

BMJ Best Practice

Infecção pelo vírus Ebola

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	7
Classificação	8
Prevenção	10
Prevenção primária	10
Rastreamento	11
Prevenção secundária	12
Diagnóstico	14
Caso clínico	14
Abordagem passo a passo do diagnóstico	15
Fatores de risco	23
Anamnese e exame físico	25
Exames diagnóstico	29
Diagnóstico diferencial	34
Critérios de diagnóstico	37
Tratamento	39
Abordagem passo a passo do tratamento	39
Visão geral do tratamento	45
Opções de tratamento	47
Novidades	57
Acompanhamento	60
Recomendações	60
Complicações	61
Prognóstico	62
Diretrizes	65
Diretrizes de diagnóstico	65
Diretrizes de tratamento	66
Recursos online	70
Referências	73
Imagens	89
Aviso legal	101

Resumo

- ◇ Os estágios iniciais da infecção são inespecíficos, o que amplia o diagnóstico diferencial; portanto, a suspeita clínica da infecção com isolamento imediato é muito importante no contexto de uma história de exposição.
- ◇ O manejo está centrado em cuidados de suporte e controle da infecção. A falta de um tratamento antiviral específico ou uma vacina aprovada dificulta o tratamento; no entanto, diversos possíveis agentes terapêuticos estão sendo submetidos a desenvolvimento acelerado e estudos clínicos estão planejados ou em andamento.
- ◇ As taxas de letalidade variam de 25% a 90%, mas a taxa média foi de cerca de 50% na maioria dos centros de tratamento durante o surto de 2014 na África Ocidental. Frequentemente os sobreviventes apresentam saúde debilitada prolongada com incapacidade significativa.
- ◇ O risco de transmissão sexual por sobreviventes do sexo masculino pode persistir por pelo menos 12 meses.
- ◇ Como existe probabilidade de as pessoas infectadas viajarem, todos os países devem ter protocolos testados e praticados prontos para o rastreamento e manejo de pacientes.

Definição

Uma infecção zoonótica grave, muitas vezes fatal, causada por infecção por um vírus da família Filoviridae (gênero Ebolavirus). Existem 5 espécies atualmente conhecidas: Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus e Reston ebolavirus.[1] O Zaire ebolavirus é responsável pelo surto que começou na África Ocidental, em 2014, o maior surto desde que o vírus foi descoberto pela primeira vez em 1976.

Acredita-se que o vírus seja inicialmente contraído de animais infectados, como morcegos e primatas não humanos, mas existe potencial para transmissão entre humanos. A transmissão ocorre pelo contato próximo com fluidos corporais de pacientes infectados. O período de incubação após a infecção é de 2 a 21 dias (geralmente, 3-12 dias).[2] Os períodos de incubação podem ser menores em crianças.[3] Os pacientes não são considerados infecciosos até que desenvolvam os sintomas. A infecção em seres humanos está associada a uma alta taxa de letalidade, dependendo da espécie do vírus Ebola e da qualidade de cuidados de suporte disponíveis.

A infecção pelo vírus Ebola faz parte do grupo de doenças conhecidas como febres hemorrágicas virais, e era previamente conhecida como febre hemorrágica Ebola.

[BMJ Best Practice podcast: Ebola - medical guidance and lessons from West Africa with Dr Tom Fletcher]

Epidemiologia

Os primeiros casos de infecção pelo vírus Ebola foram relatados no Zaire (atualmente conhecido como República Democrática do Congo) em 1976. Houve 318 casos e 280 mortes, uma taxa de letalidade de 88%.[24] A transmissão nesse surto foi relacionada ao uso de agulhas contaminadas em um ambulatório no Hospital Missionário de Yambuku. Desde então, surtos frequentes ocorreram na África Central e Ocidental.[25]

A espécie mais comum do vírus Ebola responsável pelos surtos é o Zaire ebolavirus; a segunda espécie mais comum é o Sudan ebolavirus.

