prestar autocuidado, não estão em choque, apenas hipovolêmicos;
- Aqueles que são incapazes de prestar autocuidado, têm hipovolêmia, mas não estão em choque;
- Aqueles que estão em choque e com a falência de órgãos.

Embora nenhum organismo regulador nacional ou regional tenha ainda aprovado a utilização de qualquer medicamento para o tratamento de EVD, muitos agentes terapêuticos experimentais foram avaliados em modelos animais.

Durante o surto de EVD da África Ocidental 2013-2016, estes agentes foram administrados de forma descontrolada a pacientes individuais geralmente através da Autorização de Utilização de Emergência (uma autorização temporária para usar medicamentos não aprovados em emergências de saúde pública) e, portanto, não poderiam ser desenhadas conclusões cientificamente válidas quanto à sua eficácia. (Jacob et al. 2020)

Os pacientes sob cuidados de apoio demoram meses a recuperar. Os chamados doentes curados exigem atenção contínua durante anos sobre uma ou mais das seguintes doenças médicas: psicose, fotofobia, rasgo excessivo dos olhos, descuido da pele, perda de cabelo,

surdez, mielite, pericardites, otite, hepatite e infecções virais secundárias, bacterianas, fúngicas ou outras. (Kumar et al., 2017)

Numa experiência clínica realizada no final do surto de Ébola de 1995 em Kikwit, o sangue convalescente humano foi usado para imunização passiva para tratar pacientes que tinham sido infetados naturalmente com ZEBOV; sete dos oito pacientes que receberam transfusão sanguínea de pacientes com Ébola convalescente sobreviveram. (Rear e Mirdha, 2014)

6.1. Estratégias de tratamento

i. Antivirais

O primeiro e maior ensaio clínico até à data foi lançado na Guiné em dezembro de 2014, e usou Favipiravir como fármaco de investigação. Favipiravir é uma pequena molécula antiviral disponível oralmente licenciada no Japão para o tratamento da gripe. (Duraffour, Malvy, & Sissoko, 2017)

No geral, Favipiravir não melhorou o resultado dos pacientes. De notar, os dados farmacológicos do estudo favipiravir sugerem que doses mais altas de Favipiravir do que as usadas no ensaio podem ser de interesse. No entanto, tal abordagem requer um estudo de tolerância de dose-abrangente entre voluntários. (Duraffour, Malvy, & Sissoko, 2017)

ii. Plasma

O segundo maior ensaio, historicamente controlado, foi realizado na Guiné em 2015 e usou o plasma de convalescente de EVD como terapia. Foram incluídos 102 doentes e avaliados 84. Este ensaio não demonstrou um efeito benéfico da transfusão de plasma convalescente, no resultado do EVD risco de morte foi de 31% no grupo de plasma convalescente e 38% no grupo de controlo. (Duraffour, Malvy, & Sissoko, 2017)

iii. Anticorpos monoclonais

O último grande ensaio clínico foi um estudo controlado aleatório que usou o ZMapp, que é um cocktail de três anticorpos monoclonais neutralizantes administrados por via parentérica. Começou no segundo trimestre de 2015 na Libéria, Serra Leoa e Guiné, num contexto social mais favorável quando o surto estava a diminuir, enquanto a mortalidade diminuiu devido ao aumento dos cuidados de apoio. Embora a ZMapp não tenha

melhorado estatisticamente o resultado dos pacientes com EVD, algum efeito benéfico estimado pode ser inferido dos resultados, uma vez que morreram 37% dos pacientes com tratamento sintomático vs. 22% com tratamento sintomático mais ZMapp, diminuindo o risco relativo de morte em 40% com a ZMapp. (Duraffour, Malvy, & Sissoko, 2017)

O primeiro recém-nascido sobrevivente do EBOV de transmissão perinatal recebeu ZMapp experimental e remdesivir na África Ocidental em 2016. (Iversen et al. , 2020)

7. Meios de prevenção da doença

Nos países mais afetados, a epidemia de EVD não só causou grandes baixas, como também provocou o colapso económico e infraestruturas de saúde. O deslocamento de massas de refugiados pode espalhar a doença rapidamente para países em desenvolvimento próximos e até países desenvolvidos, levando a um aumento exponencial de casos infetados e de mortes. Assim, controlo eficaz do EVD o surto não é apenas uma questão de emergência para a comunidade médica, mas também uma missão de proteção da saúde para as forças militares. (Liu et al., 2015)

