

Joana Figueiredo Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ébola: de doença negligenciada a ameaça global” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.ª Judite Neves, do Dr. André Paiva e da Professora Doutora Cristina Luxo e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Figueiredo Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ébola: de doença negligenciada a ameaça global” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Judite Neves, do Dr. André Paiva e da Professora Doutora Cristina Luxo e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018

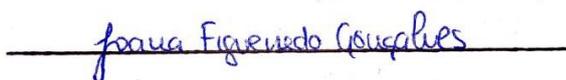


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Figueiredo Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013132774, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ébola: de doença negligenciada a ameaça global” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2018



(Joana Figueiredo Gonçalves)

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, que partiu demasiado cedo e não teve oportunidade de caminhar comigo todo este percurso. Sem dúvida que seria a pessoa que mais orgulho teria em mim.

À minha mãe, o meu pilar durante toda esta caminhada, por acreditar sempre que eu era capaz de mais e melhor.

A toda a minha família, por todo o apoio e força incondicional.

Aos meus amigos de sempre, sem os quais não teria conseguido. Conselheiros e confidentes, partilharam comigo risos, aventuras, choros e histórias intermináveis. Devo-vos tudo.

À Adriana, à Guida e à Rita, que desde o primeiro dia me acompanharam como ninguém em todas as aventuras e desafios, mas também em todas as deceções e momentos menos bons. Coimbra deu-me tanto só pela vossa amizade.

À Rita, o meu porto seguro, que entrou na minha vida para me dar toda a força, amor e coragem que precisava.

A todos os meus colegas de estágio, que rapidamente se tornaram amigos.

Ao Dr. André Paiva e a toda a equipa da Farmácia Estádio, um exemplo de companheirismo e profissionalismo que levo comigo para toda a vida.

À Dr.^a Judite Neves e a toda a equipa da Direção de Produtos de Saúde, que desde o primeiro dia me acolheram como vossa, por todos os ensinamentos e valor transmitidos.

À professora Cristina Luxo, por toda a disponibilidade, orientação e simpatia que sempre mostrou.

A todos os que entraram na minha vida e me ajudaram a crescer enquanto pessoa.

O meu mais sincero obrigada a todos, sem os quais isto não faria sentido.

PARTE I

Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

PARTE III

Monografia “Ébola: de doença negligenciada a ameaça global”

PARTE I

Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
1.1. O Infarmed	10
1.2. A Codificação.....	11
2. Análise SWOT	12
2.1. Pontos fortes.....	12
2.1.1. A equipa da Direção de Produtos de Saúde.....	12
2.1.2. Enquadramento Legislativo e Político	13
2.1.3. Desenvolvimento de competências e conhecimentos	14
2.1.4. O contacto com entidades externas.....	14
2.2. Pontos fracos	14
2.2.1. Duração do estágio	14
2.2.2. Falta de contacto com a área regulamentar dos Produtos Cosméticos e com a Vigilância de Dispositivos Médicos	15
2.2.3. Falta de recursos humanos na Direção de Produtos de Saúde.....	15
2.2.4. Realocação num pavilhão fora da Direção dos Produtos de Saúde.....	16
2.3. Ameaças	16
2.3.1. <i>Stakeholders</i> muito heterogéneos e pouco informados.....	16
2.3.2. Produtos de fronteira legislativa.....	16
2.4. Oportunidades.....	17
2.4.1. Maior enfoque político na área dos dispositivos médicos.....	17
2.4.2. Contribuição da Direção de Produtos de Saúde na racionalização dos gastos em saúde	17
2.4.3. Aumento de recursos humanos na Direção de Produtos de Saúde.....	17
3. Considerações Finais.....	18
4. Bibliografia	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Organograma do Infarmed.....	II
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CDM - Código de Dispositivo Médico

CE - Comissão Europeia

DIV - Dispositivo para diagnóstico *in vitro*

DPS - Direção de Produtos de Saúde

FFUC - Faculdade de farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NPDM - Nomenclatura Portuguesa de Dispositivo Médico

PGL - Produtos Gerais de Laboratório

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento. É ele que acompanha todo o circuito do medicamento, desde a sua investigação, passando pela sua dispensa e culminando na vigilância do mercado, contribuindo sempre para o uso responsável do mesmo. Assim, hoje em dia, o farmacêutico pode exercer a sua atividade nas mais diferentes áreas da saúde, quer seja a Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, entre outras.¹ Contudo, são cada vez mais as áreas de interesse em que um farmacêutico se pode focar hoje em dia para além do medicamento, como por exemplo a Dermocosmética e os Dispositivos Médicos. Assim, e por estas serem áreas que não são tão exploradas no programa de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), decidi realizar um estágio nesta área para aprimorar os meus conhecimentos.

No meu caso, e como sempre me interessei muito pela área regulamentar, optei por realizar um estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed), por esta ser uma autoridade de reconhecimento a nível europeu e o expoente máximo da regulamentação da saúde em Portugal. Assim, de entre os departamentos que me foram propostos para o estágio pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), decidi realizar o meu estágio na Direção de Produtos de Saúde (DPS) pela razão já exposta anteriormente.

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado no Infarmed, na DPS, sob a orientação da Dr.^a Judite Neves e que teve a duração de três meses.

I.1. O INFARMED

O Infarmed, criado em 1993 pelo Decreto-Lei n.º 10/93 no seguimento do processo de adesão à Comunidade Económica Europeia, é um instituto público integrado na administração indireta do Estado Português dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio.²

O Infarmed exerce a sua atividade sob tutela do Ministro da Saúde e tem como missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros.” Em suma, a grande missão do Infarmed é promover a saúde pública.³

O Infarmed é constituído por cinco órgãos e doze unidade orgânicas, como nos é mostrado no organograma da instituição (Figura 1).

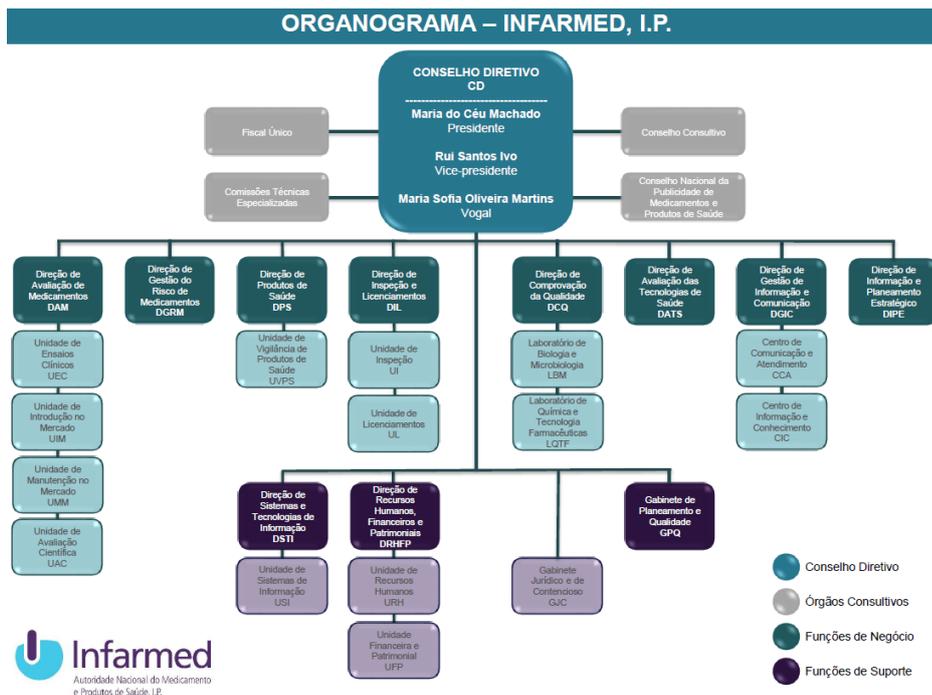


Figura 1 - Organograma do Infarmed. Fonte: INFARMED.⁴

1.2. A CODIFICAÇÃO

De acordo com o Despacho n.º 860/2018, publicado em Diário da República, “os serviços e estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) apenas podem adquirir os dispositivos médicos objeto de codificação pelo INFARMED, I. P. e que constem da respetiva base de dados.”⁵ Assim, cabe ao Infarmed a codificação dos dispositivos médicos para que possam ser adquiridos pelas instituições do SNS.

Um dispositivo médico, de acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009, é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da concepção;⁶

A codificação de dispositivos médicos, que está ao encargo da DPS, tem em conta a informação disponibilizada pelo fabricante para cada dispositivo médico relativamente à referência, marca, modelo e Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos (NPDM). Contudo, são os vários distribuidores que atuam a nível nacional, e não os fabricantes, que têm que registar os produtos que comercializam, de modo a que os possam vender às instituições do SNS. Assim, os distribuidores por grosso de dispositivos médicos registam um produto com uma determinada referência e, depois de analisados todos os campos necessários à sua codificação, a essa referência é atribuído um código de dispositivo médico (CDM).

O Infarmed tem disponível uma lista com todos os dispositivos médicos atualmente codificados (disponível em <http://extranet.infarmed.pt/cdm/CdmPublic.aspx>) e que podem então ser adquiridos pelas instituições do SNS.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT, acrónimo do inglês que engloba os termos *Strengths* (Pontos fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) pretende ser uma análise crítica do meu estágio e engloba duas dimensões, uma interna e outra externa. A análise interna abrange os pontos fortes e pontos fracos inerentes ao meu estágio enquanto que a análise externa engloba as oportunidades e as ameaças em relação à DPS e ao setor dos dispositivos médicos em geral.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. A equipa da Direção de Produtos de Saúde

Durante o estágio curricular, integrei a equipa da DPS, equipa esta coordenada pela Dr.^a Judite Neves. A equipa da DPS é multidisciplinar, sendo constituída por profissionais qualificados nas mais diversas áreas académicas, entre elas as Ciências Farmacêuticas, Medicina Veterinária, Química, Bioquímica e Engenharias.

Primeiramente, é de destacar a maneira como me acolheram nesta Direção, assim como a preocupação na construção de vínculos socioprofissionais de forma a harmonizar o ambiente na equipa. Depois de ter conhecido todos os elementos da DPS, foi-me possível conhecer individualmente os colaboradores com quem iria trabalhar todos os dias, a equipa da codificação.

A equipa da codificação, que se reunia todos os dias pela manhã para uma reunião diária, mostrou-se extremamente disponível para esclarecer qualquer dúvida, assim como partilhar

conhecimentos. Estas reuniões diárias, estabelecidas segundo a filosofia *Kaizen* (filosofia japonesa que se foca na melhoria contínua⁷), visavam avaliar o dia de trabalho anterior e estabelecer as prioridades diárias para a codificação (Ajustes Diretos/Portarias ou Concursos Públicos/Comparticipações pela ADSE) assim como a função de comunicação. Estas informações a toda a equipa podiam ser acerca de matérias mais gerais ou alguns casos de codificação mais complexos que acabavam por ser debatidos entre todos, resolvendo assim o caso de uma forma mais célere e eficaz, estimulando a participação de todos os elementos e a formação contínua.

Apesar do stress constante devido à quantidade de trabalho acumulado, só tenho que agradecer a esta equipa por todo o otimismo, por toda a partilha de conhecimentos e por toda a ajuda e paciência que se demonstraram essenciais ao longo do período de estágio.

2.1.2. Enquadramento Legislativo e Político

Comecei o estágio com poucos conhecimentos na área dos dispositivos médicos, mas ao longo do tempo foi notável o crescimento dos meus conhecimentos relativamente à legislação e política dos mesmos. Grande parte da atividade realizada no Infarmed é regulada por legislação publicada no Diário da República, assim como orientações provenientes da Comissão Europeia (CE) e Agência Europeia do Medicamento.

Pelo exposto, o início de estágio passou pela leitura e interpretação da legislação aplicável, passo este essencial para uma correta perceção do sistema regulamentar dos dispositivos médicos. Nesta Direção, são vários os documentos importantes para um bom enquadramento regulamentar nesta área, entre eles a Diretiva 93/42/CEE, o Decreto-Lei n.º 145/2009, o Decreto-Lei n.º 189/2000, o Despacho n.º 860/2018, assim como algumas orientações da CE, nomeadamente MEDDEV 2.4/1 (*Classification of medical devices*), MEDDEV 2.14/1 (*IVD Medical Device Borderline and Classification issues*), MEDDEV 2.1/3 (*Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative*), *Manual on Borderline and Classification in the Community regulatory framework for medical devices*, entre outros. Para além destes imprescindíveis documentos, li também algumas informações importantes presentes no site do Infarmed relativas aos dispositivos médicos bem como sobre as tarefas que iria realizar, a codificação de dispositivos médicos.

É de realçar a importância deste enquadramento jurídico-político, pois impulsionou o trabalho que vim a desenvolver.

2.1.3. Desenvolvimento de competências e conhecimentos

Ao longo do período de estágio senti uma melhoria contínua das minhas capacidades, quer a nível da área regulamentar, quer a nível da codificação. A nível regulamentar, senti melhorias porque enquanto que no início tinha que consultar imensas vezes a legislação para saber qual a classe de risco de um dispositivo médico e qual a regra utilizada na sua classificação, com a prática essa consulta tornou-se cada vez menos frequente porque fui interiorizando os conhecimentos, e também porque já tinha avaliado situações semelhantes. A nível da codificação, também senti melhorias claras, muito devido ao facto de os problemas avaliados serem os mesmos e também devido à troca contínua de informação e debate de situações com as colegas da mesma sala, também elas estagiárias.

A melhoria pessoal levou também a um aumento da confiança de quem me supervisionava e, conseqüentemente, a um aumento da autonomia na realização do trabalho. Assim, o trabalho feito foi ficando cada vez mais independente, o que também se verificou numa otimização das tarefas realizadas ao longo do tempo.

2.1.4. O contacto com entidades externas

Durante o estágio tive oportunidade de contactar com várias empresas, principalmente distribuidores de dispositivos médicos, no sentido veicular informação relevante acerca da codificação dos seus dispositivos registados. Esta informação poderia ser acerca da codificação dos seus dispositivos ou então o porquê da não codificação e, com isto, era enviada informação no sentido de realizar pedidos de esclarecimentos para que tivesse todos os elementos necessários para a codificação dos mesmos. Assim, por várias vezes, houve troca de *e-mails* no sentido de obter estes esclarecimentos, o que, normalmente, culminava com a atribuição de um CDM à referência em questão.

De realçar a importância do correio eletrónico institucional que nos foi atribuído logo no primeiro dia, pois este deu-me autonomia no contacto com estas entidades através do meu próprio nome, o que agilizava todo o processo de codificação.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Duração do estágio

É de louvar a oportunidade que nos é concedida pela FFUC para estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abrindo assim portas para outras áreas profissionais que não são tão abordadas durante o plano de estudos do MICF.

Ainda assim, e sabendo que a duração do estágio curricular noutras áreas está limitada devido ao número de horas legalmente exigido para a realização do estágio em farmácia comunitária e/ou farmácia hospitalar, sinto que a duração do meu estágio na DPS (três meses), foi um fator limitante na medida em que esta Direção exerce um inúmero conjunto de atividades e o tempo foi limitativo para a apreensão de todas as matérias abordadas assim como para a realização de várias tarefas com autonomia.

2.2.2. Falta de contacto com a área regulamentar dos Produtos Cosméticos e com a Vigilância de Dispositivos Médicos

Como dito anteriormente, a DPS é coordenada pela Dr.^a Judite Neves. Esta Direção conta com uma subunidade de vigilância, a Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde, coordenada pela Dr.^a Raquel Alves. Para além dos Dispositivos Médicos, a DPS tem um núcleo dirigido aos Produtos Cosméticos, coordenado pela Dr.^a Adriana Gamboa.

Durante o estágio, não tive a oportunidade de contactar com nenhum destes departamentos, o que é claramente um ponto negativo pois a vigilância de dispositivos médicos e a área regulamentar dos produtos cosméticos são pouco explorados no plano curricular do MICEF e seria muito vantajoso ter tido algum conhecimento nestas áreas.

2.2.3. Falta de recursos humanos na Direção de Produtos de Saúde

Apesar de serem os fabricantes e os organismos notificados os responsáveis pela avaliação de conformidade e pela introdução no mercado dos dispositivos médicos, é de extrema importância a fiscalização e vigilância do mercado. Por isso, no geral, considero que os recursos humanos disponibilizados à DPS são muito reduzidos face à grande diversidade de dispositivos médicos atualmente no mercado e à crescente importância que estes têm no dia de hoje.

Também a nível da codificação, considero reduzido o número de colaboradores que atualmente estão a realizar esta tarefa. Durante o estágio fui constatando que o prazo de realização das tarefas não estava a ser alcançado, o que causava alguma inquietação tanto nos colaboradores, como nas instituições do SNS que precisavam destes dispositivos.

Pelo exposto, sinto que deveriam ser aplicados mais recursos a esta Direção, dada a importância que os produtos de saúde apresentam atualmente.

2.2.4. Realocação num pavilhão fora da Direção de Produtos de Saúde

Devido à falta de espaço na DPS, no meu primeiro dia fui instalada num edifício diferente ao da Direção, juntamente com colegas estagiárias e a Dr.^a Ana Sofia, que viria a supervisionar o nosso trabalho e esclarecer as nossas dúvidas. Esta situação tornou, por vezes, o trabalho mais lento, pois quando tinha que comunicar com os outros colegas da Direção tinha que utilizar a linha telefónica ou o correio eletrónico. Também todas as manhãs, juntamente com as colegas da sala, tinha que me dirigir ao edifício principal para a reunião diária, o que me roubava um pouco de tempo para realizar as tarefas que me tinham sido incumbidas.

Assim, e apesar de este ser o menor de todos os pontos fracos, sinto que se tivesse sido colocada numa sala dentro da própria Direção, a integração e comunicação dentro da equipa teria sido mais rápida e eficaz.

2.3. AMEAÇAS

2.3.1. Stakeholders muito heterogéneos e pouco informados

O setor dos dispositivos médicos é caracterizado pela falta de informação e conhecimentos por parte dos *stakeholders* no que toca à legislação aplicável, principalmente os distribuidores por grosso e, por vezes, até os fabricantes.

Principalmente no que toca aos distribuidores por grosso, entidades com quem tive que contactar diariamente através do correio eletrónico, notou-se claramente a falta de conhecimentos acerca dos dispositivos comercializados que notificavam ao Infarmed para posterior codificação. Esta falta de conhecimento por parte dos distribuidores é um dos principais problemas com que os colaboradores da DPS têm que lidar diariamente e, consequentemente, um dos maiores problemas com que me deparei durante todo o estágio.

2.3.2. Produtos de fronteira legislativa

O setor dos dispositivos médicos, como já referido, é um setor muito heterogéneo o que, por vezes, torna difícil a sua classificação tendo em conta a legislação aplicável e orientações existentes. Os dispositivos médicos podem ser classificados em diferentes classes (classe I - baixo risco, Classe IIa e IIb - médio risco e classe III - alto risco) tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os potenciais riscos decorrentes da utilização do mesmo. Por outro lado, a classificação dos dispositivos para diagnóstico *in vitro* (DIV) tem em consideração os riscos envolvidos assim como os procedimentos de avaliação de conformidade. São classificados em duas classes principais de produtos (Lista A e Lista B).⁸

Um dos maiores problemas relativamente a estes produtos de fronteira legislativa foram os produtos gerais de laboratório (PGL), que muitas vezes os distribuidores registavam como sendo DIV. Quando a sua classificação como DIV deixava dúvidas, tinha que pedir esclarecimentos quanto à classificação por parte do fabricante e também a Declaração CE de Conformidade e Certificado CE (se aplicável). Alguns exemplos são as pipetas, os corantes, as luvas de laboratório, os produtos de extração de ácidos nucleicos, as centrífugas, entre outros.

2.4. OPORTUNIDADES

2.4.1. Maior enfoque político na área dos dispositivos médicos

O setor dos medicamentos está atualmente bastante desenvolvido em comparação com o setor dos produtos de saúde. Dado que os dispositivos médicos estão cada vez mais presentes no dia a dia do cidadão quer em grandes superfícies comerciais, parafarmácias, farmácias e outros estabelecimentos, assim como este é um setor com uma enorme diversidade e sempre em inovação, penso que seria benéfico uma maior atenção política e governamental, tanto a nível nacional como a nível europeu. Esta atenção política poderia ser instituída, por exemplo, ao nível da introdução no mercado de dispositivos (atualmente não é necessária uma autorização de introdução no mercado) assim como um maior enfoque na vigilância dos mesmos, tal como sucede no setor dos medicamentos.

2.4.2. Contribuição da Direção de Produtos de Saúde na racionalização dos gastos em saúde

A DPS, através da codificação de dispositivos médicos, ajuda na racionalização dos gastos no âmbito da saúde na medida em que os estabelecimentos do SNS devem somente adquirir os dispositivos com CDM.

Assim, o Sistema de Codificação Português é uma mais valia para o Estado, pois não só reúne numa única plataforma todos os dispositivos disponíveis para as suas instituições, ajudando a perceber a realidade do mercado português neste setor, mas também auxilia na racionalização dos gastos neste mesmo setor, pois os estabelecimentos devem adquirir os dispositivos codificados ao distribuidor que os venda a um preço mais económico.

2.4.3. Aumento de recursos humanos na Direção de Produtos de Saúde

Foi evidente, durante todo o decorrer do estágio, a falta de recursos humanos existente na DPS, o que aumenta consideravelmente a sobrecarga de trabalho de cada colaborador fixo.