O Zaire ebolavirus é responsável pelo surto que teve início na África Ocidental em 2014. Esse surto foi relatado inicialmente em março de 2014 e foi o maior desde que o vírus foi descoberto, em 1976. O sequenciamento genético mostrou que o vírus isolado de pacientes infectados no surto de 2014 é 97% similar ao vírus que surgiu originalmente em 1976.[26] Foram relatados mais de 28,000 casos (confirmados, prováveis e suspeitos) no surto, com mais de 11,000 mortes.

Um surto foi anunciado na República Democrática do Congo (RDC) em agosto de 2018. Até 9 de abril de 2019, 1186 casos prováveis e confirmados, incluindo 751 mortes, foram registrados nas províncias de North Kivu e Ituri, da RDC.[27] Este ocorre logo depois que um surto anterior, na província de Equateur, na RDC (regiões de Bikoro, Iboko e Wangata), com 54 casos e 33 mortes (taxa de letalidade de 61%), foi declarado extinto. Foi confirmado que este surto mais recente não está relacionado ao ocorrido na província de Equateur, mas se deve também à espécie ebolavirus do Zaire. Este surto mais recente é o décimo identificado na RDC até o momento.

Relatou-se uma taxa de letalidade de 90% associada ao Zaire ebolavirus em surtos anteriores.[6] A comparação direta de taxas de letalidade entre diferentes centros de tratamento e surtos de Ebola deve ser interpretada com cuidado, uma vez que muitas variáveis podem introduzir viés e distorcer até mesmo

grandes dados de coorte. A taxa de letalidade durante o surto de 2014 foi de até 64.3% em internações hospitalares,[18] caindo para 31.5% em alguns centros de tratamento na África Ocidental,[28] e cerca de 20% em pacientes tratados fora da África Ocidental.[29]

Por outro lado, o Sudão ebolavirus tem uma taxa de letalidade menor, de 53% a 65%, em surtos anteriores; o maior surto ocorreu em 2000 em Uganda (425 casos).[6] Houve somente 1 surto do Bundibugyo ebolavirus: em 2007, no oeste de Uganda, e este surto teve uma taxa de letalidade de 25%.[9]

A OMS declara um surto extinto quando um país não tem nenhum novo caso relatado por 42 dias (isto é, duas vezes o período de incubação máximo), contanto que vigilância ativa esteja comprovadamente em vigor e que haja boa capacidade de diagnóstico.[30]

Etiologia

O vírus do Ebola é um membro da família Filoviridae (gênero Ebolavirus; ordem: Mononegavirales). Esses vírus são estruturas alongadas e filamentosas de comprimento variável.

[Fig-1]

Acredita-se que o vírus seja inicialmente contraído a partir da exposição a fluidos corporais ou ao tecido de animais infectados, como morcegos e primatas não humanos; no entanto, o hospedeiro natural e o modo de transmissão para humanos ainda não foram confirmados.[31] Exames laboratoriais de competência de hospedeiros mostram que a infecção é possível em morcegos e roedores, mas não em plantas ou artrópodes.[32] [33] [34] A transmissão de animais para seres humanos pode ocorrer durante a caça e o consumo de espécies hospedeiras ou primatas não humanos infectados. Acredita-se, também, que a prática local de comer carne de animais selvagens ou alimento contaminado com fezes de morcego (3 espécies de morcego que se abrigam em árvores forem implicados como hospedeiros) contribua.

Ecologia do vírus Ebola

Ciclo enzoótico

Novas evidências implicam fortemente que morcegos sejam hospedeiros dos vírus Ebola, embora a forma de manutenção enzoótica local e transmissão do vírus dentro das populações de morcegos permaneça desconhecida.