Como o tratamento para a EVD apresenta ainda grandes desafios, o mais importante é prevenir pessoas suscetíveis da infeção e restringir a propagação. Isto requer que o governo, as unidades de saúde pública, as unidades médicas e os indivíduos façam esforços concertados. (Liu *et al.*, 2015)

Durante o surto de EVD da África Ocidental de 2014, muitos voluntários e organizações internacionais cuidaram de milhares de pacientes com EVD nas áreas epidémicas. Devido a recursos médicos inadequados e falta de apoio logístico, aqueles órgãos sem auxílio não conseguiram parar a propagação da EBOV. Os Médicos Sem Fronteiras (MSF) como o Serviço de Ajuda Humanitária da Comunidade Europeia (ECHO) desempenharam um papel importante no esforço internacional no controlo da pandemia. (Liu *et al.*, 2015)

Perante a rápida propagação do EBOV, a OMS afirmou em Agosto de 2014 que a EVD na África Ocidental é uma "emergência de saúde pública de interesse internacional". (Johnson & Hernandez, 2017)

O Conselho de Segurança das Nações Unidas declarou o EBOV como uma ameaça à segurança global, e criou a Missão de Resposta de Emergência ao Ébola (UNMEER), que foi a primeira missão de saúde na sua história. Os EUA, o Reino Unido, a Alemanha e a China responderam prontamente. Os EUA e o Reino Unido enviaram tropas para unidades de isolamento estabelecidas e centros de tratamento na Libéria e Serra Leoa, respetivamente. (Liu *et al.*, 2015)

Os dados epidemiológicos demonstraram que os prestadores de cuidados de saúde enfrentam um risco ocupacional acrescido de infeção de Ébola. Todos os hospitais, laboratórios e outros centros de saúde devem seguir o procedimento padrão estabelecido no tratamento dos doentes, bem como recolher e manusear os espécimes dos doentes. (Liu *et al.*, 2015)

Os indivíduos em áreas endémicas EVD devem adotar medidas profiláticas para evitar qualquer possível risco de infeção. Certas mudanças de estilo de vida, como a lavagem regular das mãos, evitar encontros, e mudanças nos rituais tradicionais podem reduzir significativamente o risco de transmissão de ébola. O contacto e o consumo de animais selvagens que possam ser reservatórios de EBOV, como morcegos e primatas, devem ser evitados. Os objetos contaminados dos pacientes, como roupas e toalhas, também devem ser desinfetados ou queimados sem demora. (Liu *et al.*, 2015)

Em vez de fixar o local de vacinação nas residências dos contactos de um dado caso, a vacinação deve ser implementada num local de vacinação acordado e temporário, protegido, a uma distância da residência dos contactos. Por exemplo, numa unidade de saúde ou numa escola. (Inungu *et al.* 2019)

As estratégias de mitigação dos riscos, incluindo as práticas de prevenção e controlo de infeções por infeções, destinam-se a manter os profissionais de saúde a salvo da exposição profissional a doenças e a proteger os doentes contra infeções associadas aos cuidados de saúde (também conhecidas como infeções adquiridas pelos cuidados de saúde). Apesar dos esforços contínuos, as taxas constantes de infeções associadas aos cuidados de saúde e aos profissionais de saúde indicam que estas medidas de mitigação têm sido inadequadas a todos os níveis. (Wilkason *et al.* 2020)

O EBOV mantém a sua infecciosidade à temperatura ambiente durante vários dias. Para parar a propagação da infeção é importante esterilizar superfícies e materiais contaminados. A luz ultravioleta (UV) inativa os viriões do EBOV. Tubos, lâmpadas e tochas emissores de UV estão disponíveis para luz UV, mesmo para esterilizar o EBOV contendo superfícies. (Kumar et al., 2017)

A ebulição de materiais durante cinco minutos ou a exposição de materiais a 60 °C durante 30 min também são eficazes na inativação do EBOV. Álcool etílico/metilo diluído (10%), ácido acético (3%), solução de cloro (5%), hipoclorito de sódio (5,25%) e gluteraldeído (1%) são desinfetantes prontamente disponíveis. (Kumar et al., 2017)