Assim, penso que, ao invés de apostarem apenas em protocolos de curto prazo com instituições de ensino, o que conseqüentemente leva a que alguns dos colaboradores fixos fiquem ainda mais sobrecarregados com a formação dos estagiários, deveriam abrir concursos públicos para a contratação de pessoal qualificado a longo prazo.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oportunidade de realizar um estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. foi, sem dúvida, uma das experiências mais enriquecedoras do meu percurso académico. Este estágio, numa área diferente da farmácia comunitária, abriu-me as portas para um novo mundo que não é tão explorado no plano curricular do MICF e que sempre despertou o meu interesse.

A maneira como me integraram na equipa da Direção de Produtos de Saúde desde o primeiro dia foi, sem dúvida, um dos pontos altos de toda esta experiência e a oportunidade de trabalhar com profissionais tão competentes e multidisciplinares fez com que este momento formativo na área dos dispositivos médicos superasse as minhas expectativas.

Apesar das tarefas realizadas ao longo do estágio terem sido, por vezes, um pouco monótonas, foram também elas desafiantes e compensadoras. A troca de *e-mails* diária com os mais diversos distribuidores por grosso ajudou-me a desenvolver as minhas competências de comunicação e a superar-me diariamente quanto ao conhecimento técnico no âmbito dos dispositivos médicos.

Para além do supramencionado, este estágio permitiu-me obter novos conhecimentos e desenvolver competências como a gestão de tempo, o trabalho em equipa, a melhoria da comunicação, a resolução de problemas, entre outros, e foi, sem dúvida, uma experiência muito gratificante tanto a nível pessoal como profissional. O contato com uma nova área que não a dos medicamentos foi uma oportunidade única de aprendizagem diária e desenvolvimento de competências que certamente contribuirão para o meu dia a dia como profissional de saúde no futuro.

4. BIBLIOGRAFIA

1. **Valor do Farmacêutico.** [Acedido a 8 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Decreto-Lei n.º10/93, de 15 de janeiro.** Diário da República, 1.ª Série A - N.º12 (1993) 126-129.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Decreto-Lei N.º 46/2012, de 24 de fevereiro.** Diário da República, 1ª Série - N.º 40 (2012) 884-890.
4. INFARMED. **Organograma.** [Acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1905196/Organograma+2017/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>
5. GABINETE DA SECRETÁRIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Despacho n.º 860/2018, de 22 de janeiro.** Diário da República, 2.ª série - N.º 15 (2018) 2659.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Decreto-Lei n.º145/2009, de 17 de junho.** Diário da República, 1.ª série - N.º 172 (2009) 3707-3765.
7. PORTAL ADMINISTRAÇÃO. **Kaizen: A filosofia da melhoria contínua.** [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/10/kaizen-filosofia-melhoria-continua.html>
8. INFARMED, I.P. **Classificação e Fronteiras.** [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	22
1. Introdução	23
2. Análise SWOT	23
2.1. Pontos fortes.....	23
2.1.1. A equipa da Farmácia Estádio	23
2.1.2. Planeamento do estágio curricular	24
2.1.3. Diferenciação dos estagiários.....	25
2.1.4. Sistema de Garantia de Qualidade e Filosofia Kaizen.....	26
2.1.5. Serviços farmacêuticos prestados.....	26
2.1.6. Fornecimento de instituições.....	27
2.1.7. Heterogeneidade de utentes.....	27
2.2. Pontos fracos	28
2.2.1. Erros de <i>stock</i>	28
2.2.2. Falta de contacto com marcas comerciais durante o MICF	28
2.2.3. Falta de contacto com medicamentos manipulados	29
2.3. Ameaças	29
2.3.1. Massificação das parafarmácias e outros locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	29
2.3.2. Conjuntura económica atual	30
2.3.3. Elevado número de medicamentos indisponíveis e constante alteração de preços	30
2.4. Oportunidades.....	31
2.4.1. Otimização de <i>stocks</i>	31
2.4.2. Aposta em produtos homeopáticos.....	31
2.4.3. Adequação do MICF ao contexto atual.....	32
3. Considerações finais.....	32
4. Bibliografia	34

LISTA DE ABREVIATURAS

APCER - Associação Portuguesa de Certificação

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

INTRODUÇÃO

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento. É ele que acompanha todo o circuito do medicamento, desde a sua investigação, passando pela sua dispensa e culminando na vigilância do mercado, contribuindo sempre para o uso responsável do mesmo. Assim, hoje em dia, o farmacêutico pode exercer a sua atividade nas mais diferentes áreas da saúde, quer seja a Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, entre outras.¹

A Farmácia Comunitária é, como diz a Ordem dos Farmacêuticos “*a face mais visível da profissão. É o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde*”.² Para além da dispensa de medicamentos e aconselhamento dos mesmos, a Farmácia Comunitária é cada vez mais um local de promoção da saúde e do bem estar da população. Assim, o estágio curricular nesta área representa uma oportunidade inigualável de contacto diário e proximidade com o cidadão, sendo uma oportunidade única de aprendizagem e aplicação de todos os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado na Farmácia Estádio, em Coimbra, sob a orientação do Dr. André Paiva e que teve a duração de setecentas e oitenta e nove horas.

I. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT, acrónimo do inglês que engloba os termos *Strengths* (Pontos fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) pretende ser uma análise crítica do meu estágio e engloba duas dimensões, uma interna e outra externa. A análise interna abrange os pontos fortes e pontos fracos inerentes ao meu estágio enquanto que a análise externa engloba as oportunidades e as ameaças em relação ao meu estágio na Farmácia Estádio e ao setor farmacêutico em geral.

I.1. PONTOS FORTES

I.1.1. A equipa da Farmácia Estádio

Durante o estágio curricular, integrei a equipa da Farmácia Estádio, coordenada sob a Direção Técnica da Dr.^a Ana Isabel Rebelo. Esta equipa, constituída por três farmacêuticos e três técnicos auxiliares de farmácia, é uma equipa multidisciplinar que, desde o início, se mostrou disponível e recetiva à minha chegada como estagiária. Desde logo me foi explicado qual a função de cada colaborador na farmácia (para além do atendimento ao público), o que

facilitou o meu estágio pois, sempre que tinha alguma questão acerca de algum problema ou dúvida, sabia exatamente qual o colaborador ao qual me deveria dirigir e eventualmente pedir ajuda.

Depois de conhecidas as instalações e de estarem feitas todas as apresentações à equipa de colaboradores presente, a Dr.^a Ana Isabel Rebelo e o Dr. André Paiva, Farmacêutico Substituto, informaram-me de como iria decorrer o estágio curricular e quais as funções que iria desempenhar ao longo do mesmo. Informaram-me também acerca do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) que a farmácia implementou e mostraram-se disponíveis para esclarecer qualquer dúvida que surgisse ao longo do meu percurso.

Volvidos quatro meses, destaco o modo como me receberam nesta farmácia e agradeço a todos a maneira como me integraram na equipa desde o primeiro dia. Este grupo, sempre otimista, disponível e pronto para ajudar, foi, sem dúvida, o maior ponto forte de toda esta experiência.

1.1.2. Planeamento do estágio curricular

A Farmácia Estádio desenvolveu o seu plano de estágio de acordo com os requisitos exigidos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), de maneira a que os estagiários estejam presentes em todas as fases desde que os produtos entram na farmácia até à sua dispensa, assim como todo o trabalho de *backoffice* efetuado. Este planeamento confere aos estagiários uma formação multidisciplinar e profissional, aproximando-os da realidade diária da atividade numa farmácia.

Numa primeira fase, que durou aproximadamente um mês, desempenhei maioritariamente trabalho de *backoffice*, como a receção de encomendas e gestão de produtos. Esta fase permitiu-me ter um primeiro contacto com os medicamentos e outros produtos de saúde, como os vários dispositivos médicos e produtos de dermofarmácia e cosmética existentes na farmácia. Reconheço a importância desta fase para o desenvolvimento e formação de um futuro profissional de saúde, uma vez que é neste período que tomamos conhecimento de todos os produtos existentes assim como o seu *stock*, e percebemos como se efetua o seu armazenamento e organização para que, posteriormente, possamos atender às necessidades dos utentes de uma forma mais célere e eficaz. Foi uma fase muito importante para a familiarização com nomes comerciais de medicamentos assim como foi o primeiro contacto com o sistema informático Sifarma 2000[®], uma vez que nunca tinha trabalhado com o mesmo.

Paralelamente à receção das encomendas, comecei a colaborar no gabinete de utente. Inicialmente, tive uma pequena formação onde me foi explicado o funcionamento dos

aparelhos utilizados e me foi esclarecida qualquer dúvida que pudesse ter acerca dos parâmetros bioquímicos determinados. A formação deixou-me suficientemente confortável para, de aí em diante, fazer as determinações bioquímicas e aconselhar os utentes sobre as principais medidas não farmacológicas a adotar para um estilo de vida mais saudável e ativo. A colaboração no gabinete do utente foi o meu primeiro momento de contacto com os utentes, deixando-me claramente mais à vontade aquando a transição para o atendimento ao balcão.

Durante este período também outras tarefas me foram sendo propostas, como por exemplo uma verificação aleatória de *stocks* e prazos de validade de produtos, conferência da saída de psicotrópicos, fornecimento de instituições e conferência do receituário.

Pouco mais de um mês depois de ter chegado à farmácia, comecei a observar atendimentos ao balcão, estando não só atenta ao aconselhamento prestado como também à utilização do sistema informático Sifarma 2000[®], que inicialmente não me pareceu muito intuitivo. Após ter aprendido a regularizar vendas suspensas (vendas em que o utente leva o medicamento e se compromete a trazer receita depois), colocar vendas a crédito, abrir a ficha do utente e ver quais os produtos que este levou anteriormente, entre outras coisas, senti-me preparada para os primeiros atendimentos.

Considero que o estágio faseado é de extrema importância na medida em que, no último ponto, quando já estamos no atendimento ao público, é essencial dominar a existência e variedade de produtos bem como o seu local de armazenamento, de modo a agilizar todo o atendimento. Este planeamento contribuiu, sem dúvida, para um crescimento individual e evolução enquanto estagiária, futura profissional de saúde.

1.1.3. Diferenciação dos estagiários

No primeiro dia de estágio, aquando a integração na farmácia, foi-me dito que os estagiários utilizam uma bata de cor diferente dos demais colaboradores da farmácia. Inicialmente, não tendo percebido a ideia, questionei o porquê desta prática, ao que a Dr.^a Ana Isabel rapidamente explicou que a bata verde é uma forma de *proteger* os estagiários, fazendo com que os utentes não exijam dos estagiários o mesmo que exigem de um colaborador fixo.

A diferenciação dos estagiários, já conhecida pelos utentes habituais da farmácia, foi um ponto extremamente positivo, principalmente numa primeira fase de atendimento ao balcão pois o atendimento era mais demorado por não me encontrar ainda familiarizada com o sistema informático Sifarma 2000[®] e também porque tinha ainda muitas dúvidas quanto ao procedimento a adotar em certas situações, dúvidas essas que os colegas mais experientes se

mostravam sempre disponíveis a esclarecer, facilitando assim a empatia por parte dos utentes aquando a demora no atendimento.

1.1.4. Sistema de Garantia de Qualidade e Filosofia Kaizen

Com o objetivo de melhorar a atividade diária e concretizar os objetivos propostos, a Farmácia Estádio considerou fundamental a implementação e manutenção de um SGQ. Assim, a farmácia é certificada segundo a norma NP EN ISO 9001:2015 pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER), com o principal objetivo de satisfazer as necessidades e expectativas dos utentes assim como aumentar a sua satisfação.³ O SGQ permite à farmácia e aos seus colaboradores melhorar o seu desempenho através de procedimentos normalizados assim como uma otimização de processos com uma consequente diminuição das não conformidades detetadas, assegurando assim uma maior satisfação e fidelização por parte dos utentes.

Incluído no SGQ está também a Filosofia *Kaizen*, filosofia japonesa que se foca na melhoria contínua⁴, neste caso, de todos os processos inerentes ao funcionamento da farmácia. De entre algumas medidas implementadas destaco a utilização do ciclo PDCA (do inglês *Plan, Do, Check, Act*) e o estabelecimento de objetivos diários para a equipa e objetivos mensais para cada colaborador. Os resultados obtidos são posteriormente afixados numa zona de fácil acesso, seguindo-se uma rápida reunião para avaliação dos mesmos com os elementos da equipa disponíveis para não interferir com o bom funcionamento da farmácia.

Para além destas informações, também outras comunicações de valor se encontram afixadas como por exemplo as campanhas em vigor na farmácia, os vales e pontos a descontar no Cartão Saúde, informações sobre alguns temas pertinentes como pernas cansadas, queimaduras solares, olhos secos, e qual o melhor aconselhamento, entre outras temáticas pertinentes.

Este contacto com o SGQ foi deveras interessante e definitivamente um ponto extremamente positivo enquanto futura profissional de saúde.

1.1.5. Serviços farmacêuticos prestados

Como já referido, a Farmácia Estádio dispõe de um gabinete do utente, no qual são feitas diversas determinações bioquímicas e fisiológicas, como a pressão arterial, colesterol total, triglicéridos e glicémia. Reitero a opinião de que esta primeira aproximação com os utentes no gabinete é de extrema importância, pois permite uma maior proximidade com as pessoas, o que por vezes não é possível ao balcão.

Para além destes serviços, a farmácia dispõe também de aconselhamento nutricional e consultas de podologia, ministradas por profissionais de saúde qualificados na área. Regra geral, no final de cada sessão são recomendados alguns produtos disponíveis na farmácia como suplementos alimentares e certos produtos para tratar determinadas patologias do pé, o que me permitiu aprimorar os meus conhecimentos nestas áreas e, por isso, são um ponto positivo do meu estágio. Considero que estes serviços são uma mais valia para a farmácia pois, enquanto permitem satisfazer as necessidades de alguns utentes fidelizados, atraem também novos utentes que procuram estes serviços num local de maior proximidade.

1.1.6. Fornecimento de instituições

Como já mencionado, paralelamente à receção de encomendas e aprovisionamento, assim como à colaboração no gabinete do utente, comecei a cooperar no fornecimento de instituições. A Farmácia Estádio cede medicamentos e outros produtos de saúde a várias instituições de solidariedade social e lares de idosos, de maneira a garantir que todas as suas necessidades são satisfeitas. A colaboração nesta fase foi essencial na medida que me permitiu familiarizar com os nomes dos medicamentos e princípios ativos, as suas dosagens e formas farmacêuticas. Também foi o meu primeiro contacto com prescrições médicas e possibilitou-me conhecer qual a medicação mais utilizada na faixa etária mais idosa - anti hipertensores, antidiabéticos, medicamentos para o colesterol e para a obstipação, assim como antipsicóticos, medicamentos para a doença de Alzheimer e doença de Parkinson, entre outros.

1.1.7. Heterogeneidade de utentes

A Farmácia Estádio localiza-se numa zona da cidade com características muito próprias, encontrando-se perto de várias instituições de saúde privadas, escolas, zonas comerciais e áreas de habitação, o que torna o serviço bastante multifacetado e diversificado pois existe a necessidade de adaptar o atendimento consoante o tipo de necessidades dos utentes.

A farmácia possui um elevado número de utentes fidelizados que recorrem à mesma sistematicamente, alguns deles até diariamente para usufruir dos serviços farmacêuticos prestados (como a medição da pressão arterial). Estes utentes permitem o desenvolvimento de um vínculo social, facilitando assim o seu atendimento, tornando-o mais personalizado e permitindo também o acompanhamento de situações crónicas com maior proximidade.

Por outro lado, os utentes não fidelizados exigem do profissional de saúde um atendimento mais prudente, principalmente devido à ausência de ficha técnica do utente. A passagem destes utentes pela farmácia normalmente é feita de uma forma rápida por serem clientes que se

encontram de passagem, impossibilitando assim um atendimento mais especializado e personalizado e, conseqüentemente afetando o estabelecimento de um vínculo como sucede nos utentes fidelizados.

Para além disso, devido à sua localização, os contrastes socioeconómicos encontram-se bem demarcados, o que exige do profissional de saúde uma maior adequação e adaptação do discurso a cada caso concreto.

Esta diversidade de utentes que usufrui dos serviços da farmácia diariamente é um ponto positivo na medida em que me permitiu contactar com diversas realidades, adaptando sempre o atendimento a cada tipo de situação e utente e aprendendo com cada nova situação.

1.2. PONTOS FRACOS

1.2.1. Erros de stock

O maior problema com que me deparei ao longo do estágio foram as constantes discrepâncias entre o *stock* informático e o *stock* real de um certo produto. Estes erros de *stock* afetaram sobretudo a minha performance ao balcão, pois depois dos utentes estarem algum tempo à espera enquanto eu procurava o produto, era sempre complicado e constrangedor encará-los e informá-los que não tinha o produto disponível, depois de lhes ter dito que o tinha. Penso que, em certos casos, estas situações meteram em causa a minha competência como profissional de saúde que está em contacto diário com o utente.

1.2.2. Falta de contacto com marcas comerciais durante o MICF

De acordo com o Decreto-Lei n.º 271/2002, “a prescrição de medicamentos contendo substâncias ativas para as quais existam medicamentos genéricos autorizados é efetuada mediante a indicação da denominação comum internacional (DCI) ou do nome genérico”⁵ pelo que, atualmente, a maioria dos medicamentos é prescrita através da DCI da substância ativa.

No decorrer do estágio, fui constatando que a *marca* dos medicamentos é ainda uma importante referência para os utentes e que, muitas vezes, estes se sentem confusos acerca do nome da substância ativa, principalmente a faixa etária mais idosa. Uma das maiores dificuldades que senti durante o estágio foi estabelecer a correlação entre o nome comercial do medicamento e o princípio ativo correspondente. Foram diversas as situações em que o utente se referia a determinado medicamento pelo seu nome comercial, obrigando-me a procurar no sistema informático qual a substância ativa correspondente, o que tornava o atendimento mais demorado.

Tendo perfeita consciência que esta associação se assimila apenas com a prática, esta foi uma das principais dificuldades com que me deparei e penso que poderia ser melhorada se, durante as aulas do MICF, esta associação fosse mais explorada aquando a aprendizagem sobre as substâncias ativas.

1.2.3. Falta de contacto com medicamentos manipulados

Apesar da elevada diversidade de medicamentos no mercado, por vezes torna-se necessário adaptar o medicamento ao perfil do doente, quer seja pelo ajuste de dose ou pela alteração da forma farmacêutica disponível. A Farmácia Estádio dispõe de um laboratório devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados, i.e., “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”,⁶ podendo assim colmatar estas lacunas existentes em determinadas áreas da saúde, sendo que a dermatologia e a pediatria são as principais especialidades que prescrevem este tipo de medicamentos.

Assim, vários utentes recorrem à farmácia com prescrições de medicamentos manipulados. Contudo, não tive oportunidade de observar nem auxiliar na preparação deste tipo de medicamentos, o que considero um ponto fraco do meu estágio porque poderia ter desenvolvido determinadas competências relativamente à manipulação de matérias-primas assim como poderia ter aplicado os conhecimentos adquiridos em algumas unidades curriculares do MICF.

1.3. AMEAÇAS

1.3.1. Massificação das parafarmácias e outros locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

Com a publicação do Decreto-Lei n.º 134/2005 que estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias⁷, o número de estabelecimentos de venda destes medicamentos, principalmente nas grandes superfícies, tem aumentado significativamente.

O facto destes locais estarem situados, muitas vezes, em grandes superfícies, confere uma maior comodidade aos utentes pois permite a aquisição de certos MNSRM e outros produtos de saúde aquando a realização das suas compras periódicas. Esta circunstância, aliada aos preços mais baixos praticados por estes locais, faz com que as pessoas muitas vezes não se dirijam às farmácias, perfazendo assim uma das principais ameaças à rentabilidade e

sustentabilidade das mesmas, dado que estes produtos são aqueles que apresentam uma maior margem de lucro.

Posto isto, considero cada vez mais fundamental o aconselhamento farmacêutico, na maioria dos casos inexistente nos locais de venda de MNSRM, para que os utentes percebam que a farmácia e os seus profissionais de saúde apresentam um valor acrescentado aquando a aquisição de produtos.

1.3.2. Conjuntura económica atual

Durante o estágio, deparei-me com algumas situações em foi notória a preocupação e a falta de capacidade económica por parte de alguns utentes para suportar as suas despesas no que diz respeito à saúde.

Muitos foram os casos que, tendo prescrição médica, me requisitavam sempre o genérico mais barato e, outras vezes, “só os medicamentos que não pago nada”. Por outro lado, quando procuravam MNSRM ou outros produtos de saúde, notou-se também uma preocupação óbvia quanto ao custo dos mesmos, optando quase sempre pela alternativa mais barata e, em alguns casos, acabavam por não comprar o produto.

Este facto exige do profissional de saúde uma certa empatia e cuidado acrescido perante o utente, pois é necessário assegurar que estes continuam a medicação e que não descurem a sua saúde.

1.3.3. Elevado número de medicamentos indisponíveis e constante alteração de preços

No período de estágio, deparei-me com diversas situações em que não consegui satisfazer as necessidades dos utentes, dado que os medicamentos que procuravam se encontravam esgotados ou rateados, i.e., medicamentos de disponibilidade reduzida e que a farmácia consegue encomendar apenas uma quantidade restringida.

Estas situações eram, por vezes, delicadas, quando o medicamento em falta era de uso crónico e privando o utente do mesmo poderia colocar em risco a sua saúde, caso não houvesse alternativas equivalentes ao tratamento (quer fosse medicamento genérico ou até outras moléculas).

Casos como este, assim como a alteração constante de preços a que os medicamentos e outros produtos de saúde estão sujeitos, são difíceis de explicar aos utentes, que muitas vezes, não compreendendo a questão, atribuem a responsabilidade às farmácias, colocando assim em causa a credibilidade dos profissionais de saúde.