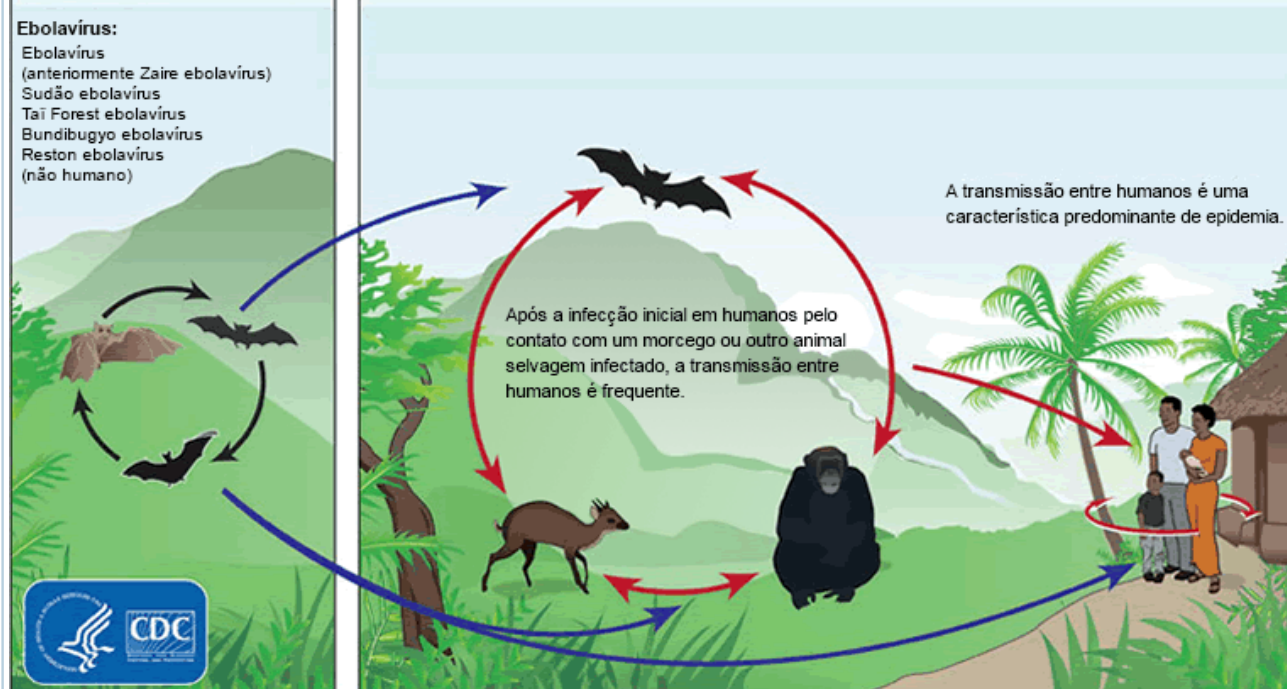
Ebolavírus:

Ebolavírus
(anteriormente Zaire ebolavírus)
Sudão ebolavírus
Taí Forest ebolavírus
Bundibugyo ebolavírus
Reston ebolavírus
(não humano)

Ciclo epizootico

Epizooticos causados pelos vírus Ebola aparecem esporadicamente, produzindo alta mortalidade entre primatas não humanos e duiqueiros, e podem preceder surtos em seres humanos. Epidemias causadas pelos ebolavírus produzem doença aguda entre humanos, com

exceção do vírus Reston, que não produz doença detectável nos seres humanos. Pouco se sabe sobre como o vírus é transmitido pela primeira vez aos seres humanos, desencadeando ondas de transmissão entre humanos e uma epidemia.



Ecologia do vírus Ebola mostrando os ciclos enzoótico e epizootico

Centros de Controle e Prevenção de Doenças

A transmissão entre humanos ocorre pelo contato com fluidos corporais de pacientes infectados.[35] Na epidemia inicial, a reutilização de injeções não esterilizadas foi responsável por muitas das transmissões associadas aos cuidados de saúde.[24] No entanto, embora isso ainda represente um risco, a maioria dos casos resulta de contato físico próximo ou contato com fluidos corporais (por exemplo, suor, sangue, fezes, vômito, saliva, secreções genitais [incluindo sêmen] e leite materno) de pacientes infectados.