7.1. Diretrizes da OMS para a epidemia da Ébola (Johnson & Hernández, 2017)

- **Vigilância epidemiológica:** Este aspeto refere-se ao facto de a avaliação de casos envolver, em primeiro lugar, estar atento a qualquer caso suspeito, avaliando depois se cumpre com um quadro clínico sugestivo associado a fatores de risco epidemiológicos.
- **Crítérios clínicos:** consiste na febre superior a 38,6 °C, associado a dor de cabeça severa, mialgias, vómitos, diarreia, dor abdominal e hemorragia inexplicável.
- **Crítério epidemiológico:** trata-se do contacto com sangue ou fluidos corporais de casos suspeitos ou confirmados de EVD, bem como animais selvagens de áreas endémicas nas três semanas anteriores ao aparecimento de sintomas.
- **Diagnósticos laboratoriais:** o EBOV é classificado como grupo patogénico de risco Grupo 4, portanto todas as ações serão feitas com um protocolo de biossegurança equivalente.

i. Prevenção não hospitalar: (Johnson & Hernández, 2017)

- Limpeza regular e desinfeção de quintas.
- Monitorizar o estado de saúde dos animais.
- Evite o contacto direto com animais doentes ou mortos e, se aplicável, elimine corretamente os seus restos mortais.

- Isolamento de animais doentes para que não infetem os saudáveis.
- Manuseamento adequado de cadáveres.
- Cozedura adequada de carnes e alimentos em geral, bem como manuseamento adequado de carnes.
- Evite o consumo de alimentos crus e mal conservados.
- Lavagem adequada das mãos e quantas vezes for necessário.

ii. Prevenção hospitalar: (Johnson & Hernández, 2017)

- O paciente deve ser isolado numa única sala com a sua própria casa de banho que tenha portas e boas condições gerais.
- O pessoal de cuidados deve utilizar o equipamento de biossegurança contemplado: luvas duplas, roupão comprido impermeável de manga comprida com elasticidade nas algemas, botas (ou, pelo menos, cobertura de sapatos impermeáveis e descartáveis), óculos de proteção, máscara e em caso de alto risco de contaminação com fluidos ou aerossóis (evite-o ao máximo) utilizar equipamento de filtro N95.
- O controlo ambiental da infeção através da limpeza com água e detergente, seguido de desinfeção com solução de hipoclorito de sódio de 10% ou amónio quaternário para uso hospitalar, é fundamental.

No caso das mortes por EVD, é de importância vital seguir regras de gestão rigorosas devido ao risco muito elevado de infeção. (Johnson & Hernández, 2017)

- O corpo deve ser mantido na totalidade e o manuseamento deve ser limitado. A autópsia não será feita rotineiramente, mas será limitada como o caso pode ser. Durante o manuseamento e arranjo do cadáver, o pessoal deve utilizar sempre os equipamentos de proteção individual (EPI's), isto inclui: luvas, capuz, sola, botas

impermeáveis, máscaras cirúrgicas, protetores oculares (de preferência com viseira antinevoeiro), sapatos fechados e impermeáveis.

- O cadáver será desinfetado com uma solução de hipoclorito de sódio de 0,5%, colocada em sacos mortuários resistentes à infiltração líquida, que devem ser devidamente fechadas e colocadas no caixão fechado antes de serem enterrados. O veículo de transporte também deve ser desinfetado em cada utilização.
- A entrega do cadáver aos familiares não deve ser adiada e deve ser educada sobre a doença e a boa gestão do corpo.
- O enterro é o método preferido para a eliminação final dos corpos numa situação de emergência. Deve ser dada atenção às condições do solo, à distância das fontes de água subterrâneas (mínimo de 50 metros) e ao habitat mais próximo (500 metros). É necessária uma área de aproximadamente 1500 m² por 10.000 habitantes.
- Os restos mortais devem ser enterrados em sepulturas individuais. O corpo deve, pelo menos, ser embrulhado num saco plástico para o separar do chão. A profundidade do corpo deve estar pelo menos 1,5 metros acima do nível freático e deve ser coberta por pelo menos 1 metro de solo. Não há benefícios para a saúde pública quando se recorre à cremação.