I.4. OPORTUNIDADES

I.4.1. Otimização de stocks

Como já referido, a Farmácia Estádio dispõe de uma população muito heterogénea de utentes, o que afeta a adaptação do stock à realidade, dadas as necessidades muito díspares dos utentes. Este facto leva a perdas monetárias pois muitos dos clientes estão só de passagem, não sendo exequível encomendar o produto para que mais tarde voltem à farmácia para o levantar.

De modo a ultrapassar este problema, a Farmácia Estádio, no âmbito do SGQ, criou um sistema onde são anotadas todas as vendas perdidas no atendimento porque o utente não pode voltar mais tarde à farmácia, assim como todas as “propriedade de utente”, i.e., todos os produtos vendidos, mas que não existiam no momento da venda na farmácia e que o utente viria levantar depois. Estes impressos, preenchidos aquando a ocorrência de alguma destas situações, são depois analisados de forma a perceber se há alguma alteração que possa ser feita a nível dos stocks, evitando assim perdas no atendimento e evitando que o utente se tenha que deslocar duas vezes à farmácia por causa do mesmo produto.

Assim, e apesar de já terem sido implementadas algumas medidas que visam otimizar a gestão de produtos, penso que seria benéfico sensibilizar toda a equipa para o preenchimento dos impressos assim como rever a política dos produtos reservados, que são encomendados muitas vezes de propósito para um utente em específico porque este o pediu e, quando não o vem buscar, este produto fica na farmácia e depois é difícil de o vender.

I.4.2. Aposta em produtos homeopáticos

Apesar das diferentes opiniões e controvérsia entre os profissionais de saúde sobre a eficácia ou a não eficácia dos produtos homeopáticos, a verdade é que a proximidade com um Instituto de Medicina Integrativa faz com que a Farmácia Estádio seja muito requisitada na procura deste tipo de produtos. Assim, a farmácia teve que se adaptar e alargar horizontes, sendo que atualmente dispõe de uma enorme gama de produtos homeopáticos.

Sendo que este não é um tema abordado no plano curricular do MICEF, foi deveras interessante conhecer estes produtos e acompanhar o grande número de pessoas que segue este tipo de terapêutica. Posto isto, e dado que esta é uma realidade cada vez mais frequente nas farmácias, penso que seria importante o plano curricular do MICEF abordar de certa maneira este tipo de terapia alternativa, de forma a que o aconselhamento deste tipo de produtos possa ser feito da melhor maneira possível.

1.4.3. Adequação do MICF ao contexto atual

O MICF é, sem dúvida, um curso muito completo e multidisciplinar que proporciona aos seus alunos as bases para, no futuro, exercerem as suas funções nas mais diversas áreas da saúde. Contudo, considero que há mudanças que podem ser pensadas e implementadas, de maneira a acompanhar as constantes alterações a que o setor farmacêutico está sujeito.

Dado o contexto da farmácia comunitária, penso que certas unidades curriculares, como por exemplo Dermofarmácia e Cosmética e Preparações de Uso Veterinário poderiam melhorar os seus conteúdos programáticos e serem melhor adaptadas ao contexto real que se vive na farmácia. A verdade é que, hoje em dia, estas são duas das áreas mais procuradas na farmácia e, por vezes, os profissionais de saúde não têm todas as bases teóricas necessárias para aconselhar qualquer tipo de produto a este nível, ficando um pouco aquém do que o utente espera de um profissional. Para colmatar esta lacuna do plano curricular do MICF, e devido ao facto da Farmácia Estádio se inserir num meio que procura muitos produtos veterinários, surgiu então a necessidade de ser dada uma formação pela Bayer® no âmbito deste tema para que os profissionais de saúde se sentissem mais aptos no atendimento e aconselhamento deste tipo de produtos. Esta formação deu-me mais confiança para a recomendação de produtos muito requisitados, como é o caso dos desparasitantes externos.

Unidades curriculares como Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde são de extrema importância na conjuntura da farmácia comunitária, pelo que penso que seria importante que o plano curricular do MICF incluísse mais unidades curriculares relacionadas com este tema.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular em farmácia comunitária foi o culminar de um percurso académico de cinco anos de formação e aprendizagem intensiva na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, percurso este com muitos percalços, desafios, aventuras e superações individuais que, no final, foram recompensadores. Este estágio foi, sem dúvida, um dos pontos mais altos de toda esta aventura pois permitiu aplicar todos os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do curso, assim como adquirir novas competências que, de certeza, me vão ser úteis como futura profissional de saúde, independentemente da função que venha a desempenhar e da área que venha a trabalhar.

Sendo a farmácia comunitária a área da saúde que tem maior influência direta na população, o farmacêutico desempenha um papel proativo na educação dos utentes relativamente ao uso responsável do medicamento diminuindo as reações adversas medicamentosas, analisando

interações medicamentosas bem como possíveis efeitos adversos, incentivando sempre a adesão à terapêutica. Apesar de todos estes serem tópicos abordados durante o percurso académico, só a vivência diária do dia a dia da farmácia me deu a real percepção sobre a importância fundamental destas práticas para a garantia do bem estar e saúde da população em geral.

Considero então que esta experiência foi extremamente gratificante a nível profissional, mas principalmente a nível pessoal, pois permitiu-me desenvolver competências como o trabalho em equipa, a comunicação interpessoal, a resolução de problemas, entre outros. A oportunidade de contactar tão proximamente com pessoas diariamente foi muito compensadora e ver a confiança que estas depositam nos farmacêuticos e outros profissionais de saúde encheu-me o coração todos os dias.

Toda esta aventura foi proporcionada pela maravilhosa equipa que me acompanhou diariamente, que se mostraram sempre disponíveis para esclarecer qualquer dúvida e transmitir conhecimentos inerentes à área profissional. Mas, acima de tudo, esta equipa nunca me deixou para trás, mostrou-se sempre disponível e só tenho que agradecer todo o carinho, amizade e confiança com que me receberam. A oportunidade de trabalhar com uma equipa tão multidisciplinar e dedicada naquilo que faz fez com que toda esta etapa superasse as minhas expectativas.

3. BIBLIOGRAFIA

1. **Valor do Farmacêutico.** [Acedido a 8 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
2. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Áreas Profissionais - Farmácia Comunitária.** [Acedido a 2 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. **APCER. ISO 9001.** [Acedido a 2 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/certificacao/40/iso-9001>
4. **PORTAL ADMINISTRAÇÃO. Kaizen: A filosofia da melhoria contínua.** [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/10/kaizen-filosofia-melhoria-continua.html>
5. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto-Lei n.º 271/2002, de 2 de dezembro.** Diário da República, I.ª Série - N.º 278 (2002) 7522-7523.
6. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril.** Diário da República, I.ª Série - N.º 95 (2004) 2439-2441.
7. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto.** Diário da República, I.ª Série - N.º 156 (2005) 4763-4765.

PARTE III

Monografia “Ébola: de doença negligenciada a ameaça global”

ÍNDICE

Resumo	38
Abstract	38
Lista de abreviaturas	39
1. Introdução	41
2. A filogenia do vírus	41
3. Perspetiva histórica e distribuição geográfica	42
4. Estrutura viral	43
5. Replicação viral	45
6. Reservatório natural e transmissão viral	47
7. Patogénese viral	49
8. Manifestações clínicas	51
9. Evasão ao sistema imunitário	52
10. Diagnóstico laboratorial	55
11. Tratamento	59
12. Prevenção	64
13. Considerações finais	67
14. Bibliografia	69
15. Anexos	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Localização geográfica dos vários surtos pelo vírus ébola registados, de 1976 a agosto de 2016	43
Figura 2 - Genoma do vírus ébola	44
Figura 3 - Estrutura viral	44

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Casos de doença pelo vírus ébola em humanos	83
--	----

RESUMO

O vírus ébola foi descoberto há mais de 40 anos e, desde então, mais de 20 surtos foram registados até ao dia de hoje. O mais recente acontece no presente ano de 2018, na República Democrática do Congo, já com 124 casos e 85 mortes. É o segundo surto a atingir o país este ano.

O surto de 2013-2016 na África ocidental atingiu números nunca antes registados e levou a Organização Mundial de Saúde a declarar o surto como um problema de saúde pública global. Desenvolvimentos em relação ao diagnóstico, terapêutica e prevenção têm sido observados desde então e a utilização de vacinas como modo de prevenção e a cura para esta doença devastadora parecem ser uma realidade cada vez menos distante.

A utilização de vacinas e agentes terapêuticos experimentais em situações de surto, apesar suscitarem problemas de origem ética, têm ajudado a compreender a sua eficácia e benefício.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo clarificar conceitos e apresentar novos achados à luz das mais recentes investigações.

Palavras-chave: vírus ébola; doença pelo vírus ébola; febre hemorrágica.

ABSTRACT

Ebola virus was discovered more than 40 years ago and, since then, more than 20 outbreaks have been registered until today. The most recent one occurs in the present year of 2018, in Democratic Republic of Congo, already with a total of 124 cases and 85 deaths. This is the second outbreak in the country this year.

The 2013-2016 outbreak, in West Africa reached numbers never registered before, which led the World Health Organization to declare the outbreak a public health emergency of international concern. Developments in concern with the diagnostics, therapeutics and disease prevention have been observed ever since and the use of vaccines as a prevention and the cure for this devastating disease seems like a reality not so far away.

The use of experimental vaccines and therapeutic agents in an outbreak situation, although evoking ethical problems, have been helping to understand their efficacy and benefit.

The present bibliographic revision aims to clarify some concepts and present new findings in the light of the more recent investigations.

Key-words: ebola virus; ebola virus disease; hemorrhagic fever.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ad - Adenovírus
ARA - Antagonista do recetor da angiotensina
AVI - *Antiviral interfering*
BDBV - Bundibugyo ebolavirus
BSL-4 - Biossegurança de nível 4
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
ChAd - Adenovírus de chimpanzé
Ct - *Threshold cycle*
CTE - Centro de Tratamento de Ébola
DNA – Ácido desoxirribonucleico
dsRNA - RNA de cadeia dupla
DVE - Doença pelo vírus ébola
EBOV - Zaire ebolavirus
ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*
EPI - Equipamento de proteção individual
EUA - Estados Unidos da América
GP - Glicoproteína
IFN - Interferão
Ig - Imunoglobulina
IL - Interleucina
IRF - Fatores de regulação do interferão
ISG - Genes estimulados pelo interferão
IV - Intravenosa
JAK - Cinase *Janus-activated*
MCPI - Proteína quimiotática de monócitos I
MDA-5 - *Melanoma differentiation-associated gene 5*
MHC - Complexo de histocompatibilidade *major*
MIP1 - Proteína I inflamatória dos macrófagos
MLD - Domínio *mucin-like*
MVA - *Vaccinia Ankara* modificado
NK - *Natural Killer*
NP - Nucleoproteína

OMS - Organização Mundial de Saúde
PC - Plasma convalescente
PCR - *Polymerase chain reaction*
PMO - Oligómeros morfolino fosfodiamidato
PNH - Primatas não humanos
RBD - Domínio de ligação ao recetor
RESTV - Reston Ebolavirus
rhAPC - Proteína C humana ativada recombinante
RIG-I - *Retinoic acid-inducible gene 1*
RNA - Ácido ribonucleico
rNAPc2 - Proteína anticoagulante de nemátodas c2 recombinante
RT-PCR - PCR com transcriptase reversa
sGP - Glicoproteína solúvel
ssGP - Glicoproteína solúvel pequena
(-)ssRNA - RNA de cadeia simples de polaridade negativa
STAT - Sinais transdutores e ativadores da transcrição
SUDV - Sudan ebolavirus
TAFV - Tai Forest ebolavirus
TNF - Fator de necrose tumoral
TRD - Testes rápidos de diagnóstico
VLP - *Virus like particles*
VP24 - Proteína *minor* da matriz
VP30 - Proteína de transcrição
VP35 - Cofator da polimerase
VP40 - Proteína da matriz

I. INTRODUÇÃO

O vírus ébola, conhecido há mais de 40 anos, provoca a chamada doença pelo vírus ébola (DVE), anteriormente conhecida como febre hemorrágica pelo vírus ébola. Os efeitos desta doença são devastadores, facto que pode ser confirmado pela elevada taxa de mortalidade do vírus que, em certos surtos, atingiu os 90% (média de 50%).¹

Até 2014, talvez pela periodicidade dos surtos, a DVE era uma doença tropical negligenciada e não muito investigada. Contudo, o surto de 2013-2016 na África Ocidental atingiu números nunca antes vistos, com um número de mortes e de indivíduos infetados muito superior à soma de todos os outros surtos anteriores registados. A sua distribuição geográfica também foi única, atingindo um total de 10 países, incluindo países da Europa e os Estados Unidos da América (EUA).²

Na tentativa de responder a este problema, agora considerado um problema global, muitos estudos foram realizados e muitos avanços foram observados a nível do conhecimento do vírus e da sua patogénese assim como de possíveis tratamentos. A administração de terapêuticas experimentais e a realização de ensaios clínicos durante os surtos, assim como o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico mais rápidos e fáceis de utilizar foram algumas das medidas introduzidas de maneira a combater o vírus e garantir a saúde a nível global. No entanto, dois anos depois da Organização Mundial de Saúde (OMS) ter declarado o fim do maior surto de sempre, ainda há muitas dúvidas relativas a aspetos essenciais do vírus e da doença e, por isso, é imperativo a realização de mais estudos para que os números observados não se voltem a repetir.

O vírus ébola é considerado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) um agente de bioterrorismo de categoria A por ser facilmente transmitido pessoa a pessoa e ter uma elevada taxa de mortalidade.³ A sua manipulação só pode ser efetuada em laboratórios de biossegurança de nível 4 (BSL-4), onde as condições de trabalho são extremamente exigentes e demoradas, o que também dificulta a investigação neste campo.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo fornecer uma visão ampla e atualizada sobre o tema à luz das mais recentes investigações. Tentando ser abrangente e nunca muito aprofundada, pretende apresentar conceitos e clarificar dúvidas do interesse dos profissionais de saúde e cidadãos em geral.

2. A FILOGENIA DO VÍRUS

O vírus ébola, assim denominado devido ao primeiro surto ter acontecido perto do rio Ébola, no Zaire (atual República Democrática do Congo)⁴, pertence ao género *Ebolavirus*,

família *Filoviridae*, ordem *Mononegavirales*. Assim como os vírus pertencentes ao gênero *Marburgvirus*, são agentes etiológicos extremamente fatais e assoladores, associados a casos de febre hemorrágica com elevado grau de mortalidade em humanos e primatas não humanos (PNH) como macacos, gorilas e chimpanzés.⁵

Atualmente, estão identificadas cinco espécies de *Ebolavirus*, denominadas de acordo com a região onde foram encontradas: *Zaire ebolavirus* (EBOV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV) e *Reston ebolavirus* (RESTV).⁶ À exceção do RESTV, que foi primeiramente isolado em macacos provenientes das Filipinas e que presumivelmente não causa doença em humanos², todos eles são espécies originárias de África capazes de infectar e causar doença em humanos e PNH. Contudo, o aparecimento de novos casos de RESTV em porcos nas Filipinas é inquietante e está atualmente a causar preocupações de saúde pública e segurança alimentar na Ásia.⁷

As espécies EBOV, SUDV e BDBV são as responsáveis pelos maiores surtos ocorridos em África, variando a sua taxa de mortalidade entre os 25% e os 90%. Dentre destes, o EBOV é, sem dúvida, a espécie mais fatal, associado ao surto de 2013-2016 na África Ocidental, causando mais de 28600 casos de infectados e matando 11325 pessoas.⁸ É a espécie com maior taxa de mortalidade (60%-90%), seguida do SUDV (40%-60%), sendo que o BDBV apenas causou um surto, com taxa de mortalidade de 25%.⁹ Até ao dia de hoje, apenas foi identificado um caso humano infectado com TAFV, em Côte d'Ivoire.²

3. PERSPETIVA HISTÓRICA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Nos mais de quarenta anos desde a sua identificação, o vírus ébola tem reemergido periodicamente, tendo a maioria dos casos e surtos ocorrido em África.⁸

Este vírus foi primeiramente identificado em 1976 aquando a emergência de um surto no Zaire, atual República Democrática do Congo. Dois meses antes, um surto similar, mas que não tinha chamado tanta atenção, tinha ocorrido no Sudão. Inicialmente, pensou-se que estes dois surtos em diferentes regiões da África Central separadas por apenas 850 km pudessem estar relacionados. Todavia, mais tarde descobriu-se que foram espécies diferentes as causadoras dos dois surtos e, portanto, estes foram totalmente independentes um do outro.²

Até ao surto de 2013-2016 na África Ocidental, o maior e mais assolador de todos até ao dia de hoje, todos os surtos tinham ocorrido na África Central, afetando principalmente o Sudão, República Democrática do Congo e Uganda. Estes surtos, causados maioritariamente pelo EBOV e SUDV, estavam cingidos a comunidades rurais e foram pequenos em tamanho, nunca envolvendo mais do que 500 casos confirmados.² O surto de 2013-2016, que afetou

quase 30000 pessoas e que teve uma taxa de mortalidade de quase 40%, teve início numa zona rural da Guiné mas rapidamente se disseminou para a fronteira, infectando países próximos como a Libéria e a Serra Leoa. Em poucos meses tornou-se numa epidemia global e foi declarada uma emergência de saúde pública pela OMS a 8 de agosto de 2014.² Para além destes países africanos, foram também identificados vários casos de DVE na Europa e nos EUA, mas todos eles importados de países africanos, onde os surtos tiveram origem.²

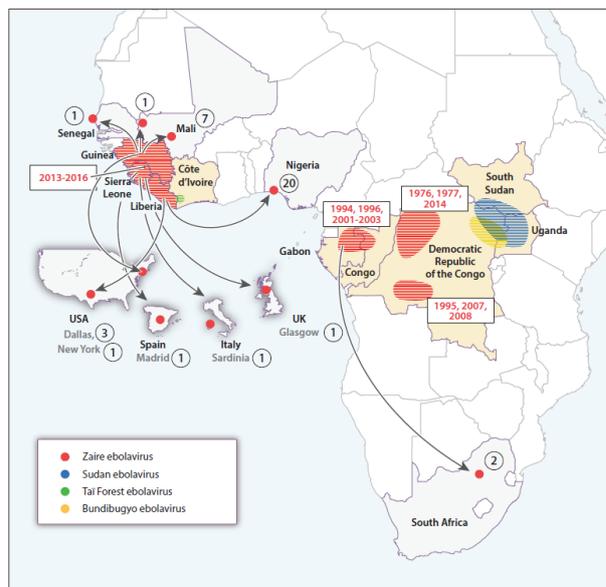


Figura 1 - Localização geográfica dos vários surtos pelo vírus ébola registados, de 1976 a agosto de 2016. Fonte: BASELER, L. et al (2016).¹⁰

O mais recente surto acontece de momento numa zona densamente povoada e de conflito ativo na República Democrática do Congo, sendo que este é o décimo surto no país desde que há registos. Este é já o segundo surto este ano a atingir o país, mas os surtos não parecem estar relacionados.^{11,12}

Apesar de só ter sido identificado em 1976, dados epidemiológicos sugerem que o vírus já existia muito antes destes surtos terem ocorrido e que foram vários os fatores (e.g. fatores populacionais, fatores culturais) que contribuíram para esta enorme propagação do vírus.¹³

A Tabela I (em anexo) apresenta todos os surtos e casos de DVE registados causados pelo vírus ébola em humanos desde 1976.

4. ESTRUTURA VIRAL

O vírus ébola, assim como os outros vírus pertencentes à família que este integra, apresenta uma estrutura pleomórfica e filamentosa (que dá o nome à família). Contudo, a forma mais proeminente que estes podem tomar é a forma do número “6” ou da letra “U”, ao contrário do vírus marburg, da mesma família, que normalmente apresenta uma forma circular.¹⁴ O comprimento das partículas virais é também muito variável, podendo alcançar os 14000 nm, mas normalmente o seu diâmetro é uniforme, rondando os 80 nm.⁷

Cada partícula viral é constituída por uma nucleocápside tubular com simetria helicoidal e pelo espaço da matriz, rodeados por um envelope de glicoproteínas.¹⁵ O genoma viral consiste numa única molécula linear não segmentada de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade negativa.⁷ Esta cadeia de RNA possui cerca de 19 kb e é composta por sete genes e duas

regiões conservadas não codificantes, nos extremos 3' e 5', regiões estas importantes na iniciação e regulação da síntese de RNA viral pois é aí que o promotor está situado (na região 3'). Os genes adjacentes, que codificam para as proteínas virais, estão separados ou por uma pequena região intergênica ou estão sobrepostos uns aos outros, partilhando assim pequenas seqüências de bases.¹⁶

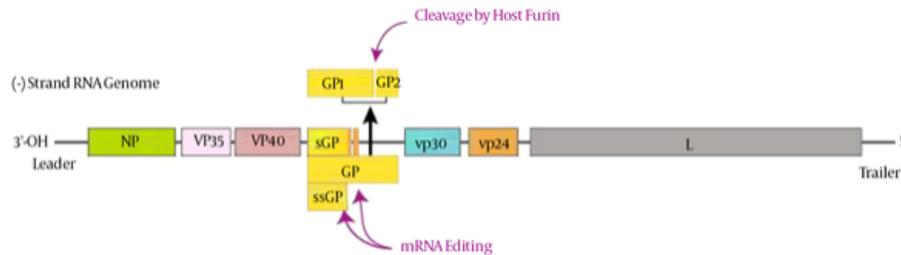


Figura 2 - Genoma do vírus ébola. Fonte: MAJID, M. U., et al (2016).¹⁷

O genoma viral codifica sete proteínas estruturais: nucleoproteína (NP), glicoproteína de superfície (GP), RNA polimerase RNA dependente (L), proteína *minor* da matriz (VP24), proteína de transcrição (VP30), cofator da polimerase (VP35) e proteína da matriz (VP40) e duas proteínas não estruturais: glicoproteína solúvel (sGP) e glicoproteína solúvel pequena (ssGP).^{14,18} Estas proteínas exercem diferentes funções biológicas de extrema importância no ciclo de replicação viral e estrutura da partícula viral.