Os níveis de vírus no sangue aumentam à medida que a doença evolui, e os pacientes são mais infecciosos em estágios avançados da doença (ou seja, quando ocorrem diarreia, vômitos e hemorragia).[36] Grandes quantidades de vírus podem ser encontradas na pele, e tocar um paciente infectado pode resultar em transmissão, pois o suor também pode conter o vírus.[37] Eventos de superdisseminação na comunidade também são cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes: o funeral de um tradicional curandeiro em Serra Leoa, ocorrido em 2015, foi relacionado a 300 casos.[38] Em um estudo, descobriu-se que superdisseminadores foram responsáveis por aproximadamente 61% das infecções no surto de 2014.[39]

Em um estudo para identificar a taxa de eliminação de partículas virais em vários fluidos corporais, o vírus Ebola foi isolado da saliva, do leite materno, das fezes, das lágrimas e do sêmen até 40 dias após o início da doença.[40] [41] [42] O vírus ainda pode ser detectado no sêmen mais de 12 meses após a recuperação da infecção, possivelmente porque o tecido testicular seja um local com proteção imunológica.[43] Isso significa que a transmissão sexual pode ser possível bem depois de a infecção ter se resolvido[40] [41] [42] [44] [45] e tais casos foram confirmados durante e após o surto de 2014.[46] [47] [48] O vírus Ebola

também foi detectado no fluido vaginal.[49] Partículas virais podem continuar a ser eliminadas através da urina e do suor. Em um paciente que se recuperou na Alemanha, o vírus foi detectado na urina 14 dias após negatificação sorológica, e no suor por até 19 dias após negatificação sorológica.[37]

Demonstrou-se que a infecção por via inalatória é possível em primatas não humanos; porém, não há evidências de transmissão pelo ar em seres humanos.[14] [50] Ainda se deve considerar a possibilidade de transmissão oportunista do vírus através do ar durante vômitos forçados (semelhante àquela observada com infecção por norovírus) e durante procedimentos geradores de aerossóis associados a intervenções de cuidados intensivos.

Fora das áreas endêmicas, a infecção pelo vírus Ebola é rara e, em geral, importada.[51] Viajantes que chegam de áreas afetadas, bem como cientistas e outras pessoas que trabalham com materiais e animais possivelmente infectados, estão em alto risco.

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola transmission]

Fisiopatologia

Ocorreram avanços importantes na elucidação da patogênese da infecção pelo vírus Ebola; no entanto, a maioria dos estudos foi realizada em primatas não humanos e modelos de roedores.[10] Isso se deve às dificuldades em conduzir estudos com seres humanos em contextos com poucos recursos onde essas infecções ocorrem naturalmente.

O genoma do vírus consiste em uma fita simples de 19 kb de ácido ribonucleico (RNA) de sentido negativo com 7 genes virais transcritos pela polimerase de RNA dependente de RNA presente no vírion. A fita simples do RNA é coberta por nucleoproteínas virais NP e VP30 organizadas em hélice que estão ligadas pelas proteínas da matriz VP24 e VP4 à bicamada lipídica que reveste o vírion.[14] Houve uma rápida mutação do vírus no surto de 2014, levantando preocupações quanto a sua capacidade de escapar das respostas imunes do hospedeiro e evoluir sob pressão de novas terapias.[52] [53]

O período de incubação após a infecção é de 2 a 21 dias (geralmente, 3-12 dias).[2] A invasão do tecido ocorre através de fluido infectado que entra em contato com rupturas na mucosa ou pele. Isso pode ocorrer com a transmissão de animais para seres humanos ou entre humanos. Monócitos, macrófagos e células dendríticas são os locais de replicação preferidos pelos filovírus na infecção inicial. As células infectadas migram para os linfonodos regionais, o fígado e o baço, disseminando assim a infecção. O vírus Ebola tem amplo tropismo celular e é capaz de infectar diversos tipos de células, mas a replicação viral extensiva ocorre no tecido linfóide, fígado e baço.[10] [14] [54] Ele também tem a notável capacidade de modular a expressão dos genes envolvidos na resposta imune do hospedeiro, causando apoptose dos linfócitos e atenuação dos efeitos protetores da interferona.[55] [56] [57] [58] [59]