7.2. Biossegurança na patologia forense

O termo biossegurança refere-se ao conjunto de medidas destinadas a manter o controlo dos fatores de risco ocupacional de trabalhar com agentes biológicos, físicos ou químicos, prevenindo impactos nocivos e garantindo que o desenvolvimento ou o produto final dos procedimentos não afetem a saúde e a segurança dos trabalhadores, dos doentes e do ambiente. (Johnson & Hernández, 2017)

Há quatro níveis em ordem crescente de perigo, estes são baseados em padrões do CDC e na OMS. Estes níveis baseiam-se na infecciosidade, na virulência, na transmissibilidade, na gravidade da doença e na natureza da tarefa a desempenhar. (Johnson & Hernández, 2017)

A classificação dos níveis de biossegurança é a seguinte segundo (Johnson & Hernández, 2017):

- Nível de Biossegurança I (Laboratório Básico)
- Nível de Biossegurança II (Laboratório Básico)
- Nível de Biossegurança III (Laboratório de Contenção)
- Nível de Biossegurança IV (Laboratório de Contenção Máxima)

Estes níveis baseiam-se numa combinação das características de conceção, construção, meios de contenção, equipamentos, práticas e procedimentos operacionais necessários para trabalhar com agentes patogénicos dos diferentes grupos de risco. Por vezes, pode ser necessário trabalhar com dois níveis diferentes de biossegurança, dependendo da tarefa a desempenhar. (Johnson & Hernández, 2017)

É importante lembrar que, no que diz respeito a uma morte resultante de uma doença infecciosa, existem orientações precisas a seguir, para além das normas básicas de biossegurança a respeitar. Em geral, devem ser tidos em conta os seguintes dados:

- Não comer nem beber na área de trabalho.
- Manuseamento do cadáver por pessoal autorizado.
- Todos os cadáveres serão tratados como potencialmente infetados.
- Depois de cada autópsia, deve retirar as luvas, lavar as mãos e, em seguida, remover as roupas de trabalho e o equipamento de proteção individual utilizado.
- Outros objetos não podem ser tocados exceto o material de trabalho com as mãos com luvas.
- O vestuário e qualquer material reutilizável devem ser eliminados no local ou recipiente apropriado para limpeza e desinfeção.
- Qualquer equipamento descartável deve ser colocado no local para a remoção.
- Evite o contacto direto do cadáver com pessoal fora do departamento. Em certos casos, limite o contacto de familiares e enlutados.

- Treino e máxima cautela com a utilização de afiados.
- A sala de autópsia deve ser lavada e depois desinfetada com cloro.

Se esta doença se tornar uma pandemia, será necessária uma mão de obra preparada. As fontes de informação de conhecimento e qualidade devem ser partilhadas com outros funcionários, escolas de enfermagem e comunidade. (Chilton, McNeill e Alfred, 2016)

Os docentes de enfermagem devem preparar os alunos sobre proteção pessoal (equipamentos e técnicas), precauções universal e gestão de exposição. Os docentes de enfermagem não precisam de ser especialistas em cuidados EVD, mas precisam de compreender os factos e proporcionar oportunidades para aplicar o conhecimento. Por isso, as escolas de enfermagem, os hospitais e os departamentos de saúde locais devem associar-se para partilhar informações e práticas. (Chilton, McNeill e Alfred, 2016)

Fornecer informação rapidamente durante emergências humanitárias complexas, como um surto de doença, é essencial para atenuar os receios dos estudantes de enfermagem, que podem encontrar pacientes afetados durante as rotações clínicas, e comunidades que são incertas sobre factos essenciais e que podem ser influenciadas pela cobertura mediática que, por vezes, habita em desassossos e alimenta as apreensões do público.(Ferranti *et al.* , 2016)

8. Proteção profissional

Na maior parte das vezes, os surtos são geridos pelo Comité Internacional de Coordenação Científica e Técnica da OMS. Este comité é responsável pela aplicação das atividades de medidas de controlo diariamente e tem os seguintes subgrupos de trabalho (Rear e Mirdha, 2014):