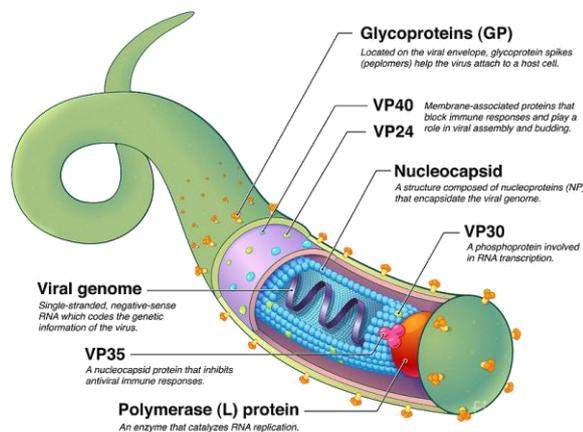


Figura 3 - Estrutura viral. Fonte: ALAMY.¹⁹

A NP, a maior de todas as proteínas, juntamente com a VP35, VP30 e proteína L, envolvem e protegem o genoma viral e são os componentes estruturais da nucleocápside. Estas proteínas são de extrema importância para a síntese de RNA viral. A proteína L, polimerase viral, é o componente enzimático envolvido na replicação e transcrição do genoma viral. A VP35, para além de atuar como cofator da polimerase, atua a nível das células alvo, inibindo a produção e ativação do interferão do tipo I. A VP30 é importante na iniciação da transcrição viral.^{20,21}

A VP40, proteína da matriz, é essencial para a manutenção da integridade física do viriões. A VP24, para além de dar estabilidade à nucleocápside, inibe a sinalização das vias do interferão- α/β nas células alvo.²¹

O vírus ébola, contrariamente a todos os outros *Mononegavirales*, para além das proteínas estruturais, codifica também duas proteínas solúveis, secretadas para o espaço extracelular a partir das células infetadas.⁷ Tal peculiaridade advém do facto do gene GP ser um gene policistronico, i.e., um gene que codifica para mais do que uma proteína, através de um processo de edição do RNA transcrito pela polimerase viral. A sGP, produto primário da transcrição do gene, é expressa em detrimento da GP e da ssGP e é formada em 70% dos casos. O RNA mensageiro para a produção da GP, proteína transmembranar do tipo I, é obtido através de um processo de edição pela polimerase viral, que ocorre em cerca de 25% dos casos, onde são adicionados nucleótidos de adenosina ao RNA nascente com a consequente produção da GP. Esta proteína, a única exposta na superfície viral, é constituída por duas subunidades, GPI e GP2, que heterodimerizam através de pontes dissulfido.¹⁶ Cada uma das subunidades apresenta diferentes propriedades bioquímicas e biológicas, tendo diferentes papéis no ciclo de replicação viral. No seu todo, é esta proteína a responsável pela adsorção da partícula viral às células alvo assim como pela fusão das membranas e consequente entrada da partícula viral na célula.^{20,22} Adicionalmente, este gene pode expressar a proteína ssGP. É expressa em cerca de 5% dos casos e a sua função não se encontra ainda bem estabelecida.¹⁸

5. REPLICAÇÃO VIRAL

O ciclo de replicação viral dos filovírus é comum a todos os vírus e é composto por seis etapas: adsorção, penetração, descapsidação, replicação do genoma viral, reunião e montagem e consequente libertação.²³

Como já referido, a adsorção da partícula viral às células alvo é mediada pela proteína transmembranar do envelope viral, mais propriamente pela subunidade GPI. Esta proteína é constituída por três domínios: o domínio *mucin-like* (MLD), o domínio *glycan cap* e um outro domínio de ligação ao recetor (RBD).²²

A elevada glicosilação do MLD, assim como o domínio *glycan cap*, afeta o *foldings* da proteína e protege os locais de ligação ao recetor do reconhecimento imunitário, fazendo com que esta proteína seja resistente à neutralização por anticorpos específicos para a glicoproteína de superfície. O RBD, envolvido pelos dois outros domínios, é o responsável pela ligação aos recetores celulares. Até à data, são conhecidos vários recetores/coreceptores aos quais a GPI

se consegue ligar e, conseqüentemente, são vários os tipos de células que o vírus consegue infectar, sendo atribuído assim um tropismo muito alargado a este vírus.^{7,22} De entre os recetores/coreceptores atualmente conhecidos como alvo da GPI destacam-se as lectinas do tipo-C (DC-SIGN, hMGL, LSECtin/CLEC4G), os recetores tirosinase-cinase da família TAM (Tyro3, Axl, Dtk, Mer), as integrinas β I e o domínio mucina das imunoglobulinas das células T (TIM-1, TIM-4).²²

Uma vez estabelecida a ligação vírus/recetor, o vírus entra na célula por macropinocitose, formando uma vesícula macropinocítica que vai amadurecendo até ficar com as condições adequadas para ocorrer conseqüente fusão das membranas. Uma vez atingido o pH ácido ideal, a catepsina B e a catepsina L, proteases celulares, clivam a proteína GP nas suas duas subunidades, GPI e GP2.^{6,22}

A GP2, proteína responsável pela fusão, é constituída por cinco domínios, de entre os quais um domínio de fusão, que está até então protegido pelo domínio *glycan cap* da GPI, limitando a sua disponibilidade e prevenindo a fusão prematura. Aquando a interação da GP2 com a proteína Niemann-Pick C1 (NPC1), proteína celular ubíqua nas células cuja função principal é o transporte do colesterol e distribuição do mesmo às membranas celulares, há finalmente a fusão da membrana viral e da membrana macropinosomal, libertando para o citoplasma a nucleocápside viral.^{6,22}

No citoplasma, à semelhança de todos vírus com genoma de RNA de cadeia simples de polaridade negativa [(-)ssRNA], o genoma viral é libertado para ser seguidamente transcrito e replicado. O primeiro passo desta etapa é a formação de um complexo de replicação, constituído pelas proteínas VP30, VP35, NP e proteína L, esta última que atua tanto como replicase como transcriptase. Não é claro qual o mecanismo através do qual a polimerase viral troca a sua função de transcriptase para replicase ou vice versa, mas é esta mesma proteína que tem esta dupla função enzimática.²⁴

O complexo de replicação liga-se ao genoma viral e a transcrição é iniciada pela VP30, uma proteína muito fosforilada que é sabido ser indispensável no processo de transcrição, mas que não afeta de qualquer forma a replicação viral. Deste processo são produzidos RNAs mensageiros que, depois de traduzidos pela maquinaria celular, dão origem às proteínas virais. Da replicação do genoma viral forma-se uma cadeia complementar de polaridade positiva que serve como molde para a formação de novas cadeias de (-)ssRNA.^{22,24,25,26,27}

A penúltima fase do ciclo começa com a encapsidação das novas cadeias de RNA formadas pelas proteínas NP, VP24 e VP35, formando uma estrutura helical - a nucleocápside. As nucleocápsides não se encontram espalhadas pelo citoplasma ao acaso, mas sim acumulam-se

em estruturas muito organizadas, os corpos de inclusão. Apesar da síntese de RNA se iniciar no citoplasma, numa fase mais tardia da infeção estes corpos de inclusão são locais importantes de replicação e transcrição viral.^{26,28}

De seguida, estas nucleocápsides, juntamente com as proteínas virais sintetizadas, são transportadas para o sítio de montagem para a formação de novos viriões. O transporte para a membrana plasmática, feito através de microtúbulos, é mediado pela proteína VP40, que interage com a proteína da nucleocápside para de seguida formar os viriões.^{22,29}

Aquando a montagem, o virião adquire o seu envelope através da membrana plasmática, juntamente com a proteína GP, e é então libertado para o espaço extracelular, pronto para infetar outras células vizinhas.³⁰

6. RESERVATÓRIO NATURAL E TRANSMISSÃO VIRAL

A DVE está atualmente classificada como uma zoonose típica, no entanto ainda não se sabe ao certo qual o reservatório natural do vírus. O conhecimento de qual o reservatório natural dos filovírus pode ser elucidativo de como o vírus é transmitido para a população humana e, consequentemente, ajudar a formular estratégias para impedir a infeção humana.⁷

Apesar de não estar comprovado, acredita-se que os morcegos da fruta da família *Pteropodidae*, mais propriamente as espécies *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* e *Myonycteris torquata* possam ser o reservatório do vírus. A presença de RNA viral e imunoglobulinas (Ig) G específicas para o vírus nestes animais assim como a ausência de qualquer tipo de sintomatologia levam a crer que estes atuam como reservatório viral.³¹

A transmissão para o ser humano pode ser feita diretamente através do reservatório animal ou através de outros animais infetados.³² Podíamos achar que a transmissão morcego-ser humano não é assim tão plausível e frequente, mas a verdade é que, para além do consumo da sua carne crua, a população africana admite visitar caves com morcegos regularmente por diversas razões e confirmam ter sido arranhados e/ou mordidos aquando estas atividades.³³ Apesar do contacto com o reservatório natural ser uma importante via de transmissão para o ser humano, acredita-se que a via mais frequente de transmissão desta zoonose é através do consumo de carne de caça de animais infetados ou através do contacto com as suas secreções. Uma grande variedade de animais, como é o caso dos pequenos primatas e dos antílopes, podem ser infetados pelos morcegos e, dado que são uma importante fonte de proteína para algumas populações, o consumo da sua carne pode ser fatal.³⁴

A transmissão pessoa-a-pessoa é a principal forma de transmissão nas grandes epidemias, sendo que o contacto com fluídos de um indivíduo infetado e sintomático ou com um cadáver

infetado é a forma mais provável de transmissão.³⁵ Vários estudos realizados revelam que o vírus pode ser encontrado nos mais diversos fluídos do organismo, entre os quais sangue, saliva, urina, fezes, sémen, secreções genitais, vômito, leite materno e suor³⁶, sendo o sangue e o vômito os fluídos corporais mais infecciosos. De salientar que, na maioria dos casos, os fluídos contagiosos não estão conspurcados com sangue.³⁷

A transmissão através de aerossóis é uma hipótese, contudo nunca documentada em qualquer um dos surtos anteriormente registados. Todavia, estudos efetuados com PNH sugerem que a aerossolização de partículas virais pode causar doença nestes animais, não podendo assim ser excluída a hipótese desta via de transmissão.³⁸

A transmissão através de fômites contaminados com fluídos infetados também é uma via possível, dado que as partículas virais conseguem sobreviver e manter a sua patogenicidade durante vários dias em suspensões líquidas e superfícies sólidas.³⁹ A contaminação através de cadáveres é muito comum dadas as práticas funerárias praticadas nestas regiões. Estudos confirmam que, depois da morte, o vírus consegue persistir na superfície do organismo por um período superior a 7 dias, permitindo assim a sua transmissão.⁴⁰

A transmissão vertical também é uma realidade, sendo a via mais provável através da placenta e alojamento no útero, dado que o fluído amniótico e o tecido fetal apresentam elevados níveis virais. Contudo, pensa-se que a transmissão também possa ocorrer durante o parto ou a amamentação, visto que o RNA viral foi encontrado no leite materno até 26 dias depois do início da doença. Porém, esta via de transmissão não está confirmada. A maior parte das gravidezes nas quais a mãe está infetada pelo vírus acabam em morte fetal, podendo ocorrer ou não a morte da mãe. O facto de uma mulher estar grávida não significa que esteja mais suscetível à infeção do que o resto da população, mas o risco de desenvolverem doença grave é superior, assim como o risco de aborto ou hemorragias vaginais é muito elevado.⁴¹

A transmissão sexual, apesar de não ser uma das principais vias, é possível. Novas evidências mostram que o vírus é capaz de se alojar em locais imunologicamente privilegiados do organismo de indivíduos sobreviventes (órgãos reprodutores, olho, sistema nervoso central), possibilitando assim a infeção de outros indivíduos meses depois de já ter recuperado da doença.¹ Apresentados estes novos achados, e dado que partículas virais infecciosas foram detetadas no sémen 82 dias depois do início dos sintomas assim como RNA viral foi detetado no sémen de indivíduos em fase de convalescença 101 dias depois do início da doença, a transmissão pela via sexual apresenta um risco que deve ser considerado.^{42,43,44,45}

A transmissão nosocomial acarreta grande importância nas epidemias, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade entre os profissionais de saúde e cuidadores

familiares. É um importante meio de amplificação dos surtos assim como de iniciação de novas linhas de transmissão. A reutilização de seringas, o não tratamento do lixo médico, a não desinfecção das superfícies hospitalares assim como o não uso de equipamento de proteção individual (EPI) foram algumas das principais medidas que permitiram a disseminação da DVE em surtos anteriores e que contribuíram para a elevada taxa de mortalidade do vírus.^{46,47}

Não há qualquer tipo de evidência da transmissão do vírus através de mosquitos ou de outros insetos.³⁶

7. PATOGÉNESE VIRAL

O vírus ébola, assim que entra no organismo, apresenta um elevado nível de replicação o que, associado a uma desmedida disseminação, sobrecarrega as células infetadas e as defesas do sistema imunitário. Isto leva a um quadro de patogénese que, na ausência de tratamento, leva à falência de múltiplos órgãos e, na maior parte das vezes, à morte do indivíduo.¹⁰

Como já referido, o vírus tem um tropismo muito alargado, infetando vários tipos de células, incluindo macrófagos, monócitos, células dendríticas, células de Kupffer, fibroblastos, hepatócitos, células da glândula suprarrenal, células endoteliais e células epiteliais.⁶

As infeções pelo vírus ébola são normalmente adquiridas pelo contacto direto com fluídos infetados e o vírus entra no organismo através das mucosas, lesões na pele ou então pela transmissão parenteral direta. Nos humanos, a forma como a infeção é adquirida parece ter alguma importância na severidade da doença e nos resultados consequentes, sendo que os casos em que o indivíduo é infetado por via parenteral normalmente são mais graves e causam quase sempre a morte do indivíduo.⁷

Inicialmente, as células preferenciais para a replicação viral são as células dendríticas, os monócitos e os macrófagos. Depois de infetadas, estas migram para os nódulos linfáticos através do sistema linfático, onde ocorre replicação viral, causando linfadenopatia. De seguida, as partículas virais viajam pelo sangue para o fígado e para o baço, onde o vírus pode infetar os macrófagos e as células dendríticas locais. Estas células migram do baço e dos nódulos linfáticos para os outros tecidos, disseminando assim a infeção.^{6,7}

Os filovírus induzem a produção massiva de citocinas pró e anti-inflamatórias, como por exemplo a interleucina(IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, e também várias quimiocinas, como por exemplo a proteína quimiotática de monócitos I (MCP1), a proteína I α inflamatória dos macrófagos (MIPI α) e MIPI β . Este fenómeno é conhecido como “tempestade de citocinas” e está estreitamente ligado com a elevada mortalidade do vírus, pois a resposta inflamatória está totalmente desregulada. Por sua vez, algumas destas moléculas, como a MIPI α e MCP1

conseguem recrutar mais macrófagos para o local da infecção, permitindo assim ao vírus infectar mais células alvo, levando depois a infecção para os mais diversos locais do organismo.⁶ Para além dos macrófagos, as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias recrutam leucócitos para o local da infecção para que estes possam destruir as células infectadas com o vírus, o que contribui para a destruição dos tecidos.¹⁰

Apesar do vírus não infectar diretamente os linfócitos, possui mecanismos que levam à perda deste tipo de células, originando um quadro de linfopenia, principalmente das células T CD4⁺, T CD8⁺ e células *Natural Killer* (NK). Apesar dos mecanismos ainda não estarem completamente esclarecidos, a apoptose linfocítica pode ser ativada por diferentes moléculas e vias como por exemplo o fator de necrose tumoral (TNF), a não maturação das células dendríticas, a produção anormal de óxido nítrico ou através de interações diretas entre os linfócitos e as proteínas virais.^{6,48} Dado que os linfócitos são importantes fontes de interferão (IFN)- γ , a sua perda pode impedir a ativação de macrófagos e outras células inflamatórias.⁴⁹

Depois de inibir o sistema imune, o vírus tem a capacidade de afetar o sistema vascular.⁶ As alterações na coagulação começam muito cedo no processo da infecção. Análises histológicas mostram que, no fígado, há várias lesões hepatocelulares, mas estas não são suficientemente graves para conduzir um indivíduo à morte. Contudo, a necrose hepatocelular faz com que haja uma diminuição na síntese de proteínas, entre elas as proteínas da coagulação, como é o caso da proteína C anticoagulante, que se encontra em baixa quantidade na corrente sanguínea dois dias depois da infecção. A elevação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) a nível do fígado evidenciam as lesões aí ocorridas.⁴⁸ Os macrófagos também atuam a nível da coagulação, na medida que levam à sobre expressão do fator tecidual que, por sua vez, ativa a via extrínseca da coagulação, que leva à formação de trombos de fibrina que obstruem os vasos sanguíneos causando coagulação disseminada intravascular (DIC), o que pode levar à necrose isquémica dos tecidos. Estas alterações na coagulação são evidenciadas por tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina prolongados, assim como trombocitopenia e aumento dos níveis de degradação de fibrina.⁴⁸ Todos estes fatores são responsáveis pelas tendências hemorrágicas observadas neste tipo de infecção.^{6,10}

Outro local do organismo que é significativamente afetado são as glândulas suprarrenais, onde também é observada necrose tecidual, que compromete a síntese de enzimas que sintetizam esteroides e, por sua vez, inabilita a regulação da pressão arterial, causando hipotensão com perda de sódio. Associado à hipotensão e hipovolémia estão também as células endoteliais infectadas pelo vírus que, juntamente com os macrófagos, libertam grandes

quantidades de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, que provocam vasodilatação e a perda do tônus do músculo liso vascular, colocando assim em causa a integridade vascular, o que também contribui para a perda de volume intravascular e para a hipotensão observada na maioria dos indivíduos. Para além do óxido nítrico, o TNF libertado no decorrer da infeção pelos macrófagos infetados leva a um aumento da permeabilidade vascular, contribuindo também para a desregulação da hemostase e coagulação.^{7,50}

Apesar de todos estes mecanismos de defesa serem benéficos em infeções localizadas, a sua dispersão por todo o organismo devido à disseminação sistémica do vírus leva a um colapso catastrófico do sistema circulatório.⁴⁹

8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os primeiros sinais e sintomas que surgem após a infeção pelo vírus ébola são repentinos e surgem depois de um período de incubação de aproximadamente 8 a 10 dias, mas que pode ir de 2 a 21 dias, variando conforme a estirpe do vírus.^{51,52} Durante o período de incubação não há risco de transmissão da infeção.¹

Os principais sinais e sintomas assemelham-se a um quadro gripal - febre, cefaleias, mialgia, arrepios, odinofagia, entre outros, o que torna o seu diagnóstico num desafio pois estes sintomas não permitem fazer um diagnóstico diferencial entre a DVE e outras doenças recorrentes em África que apresentam a mesma sintomatologia não específica, como a malária, dengue, febre amarela e muitas outras possíveis infeções.^{10,53}

A doença vai progredindo e cerca de 5 dias depois destes sintomas tipo gripe persistirem, começam a desenvolver-se sintomas gastrointestinais como a anorexia, náuseas, desconforto abdominal, vômitos e diarreia muito aquosa. São estas manifestações gastrointestinais que, na maior partes das vezes, fazem suspeitar que o problema é muito maior do que uma infeção do trato respiratório.⁵⁴ Todos estes sintomas levam a uma perda excessiva de fluídos, que pode atingir os 10 litros por dia em indivíduos adultos, causando assim desidratação severa com consequente perda de eletrólitos, o que pode originar um quadro de choque hipovolémico.⁵⁵

Para além dos sintomas gastrointestinais, ocorre um atingimento multissistémico com o decorrer da doença. Podem ser observados vários sintomas neurológicos como prostração, confusão, delírio, convulsões e, em último caso, coma.^{4,56} Também é comum o aparecimento de uma erupção maculopapular eritematosa difusa, normalmente no pescoço, braços e tronco, de difícil identificação nas pessoas de cor escura. Esta erupção normalmente aparece entre o

5º e o 7º dia e descama naturalmente no período de convalescença.^{53,55,56} Os sintomas respiratórios mais observados incluem dor no peito, dispneia e tosse.⁵⁶

A partir desta fase a doença pode encaminhar-se para um estado muito grave e complicado, com potenciais complicações hemorrágicas que, normalmente, culminam com a morte do indivíduo. Os sinais de hemorragia incluem equimoses, petéquias, hematomas, melenas, hemoptises, hemorragias nas mucosas e nos locais de punção venosa e podem ser observadas no pico da doença, sendo que não estão sempre presentes e, por isso, não são um bom sinal de diagnóstico. As hemorragias a partir dos orifícios como o nariz, a vagina e o reto ocorrem em fases mais terminais da doença. No surto de 2013-2016 na África Ocidental, apenas cerca de 20% dos indivíduos infetados apresentaram hemorragias, sendo que as mais comuns estavam associadas ao trato gastrointestinal.⁵⁴ Apesar destas situações ocorrerem em casos mais severos, a diminuição da frequência das complicações hemorrágicas levou a comunidade científica a abandonar o termo “febre hemorrágica pelo vírus ébola” sendo que, atualmente, a literatura científica moderna adotou o termo “doença provocada pelo vírus ébola”.^{53,54,55}