A resposta imune do hospedeiro é crucial e determina o desfecho da infecção. A evolução para o estágio grave do espectro da doença ocorre quando o vírus desencadeia a expressão de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, entre elas: interferonas; interleucinas (IL) como IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10; proteína induzível pela interferona; e fator de necrose tumoral alfa (TNF).[10] [14] [60] Isso, por sua vez, causa ativação endotelial e redução da integridade vascular, liberação do fator tecidual (com início associado de coagulopatia) e aumento dos níveis de óxido nítrico (com hipotensão associada).[61] A infecção causa depleção linfocítica por meio de apoptose indireta (uma vez que o vírus não se replica em linfócitos) e supressão de neutrófilos via glicoproteína (GP).[62] A causa mais comum de trombocitopenia é o desaparecimento das plaquetas do tecido danificado ou a coagulação intravascular disseminada

mais generalizada induzida pelo vírus, situação em que há depleção dos fatores de coagulação.[63] A coagulação intravascular disseminada, junto com comprometimento hepático agudo, predispõe o paciente a complicações por sangramento. Outras complicações da doença grave incluem lesão renal aguda, hepatite e pancreatite.[14] A resposta precoce dos anticorpos, juntamente com a redução da depleção linfocítica, está associada ao clearance viral efetivo e à sobrevida.[64] A citometria de fluxo, que foi usada em um centro de tratamento na Guiné durante o surto de 2014, demonstrou que a desregulação das células T (caracterizada por uma expressão maior de CTLA-4 e PD-1 nas células CD4 e CD8) estava associada à morte. Isso confirma sugestões anteriores de que uma resposta imune adequada, mas controlada, é essencial para a sobrevida.[65]

O desenvolvimento de choque ainda não é bem compreendido. Múltiplos fatores podem contribuir, entre eles: sepse bacteriana, possivelmente por meio da translocação da bactéria através do intestino; um efeito direto do vírus; coagulação intravascular disseminada; ou hemorragia.[60]

Classificação

Taxonomia do vírus

O vírus é um membro da família Filoviridae (gênero Ebolavirus). Cinco espécies diferentes do vírus Ebola foram isoladas de várias epidemias, principalmente em países africanos, com exceção do vírus Reston, que é originário das Filipinas.[1] Este último é notável por nunca ter causado doença sintomática em seres humanos. As outras 4 espécies causam síndromes clínicas ligeiramente diferentes, de gravidade variável, e apresentam uma taxa de fatalidade dos casos relatados de 25% a 90% em surtos diferentes (a taxa média foi de aproximadamente 50% na maioria dos centros de tratamento durante o surto de 2014 na África Ocidental).[2] O Zaire ebolavirus e o Sudan ebolavirus são especialmente conhecidos por sua virulência; as outras espécies são consideradas menos virulentas. A taxonomia do vírus continua a evoluir, com novos nomes surgindo para variantes do vírus.[4]

Zaire ebolavirus:

- Isolado pela primeira vez em 1976 durante um surto no norte do Zaire (atualmente conhecido como República Democrática do Congo, ou RDC).[5] Essa parece ser a mais virulenta das 5 espécies e tem a taxa de letalidade mais alta em relação a todas as outras espécies.[6] É responsável pelo surto que teve início na África Ocidental em 2014. Um surto separado, limitado à República Democrática do Congo em 2014, foi causado por uma cepa do Zaire ebolavirus diferente da que circulava na África Ocidental.[7]

Sudan ebolavirus:

- Isolado pela primeira vez em 1976 durante um surto no sul do Sudão. Causa uma síndrome idêntica à do Zaire ebolavirus; no entanto, a taxa de fatalidade dos casos é menor.[6]

Tai Forest ebolavirus (anteriormente conhecido como Cote d'Ivoire ebolavirus):

- Somente 1 caso foi documentado em 1994 em uma pesquisadora suíça que realizou uma autópsia em um chimpanzé morto no Parque Nacional de Tai na Costa do Marfim.[8] Ela se recuperou da fase febril da doença sem nenhuma complicação hemorrágica.