- Os doentes isolados de casos clínicos de gestão são equipados em quarentena interna, o pessoal médico e de assistência médica recebe formação sobre o uso adequado de equipamento de proteção individual (luvas, vestidos, máscaras, etc.), e prestando cuidados médicos com base na terapêutica sintomática para manter funções respiratórias vitais, cardiovasculares e renais;

- As atividades de resposta epidémica, preside às reuniões diárias e a comissão de coordenação é responsável por todos os relatórios para as autoridades de saúde pública e parceiros de saúde;
- A equipa de vigilância epidemiológica é responsável pela descoberta de casos ativos e passivos, rastreio de contactos e verificação de rumores de casos suspeitos ou mortes na comunidade;
- A equipa de higiene e saneamento é responsável pela desinfeção e enterro de todos os cadáveres de EVD e não-Ébola em condições de segurança;
- A equipa de laboratório e investigação é responsável pela recolha, armazenamento e envio de amostras clínicas para confirmação de diagnóstico;
- A equipa de apoio da logística está encarregada de prestar qualquer apoio administrativo, logístico e técnico às outras equipas, tais como coordenação de secretariado, transportes e comunicação.

Médicos, enfermeiros e outros cuidadores de cuidados de saúde, incluindo familiares/amigos de pacientes a serem contratados para prestar cuidados médicos a pacientes com EVD devem ser amplamente familiarizados com o EVD, de modo a que as chances de serem infetadas sejam minimizadas. Para o efeito, devem também ser dotados de protocolos pré-preparados e de formação. (Kumar et al., 2017)

O pessoal dos cuidados de saúde, antes de entrar na área de quarentena ou de cuidados do paciente e, ao mesmo tempo que presta cuidados médicos aos doentes com EVD, deve usar EPI. Este equipamento inclui um único vestido/cobertura com capuz resistente a fluidos, avental, dois conjuntos de luvas de nitrilo com punhos estendidos, escudo facial completo, capacete coberto com capota descartável equipado com respirador N95. (Kumar et al., 2017)

Ao realizar qualquer procedimento gerador de aerossóis, pode ser usado um fato com sistema de respiração autónomo. A formação em colocação, retirada e utilização de EPI sem acidentes é essencial. (Kumar et al., 2017)

O pessoal clínico deve abordar o paciente com um foco muito deliberado na prestação de cuidados eficazes, garantindo simultaneamente a segurança pessoal. (Kumar et al., 2017)

Por mais importantes que sejam os documentos de orientação, muitas lições devem ser aprendidas com uma experiência prática específica. A OMS mobilizou consultores clínicos em apoio à resposta do EVD em cada um dos países afetados na África Ocidental. Brett-Major et al.(2015) elaboraram esta pequena lista de pontos-chave para tentar consolidar as lições práticas aprendidas que nem sempre se traduzem em documentos técnicos.

- **Ser guiado pela ciência**

Os cuidados do paciente EVD devem ser deliberados e vigilantes. A ciência por trás de aspetos básicos de como os médicos podem abordar com segurança o paciente nestas configurações deve ser respeitada. Para isso, devem ser tomadas medidas para garantir uma formação adequada e condições de trabalho seguras. Estas medidas devem ser moldadas pela ciência e pela experiência e não minadas pela ansiedade.

- **Pensar agressivamente; agir com segurança**

Uma estratégia direcionada de repleção agressiva de volume e gestão de eletrólitos, vigilância para a segurança do paciente no ambiente de isolamento, atenção às complicações relacionadas com a hipoperfusão e coinfeção (particularmente a malária entre as de áreas endémicas) e a gestão geral de apoio aos doentes hospitalizados melhora a sobrevivência. Todos os procedimentos na área de alto risco, tal como nos cuidados dos doentes em todo o lado, devem seguir uma avaliação cuidadosa do risco-benefício. "Primeiro não fazer mal" aplica-se ao paciente, ao pessoal e à comunidade.

- **Certifique-se de que o ambiente de trabalho é seguro para si e para os pacientes**

Os cuidados com o EVD devem ocorrer num ambiente de trabalho que se baseie na experiência não clínica.