A resposta imunológica dos indivíduos infetados ainda não se encontra hoje em dia bem caracterizada. Nos doentes que sobrevivem, a melhoria clínica ocorre geralmente na segunda semana, entre o 6º e o 11º dia, em simultâneo com o início da produção de anticorpos. Por outro lado, os doentes que apresentam sinais e sintomas mais graves e exagerados, normalmente acabam por falecer 6 a 16 dias após início da doença, principalmente devido ao choque séptico, hemorragias e falência de múltiplos órgãos sem produção de anticorpos.⁵³

Para os indivíduos em que a resposta imune é eficaz, a recuperação é lenta e o período de convalescença demora semanas, sendo marcado por fraqueza, artralgia, perda de cabelo e descamação da pele.^{54,57} As complicações a longo prazo e a patogénese envolvida nas mesmas ainda não foram extensivamente estudadas, mas os indivíduos que recuperaram da doença podem desenvolver alguns sintomas e doenças, o que sugere que o vírus se consegue alojar em alguns compartimentos do corpo por longos períodos de tempo. Alguns sintomas incluem visão turva, perda de audição, odinofagia, artralgias, perda de memória e dificuldade em dormir. Alguns sobreviventes desenvolveram também meningite e uveíte.¹⁰

9. EVASÃO AO SISTEMA IMUNITÁRIO

O vírus é capaz de interferir com o sistema imunitário de várias maneiras, afetando a resposta imune inata e a resposta imune adquirida. Para isso, o vírus utiliza maioritariamente as suas proteínas estruturais VP24 e VP35, mas também a GP e a sGP que, atuando das mais diversas maneiras, permitem ao vírus desregular e escapar ao sistema imunitário.^{6,10,58}

Um dos principais mecanismos através do qual o vírus consegue escapar ao sistema imunitário é inibindo a interferência do tipo I, um dos principais componentes da resposta imune inata às infecções virais. Esta inibição é mediada pelas proteínas VP24 e VP35, que através de diferentes mecanismos impedem a produção do IFN ou, quando este é produzido, garantem que as células infectadas não conseguem responder aos estímulos.^{6,10,50,58}

No normal funcionamento do organismo e quando uma infecção, os receptores citoplasmáticos como o *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I) e o *melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA-5) são ativados por RNAs estimuladores, i.e., RNAs de cadeia dupla (dsRNA) eventualmente produzidos durante a replicação viral, que por sua vez ativam cinases TBK1 e IKKε que fosforilam os fatores de regulação do IFN (IRF-3 e IRF-7), promovendo assim a expressão do IFN do tipo I. Contudo, quando há uma infecção pelo vírus ébola, a VP35 liga-se ao dsRNA através do seu domínio inibidor do IFN (IID), o que previne a sua ligação aos receptores RIG-I e MDA-5, impedindo assim toda a sucessão de eventos anteriormente descrita, culminando com a não produção do IFN.⁶ Por outro lado, quando o IFN do tipo I é expresso e secretado das células, ativa uma via de sinalização Janus cinase-sinais transdutores e ativadores da transcrição (JAK-STAT), que por sua vez ativa a cinase Janus-*activated* 1 (JAK1) e a tirosina cinase 2 (TYK2). Estas cinases fosforilam STAT1 e STAT2, o que induz a formação de homodímeros STAT1-STAT1 ou heterodímeros STAT1-STAT2, que são transportados para o núcleo onde se ligam a elementos de resposta sensíveis ao IFN (ISREs), induzindo assim a expressão de genes estimulados pelo IFN (ISGs), dos quais fazem parte o gene que codifica a proteína cinase R antiviral (PKR) e o gene do complexo de histocompatibilidade major (MHC) de classe I, genes estes essenciais para a ativação de um estado antiviral celular. Quando a célula está infectada pelo vírus ébola, a VP24 bloqueia a dimerização dos STAT e a sua consequente translocação para o núcleo, inibindo assim a expressão de ISGs e impedindo a transcrição de genes do sistema imunitário.⁶ Esta inibição prejudica profundamente a resposta antiviral dado que o IFN é importante para ativar as células NK, regular o MHC e ativar macrófagos e células dendríticas que combatem a infecção.⁴⁹

Outro dos mecanismos que permite ao vírus escapar ao sistema imunitário é a chamada subversão antigénica, da responsabilidade da sGP. Esta proteína solúvel, produzida em grandes quantidades durante a infecção e que circula livremente na corrente sanguínea, redireciona a resposta imune para epítopos que não estão presentes ou estão inacessíveis na GP ou então para epítopos comuns entre a sGP e a GP, o que permite à sGP competir com a GP pelos anticorpos anti-GP. Este fenómeno é explicado da seguinte forma: antes de uma infecção, o hospedeiro tem um repertório de células B *naïve* que reconhecem tanto epítopos da GP como

da sGP. Como a sGP está em muita maior quantidade que a GP, as células B que reconhecem epítomos da sGP e epítomos comuns com a GP têm maior probabilidade de encontrar o seu antígeno, comparando com as células B que reconhecem epítomos específicos da GP. Consequentemente, há uma ativação preferencial destas células B que reconhecem a sGP, o que faz com que estas se expandam mais facilmente face às células B que reconhecem a GP. A resposta humoral é então direcionada para a sGP e para os epítomos que esta apresenta em comum com a GP, diminuindo assim o número de anticorpos anti-GP disponíveis para neutralizar a GP, responsável pela adesão e fusão viral.^{59,60}

Para além destes mecanismos, o vírus apresenta outras estratégias de escapar ao sistema imunitário, fazendo uso de outras proteínas, como é o exemplo da GP. Esta proteína, só pelo facto de ser muito glicosilada no domínio MLD, ajuda no escape ao sistema imunitário na medida que estes glicanos, para além de servirem como um escudo, levam à formação de anticorpos contra regiões do envelope que são muito variáveis e, portanto, os anticorpos produzidos podem não ser neutralizantes. Outro dos mecanismos importantes, mas que não está completamente explicado, é a interação da GP com a teterina, também conhecida como BST2, uma proteína celular que induz a retenção viral na membrana plasmática, impedindo a sua libertação para o espaço extracelular, interrompendo assim a infeção viral. Apesar do mecanismo não estar bem descrito, este antagonismo da teterina pela GP aquando a montagem das partículas virais parece ser de alguma importância dado que esta se encontra presente nos macrófagos e células dendríticas, células alvo dos filovirus.^{22,61,62}

Finalmente, a supressão da maturação das células dendríticas, da responsabilidade da VP24 e VP35, é também um mecanismo importante de evasão ao sistema imunitário. As células dendríticas são o principal elo de ligação entre a resposta imune inata e a resposta imune adquirida. São as principais células apresentadoras de antígenos e, por isso, encontram-se espalhadas por todo o organismo na sua forma imatura. Estas células são capazes de integrar sinais aquando a infeção por um organismo e veicular essa informação às células T *naïve*, ao mesmo tempo que sofrem o processo de maturação, para que possa ser desenvolvida uma resposta imune. Contudo, aquando uma infeção pelo vírus ébola, a infeção destas células leva à sua maturação anormal com prejuízo na produção de IFN- α/β e citocinas inflamatórias. A deficiente maturação das células leva à chamada “paralisação imunológica” dado que estas são responsáveis por diferentes aspetos da imunidade como a produção de citocinas, a interação com as células NK e a apresentação de antígenos às células T (com a consequente não a produção de anticorpos pelos linfócitos B).^{50,63}

10. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Como já referido, fazer um diagnóstico clínico diferencial entre a DVE e outras doenças infecciosas pode ser um desafio nos primeiros dias da doença, dadas as manifestações clínicas iniciais nada específicas.^{64,65}

De acordo com o CDC, deve-se considerar um caso suspeito de DVE se estiverem reunidas duas condições: 1) presença de febre ou sintomas indicativos da mesma como cefaleias, fadiga, mialgias, vômitos, diarreia, dores abdominais ou hemorragia inexplicada e 2) apresentação de risco epidemiológico, nos 21 dias precedentes ao início dos sintomas. Por risco epidemiológico entende-se qualquer viagem efetuada para um país com elevada disseminação do vírus ou qualquer contacto com um indivíduo ou cadáver sintomático.^{66,67}

A confirmação dos sintomas pode ser efetuada laboratorialmente de diferentes formas: deteção da partícula viral por cultura ou microscopia eletrónica, deteção de antigénios, deteção do genoma viral e deteção de anticorpos.

Cultura e microscopia - os filovírus em geral crescem bem em linhas celulares Vero e Vero E6 apesar do efeito citopático, por vezes, ser difícil de observar. Podem ser visualizados diretamente através de microscopia eletrónica ou indiretamente através de microscopia de imunofluorescência, 1 a 5 dias depois da sua inoculação. A deteção do vírus através destes métodos é definitiva, mas dado o facto destes apenas poderem ser efetuados num laboratório BSL-4, o seu interesse no diagnóstico primário é muito limitado. Todavia, podem ser utilizados ocasionalmente quando há resultados inesperados por outros testes de diagnóstico.^{68,69}

Deteção de antigénios - dado que nos indivíduos sintomáticos as proteínas virais normalmente começam-se a acumular no sangue alguns dias após o início da doença, a deteção destas proteínas fornece um método de diagnóstico fiável. Os níveis de antigénios aumentam durante todo o curso da doença nos casos fatais e, nos casos em que há melhoria dos sintomas e cura, aumentam similarmente àqueles dos casos fatais durante os primeiros 7 a 10 dias, mas depois começam a diminuir, persistindo por 16 dias depois do início da doença. A deteção de antigénios tradicional é feita através de ensaios imunoenzimáticos, utilizando anticorpos monoclonais contra a VP40, GP e NP. Contudo, o aparecimento de testes com maior sensibilidade e rapidez, como o *polymerase chain reaction* (PCR), faz com que a deteção de antigénios tradicional não seja muito utilizada em situações práticas de diagnóstico.^{68,69}

Deteção do genoma viral - devido à sua elevada sensibilidade e especificidade, assim como a sua rapidez em relação a outras técnicas e à possibilidade de trabalhar com o vírus inativado, as técnicas de PCR são, sem dúvida, as mais utilizadas no contexto atual para a deteção do genoma viral. O vírus só atinge níveis detetáveis a partir das 72h depois do aparecimento dos

sintomas e, por isso, um resultado negativo por PCR nas primeiras 72h após início da doença não exclui infecção e é necessária uma nova amostra para confirmação, pelo menos 48h depois da primeira.^{68,70} Para além de diagnosticar, esta técnica permite também confirmar se um indivíduo já não se encontra infetado. De acordo com a OMS, qualquer indivíduo que já não tenha sinais e sintomas da doença e que o teste de PCR dê negativo em duas amostras distintas, com pelo menos 48h de diferença, pode ser considerado *ébola free*.⁵⁴ O PCR em tempo real oferece a vantagem de quantificar a carga viral que pode ser relevante não só para monitorizar o decorrer da infecção como também em alguns ensaios clínicos. Muitos termocicladores portáteis acoplados a detetores de fluorescência em tempo real estão hoje em dia disponíveis no mercado e têm sido empregues em situações reais de surto com o maior sucesso.⁶⁹ Apesar de todos os pontos positivos, estas técnicas apresentam algumas limitações: os reagentes precisam de ser mantidos a temperaturas de -20°C, as infraestruturas devem ser organizadas de forma a evitar contaminação e há necessidade de eletricidade e de técnicos qualificados na biologia molecular, o que faz com que a sua utilização em contexto de surtos e emergência seja, por vezes, complicada.⁶⁹

Deteção de anticorpos - dado que a resposta serológica é, normalmente, demasiado tardia ou, nalguns casos, inexistente, estes testes têm um interesse limitado no diagnóstico precoce de casos suspeitos. A deteção de anticorpos é normalmente feita por ensaios imunoenzimáticos ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), que utilizam antigénios virais que se ligam aos anticorpos presentes na amostra. A resposta humoral é muito variável entre os indivíduos. As IgM podem aparecer entre 2 a 10 dias depois do início dos sintomas, e atingem o seu máximo às duas ou três semanas enquanto que as IgG aparecem normalmente na segunda semana da doença, 6 a 18 dias depois do início. Apesar de em certos casos terem sido observadas ao 168º dia, as IgM têm tendência para desaparecer ao fim de 30 dias, e as IgG persistem ao longo dos anos. Todavia, não está esclarecido se a presença de IgG é indicativa de imunidade a uma infecção futura.^{7,68,69} A presença de resposta IgM ou o aumento dos títulos de IgG normalmente são presuntivos de um bom prognóstico, dado que a resposta humoral normalmente não está presente nos indivíduos com final fatal. Assim, a obtenção de um resultado negativo não é indicativa de ausência de infecção e todos os resultados obtidos devem ser posteriormente confirmados com outra amostra, colhida preferencialmente uma semana depois. Assim, a deteção de IgM e IgG, mais do que um teste de diagnóstico, permite avaliar uma infecção passada e o decorrer da infecção ao longo do tempo.^{54,71,70}

O diagnóstico laboratorial tradicional em África envolve, normalmente, venipunctura para recolha de uma amostra de sangue e transporte da amostra para um laboratório para posterior

realização de um teste PCR. Nos cadáveres e em indivíduos que não seja possível a recolha de sangue pode-se recolher uma amostra de saliva. Todos estes processos acarretam um risco substancial em todos os profissionais de saúde e técnicos de laboratório responsáveis pela colheita, transporte e avaliação, mesmo que estes usem EPI.^{65,72} Dada a emergência do surto de 2013-2016, a OMS emitiu uma chamada de atenção aos fabricantes para o desenvolvimento de testes rápidos, sensíveis, fáceis de utilizar e que pudessem ser utilizados com segurança nos Centros de Tratamento de Ébola (CTE) e em laboratórios sem qualquer nível de biossegurança, exceto o EPI.¹⁵ Assim, foram criados testes rápidos de diagnóstico (TRD) para deteção de antígenos, sendo que atualmente três deles são recomendados pela OMS (*ReEBOV™ Antigen Rapid Test Kit*, *OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit* e *SD Q Line Ebola Zaire Ag*) assim como testes de PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) automatizados, também recomendados pela OMS (*Xpert® Ebola Test* e *FilmArray™ Biothreat-E*).⁷³

O *ReEBOV™ Antigen Rapid Test Kit* foi o primeiro TRD aconselhado pela OMS. Este teste imunocromatográfico é efetuado no sangue, plasma ou soro e deteta a VP40 de três espécies diferentes: EBOV, SUDV e BDBV. Uma picada no dedo basta para obter uma amostra que é aplicada diretamente na fita teste de nitrocelulose que é depois mergulhada num tubo com uma solução que permite iniciar a migração da amostra ao longo da fita teste. Se a amostra for positiva, a VP40 é capturada pelos anticorpos anti-VP40 conjugados com nanopartículas de cor dourada, formando imunocomplexos que conseqüentemente se depositam numa localização específica da fita. As nanopartículas de cor dourada produzem uma linha rosa avermelhada que pode ser visualmente interpretada 15 a 25 minutos depois. O kit deve ser armazenado a temperaturas entre 2 e 8°C. Este teste foi avaliado no terreno, na Serra Leoa, demonstrando 100% de sensibilidade e 92% de especificidade, comparativamente ao RT-PCR *Altona*. Porém, um estudo independente feito pela OMS concluiu que este teste apresenta sensibilidade de 91,8% e especificidade de 84,6%, mas os detalhes metodológicos deste estudo não se encontram disponíveis e, portanto, não é possível esclarecer as discrepâncias entre os valores encontrados.^{15,69,72,74}

O *OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit* é de maior interesse porque pode ser usado não só no sangue (através de picada no dedo ou venipunctura) como também na saliva de cadáveres, permitindo assim fazer uma avaliação retrospectiva de qual a causa da morte para que possam ser tomadas as devidas precauções em relação ao funeral. Uma amostra de sangue é colhida para uma micropipeta de plástico presente no kit e depois aplicada na fita teste de nitrocelulose. Uma amostra de fluidos orais de um cadáver pode ser recolhida diretamente através da ponta do dispositivo de recolha. O dispositivo é depois colocado numa solução de

desenvolvimento e a presença do antígeno é detetada visualmente através da deposição de anticorpos que apresentam uma cor dourada ao longo da linha teste, semelhante ao descrito para o TRD *ReEBOV™*. Os resultados podem ser interpretados 30 minutos depois. O kit deve ser armazenado a temperaturas entre 2 e 30°C. Este teste deteta a VP40 e foi também avaliado no terreno em Serra Leoa, demonstrando sensibilidade de 94,12% e especificidade de 100%, comparativamente ao RT-PCR *Xpert Ebola Test*.^{15,69,75}

O *SD Q Line Ebola Zaire Ag* pode ser realizado no sangue, plasma ou soro. É um teste imunocromatográfico que deteta simultaneamente a GP, NP e VP40 usando anticorpos monoclonais de ratinhos que formam complexos com os antígenos presentes na amostra e se depositam ao longo de três linhas de teste para detecção visual. Os resultados são visíveis ao fim de 20 a 30 minutos e o aparecimento de qualquer uma das linhas é indicativo de um resultado positivo. O kit deve ser armazenado a temperaturas entre 1°C e 40°C, mas se for armazenado no frigorífico, todos os componentes devem atingir a temperatura ambiente antes de realizado o teste. Uma avaliação independente da OMS reportou sensibilidade de 84,9% e especificidade de 99,7% comparativamente ao RT-PCR *Altona*. Não há estudos que avaliem a performance deste teste em contexto real.^{15,69,76}

Estes TRD desenvolvidos são um avanço muito importante, pois podem ser utilizados em países afetados sem acesso aos testes moleculares na eventualidade de um caso suspeito assim como em países que tenham estes laboratórios, mas que estejam a enfrentar um surto com um grande número de casos suspeitos, ultrapassando as capacidades de triagem das instalações de saúde e dos laboratórios. Dada a sua rapidez, permitem uma melhoria da triagem dos indivíduos reduzindo a probabilidade de infeção dos indivíduos não infetados, permitindo aos profissionais de saúde direcionarem todos os seus recursos aos indivíduos infetados.⁷² De notar que os TRD devem sempre ser confirmados com uma técnica de referência e, por isso, não têm qualquer interesse nos países não endémicos.¹⁵

Os testes RT-PCR em tempo real automatizados foram também desenvolvidos para serem utilizados em cenários descentralizados dos laboratórios de referência. Os aparelhos integram a extração do ácido nucleico, a amplificação por PCR e a detecção dos produtos da reação e, por isso, o único passo manual necessário é a inativação do vírus e a transferência da amostra para o cartucho que é posteriormente colocado no aparelho, onde acontecem todos os passos anteriormente referidos. O facto de o sistema ficar fechado durante todo o ciclo ajuda a prevenir a contaminação cruzada e aumenta a segurança dos profissionais de saúde. Os resultados destes testes são também mais rápidos do que o RT-PCR tradicional, demorando cerca de 90 minutos ou menos na obtenção dos resultados.⁶⁹

O *Xpert® Ebola assay* é um teste inovador desenvolvido para ser usado com o sistema *Cepheid GeneXpert*. em que os *primers* e as sondas utilizados detetam regiões conservadas de dois genes distintos (GP e NP), diminuindo assim a probabilidade da ocorrência de falsos negativos por causa de eventuais novas variantes do vírus. As amostras a utilizar podem ser variadas, como o sangue obtido por venipunctura ou por picada no dedo, mas também amostras de saliva. Apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5% em comparação com o RT-PCR *Trombley* e, apesar de ser um teste qualitativo, fornece o *threshold cycle* (Ct) que é indicador da carga viral (quanto menor o valor de Ct, maior a carga viral presente na amostra). O armazenamento do kit é feito a temperaturas de 2-8°C.^{15,69,77,78,79}

O *Filmarray® BioThreat-E assay* é um teste qualitativo desenvolvido para ser utilizado com o sistema *FilmArray*. É um sistema RT-PCR que tem como alvo uma sequência do gene L para a detecção de EBOV, utilizando quer amostras de sangue quer amostras de urina. Uma avaliação no terreno reportou uma sensibilidade de 95,7% e especificidade de 100% comparativamente a duas técnicas de RT-PCR em tempo real. O armazenamento do kit é efetuado a temperaturas de 15 a 25°C.^{15,69,80,81,82}

Concluindo, hoje em dia as técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de DVE são o RT-PCR e a pesquisa de antígenos pelo método ELISA.⁷⁰ Contudo, os novos testes aprovados pela OMS são uma mais valia dado que permitem um diagnóstico mais rápido e o direcionamento de todos os esforços para os indivíduos efetivamente infetados.

II. TRATAMENTO

O desenvolvimento de fármacos e terapias contra o vírus ébola tem sido um muito lento e, à data da elaboração desta revisão não há qualquer tratamento aprovado para a DVE. Nos últimos anos, organizações internacionais estabeleceram centros de tratamento com estruturas apropriadas para receber doentes para ensaios clínicos, onde os critérios éticos e médico-legais são cumpridos. Um número considerável de vacinas e fármacos antivirais foram até hoje desenvolvidos e demonstraram resultados satisfatórios em ensaios clínicos de fase I, 2 e 3. Todavia, é imperatória a melhoria dos equipamentos e tecnologias, assim como dos recursos utilizados para que se possa desenvolver um tratamento otimizado.

Tratamento de suporte e sintomático - os sinais e sintomas devem ser imediatamente controlados aquando a admissão dos indivíduos sintomáticos num CTE. Nos casos em que é possível, o tratamento é feito por via oral sendo que, na maior parte das vezes, devido aos vômitos e outros sintomas, este tem que ser feito por via intravenosa (IV). Fármacos como o paracetamol ajudam a diminuir as cefaleias, a febre, os arrepios e as dores musculares.