Bundibugyo ebolavirus:

- Descoberto em 2007 durante um surto isolado no distrito de Bundibugyo no oeste de Uganda. O vírus isolado foi identificado como uma espécie distinta, vagamente relacionada ao Tai Forest ebolavirus.[9]

Reston ebolavirus:

- Isolado pela primeira vez em Reston, na Virgínia, nos EUA em 1989, onde foi encontrado em macacos *Cynomolgus* importados das Filipinas. Descobriu-se que vários trabalhadores expostos a animais infectados apresentavam sorologia positiva, mas nenhum sintoma clínico. Desde então, o vírus também foi isolado de porcos nas Filipinas.[10] [11]

Outras infecções filovirais

A família Filoviridae de vírus inclui: vírus Ebola, vírus de Marburg e Cuevavirus. O vírus de Marburg é o único outro membro desse grupo conhecido por causar infecção em seres humanos. Ele foi isolado de morcegos e causa uma síndrome parecida com a infecção pelo vírus Ebola. Vários surtos foram relatados, frequentemente relacionados à exposição a animais em minas ou cavernas.[12]

Prevenção primária

As medidas preventivas a seguir são recomendadas para pessoas em uma área afetada por um surto:

- Praticar higiene cuidadosa (por exemplo, lavar as mãos com água e sabão, produtos de limpeza para mãos à base de álcool ou solução de cloro)
- Evitar contato com fluidos corporais
- Não manusear itens que tenham entrado em contato com os fluidos corporais de uma pessoa infectada (por exemplo, roupas, equipamentos médicos, agulhas)
- Evitar rituais fúnebres que requeiram o manuseio do corpo de alguém que tenha morrido em decorrência de infecção suspeita ou confirmada pelo vírus Ebola
- Evitar contato com primatas não humanos e morcegos, incluindo fluidos corporais ou carne crua preparada desses animais
- Evitar hospitais na África Ocidental onde estejam sendo tratados pacientes infectados (a não ser que você vá a trabalho)
- Pessoas retornando de viagem (incluindo profissionais da saúde) devem seguir as políticas locais de vigilância e monitorar o seu estado de saúde por 21 dias e procurar atendimento médico se surgirem sintomas, especialmente febre.

Profissionais da saúde que podem ter sido expostos a pacientes infectados devem seguir estas etapas:

- Usar roupas de proteção
- Praticar medidas adequadas de esterilização e controle da infecção [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): infection control for viral haemorrhagic fevers in the African health care setting\]](#)
- Isolar pacientes com suspeita de infecção uns dos outros se possível, e pacientes com diagnóstico confirmado daqueles suspeitos de ter contraído a infecção
- Evitar contato direto com os corpos de pessoas que faleceram em decorrência de infecção confirmada ou suspeita. Durante a epidemia, o contato direto com qualquer cadáver deve ser evitado
- Notificar as autoridades de saúde caso você tenha contato direto com os fluidos corporais de um paciente infectado.

[\[World Health Organization \(WHO\): aide-memoire for infection prevention and control in a health care facility\]](#)

[\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): infection control for viral haemorrhagic fevers in the African health care setting\]](#)

Se houver suspeita de infecção com base no rastreamento inicial, será necessário o isolamento imediato antes de realizar investigação adicional. Isso é crucial para reduzir o contato com outros pacientes e profissionais da saúde enquanto o paciente é investigado. As medidas de isolamento devem ser continuadas até que o paciente apresente resultado de teste negativo.^[69]

O maior fator de risco dos profissionais da saúde ao cuidar de pacientes infectados é tocar inadvertidamente a própria face ou o pescoço sob o protetor de face durante o cuidado dos pacientes e retirar o equipamento de proteção individual (EPI). Os profissionais da saúde devem entender os seguintes princípios básicos do uso do EPI:^[69]

- Colocação da vestimenta: o EPI deve ser vestido corretamente, na ordem adequada, antes da entrada na área de tratamento de pacientes. Como o EPI não pode ser alterado uma vez dentro da área de cuidado do paciente, devem ser tomadas precauções para garantir que o equipamento tenha sido colocado da forma mais confortável possível antes de entrar na área. Nenhuma parte da pele deve ficar exposta. O ato de se vestir deve ser diretamente monitorado por um observador treinado, e uma avaliação final realizada antes de entrar na área de cuidado do paciente