- **Ser confiante, mas cuidadoso no uso de equipamentos de proteção individual**

A proteção do EPI requer uma formação cuidadosa e abrangente, uma prática repetida e uma avaliação de competências. O treino e a prática devem ocorrer antes e durante o trabalho com pacientes suspeitos ou confirmados de EVD.

- **Proteja-se e chame “STOP” em si mesmo**

A utilização segura, eliminação e procedimentos de movimento do paciente devem ser cuidadosamente ensaiados e não apressados. Quase inevitavelmente, apesar dos melhores preparativos, um processo ocasionalmente correrá mal quando numa área de isolamento. Quando isto nos acontece, paramos, ficamos de pé, colocamos as mãos numa posição neutra dobrada à frente e respiramos um pouco. Decidimos então se existe realmente um problema.

- **O tempo em equipamento de proteção individual deve ser com o paciente**

Os pacientes precisam de cuidados clínicos à cabeceira. O aspeto mais importante dos cuidados clínicos é a interação estreita entre o prestador de cuidados de saúde e o paciente.

- **Trata-se o paciente, não a ideia do paciente**

Os médicos carregam muitas noções pré-concebidas sobre como é um paciente com febre hemorrágica viral. Na verdade, a hemorragia não é um sinal ou sintoma proeminente na maioria dos pacientes que apresentam com EVD. Como todas as definições de cuidados, cada paciente é único.

As estratégias de controlo de sintomas devem ser adotadas precocemente e em toda a doença - mialgias, artralguas, dor de garganta, dor, náuseas e vômitos, e a ansiedade são características comuns que podem ser abordadas ao cuidado de pacientes com EVD moderada e gravemente doentes.

- **Envolver pacientes para ajuda quando apropriado**

Mesmo os melhores centros de cuidados EVD com pessoal podem ser desafiados na prestação de cuidados continuados aos pacientes. Quando os recursos se esticam, e às vezes nas melhores circunstâncias, recuperar pacientes pode ser inestimável como auxiliares informais ao cuidado dos outros. O centro de cuidados EVD torna-se um microcosmo para a organização comunitária.

- **Cuidado com os desafios do cuidado do paciente na ala suspeita**

Os doentes presentes para triagem e rastreio de EVD podem ter EVD, outra doença grave, ou ambos. Admitir um paciente em isolamento, particularmente um ainda não confirmado com EVD, provoca uma análise cuidadosa de benefícios de risco por esta razão. O objetivo é proporcionar benefícios suficientes tanto ao paciente como à comunidade para superar o risco para o paciente se negativo. O nível de cuidados necessários aqui pode ser elevado.

A avaliação e a gestão de bebés e crianças colocam desafios específicos no campo. Ocasionalmente, as crianças sem sintomas entraram em instalações com o seu doente cuidador. Quando bebés e crianças estão doentes com EVD, por vezes um adulto saudável optou por entrar para cuidar deles. Adultos saudáveis requerem considerações semelhantes às de crianças saudáveis.

- **Diminuir barreiras entre o paciente e a comunidade quando apropriado**

Isolar um paciente introduz um elevado fardo de cuidados e pode criar barreiras sociais entre a resposta ao surto e pacientes, famílias e suas comunidades. Os pacientes, as suas famílias e comunidades frequentemente testemunham mortes, seguidos da descontaminação de cadáveres e colocação em sacos de cadáveres. Estas experiências são traumáticas e promovem não só a alienação da resposta do surto da comunidade, mas também aumentam o sentimento de isolamento dos pacientes dos cuidadores e do mundo exterior.

Garantir que os pacientes têm formas de comunicar com segurança com os profissionais de saúde, a família e os amigos é fundamental. Isto pode ser feito usando áreas de linha aberta de visão com barreiras baixas onde pacientes ambulatoriais podem falar com os visitantes em uma distância segura. Este respeito básico pelos doentes e famílias ajuda a construir e manter relações positivas com as comunidades, superar mal-entendidos comuns e tornar as atividades no centro de cuidados EVD mais transparentes.

- **Equilibrar o pessoal e as necessidades do paciente; cuidar uns dos outros**

A fadiga física e emocional pode contribuir para erros na tomada de decisões clínicas. O pessoal deve proteger e monitorizar a sua saúde e a saúde dos seus colegas. Desconfie

dos sintomas físicos de desidratação, fadiga e tensões psicológicas causadas pelo trabalho em ambientes restritos de recursos e de alto risco.