Analgésicos como a morfina e o fentanilo também podem ser administrados de maneira a diminuir as dores generalizadas. Antidiarreicos como a loperamida e antieméticos como a metoclopramida e ondansetron são administrados para combater os sintomas gastrointestinais. Nalguns casos é necessária a administração de antipsicóticos como o haloperidol e ansiolíticos como o diazepam. Na terapêutica de suporte é também essencial garantir o balanço hidroeletrólítico, contrariando a desidratação provocada pelas manifestações clínicas gastrointestinais. A reposição de fluídos e eletrólitos é normalmente efetuada por via IV e durante todo o tratamento devem ser feitas análises sanguíneas de maneira a controlar os níveis de sódio, potássio, bicarbonato, creatinina, glucose, lactato, cálcio, magnésio e fosfato. Interessa também manter um estado nutricional adequado do indivíduo. O envolvimento pulmonar não é uma característica da DVE, mas algumas características do doença como a compensação da acidose metabólica podem levar a falhas respiratórias. Nestes casos, ventilação mecânica pode ser necessária. Nos casos mais graves em que há falha renal, a diálise deve ser considerada. Os indivíduos devem ser sempre vigiados para o aparecimento de qualquer infecção bacteriana secundária.^{83,84}

Terapia baseada em anticorpos - a imunização passiva como forma de prevenção e tratamento de doenças infecciosas é uma técnica com mais de cem anos e tem como objetivo atingir imunização imediata a curto prazo através da administração de anticorpos específicos do vírus em questão.^{85,86} O facto dos indivíduos que sobrevivem à DVE normalmente apresentarem grandes quantidades de anticorpos neutralizantes da GP viral leva a crer que este é um mecanismo de defesa importante e, por isso, atualmente, o uso de anticorpos está a ser estudado em duas modalidades distintas: utilização de plasma convalescente e utilização de anticorpos monoclonais.⁸³

O plasma convalescente (PC) é obtido através da recolha de sangue ou plasma de um indivíduo que sobreviveu à DVE e é posteriormente transferido para o organismo de um indivíduo doente. O facto de o plasma possuir anticorpos neutralizantes faz com que o vírus seja erradicado da corrente sanguínea. Quando possível, a obtenção de PC deve ser feita por aferese, dado que esta apresenta inúmeras vantagens em relação à colheita tradicional: grandes volumes colhidos por cada sessão, possibilidade de doações com maior frequência e ausência de qualquer impacto nos níveis de hemoglobina do dador, considerando a reinfusão dos glóbulos vermelhos. A colheita e a preparação do PC deve ser feita por pessoal treinado e qualificado para o efeito, sob condições padrão estabelecidas em orientações internacionais.^{87,85} Depois da colheita, todas as unidades recolhidas devem ser sujeitas a um processo de inativação viral para garantir a segurança de todos os envolvidos. Dado que todos

os ensaios clínicos realizados até à data se baseiam apenas em séries de casos e não foi realizado nenhum ensaio randomizado, esta é ainda considerada uma terapia empírica e o seu potencial benefício como instrumento terapêutico tem ainda que ser estudado.^{88,89}

O ZMapp é um cocktail de três anticorpos monoclonais humanizados produzidos através da planta do tabaco, *Nicotiana benthamiana*.⁹ O alvo deste fármaco é a GP viral. Depois de obtidos excelentes resultados em PNH (o fármaco conseguiu reverter a DVE quando administrado até 5 dias pós exposição, quando administrado em 3 doses)⁹⁰, o fármaco foi autorizado como medicação de emergência em casos de DVE em situações de surto, mesmo antes de terem sido efetuados ensaios clínicos. Contudo, os resultados obtidos num ensaio clínico controlado e randomizado não corresponderam às expectativas de eficácia e, por isso, são necessários mais estudos para comprovar o benefício do fármaco em situações reais.^{4,91,92,93}

O REGN3470-3471-3479 é também um cocktail de três anticorpos monoclonais que têm como alvo a GP viral. Cada anticorpo tem como alvo um epítipo diferente da proteína, o que permite a ligação dos três anticorpos em simultâneo, contribuindo para a eficácia e diminuindo o risco de escape de variantes durante o tratamento. Este facto é muito importante dado que foi demonstrado que dois anticorpos do ZMapp competem para o mesmo epítipo, diminuindo assim a eficácia do mesmo. Num ensaio clínico de fase I em indivíduos saudáveis, o REGN3470-3471-3479 mostrou segurança e tolerabilidade e os principais efeitos secundários observados foram cefaleias e mialgias. A grande vantagem deste produto é a sua administração em dose única até 5 dias depois da infeção pelo vírus, garantindo elevadas concentrações de anticorpos ao mesmo tempo que há grandes concentrações de partículas virais. Adicionalmente, o facto de ser administrado em dose única permite a diminuição do risco de transmissão nosocomial.⁹⁴

O mAb114 é um anticorpo monoclonal isolado de um indivíduo sobrevivente do surto de 1995, no Kikwit. Este indivíduo apresentou níveis circulantes de anticorpos mais de 10 anos depois da infeção que mostraram ser neutralizantes contra as diversas variantes do vírus. Estudos em PNH mostraram que a administração de mAb114 em monoterapia protegeu estes animais quando administrado até 5 dias depois da infeção. Para verificar a segurança e tolerabilidade desta terapêutica em seres humanos estão a decorrer ensaios clínicos de fase I.⁹⁵

A administração de anticorpos monoclonais é uma alternativa menos controversa em relação à transfusão de PC e apresenta inúmeras vantagens: segurança bem documentada, raramente há aparecimento de reações adversas e pode ser utilizado em todos os indivíduos, quer sejam crianças, idosos e até imunodeprimidos. Adicionalmente, permite obter maiores

níveis de imunidade comparativamente à vacinação e, por isso, é uma opção que deve continuar a ser explorada.⁹⁶

Terapia antiviral - dado que os antivíricos são moléculas de pequena dimensão, a sua produção em larga escala é muito mais fácil que os anticorpos monoclonais e, por isso, a aposta nestas moléculas tem sido elevada. Algumas moléculas demonstraram eficácia antiviral *in vitro* e, apesar de ainda não ter sido confirmada a sua eficácia em seres humanos, a sua utilização é autorizada em contexto real de emergência.⁹¹

O brincidofovir, um antiviral com atividade contra DNA de cadeia dupla, mostrou ser um fármaco muito promissor e entrou para a lista da OMS de fármacos a administrar numa situação de emergência, até que o fabricante tomou a decisão de terminar o programa de desenvolvimento do uso de brincidofovir contra a DVE e, com isso, terminar os ensaios clínicos em vigor.⁹⁷ A partir desse momento, o foco passou a ser o favipiravir.

O favipiravir, um fármaco pré-existente aprovado para o tratamento de infeções pelo vírus influenza no Japão, é um análogo nucleótido que inibe a RNA polimerase RNA dependente após a sua conversão por enzimas da célula hospedeira. A sua atividade antiviral contra o vírus *in vitro* e em modelos animais, o seu perfil de segurança favorável (estudado em ensaios clínicos do vírus influenza) e a sua disponibilidade imediata em grandes quantidades⁹⁸ fazem com que este seja um fármaco de maior interesse e, por isso, está atualmente em estudo em vários ensaios clínicos para a sua utilização na DVE.⁹¹ É administrado por via oral duas vezes ao dia e, apesar de serem necessários mais estudos controlados e randomizados para confirmar a sua eficácia, está atualmente autorizado como tratamento da DVE em casos de emergência.^{99,100}

O BCX4430 é um análogo nucleósido de adenosina sintetizado a partir de uma biblioteca de pequenas moléculas inibidoras da atividade da RNA polimerase viral. Quando está nas células, é fosforilado pelas cinases celulares e posteriormente incorporado pela polimerase viral na cadeia crescente de RNA, causando a terminação prematura da transcrição e impedindo a replicação viral.^{101,102} À data, ainda não existem resultados definitivos em seres humanos, mas um ensaio clínico de fase I com injeções intramusculares em seres humanos saudáveis mostra que o BCX4430 é seguro e bem tolerado. Mais estudos estão planeados para verificar a segurança e efetividade da sua administração por via IV.¹⁰³

Após ensaios clínicos com o TKM-Ebola (um *small interference* RNA direcionado para as proteínas virais L, VP24 e VP35) não apresentarem os resultados esperados quanto à segurança e eficácia em seres humanos,¹⁰⁴ o foco principal da investigação passou a ser os oligómeros morfolino fosfodiamidato (PMOs), também conhecidos como *antiviral interfering*

(AVIs). À data, o principal PMO em estudo é o AVI-7537, que inibe a tradução da VP24. Ensaios clínicos efetuados em indivíduos adultos saudáveis confirmam a segurança e tolerância do composto nas doses estudadas e são necessários estudos futuros para confirmar a eficácia desta molécula em seres humanos.^{91,105,106}

O remdesivir (GS-5734) é um análogo da adenosina que tem como alvo a RNA polimerase RNA dependente, conseguindo inibir a replicação e a síntese de RNA viral. Estudos em PNH demonstraram a sua proteção aquando a administração até 3 dias depois do início da infeção. Este fármaco é um candidato terapêutico muito promissor dada a sua elevada potência e penetração celular, que permite o seu alojamento em locais imunoprivilegiados do organismo e a erradicação dos vírus aí presentes. Para além disso, é também um candidato para profilaxia pós-exposição, dado que se acumula nas células do sistema mononuclear, importantes para a patogénese viral. Está atualmente em ensaios clínicos de fase 2.^{102,107}

Outros compostos - dada a emergência da necessidade de tratamento, as investigações viraram-se também para a pesquisa de compostos já existentes que poderiam ser eficazes no combate à DVE. Alguns profissionais de saúde, em situações de emergência e porque não tinham outro tipo de tratamento disponível, utilizaram alguns fármacos que pensavam ser úteis no tratamento da DVE, como é o caso da lamivudina, estatinas e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs). A lamivudina, um antirretroviral, foi utilizada por um médico na Libéria que diz ter curado 13 de 15 doentes com este fármaco. As estatinas e ARAs foram utilizados na premissa de que poderiam tratar a infeção dado o seu potencial em restaurar a integridade da barreira endotelial. Contudo, a eficácia destes fármacos não foi comprovada com nenhum ensaio clínico e, portanto, o uso destes fármacos não deve ser feito livremente até que resultados contrários comprovem a sua eficácia.¹⁰²

Dada a importância do uso do IFN no tratamento de outras doenças como a hepatite B e C, foram feitos estudos para averiguar a eficácia contra o vírus ébola. Depois de estabelecida a sua eficácia em modelos animais, um ensaio clínico conduzido aquando o surto de 2013-2016 na Guiné concluiu que o tratamento com o IFN- β -1 de indivíduos infetados pode estar associado com uma melhor eliminação do vírus da corrente sanguínea e com melhoria das manifestações clínicas, o que pode implicar uma maior taxa de sobrevivência.¹⁰⁸ A vantagem do uso do IFN é a sua disponibilidade comercial assim como o seu conhecido perfil de segurança nos seres humanos, o que o torna um fármaco de maior interesse.¹⁰⁹

Dado que as alterações na coagulação são uma das principais manifestações clínicas da DVE, o uso de anticoagulantes que afetam a via da coagulação também foram investigados. A proteína anticoagulante de nemátodos c2 recombinante (rNAPc2) inibe o fator de coagulação

VII e o fator tecidular, o que pode ajudar no combate à doença. PNH tratados com rNAPc2 mostraram sintomatologia clínica mais leve e maior tempo de sobrevivência do que os não tratados. Todavia, a eficácia clínica no tratamento da DVE precisa de ser confirmada. A proteína C humana ativada recombinante (rhAPC) também foi testada em PNH, dada a similaridade das manifestações clínicas da DVE e da sepsis (febre, aumento dos níveis de fator tecidular e óxido nítrico). O tempo de sobrevivência dos PNH tratados com rhAPC foi superior aos não tratados. Dado que estes tratamentos não têm o vírus como alvo, é necessário uma análise posterior destas terapêuticas em associação com um agente antiviral.¹¹⁰

Em suma, são várias as moléculas que atualmente se encontram em estudo para o tratamento da DVE. A OMS destaca cinco delas que podem ser administradas a doentes de forma compassiva: ZMapp, remdesivir, REGN3470-3471-3479, favipiravir e mAb114. São estas que estão a ser utilizadas nos mais recentes surtos na República Democrática do Congo.¹¹¹

12. PREVENÇÃO

Dada a elevada infecciosidade e a falta de tratamento da DVE, o isolamento de todos os indivíduos infetados é de extrema importância. Havendo suspeita de um novo caso de DVE, o indivíduo deve ser isolado num quarto individual e os profissionais de saúde devem seguir todas as precauções necessárias, principalmente o uso de EPI - luvas duplas, vestido/toga e avental, máscara facial e proteção ocular, touca e botas.¹¹² Antes de qualquer contacto com os doentes, a lavagem das mãos com sabão e água ou com um desinfetante à base de álcool é aconselhada. Uma vez expostos a fluídos, os profissionais de saúde devem lavar imediatamente com água e sabão o local de exposição. Agulhas de segurança são recomendadas para a venipunctura. Dado que o vírus é suscetível a vários agentes químicos, o ambiente contaminado com sangue ou outros fluídos deve ser limpo e desinfetado com lixívia durante 10 minutos.^{9,113}

A melhor maneira de prevenção é a educação da população. A prevenção pode ser efetuada evitando certos comportamentos de risco, como o contacto com sangue e fluídos corporais de pessoas infetadas ou cadáveres, o contacto com itens que poderiam ter estado em contacto com estas mesmas pessoas ou que podem estar infetados com os seus fluídos (roupas, roupa de cama, agulhas, equipamento médico, entre outros). As pessoas devem também ser consciencializadas para a necessidade de cremar os cadáveres e, quando não é possível devido às crenças religiosas, os funerais devem ser cautelosos e sempre auxiliados por pessoal qualificado.¹¹⁴ O contacto com morcegos e PNH deve ser evitado ao máximo, assim como o consumo da sua carne crua. Como meio de prevenção da transmissão sexual, o CDC e a OMS

recomendam a utilização de preservativo durante pelo menos 3 meses após a fase de convalescença. Os preservativos usados devem ser manuseados e descartados de maneira segura para evitar qualquer contacto com o sémen e após, devem-se tomar as devidas medidas de precaução como a lavagem das mãos com água e sabão.^{1,115}

O rastreio de contactos próximos é essencial. Indivíduos que eventualmente estiveram expostos ao vírus nos últimos 21 dias e que se encontram assintomáticos precisam de ser monitorizados durante todo o período de incubação para que haja um rápido isolamento se se verificarem algum dos sinais e sintomas da DVE.¹¹⁵

Contudo, a forma mais eficaz de prevenção de doenças é a vacinação. Como já referido, não há ainda qualquer vacina licenciada para uso na DVE, mas têm sido efetuados vários esforços em busca de uma vacina e o uso de vacinas para a prevenção da DVE parece uma realidade cada vez menos distante. Dada a raridade e periodicidade dos surtos de DVE, as entidades responsáveis não mostraram urgência no avanço de vacinas para ensaios clínicos. Contudo, com o surto de 2013-2016, tudo mudou. A grande quantidade de vacinas em estudos pré-clínicos começou a ser testada em seres humanos e, atualmente, várias vacinas experimentais estão em estudo em ensaios clínicos de fase I, 2 e 3 tanto em África, como nos EUA e na Europa.¹¹⁶

Apesar da investigação e desenvolvimento pré-clínico se focar em diferentes metodologias como partículas virais inativadas, vacinas de ácido desoxirribonucleico (DNA), vetores virais recombinantes, proteínas recombinantes e *virus like particles* (VLPs), as vacinas candidatas mais avançadas são baseadas em vetores virais que servem como plataforma de entrega de antígenos virais. A modificação de vírus como forma de plataforma de entrega de antígenos é uma técnica cada vez mais utilizada, dado que os vírus recombinantes conseguem invadir as células e induzir uma resposta imune celular, produzindo os antígenos de interesse. Atualmente, as vacinas que utilizam vetores virais em estudo mais avançadas são aquelas que utilizam os adenovírus humanos ou de símios recombinantes, os vírus vaccinia recombinantes e os vírus da estomatite vesicular vivos. Apesar de outros tipos de vacinas terem sido desenvolvidas e apresentarem resultados promissores, o foco será dado principalmente a estas vacinas dado que se encontram em fases mais avançadas de estudos e, por isso, apresentam um maior interesse.

A vacina rVSV-ZEBOV é a líder de todas as candidatas. É uma vacina recombinante que usa o vírus da estomatite vesicular (VSV), um vírus animal que raramente provoca doença em humanos. Este vírus é geneticamente modificado substituindo a sua glicoproteína de superfície pela GP do vírus ébola, que induzirá uma resposta imune pelo organismo assim que o vírus

replicar. Esta alteração de glicoproteínas reduz a patogenicidade do VSV, mas continuam em curso estudos para atenuar o VSV como vetor. Ensaio clínico de fase 1 e 2 demonstraram que a vacina é bem tolerada em humanos e que produz uma resposta imune rápida depois de uma única administração.¹¹⁷ Dada a sua segurança, ensaios clínicos de fase 3 na Guiné aquando o surto de 2013-2016 demonstraram que a proteção induzida pela vacina é completa (eficácia de 100%), conferida 6 a 21 dias depois da vacinação. Para perceber a durabilidade dos anticorpos criados e a extensão da sua proteção são necessários mais estudos. A administração da vacina pelo método do *ring vaccination* (vacinação de contactos próximos com um caso de DVE e de contactos desses contactos - família, amigos, vizinhos, colegas de trabalho) tem como base a ideia de que aqueles que tiveram contacto com um indivíduo infetado correm um maior risco de infeção. Esta estratégia demonstrou ser efetiva no ensaio clínico e, por isso, parece ser uma boa estratégia a adotar em futuros surtos de DVE. Foi adotada no mais atual surto na República Democrática do Congo.^{118,119,120,121}

A utilização de adenovírus recombinantes também parece ser uma boa opção no desenvolvimento de vacinas contra o vírus. Os adenovírus (Ad) humanos serotipo 5, serotipo 1 (Ad1) e serotipo 2 (Ad2) são agentes patogénicos do trato respiratório superior, causando infeções do tipo gripe. Contudo, o desenvolvimento de vacinas utilizando o Ad5 como vetor apresenta a desvantagem da imunidade pré-existente, que tem impacto na eficácia das vacinas e limita o seu uso no ser humano. Como alternativa, a indústria farmacêutica utiliza outros serotipos que raramente circulam na população humana, como o Ad35 e o Ad26 assim como adenovírus de PNH (especialmente de chimpanzé - ChAd), que já mostraram ser seguros e imunogénicos. O número de vacinas candidatas que utilizam adenovírus recombinantes como vetores é enorme, sendo que atualmente são várias as que estão em ensaios clínicos. Destas, podemos destacar a *ChAd3-EBO-Z*, a *Ad5-EBOV* e a *Ad26.ZEBOV*, que para além de serem estudadas em regime de dose única estão também a ser estudadas em regime de *prime-boost*, especialmente com vetores virais *vaccinia Ankara* modificados (MVA).^{118,122,123}

As vacinas que utilizam o vírus *vaccinia* são particularmente úteis no *boosting* da resposta imunitária depois de uma primeira imunização com uma outra vacina e atualmente vários estudos estão a ser efetuados para avaliação do uso deste tipo de vacinas na prevenção a longo termo. Atualmente há dois tipos de vacinas: *MVA-ZEBOV*, uma vacina monovalente que codifica para a GP do EBOV e a *MVA-BN Filo*, uma vacina multivalente que codifica para a GP do EBOV, SUDV e MARV assim como a NP do TAFV. Estudos futuros permitirão concluir se a utilização do regime *prime-boost* confere uma boa proteção a longo prazo e se poderão ser utilizadas como forma de proteção em regiões endémicas de África.^{118,122,123}

Vacinas de DNA e de VLPs também se encontram atualmente em ensaios clínicos. Todas estas vacinas mostram ser extremamente promissoras em PNH e o seu estudo futuro em seres humanos em condições controladas e randomizadas deve ser efetuado para a perceção de qual a melhor e mais eficaz a utilizar em diferentes contextos reais, quer seja em situações de surto ou prevenção das populações onde o vírus é endémico em África.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vírus ébola foi descoberto há mais de 40 anos e, apesar de ter vindo a ser investigado desde então, nunca foi uma prioridade, recebendo poucos financiamentos e pouca atenção mundial. A epidemia de ébola de 2013-2016 na África Ocidental, que alcançou números nunca antes registados, alterou este paradigma e fez-se acompanhar de alterações relativas à investigação de métodos de diagnóstico, terapêutica e prevenção da doença. Para além da elevada distribuição geográfica e do número de casos, a exportação de casos para fora do continente africano (e que levou a OMS a declarar o ébola como um problema de saúde global) foi talvez o que mais impulsionou esta alteração.

As consequências destes surtos são catastróficas para estas regiões do globo, onde diariamente há conflitos e as desigualdade socioeconómicas são demasiado demarcadas. O sistema de saúde, por si próprio pobre, fica ainda mais fragilizado tanto a nível de infraestruturas como a nível dos profissionais de saúde. A população atingida sofre ao ver os seus familiares, amigos e vizinhos desaparecer em semanas. É imperativo, por isso, aprender com estas situações. O combate a este problema é de cariz global e tem que envolver esforços por parte de todos os países. É necessário que as novas tecnologias desenvolvidas sejam adotadas o mais rápido possível, dada a sua maior probabilidade de obter melhores resultados e de maneira mais eficaz. Estas tecnologias e equipamentos devem ser baratos e fáceis de manusear, de maneira a que os pequenos laboratórios os consigam adquirir nas suas instalações. As estruturas hospitalares assim como as condições higieno-sanitárias devem ser melhoradas. Os profissionais de saúde devem receber formação sobre novos métodos de diagnóstico e terapêutica. A saúde mental da comunidade afetada e de todos os envolvidos deve ser salvaguardada. Os processos de investigação e desenvolvimento de fármacos e vacinas devem ser acelerados, de maneira a tratar os infetados e prevenir a doença nos contactos mais próximos. Mais importante que tudo isto, a educação da população e profissionais de saúde é fundamental pois a prevenção começa localmente com o fornecimento de materiais e informações importantes sobre a doença e a forma como é transmitida.