- Durante o tratamento de pacientes: o EPI deve permanecer no lugar e ser usado corretamente durante a exposição a áreas possivelmente contaminadas. O EPI não deve ser ajustado durante os cuidados com o paciente. Os profissionais da saúde devem realizar desinfecção frequente das mãos com utilização de luvas com produto de limpeza para as mãos à base de álcool ou solução de cloro, principalmente depois de manipular fluidos corporais. Se ocorrer um rompimento parcial ou total do EPI (por exemplo, luvas separadas das mangas deixando a pele exposta, um rasgo na luva externa, uma picada de agulha) durante os cuidados com o paciente, o profissional da saúde deverá ir imediatamente para a área de remoção e descarte da vestimenta para avaliar a exposição e implementar o plano de exposição da unidade, se indicado. É preciso que as instruções de ação imediata a serem adotadas em caso de exposição de alto risco (lesão provocada por agulha e respingo na membrana mucosa) sejam claras para todos os profissionais de saúde. Após a remoção e o descarte seguros da vestimenta, deve-se realizar uma rápida avaliação dos riscos e considerar a profilaxia pós-exposição (PPE).[70]
- Remoção e descarte da vestimenta: a remoção do EPI usado é um processo de alto risco que requer um procedimento estruturado, um observador treinado e uma área designada para remoção, para garantir a proteção. O EPI deve ser retirado lenta e deliberadamente na sequência correta para reduzir a possibilidade de autocontaminação ou outra exposição. Um processo gradual deve ser desenvolvido e usado durante o treinamento e a prática diária.

[Fig-3]

A importância da supervisão por um "colega" quando estiver dentro da área de cuidados e durante as atividades de colocar e tirar vestimenta, para garantir uma prática segura não deve ser subestimada, com orientação de monitores independentes se disponível. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): the buddy system]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) elaboram orientações detalhadas sobre equipamento de proteção individual (EPI):

- [World Health Organization (WHO): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline]
- [World Health Organization (WHO): steps to put on personal protective equipment (PPE)]
- [World Health Organization (WHO): steps to remove personal protective equipment (PPE)]
- [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): guidance on personal protective equipment (PPE) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation (PUIs) for Ebola]

Vacinas:

- Nenhuma vacina foi licenciada para uso em humanos.[71] Consulte a seção Novidades para obter detalhes sobre vacinas em desenvolvimento.

[World Health Organization (WHO): Ebola: infection prevention and control]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola prevention]

Rastreamento

A infecção pelo vírus Ebola é transmissível principalmente por contato físico próximo com pacientes infectados. Não há evidências de risco de infecção antes de os pacientes ficarem sintomáticos, mas o diagnóstico tardio atrasa o isolamento efetivo do paciente, permitindo a possível transmissão da infecção entre contatos. O rastreamento e a busca ativa de casos são, portanto, uma estratégia de controle essencial para evitar ou interromper uma epidemia.

O diagnóstico inicial depende da identificação de pacientes de risco. As definições de caso desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)

são baseadas na presença de uma história de exposição, bem como na evidência clínica de doença (por exemplo, febre, cefaleia, mialgia). Nas áreas epidêmicas, história de exposição é pouco útil. Abaixo estão links para definições de caso pela OMS e o CDC:

- [\[World Health Organization \(WHO\): case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): case definition for Ebola virus disease \(EVD\)\]](#)

O rastreamento desses pacientes garante a rápida identificação de possíveis casos que requerem isolamento e investigação imediatos. Pessoas assintomáticas e com fatores de risco epidemiológicos podem precisar ser monitoradas (por exemplo, leituras da temperatura duas vezes por dia) pela duração do período de incubação, dependendo do risco de exposição. Isso serve para garantir o rápido reconhecimento dos sintomas seguido por isolamento imediato.

[\[World Health Organization \(WHO\): Ebola surveillance in countries with no reported cases of Ebola virus disease\]](#)

A OMS, o CDC e a Public Health England elaboraram orientações sobre o rastreamento e o cuidado de gestantes.

[\[World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease in pregnancy: screening and management of Ebola cases, contacts and survivors\]](#)

[\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for screening and caring for pregnant women with Ebola virus disease for healthcare providers in US hospitals\]](#)

[\[Public Health England \(PHE\): Ebola in pregnancy - information for healthcare workers\]](#)

Prevenção secundária

A infecção pelo vírus Ebola é uma doença de notificação compulsória.