Conclusão

Como o surto da EVD está continuamente a decorrer na África Ocidental, é uma tarefa assustadora controlar o surto. Desde o primeiro surto de ébola, em 1976, foram limitadas as medidas para reduzir a elevada mortalidade. Os esforços futuros devem centrar-se no desenvolvimento de vacinas eficazes, medicamentos e terapias. (Liu, Li, Du, & Cao, 2015)

O contacto com fluidos corporais de pacientes com EVD e cadáveres continua a ser o principal risco para a transmissão do EBOV, e as medidas adequadas de prevenção e controlo de infeções são uma necessidade absoluta para proteger os profissionais num cenário de surto de EVD. (Vetter *et al.*, 2016)

O conhecimento sobre a transmissão do EBOV humano-humano baseia-se principalmente em evidências epidemiológicas de surtos anteriores. (Judson, Prescott e Munster, 2015) Embora a autora tenham abordado o que se sabe sobre a transmissão da EBOV, muitas perguntas sem resposta permanecem.

São necessários mais estudos para confirmar a fisiopatologia da infeção, a fim de identificar novos alvos para a intervenção médica. Embora seja necessário acelerar o ritmo de desenvolvimento de vacinas e terapêuticas eficazes para a prevenção e tratamento do EVD, a profilaxia de saúde pública é a questão mais importante atualmente para controlar a propagação desta doença de forma eficaz. (Liu, Li, Du, & Cao, 2015)

As epidemias de EVD constituem uma preocupação significativa para a saúde pública em África e é urgente uma vacina eficaz. Esta vacina beneficiaria principalmente médicos, enfermeiros e epidemiologistas de campo que trabalham em países endémicos. O segundo grupo-alvo seriam os cientistas que trabalham com o vírus do Ébola, bem como os veterinários e os envolvidos na conservação da vida selvagem em áreas endémicas. (Rear e Mirdha, 2014)

A investigação atual centrada nos morcegos como putativos reservatórios do ZEBOV tem de ser reforçada e alargada aos reservatórios de outras espécies de ébola. A deteção precoce e isolamento de um paciente com EVD diminui o risco de transmissão na comunidade. (Rear e Mirdha, 2014)

Considerado uma potencial arma biológica, é urgente desenvolver drogas e vacinas antivirais eficazes. O ideal é desenvolver uma vacina candidata capaz de conferir proteção interespecies contra SUDV, BDBOV, ZEBOV e outras espécies de vírus do Ébola ainda desconhecidas, que não necessitasse de uma dose de reforço e proporcionasse proteção durante dez anos. (Rewar e Mirdha, 2014)

O apoio político suficiente do governo é crucial para a prevenção e o controlo da epidemia de Ébola. Em primeiro lugar, deve ser estabelecida e melhorada uma infraestrutura de saúde pública e uma reserva médica. As epidemias de EVD mais graves ocorreram em áreas onde os sistemas de saúde estavam sobrecarregados ou não identificaram e isolaram os casos de infeção em tempo útil. As políticas de rastreio de contactos e de quarentena devem ser reforçadas. (Liu *et al.*, 2015)

A cooperação internacional, em especial a cooperação entre os sistemas médicos e militares é fundamental para prevenir e controlar a epidemia de EVD. (Liu *et al.*, 2015)