Os mais recentes surtos na República Democrática do Congo, ambos no presente ano de 2018, mostram-nos que o vírus pode reemergir em qualquer período e em qualquer zona sem aviso prévio. A adoção de medidas preventivas mais rigorosas, o melhor conhecimento da doença assim como a evolução do diagnóstico e da terapêutica têm sido extremamente benéficas no combate à DVE nos mais recentes surtos e esperamos que, em breve, este seja mais um vírus que o ser humano consegue “controlar”.

14. BIBLIOGRAFIA

1. WHO. **Ebola virus disease**. [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
2. COLTART, C. E. M., LINDSEY, B., GHINAI, I., JOHNSON, A. M., HEYMANN, D. L. **The Ebola outbreak, 2013–2016: old lessons for new epidemics**. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, 372 (2017), 20160297.
3. CDC. **Emergency Preparedness & Response | Bioterrorism Agents/Diseases** [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
4. GOEIJENBIER, M., VAN KAMPEN, J. J. A., REUSKEN, C. B. E. M., KOOPMANS, M. P. G., VAN GORP, E. C. M. **Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis**. *Neth. J. Med.*, 72, 9 (2014), 442-448.
5. CDC. **Viral Hemorrhagic Fevers | Filoviridae**. [Acedido a 9 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/filoviridae.html>
6. MESSAOUDI, I., AMARASINGHE, G. K., BASLER, C. F. **Filovirus pathogenesis and immune evasion: Insights from Ebola virus and Marburg virus**. *Nat. Rev. Microbiol.*, 13 (2015), 663-676.
7. FELDMAN, H., GEISBERT, T. **Ebola haemorrhagic fever**. *Lancet*, 377 (2011), 849-862.
8. CDC. **Ebola (Ebola virus disease) | Years of Ebola Virus Disease Outbreaks**. [Acedido a 9 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>
9. KADANALI, A., KARAGOZ G. **An overview of Ebola virus disease**. *North. Clin. Istanbul*, 2 (2015), 81-86.
10. BASELER, L., CHERTOW, D. S., JOHNSON, K. M., FELDMANN, H., MORENS, D. M. **The Pathogenesis of Ebola Virus Disease**. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 12 (2017) 387-418.
11. WHO. **Ebola | Ebola situation reports: Democratic Republic of the Congo**. [Acedido a 27 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/ebola/situation-reports/drc-2018/en/>
12. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | 2018 Eastern Democratic Republic of the Congo**. [Acedido a 20 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/2018-august.html>

13. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | History of Ebola Virus Disease.** [Acedido a 8 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/summaries.html>
14. ANSARI, A. A. **Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection.** J. Autoimmun., 55 (2014), 1-9.
15. MÉRENS, A., BIGAILLON, C., DELAUNE, D. **Ebola virus disease: Biological and diagnostic evolution from 2014 to 2017.** Med. Mal. Infect., 48 (2018), 83-94.
16. SANCHEZ, A. **Ebola Viruses.** Encycl. Life Sci., (2001), 1-4.
17. MAJID, M. U., TAHIR, M. S., ALI, Q., RAO, A. Q., RASHID, B., ALI, A., AHMAD NASIR, I., HUSNAIN, T. **Nature and History of Ebola Virus: An Overview.** Arch. Neurosci., 3 (2016) 1-11.
18. MEHEDI, M., FALZARANO, D., SEEBACH, J., HU, X., CARPENTER, M. S., SCHNITTLER, H.-J., FELDMANN, H. **A New Ebola Virus Nonstructural Glycoprotein Expressed through RNA Editing.** J. Virol., 85, 11 (2011), 5406-5414.
19. ALAMY. **An illustrated diagram of the Ebola virus (EBOV).** [Acedido a 5 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.alamy.com/stock-photo-an-illustrated-diagram-of-the-ebola-virus-ebov-a-virus-responsible-103992282.html>.
20. DUTTA, P., HALDER, A. K., BASU, S., KUNDU, M. **A survey on Ebola genome and current trends in computational research on the Ebola virus.** Brief. Funct. Genomics, (2017), 1-7.
21. CANTONI, D., ROSSMAN, J. S. **Ebolaviruses: New roles for old proteins.** PLoS Negl. Trop. Dis., 12 (2018), 1-17.
22. YU, D.-S., WENG, T.-H., WU, X.-X., WANG, F. X. C., LU, X.-Y., WU, H.-B., WU, N.-P., LI, L.-J., YAO, H.-P. **The lifecycle of the Ebola virus in host cells.** Oncotarget, 8, 33 (2017), 55750-55759.
23. BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY. **Virus replication.** [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível em: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/virus-replication>
24. HAMMOU, R. A., KASMI, Y., KHATABY, K., LAASRI, F. E., BOUGHRIBIL, S., ENNAJI, M. M. **Roles of VP35, VP40 and VP24 Proteins of Ebola Virus in Pathogenic and Replication Mechanisms.** Em: CRTOMIR P., Ebola, Croácia: Intechopen, 2016, ISBN: 978-953-51-2518-1. 101-117.
25. MÜHLBERGER, E. **Filovirus replication and transcription.** Future Virol., 2 (2007) 205-215.

26. BRAUBURGER, K., DEFLUBÉ, L. R., MÜHLBERGER, E. **Filovirus Transcription and Replication**. Em: PATTNAIK, A.K., WHITT M. A., *Biology and Pathogenesis of Rhabdo- and Filoviruses*, Singapura: World Scientific, 2015, ISBN: 978-981-4635-35-6. 515-555.
27. MODROF, J., MÜHLBERGER, E., KLENK, H.-D., BECKER, S. **Phosphorylation of VP30 impairs Ebola virus transcription**. *J. Biol. Chem.*, 277, 36 (2002), 33099-33104.
28. HOENEN, T., SHABMAN, R. S., GROSETH, A., HERWIG, A., WEBER, M., SCHUDT, G., DOLNIK, O., BASLER, C. F., BECKER, S., FELDMANN, H. **Inclusion Bodies Are a Site of Ebolavirus Replication**. *J. Virol.*, 86, 21 (2012), 11779-11788.
29. NODA, T., EBIHARA, H., MURAMOTO, Y., FUJII, K., TAKADA, A., SAGARA, H., JIN, H. K., KIDA, H., FELDMANN, H., KAWAOKA, Y. **Assembly and budding of Ebolavirus**. *PLoS Pathog.*, 2, 9 (2006), 864-872.
30. BENIAC, D. R., TIMOTHY, B. F. **Structure of the Ebola virus glycoprotein spike within the virion envelope at 1.1 Å resolution**. *Sci. Rep.*, 7 (2017), 1-8.
31. LEROY, E. M., KUMULUNGUI, B., POURRUT, X., ROUQUET, P., HASSANIN, A., YABA, P., DÉLICAT, A., PAWESKA, J. T., GONZALEZ, J. P., SWANEPOEL, R. **Fruit bats as reservoirs of Ebola virus**. *Nature*, 438 (2005), 575-576.
32. HEENEY, J. L. **Hidden reservoirs**. *Nature*, 527 (2015), 453-455.
33. ANTI, P., OWUSU, M., AGBENYEGA, O., ANNAN, A., BADU, E. K., NKRUMAH, E. E., TSCHAPKA, M., OPPONG, S., ADU-SARKODIE, Y., DROSTEN, C. **Human-bat interactions in rural west Africa**. *Emerg. Infect. Dis.*, 21, 8 (2015), 1418-1421.
34. WALSH, P. D., ABERNETHY, K. A., BERMEJO, M., BEYERSK. R., WACHTER, P. D., AKOU, M. E., HUIJBREGTS, B., MAMBOUNGA, D. I., TOHAM, A. K., KILBOURNK, A. M., LAHMQ, S. A., LATOURK, S., MAISELSK, F., MBINAK, C., MIHINDOUK, Y., OBIANG, S. N., EFFA, E. N., STARKEYK, M. P., TELFER, P., THIBAULT, M., TUTIN, C. E. G., WHITEK, L. J. T., WILKIEK, D. S. **Catastrophic ape decline in western equatorial Africa**. *Nature*, 422 (2003), 611-614.
35. REWAR, S., MIRDHA, D. **Transmission of Ebola virus disease: An overview**. *Ann. Glob. Heal.*, 80 (2014), 444-451.
36. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Transmission**. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/index.html>
37. BAUSCH, D. G., TOWNER, J. S., DOWELL, S. F., KADUCU, F., LUKWIYA, M., SANCHEZ, A., NICHOL, S. T., KSIAZEK, T. G., ROLLIN, P. E. **Assessment of the**

- Risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites.** *J. Infect. Dis.*, 196 (2007), 142-147.
38. REED, D. S., LACKEMEYER, M. G., GARZA, N. L., SULLIVAN, L. J., NICHOLS, D. K. **Aerosol exposure to Zaire ebolavirus in three nonhuman primate species: Differences in disease course and clinical pathology.** *Microbes Infect.*, 13 (2011), 930-936.
39. PIERCY, T. J., SMITHER, S. J., STEWARD, J. A., EASTAUGH, L., LEVER, M. S. **The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol.** *J. Appl. Microbiol.*, 109 (2010), 1531-1539.
40. PRESCOTT, J., BUSHMAKER, T., FISCHER, R., MIAZGOWICZ, K., JUDSON, S., MUNSTER, V. J. **Postmortem stability of Ebola virus.** *Emerg. Infect. Dis.*, 21, 15 (2015), 856-859.
41. VICENTE, L. F., CLODE, N. **Ébola e gravidez.** *Acta Obstet. e Ginecol. Port.*, 8 (2014), 331-332.
42. MATE, S. E., KUGELMAN, J. R., NYENSWAH, T. G., LADNER, J. T., WILEY, M. R., CORDIER-LASSALLE, T., CHRISTIE, A., SCHROTH, G. P., GROSS, S. M., DAVIES-WAYNE, G. J., SHINDE, S. A., MURUGAN, R., SIEH, S. B., BADIO M., FAKOLI L., TAWEH F., DE WIT, E., VAN DOREMALEN, N., MUNSTER, V. J., PETTITT, J., PRIETO, K., HUMRIGHOUSE, B. W., STRÖHER, U., DICLARO, J. W., HENSLEY, L. E., SCHOEPP, R. J., SAFRONETZ, D., FAIR, J., KUHN, J. H., BLACKLEY, D. J., LANEY, A. S., WILLIAMS, D. E., LO, T., GASASIRA, A., NICHOL S. T., FORMENTY, P., KATEH, F. N., DE COCK, K. M., BOLAY F., SANCHEZ-LOCKHART, M., PALACIOS, G. **Molecular Evidence of Sexual Transmission of Ebola Virus.** *N. Engl. J. Med.*, 373 (2015), 2448-2454.
43. CHRISTIE, A., DAVIES-WAYNE, G. J., CORDIER-LASALLE, T., BLACKLEY, D. J., LANEY, A. S., WILLIAMS, D. E., SHINDE, S. A., BADIO, M., LO, T., MATE, S. E., LADNER, J. T., ILEY, M. R., KUGELMAN, J. R., PALACIOS, G., HOLBROOK, M. R., JANOSKO, K. B., DE WIT, E., VAN DOREMALEN, N., MUNSTER, V. J., PETTITT, J., SCHOEPP, R. J., VERHENNE, L., EVLAMPIDOU, I., KOLLIE, K. K., SIEH, S. B., GASASIRA, A., BOLAY, F., KATEH, F. N., NYENSWAH, T. G., DE COCK, K. M. **Possible sexual transmission of ebola virus - Liberia, 2015.** *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 64, 17 (2015), 479-481.
44. ROGSTAD, K. E., TUNBRIDGE, A. **Ebola virus as a sexually transmitted infection.** *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 28 (2015) 83-85.

45. YASRI, S., WIWANITKIT, V. **Spermatogenic transmission of Marbug and ebola virus.** Asian Pacific J. Reprod., 4 (2015) 83-84.
46. SHEARS, P., O'DEMPSEY, T. J. D. **Ebola virus disease in Africa: Epidemiology and nosocomial transmission.** J. Hosp. Infect., 90 (2015) 1–9.
47. DUNN, A. C., WALKER, T. A., REDD, J., SUGERMAN, D., MCFADDEN, J., SINGH, T., JASPERSE, J., KAMARA, B. O., SESAY, T., MCAULEY, J., KILMARX, P. H. **Nosocomial transmission of Ebola virus disease on pediatric and maternity wards: Bombali and Tonkolili, Sierra Leone, 2014.** Am. J. Infect. Control, 44 (2016) 269-272.
48. BASLER, C. F. **Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever.** Semin. Immunopathol., 39 (2017) 551-561.
49. BRAY, M., GEISBERT, T. W. **Ebola virus: The role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever.** Int. J. Biochem. Cell Biol., 37 (2005) 1560-1566.
50. FALASCA, L., AGRATI, C., PETROSILLO, N., DI CARO, A., CAPOBIANCHI, M. R., IPPOLITO, G., PIACENTINI, M. **Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: Focus on cell death.** Cell Death Differ., 22 (2015) 1250-1259.
51. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Signs and Symptoms.** [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/symptoms/index.html>
52. EICHNER, M., DOWELL, S. F., FIRESE, N. **Incubation Period of Ebola Hemorrhagic Virus Subtype Zaire.** Public Heal. Res. Perspect., 2 (2011) 3-7.
53. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Ebola Virus Disease (EVD) Information for Clinicians in U.S. Healthcare Settings.** [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/preparing/clinicians.html>
54. QURESHI, A. I. **Clinical Manifestations and Laboratory Diagnosis of Ebola Virus Infection.** Em: QURESHI, A., Ebola Virus Disease: From Origin to Outbreak, Reino Unido: Academic Press, 2016, ISBN: 978-0-12-804230-4. 117-138.
55. WEST, T. E., VON SAINT ANDRÉ-VON ARNIM, A. **Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease.** Ann. Am. Thorac. Soc., 11, 9 (2014) 1341-1350.
56. GOUDARZI, M., FAZELI, M., AZAD, M., SEYEDJAVADI, S. S. **Survey of clinical features, pathogenesis and therapeutic options for Ebola haemorrhagic fever.** Journal of Paramedical Sciences, 6, 3 (2015) 145-152.
57. CLARK, D. V., KIBUUKA, H., MILLARD, M., WAKABI, S., LUKWAGO, L., TAYLOR,

- A., ELLER, M. A., ELLER, L. A., MICHAEL, N. L., HONKO, A. N., OLINGER, G. G., SCHOEPP, R. J., HEPBURN, M. J., HENSLEY, L. E., ROBB, M. L. **Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: A retrospective cohort study.** *Lancet Infect. Dis.*, 15 (2015) 905-912.
58. AUDET, J., KOBINGER, G. P. **Immune Evasion in Ebolavirus Infections.** *Viral Immunol.*, 28, 1 (2015) 1-9.
59. MOHAN, G. S., LI, W., YE, L., COMPANS, R. W., YANG, C. **Antigenic Subversion: A Novel Mechanism of Host Immune Evasion by Ebola Virus.** *PLoS Pathog.*, 8, 12 (2012) 1-14.
60. DE LA VEGA, M.-A., WONG, G., KOBINGER, G. P., QIU, X. **The Multiple Roles of sGP in Ebola Pathogenesis.** *Viral Immunol.*, 28, 1 (2015) 3-9.
61. BRINKMANN, C., NEHLMIEIER, I., WALENDY-GNIRB, K., NEHLS, J., GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, M., HOFFMANN, M., QIU, X., TAKADA, A., SCHINDLER, M., PÖHLMANN, S. **The Tetherin Antagonism of the Ebola Virus Glycoprotein Requires an Intact Receptor-Binding Domain and Can Be Blocked by GPI-Specific Antibodies.** *J. Virol.*, 90, 24 (2016) 11075-11086.
62. BASLER, C. F. **Innate immune evasion by filoviruses.** *Virology*, 479-480 (2015) 122-130.
63. JIN, H., YAN, Z., PRABHAKAR, B. S., FENG, Z., MA, Y., VERPOOTEN, D., GANESH, B., HE, B. **The VP35 protein of Ebola virus impairs dendritic cell maturation induced by virus and lipopolysaccharide.** *J. Gen. Virol.*, 91 (2010) 352-361.
64. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Diagnosis.** [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/diagnosis/index.html>
65. WHO. **Laboratory diagnosis of Ebola virus disease: interim guideline.** [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/laboratory-guidance/en/>
66. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Case Definition for Ebola Virus Disease.** [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evaluating-patients/case-definition.html>
67. CDC. **Evaluation Algorithm.** [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ed-algorithm-management-patients-possible-ebola.pdf>
68. SMITH, D. W., RAWLINSON, W. D., KOK, J., DWYER, D. E., CATTON, M. **Virological diagnosis of Ebolavirus infection.** *Pathology*, 47 (2015) 410-413.

69. BROADHURST, M. J., BROOKS, T. J. G., POLLOCK, R. **Diagnosis of Ebola Virus Disease: Past, Present , and Future.** Clin. Microbiol. Rev., 29, 4 (2016) 773-793.
70. GROLLA, A, LUCHT, A, DICK, D., STRONG, J. E., FELDMANN, H. **Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever.** Bull. Soc. Pathol. Exot., 98 (2005) 205-209.
71. ROWE, A. K., BERTOLLI, J., KHAN, A. S., MUKUNU, R., MUYEMBE-TAMFUM, J. J., BRESSLER, D., WILLIAMS, A. J., PETERS, C. J., RODRIGUEZ, L., FELDMANN, H., NICHOL, S. T., ROLLIN, P. E., KSIAZEK, T. G. **Clinical, Virologic, and Immunologic Follow-Up of Convalescent Ebola Hemorrhagic Fever Patients and Their Household Contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo.** J. Infect. Dis., 179 (1999) 28-35.
72. BROADHURST, M. J., KELLY, J. D., MILLER, A., SEMPER, A., BAILEY, D., GROPELLI, E., SIMPSON, A., BROOKS, T., HULA, S., NYONI, W., SANKOH, A. B., KANU, S., JALLOH, A., TON, Q., SARCHET, N., GEORGE, P., PERKINS, M. D., WONDERLY, B., MURRAY, M., POLLOCK, N. R. **ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study.** Lancet, 386 (2015) 867-874.
73. WHO. **Diagnostics.** [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp_ebola_diagnostics/en/
74. WHO. **WHO Emergency Use Assessment and Listing for Ebola Virus Disease IVDs | Product: ReEBOV™ Antigen Rapid Test Kit.** [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/150219_reebov_antigen_rapid_test_public_report.pdf?ua=1
75. WHO. **WHO Emergency Use Assessment and Listing for Ebola Virus Disease IVDs | Product: OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit.** [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/160324_final_public_report_ea_0023_021_00.pdf?ua=1
76. WHO. **WHO Emergency Use Assessment and Listing for EVD IVDs | Product: FilmArray™ Biothreat-E.** [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/150819_final_public_report_pqdx_0010-010-00.pdf?ua=1

77. VAN DEN BERGH, R., CHAILLET, P., SOW, M. S., AMAND, M., VAN VYVE, C., JONCKHEERE, S., CRESTANI, R., SPRECHER, A., VAN HERP, M., CHUA, A., PIRIOU, E., KOIVOGUI, L., ANTIERENS, A. **Feasibility of Xpert Ebola assay in médecins sans Frontières Ebola program, Guinea.** *Emerg. Infect. Dis.*, 22, 2 (2016) 210216.
78. SEMPER, A. E., BROADHURST, M. J., RICHARDS, J., FOSTER, G. M., SIMPSON, A. J. H., LOGUE, C. H., KELLY, J. D., MILLER, A., BROOKS, T. J. G., MURRAY, M., POLLOCK, N. R. **Performance of the GeneXpert Ebola Assay for Diagnosis of Ebola Virus Disease in Sierra Leone: A Field Evaluation Study.** *PLoS Med.*, 13 (2016) 1-15.
79. PINSKY, B. A., SAHOO, M. K., SANDLUND, J., KLEMAN, M., KULKARNI, M., GRUFMAN, P., NYGREN, M., KWIATKOWSKI, R., BARON, E. J., TENOVER, F., DENISON, B., HIGUCHI, R., VAN ATTA, R., BEER, N. R., CARRILLO, A. C., NARAGHI-ARANI, P., MIRE, C. E., RANADHEERA, C., GROLLA, A., LAGERQVIST, N., PERSING, D. H. **Analytical performance characteristics of the cepheid GeneXpert Ebola Assay for the detection of Ebola virus.** *PLoS One*, 10 (2015) 1-16.
80. WELLER, S. A., BAILEY, D., MATTHEWS, S., LUMLEY, S., SWEED, A., READY, D., ELTRINGHAM, G., RICHARDS, J., VIPOND, R., LUKASZEWSKI, R., PAYNE, P. M., AARONS, E., SIMPSON, A. J., HUTLEY, E. J., BROOKS, T. **Evaluation of the Biofire FilmArray Biothreat E-test (v2.5) for rapid identification of Ebola virus disease in heat-treated blood samples obtained in Sierra Leone and United Kingdom.** *J. Clin. Microbiol.*, 54, 1 (2015) 114-119.
81. GAY-ANDRIEU, F., MAGASSOUBA, N., PICOT, V., PHILLIPS, C. L., PEYREFITTE, C. N., DACOSTA, B., DORÉ, A., KOUROUMA, F., LIGEON-LIGEONNET, V., GAUBY, C., LONGUET, C., SCULLION, M., FAYE, O., MACHURON, J. L., MILLER, M. **Clinical evaluation of the BioFire FilmArray® BioThreat-E test for the diagnosis of Ebola Virus Disease in Guinea.** *J. Clin. Virol.*, 92 (2017) 20-24.
82. SOUTHERN, T. R., RACSA, L. D., ALBARIÑO, C. G., FEY, P. D., HINRICHS, S. H., MURPHY, C. N., HERRERA, V. L., SAMBOL, A. R., HILL, C. E., RYAN, E. L., KRAFT, C. S., CAMPBELL, S., SEALY, T. K., SCHUH, A., RITCHIE, J. C., LYON III, G. M., MEHTA, A. K., VARKEY, J. B., RIBNER, B. S., BRANTLY, K. P., STRÖHER, U., IWEN, P. C., BURDC, E. M. **Comparison of FilmArray and quantitative real-time reverse transcriptase PCR for detection of zaire ebolavirus from contrived and clinical specimens.** *J. Clin. Microbiol.*, 53, n.º 9 (2015) 2956-2960.
83. KHAN, F. N., QAZI, S., TANVEER, K., RAZA, K. **A review on the antagonist Ebola:**