Referências bibliográficas

- Beam, E. L. *et al.* (2019) «Ebola Virus Disease: Clinical Challenges, Recognition, and Management», *Nursing Clinics of North America*. Elsevier Inc, 54(2), pp. 169–180. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.001.
- Beckett, G. e Wedgwood, K. (2014) «Doença do vírus do Ébola: Orientação para enfermeiros escolares», *British Journal of School Nursing*,9(10), pp. 480-483. doi: 10.12968/bjsn.2014.9.10.480.
- Brett-Major et alii. (2015) Being ready to treat ebola virus disease patients, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, pp. 233–237.
- Brown, C. K. *et al.* (2019) «Developing a personal protective equipment selection matrix for preventing occupational exposure to ebola virus», *Health Security*, 17(3), pp. 213–228. doi: 10.1089/hs.2019.0014.
- CDC (2015) Ébola (Doença por Vírus Ébola). [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-factsheet-portuguese.pdf>> [Consultado em 17/10/2019]
- Chilton, J. M., McNeill, C. e Alfred, D. (2016) «Inquérito ao conhecimento auto-relatado da doença do vírus do Ébola, vontade de tratar e percepções do seu duty para tratar», *Ymen*, 32(6), pp. 1-5. doi: 10.1016/j.jen.2015.07.012.
- Duraffour, S. et alii. (2017) How to treat Ebola virus infections? A lesson from the field, *Current Opinion in Virology*, pp. 9–15.
- Ferranti, E.P. *et al.* (2016) «Implementação de um programa educativo para estudantes de enfermagem no meio da epidemia da doença do vírus do Ébola», *Perspetiva de Enfermagem*,64(6), pp. 597-603. doi:

- 10.1016/j.outlook.2016.04.002.
- Inungu *et al.* (2019) «Recurrent Ebolavirus disease in the Democratic Republic of Congo: update and challenges», *AIMS Public Health*, 6(4), pp. 502–513. doi: 10.3934/publichealth.2019.4.502.
 - Iversen, P. L. *et al.* (2020) «Recent successes in therapeutics for Ebola virus disease: no time for complacency», *Journal of the Formosan Medical Association*, (January), pp. 19–20. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.Kurup.
 - Jacob, S. T. *et al.* (2020) *Ebola virus disease*, *Nature Reviews Disease Primers*. Springer US. doi: 10.1038/s41572-020-0147-3.
 - Johnson, K. B. e Hernández, M. V. (2017) ENFERMEDAD POR EL VIRUS ÉBOLA MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD Ebóla, *Revista Costarricense de Salud Pública*. Asociación Costarricense de Salud Pública, 26 (2)(17), pp. 1–8.
 - Judson, S., Prescott, J. e Munster, V. (2015) Understanding Ebola virus transmission, *Viruses*, pp. 511–521.
 - Kumar, S. et alii. (2017) Ebola virus disease: Biology, diagnosis, treatment and prevention of epidemics, *Proceedings of the Indian National Science Academy*, pp. 103–149.
 - Liu, W. Bin et alii. (2015) Ebola virus disease: From epidemiology to prophylaxis, *Military Medical Research*, 2(1), pp. 1–8.
 - MacIntyre, C. R. e Chughtai, A. A. (2016) Recurrence and reinfection-a new paradigm for the management of Ebola virus disease, *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 43, pp. 58–61.
 - Malvy, D. et alii. (2019) Ebola virus disease, *The Lancet*, 393(10174), pp. 936–948.

- Martínez, M. J. et alii. (2015) Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment, *Infectious Diseases and Therapy*, pp. 365–390.
- Mbala-Kingebeni, P. et al. (2019) «Medical countermeasures during the 2018 Ebola virus disease outbreak in the North Kivu and Ituri Provinces of the Democratic Republic of the Congo: a rapid genomic assessment», *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd, 19(6), pp. 648–657. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30118-5.
- Rehman, H., Ghani, M. e Rehman, M. (2020) «Effectiveness of basic training session regarding the awareness of Ebola virus disease among nurses of public tertiary care hospitals of Lahore», *Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(3), pp. 477–481. doi: 10.5455/JPMA.15677.
- Rewar, S. e Mirdha, D. (2014) Transmission of Ebola virus disease: An overview, *Annals of Global Health*, 80(6), pp. 444–451.
- UFP, (s/d) . Manual de Estilo de Elaboração de Trabalhos Científicos . [Em linha]. Disponível em <<https://www.ufp.pt/app/uploads/2018/07/Manual-Estilo-Elabora%C3%A7%C3%A3o-trabalhos-cient%C3%ADficos.pdf>> [Consultado em 13/04/18]
- Vetter, P. et alii. (2016) Ebola Virus Shedding and Transmission: Review of Current Evidence, *Journal of Infectious Diseases*, 214(Suppl 3), pp. S177–S184.
- Wilkason, C. et al. (2020) «Assessing and Reducing Risk to Healthcare Workers in Outbreaks», *Health security*, 18(3), pp. 205–211. doi: 10.1089/hs.2019.0131.