- A prophylactic approach.** *Biomed. Pharmacother.*, 96 (2017) 1513-1526.
84. HEALTH DEPARTMENT, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA. **Clinical management of patients with Ebola virus disease.** [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.nicd.ac.za/assets/files/clin_mx_feb15.pdf
 85. MARANO, G., VAGLIO, S., PUPELLA, S., FACCO, G., CATALANO, L., LIUMBRUNO, G. M., GRAZZINI, G. **Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool?** *Blood Transfus.*, 14 (2016) 152-157.
 86. VAN GRIENSVEN, J., DE WEIGGHELEIRE, A., DELAMOU, A., SMITH, P. G., EDWARDS, T., VANDEKERCKHOVE, P., BAH, E. I., COLEBUNDERS, R., HERVE, I., LAZAYGUES, C., HABA, N., LYNEN, L. **The Use of Ebola Convalescent Plasma to Treat Ebola Virus Disease in Resource-Constrained Settings: A Perspective from the Field.** *Clin. Infect. Dis.*, 62 (2016) 69-74.
 87. WHO. **Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during Outbreaks.** [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/convalescent-treatment/en/>
 88. MUPAPA, K., MASSAMBA, M., KIBADI, K., KUVULA, K., BWAKA, A., KIPASA, M., COLEBUNDERS, R., MUYEMBE-TAMFUM, J. J. **Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from Convalescent Patients.** *J. Infect. Dis.*, 179 (1999) 18-23.
 89. VAN GRIENSVEN, J., EDWARDS, T., DE LAMBALLERIE, X., SEMPLE, M. G., GALLIAN, P., BAIZE, S., HORBY, P. W., RAOUL, H., MAGASSOUBA, N., ANTIERENS, A., LOMAS, C., FAYE, O., SALL, A. A., FRANSEN, K., BUYZE, J., RAVINETTO, R., TIBERGHIE, P., CLAEYS, Y., DE CROP, M., LYNEN, L., BAH, E. I., SMITH, P. G., DELAMOU, A., DE WEGGHELEIRE, A., HABA, N. **Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea.** *N. Engl. J. Med.*, 374 (2016) 33-42.
 90. QIU, X., WONG, G., AUDET, J., BELLO, A., FERNANDO, L., ALIMONTI, J. B., FAUSTHER-BOVENDO, H., WEI, H., AVILES, J., HIATT, E., JOHNSON, A., MORTON, J., SWOPE, K., BOHOROV, O., BOHOROVA, N., GOODMAN, C., KIM, D., PAULY, M. H., VELASCO, J., PETTITT, J., OLINGER, G. G., WHALEY, K., XU, B., STRONG, J. E., ZEITLIN, L., KOBINGER, G. P. **Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp™.** *514* (2015) 47-53.
 91. BISHOP, B. M. **Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus Disease.** *Ann. Pharmacother.*, 49 (2015) 196-206.

92. SALAZAR, G., ZHANG, N., FU, T.-M., AN, Z. **Antibody therapies for the prevention and treatment of viral infections.** *npj Vaccines*, 2, 19 (2017) 1-12.
93. CROSS, R. W., MIRE, C. E., FELDMANN, H., GEISBERT, T. W. **Post-exposure treatments for Ebola and Marburg virus infections.** *Nat. Rev. Drug Discov.*, 17 (2018) 413-434.
94. SIVAPALASINGAM, S., KAMAL, M., SLIM, R., HOSAIN, R., SHAO, W., STOLTZ, R., YEN, J., POLOGE, L. G., CAO, Y., PARTRIDGE, M., SUMNER, G., LIPSICH, L. **Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of a co-formulated cocktail of three human monoclonal antibodies targeting Ebola virus glycoprotein in healthy adults: a randomised, first-in-human phase I study.** *Lancet Infect. Dis.*, 18, n.º 8 (2018) 884-893.
95. CORTI, D., MISASI, J., MULANGU, S., STANLEY, D. A., KANEKIYO, M., WOLLEN, S., PLOQUIN, A., DORIA-ROSE, N. A., STAUPE, R. P., BAILEY, M., SHI, W., CHOE, M., MARCUS, H., THOMPSON, E. A., CAGIGI, A., SILACCI, C., FERNANDEZ-RODRIGUEZ, B., PEREZ, L., SALLUSTO, F., VANZETTA, F., AGATIC, G., CAMERONI, E., KISALU, N., GORDON, I., LEDGERWOOD, J. E., MASCOLA, J. R., GRAHAM, B. S., MUYEMBE-TAMFUN, J.-J., TREFRY, J. C., LANZAVECCHIA, A., SULLIVAN, N. J. **Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potently neutralizing antibody.** *Science*, 351 (2016) 1339-1342.
96. GRONVALL, G. K., RAMBHIA, K. J., ADALJA, A., CICERO, A., INGLESBY, T., KADLEC, R. **Next-Generation Monoclonal Antibodies: Challenges and Opportunities.** Center for Biosecurity of UPMC, 2013. [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/next-generation-monoclonal-antibodies-challenges-and-opportunities>
97. DUNNING, J., KENNEDY, S. B., ANTIERENS, A., WHITEHEAD, J., CIGLENECKI, I., CARSON, G., KANAPATHIPILLAI, R., CASTLE, L., HOWELL-JONES, R., PARDINAZ-SOLIS, R., GROVE, J., SCOTT, J., LANG, T., OLLIARO, P., HORBY, P. W. **Experimental treatment of ebola virus disease with brincidofovir.** *PLoS One*, 11 (2016) 1-10.
98. GUEDJ, J., PIORKOWSKI, G., JACQUOT, F., MADELAIN, V., NGUYEN, T. H. T., RODALLEC, A., GUNTHER, S., CARBONNELLE, C., MENTRÉ, F., RAOUL, H., DE LAMBALLERIE, X. **Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques.** *PLoS Med.*, 15 (2018) 1-21.
99. WHO. **Categorization and prioritization of drugs for consideration for**

testing or use in patients infected with Ebola. 2015. [Acedido a 12 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015_0703TablesOfEbolaDrugs.pdf

100. SISSOKO, D., LAOUENAN, C., FOLKESSON, E., M'LEBING, A.-B., BEAVOGUI, A.-H., BAIZE, S., CAMARA, A.-M., MAES, P., SHEPHERD, S., DANIEL, C., CARAZO, S., CONDE, M. N., GALA, J.-L., COLIN, G., SAVINI, H., BORE, J. A., LE MARCIS, F., KOUNDOUNO, F. R., PETITJEAN, F., LAMAH, M.-C., DIEDERICH, S., TOUNKARA, A., POELART, G., BERBAIN, E., DINDART, J.-M., DURAFFOUR, S., LEFEVRE, A., LENO, T., PEYROUSET, O., IRENGE, L., BANGOURA, N., PALICH, R., HINZMANN, J., KRAUS, A., BARRY, T.S., BERETTE, S., BONGONO, A., CAMARA, M. S., MUNOZ, V. C., DOUMBOUYA, L., HAROUNA, S., KIGHOMA, P. M., KOUNDOUNO, F. R., LOLAMOU, R., LOUA, C. M., MASSALA, V., MOUMOUNI, K., PROVOST, C., SAMAKE, N., SEKOU, C., SOUMAH, A., ARNOULD, I., KOMANO, M. S., GUSTIN, L., BERUTTO, C., CAMARA, D., CAMARA, F. S., COLPAERT, J., DELAMOU, L., JANSSON, L., KOUROUMA, E., LOUA, M., MALME, K., MANFRIN, E., MAOMOU, A., MILINOUNO, A., OMBELET, S., SIDIBOUN, A. Y., VERRECKT, I., YOMBOUNO, P., BOCQUIN, A., CARBONNELLE, C., CARMOI, T., FRANGE, P., MELY, S., NGUYEN, V.-K., PANNETIER, D., TABURET, A.-M., TRELUYER, J.-M., KOLIE, J., MOH, R., GONZALEZ, M. C., KUISMA, E., LIEDIGK, B., NGABO, D., RUDOLF, M., THOM, R., KERBER, R., GABRIEL, M., DI CARO, A., WÖLFEL, R., BADIR, J., BENTAHIR, M., DECCACHE, Y., DUMONT, C., DURANT, J.-F., EL BAKKOURI, K., UWAMAHORO, M. G., SMITS, B., TOUFIK, N., VAN CAUWENBERGHE, S., EZZEDINE, K., DORTENZIO, E., PIZARRO, L., ETIENNE, A., GUEDJ, J., FIZET, A., DE SAINTE FARE, E. B., MURGUE, B., TRAN-MINH, T., RAPP, C., PIGUET, P., PONCIN, M., DRAGUEZ, B., DUVERGER, T. A., BARBE, S., BARET, G., DEFOURNY, I., CARROLL, M., RAOUL, H., AUGIER, A., EHOLIE, S. P., YAZDANPANA, Y., LEVY-MARCHAL, C., ANTIERRENS, A., VANHERP, M., GÜNTHER, S., DE LAMBALLERIE, X., KEÏTA, S., MENTRE, F., ANGLARET, X., MALVY, D. **Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea.** *PLoS Med.*, 13 (2016) 1-36.
101. WARREN, T. K., WELLS, J., PANCHAL, R. G., STUTHMAN, K. S., GARZA, N. L., VAN TONGEREN, S. A., DONG, L., RETTERER, C. J., EATON, B. P., PEGORARO, G., HONNOLD, S., BANTIA, S., KOTIAN, P., CHEN, X., TAUBENHEIM, B. R., WELCH, L. S., MINNING, D. M., BABU, Y. S., SHERIDAN, W. P., BAVARI, S. **Protection against**

- filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430.** Nature, 508 (2014) 402-405.
102. CARDILE, A. P., WARREN, T. K., MARTINS, K. A., REISLER, R. B., BAVARI, S. **Will There Be a Cure for Ebola?** Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 57 (2017) 329-348.
 103. TAYLOR, R., KOTIANA, P., WARREN, T., PANCHAL, R., BAVARI, S., JULANDER, J., DOBOA, S., ROSEA, A., EL-KATTANA, Y., TAUBENHEIM, B., BABUA, Y., SHERIDAN, W. P. **BCX4430 – a broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease.** J Infect Public Health, 9 (2016) 220-226.
 104. DUNNING, J., SAHR, F., ROJEK, A., GANNON, F., CARSON, G., IDRIS, B., MASSAQUOI, T., GANDI, R., JOSEPH, S., OSMAN, H. K., BROOKS, T. J. G., SIMPSON, A. J. H., GOODFELLOW, I., THORNE, L., ARIAS, A., MERSON, L., CASTLE, L., HOWELL-JONES, R., PARDINAZ-SOLIS, R., HOPE-GILL, B., FERRI, M., GROVE, J., KOWALSKI, M., STEPNIIEWSKA, K., LANG, T., WHITEHEAD, J., OLLIARO, P., SAMAI, M., HORBY, P. W. **Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial.** PLoS Med., 13 (2016) 1-19.
 105. IVERSEN, P. L., WARREN, T. K., WELLS, J. B., GARZA, N. L., MOURICH, D. V., WELCH, L. S., PANCHAL, R. G., BAVARI, S. **Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections.** Viruses, 4 (2012) 2806-2830.
 106. REINA, J. **Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola.** Rev Esp Quimioter, 29 (2016) 1-7.
 107. WARREN, T. K., JORDAN, R., LO, M. K., RAY, A. S., MACKMAN, R. L., SOLOVEVA, V., SIEGEL, D., PERRON, M., BANNISTER, R., HUI, H. C., LARSON, N., STRICKLEY, R., WELLS, J., STUTHMAN, K. S., VAN TONGEREN, S. A., GARZA, N. L., DONNELLY, G., SHURTLEFF, A. C., RETTERER, C. J., GHARAIBEH, D., ZAMANI, E., KENNY, T., EATON, B. P., GRIMES, E., WELCH, L. S., GOMBA, L., WILHELMSSEN, C. L., NICHOLS, D. K., NUSS, J. E., NAGLE, E. R., KUGELMAN, J. R., PALACIOS, G., DOERFFLER, E., NEVILLE, S., CARRA, E., CLARKE, M. O., ZHANG, L., LEW, W., ROSS, B., WANG, Q., CHUN, K., WOLFE, L., BABUSIS, D., PARK, Y., STRAY, K. M., TRANCHEVA, I., FENG, J. Y., BARASKAUS, O., XU, Y., WONG, P., BRAUN, M. R., FLINT, M., MCMULLAN, L. K., CHEN, S.-S., FEARN, R., SWAMINATHAN, S., MAYERS, D. L., SPIROPOULOU, C. F., LEE, W. A., NICHOL, S. T., CIHLAR, T., BAVARI, S. **Therapeutic Efficacy of the Small Molecule GS-5734 against Ebola Virus in Rhesus Monkeys.** Nature, 531

- (2016) 381-385.
108. KONDE, M. K., BAKER, D. P., TRAORE, F. A., SOW, M. S., CAMARA, A., BARRY, A. A., MARA, D., BARRY, A., CONE, M., KABA, I., RICHARD, A. A., BEAVOGUI, A. H., GUNTHER, S., PINTILIE, M., FISH, E. N. **Interferon β -1a for the treatment of Ebola virus disease: A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial.** PLoS One, 12 (2017) 1-13.
 109. SHUCHMAN, M. **Could interferon help treat Ebola?** CMAJ, 186 (2014) 1204.
 110. GEBRE, Y., GEBRE, T., PETERS, A. **The Ebola virus: a review of progress and development in research.** Asian Pac. J. Trop. Biomed., 4 (2014) 928-936.
 111. WHO. **Ebola virus disease | Ebola treatments approved for compassionate use in current outbreak.** [Acedido a 23 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use/en/>
 112. WHO. **Personal protective equipment in the context of filovirus disease outbreak response.** Geneva, 2014. [Acedido a 23 de agosto de 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137410/WHO_EVD_Guidance_PPE_I4.1_eng.pdf;jsessionid=77A2610376F27383F86ADB5FAD4CD714?sequence=1
 113. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients Under Investigation (PUIs) for Ebola Virus Disease (EVD) in U.S. Hospitals.** [Acedido a 25 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/infection-control.html>
 114. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Guidance for Safe Handling of Human Remains of Ebola Patients in U. S. Hospitals and Mortuaries.** [Acedido a 25 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/handling-human-remains.html>
 115. CDC. **Ebola (Ebola Virus Disease) | Prevention.** [Acedido a 13 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/index.html>
 116. LÉVY, Y., LANE, C., PIOT, P., BEAVOGUI, A. H., KIEH, M., LEIGH, B., DOUMBIA, S., D'ORTENZIO, E., LÉVY-MARCHAL, C., PIERSON, J., WATSON-JONES, D., NGUYEN, V.-K., LARSON, H., LYSANDER, J., LACABARATZ, C., THIEBAUT, R., AUGIER, A., ISHOLA, D., KENNEDY, S., CHÊNE, G., GREENWOOD, B., NEATON, J., YAZDANPANA, Y. **Prevention of Ebola virus disease through vaccination: where we are in 2018.** Lancet, 392 (2018) 787-790.
 117. ELSHERIF, M. S., BROWN, C., MACKINNON-CAMERON, D., LI, L., RACINE, T., ALIMONTI, J., RUDGE, T. L., SABOURIN, C., SILVERA, P., HOOPER, J. W., KWILAS, S.

- A., KILGORE, N., BADORREK, C., RAMSEY, W. J., HEPPNER, D. G., KEMP, T., MONATH, T.P., NOWAK, T., MCNEIL, S. A., LANGLEY, J. M., HALPERIN, S. A. **Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial.** *Can. Med. Assoc. J.*, 189 (2017) 819-827.
118. SRIDHAR, S. **Clinical development of Ebola vaccines.** *Ther. Adv. Vaccines*, 3 (2015) 125-138.
119. WONG, G., MENDOZA, E. J., PLUMMER, F. A., GAO, G. F., KOBINGER, P., QIU, X. **From bench to almost bedside: The long road to a licensed Ebola virus vaccine.** *Expert Opin. Biol. Ther.*, 18 (2018) 159-173.
120. HENAO-RESTREPO, A. M., CAMACHO, A., LONGINI, I. M., WATSON, C. H., EDMUNDS, W. J., EGGER, M., CARROLL, M. W., DEAN, N. E., DIATTA, I., DOUMBIA, M., DRAGUEZ, B., OUR, S. D., ENWERE, G., GRAIS, R., GUNTHER, S., GSELL, P.-S., HOSSMANN, S., WATLE, S. V., KONDÉ, M. K., KÉÏTA, S., KONE, S., KUISMA, E., LEVINE, M. M., MANDAL, S., MAUGET, T., NORHEIM, G., RIVEROS, X., SOUMAH, A., TRELLE, S., VICARI, A. S., RØTTINGEN, J.-A., KIENY, M.-P. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!).** *Lancet*, 389 (2017) 505-518.
121. HENAO-RESTREPO, A. M., LONGINI, I. M., EGGER, M., DEAN, N. E., EDMUNDS, W. J., CAMACHO, A., CARROLL, M. W., DOUMBIA, M., DRAGUEZ, B., OUR, S. D., ENWERE, G., GRAIS, R., GUNTHER, S., HOSSMANN, S., KONDÉ, M. K., KONE, S., KUISMA, E., LEVINE, M. M., MANDAL, S., NORHEIM, G., RIVEROS, X., SOUMAH, A., TRELLE, S., VICARI, A. S., WATSON, C. H., KÉÏTA, S., KIENY, M. P., RØTTINGE, J.-A. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial.** *Lancet*, 386 (2015) 857-866.
122. WANG, Y., LI, J., HU, Y., LIANG, Q., WEI, M., ZHU, F. **Ebola vaccines in clinical trial: The promising candidates.** *Hum. Vaccines Immunother.*, 13 (2017) 153-168.
123. MARZI, A., FELDMANN, H. **Ebola virus vaccines: an overview of current approaches.** *Expert Rev Vaccines*, 13 (2014) 521-531.

15. ANEXOS

Tabela 1- Casos de doença pelo vírus ébola em humanos. Adaptado de CDC.⁸

Ano	País	Número de casos	Número de mortes	Espécie
1976	Reino Unido	1	0	Sudan
	República Democrática do Congo	318	280 (88%)	Zaire
	Sudão	284	151 (53%)	Sudan
1977	República Democrática do Congo	1	1 (100%)	Zaire
1979	Sudão	34	22 (65%)	Sudan
1989	Filipinas	3	0	Reston
1990	Estados Unidos da América	4	0	Reston
1994	Cote D'Ivoire	1	0	Tai Forest
	Gabão	52	31 (60%)	Zaire
1995	República Democrática do Congo	315	250 (79%)	Zaire
1996	Rússia	1	1 (100%)	Zaire
	África do Sul	2	1 (50%)	Zaire
	Gabão	60	45 (75%)	Zaire
	Gabão	37	21 (57%)	Zaire
2000	Uganda	425	224 (53%)	Sudan
2001	República do Congo	59	43 (73%)	Zaire
	Gabão	65	53 (81%)	Zaire
2002	República do Congo	143	128 (89%)	Zaire
2003	República do Congo	35	29 (83%)	Zaire
2004	Rússia	1	1 (100%)	Zaire
	Sudão	17	7 (41%)	Sudan
2005	República do Congo	12	10 (83%)	Zaire
2007	Uganda	131	42 (32%)	Bundibugyo
	República Democrática do Congo	264	187 (71%)	Zaire
2008	República Democrática do Congo	32	15 (47%)	Zaire
	Filipinas	6	0	Reston
2011	Uganda	1	1 (100%)	Sudan
2012	Uganda	6	3 (50%)	Sudan
	República Democrática do Congo	36	13* (36%)	Bundibugyo
	Uganda	11	4* (36%)	Sudan
2014	República Democrática do Congo	69	49 (71%)	Zaire
	Guiné, Libéria, Serra Leoa	28610	11308 (39%)	Zaire
	Itália	1	0	Zaire
	Mali	8	6 (75%)	Zaire
	Nigéria	20	8 (40%)	Zaire
	Senegal	1	0	Zaire
	Espanha	1	0	Zaire
	Estados Unidos da América	4	1 (25%)	Zaire
2017	República Democrática do Congo	8	4 (50%)	Zaire
2018	República Democrática do Congo	54	33 (61%)	Zaire
2018 (em progresso)	República Democrática do Congo	124	85	Zaire