Se houver suspeita de infecção, o paciente deve ser colocado em isolamento e todos os profissionais da saúde em contato com ele devem usar equipamento de proteção individual. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) elaboram orientações detalhadas sobre equipamento de proteção individual (EPI):

- [\[World Health Organization \(WHO\): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance on personal protective equipment \(PPE\) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation \(PUIs\) for Ebola\]](#)

O rastreamento dos contatos (por exemplo, família, amigos, colegas de trabalho) é essencial. Pessoas que foram expostas ao vírus Ebola nos últimos 21 dias e que estão assintomáticas devem ser monitoradas durante o período de incubação para garantir o rápido reconhecimento dos sintomas seguido por isolamento imediato. A OMS elaborou orientações sobre o rastreamento dos contatos:

- [\[World Health Organization \(WHO\): implementation and management of contact tracing for Ebola virus disease\]](#)

Profissionais da saúde com suspeita de infecção devem ser isolados e tratados da mesma forma que outros pacientes até que um diagnóstico negativo seja confirmado.^[132] Em caso de exposição a fluidos corporais de um paciente com suspeita de infecção, a pessoa deverá lavar imediatamente as superfícies da pele afetadas com água e sabão, além de irrigar as membranas mucosas com grandes volumes de água.

Práticas de enterro seguras são essenciais, porém nem sempre culturalmente aceitas, e isso continua a ser um desafio.[66]

[World Health Organization (WHO): [how to conduct safe and dignified burial of a patient who has died from suspected or confirmed Ebola virus disease](#)]

Profilaxia pós-exposição (PPE):

- É um campo em rápida transformação.[209] Foi proposta uma estrutura útil que adota uma abordagem estratificada para risco de exposição.
- A PPE é recomendado em pacientes de alto risco (por exemplo, pessoas em contato com a pele lesionada ou as membranas mucosas de um paciente infectado (vivo ou falecido) ou respectivos fluidos corporais, uma lesão por objetos perfuro-penetrantes ou contato com roupas ou luvas contaminadas). Pode-se considerar também em pacientes com contato somente com a pele intacta de um paciente infectado (vivo ou falecido) ou respectivos fluidos corporais. Entre as opções a considerar estão: imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais (por exemplo, ZMapp, MIL77), agentes antivirais (por exemplo, favipiravir, remdesivir, BCX4430) ou vacinação (por exemplo, rVSV-ZEBOV), dependendo das circunstâncias específicas do paciente.[210]
- Além destas intervenções, é necessário apoio psicológico para os profissionais da saúde expostos a patógenos perigosos.[211]

[World Health Organization (WHO): [Ebola: infection prevention and control](#)]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): [Ebola prevention](#)]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 35 anos é levado ao centro de rastreamento de Ebola na Libéria com uma história de 3 dias de diarreia, vômitos e febre. Ele relata que esteve no funeral de um enfermeiro que morreu em decorrência de infecção pelo vírus Ebola há 2 semanas. Ele desenvolveu disfagia e soluços há 24 horas, mas está se alimentando normalmente. Ele não tem sintomas de sangramento. No exame físico, descobriu-se que ele apresenta hiperemia conjuntival leve, um exantema maculopapular fraco no tronco, sensibilidade epigástrica leve e hepatomegalia. Seus sinais vitais na internação são: temperatura de 38.3 °C, frequência cardíaca de 100 bpm, pressão arterial de 115/62 mmHg, frequência respiratória de 25 respirações por minuto e saturação de oxigênio de 99%.

Caso clínico #2

Uma médica de 37 anos que trabalhou no centro de tratamento de Ebola em Serra Leoa voltou ao Reino Unido há 3 dias. Ela apresenta febre de aproximadamente 12 horas de duração, cefaleia e mialgia. Ela relata ter se cortado ao abrir uma ampola no centro de tratamento de Ebola há 10 dias. Durante a estadia, ela relata ter tomado atovaquona-proguanil para profilaxia de malária. Não há achados anormais no exame físico, exceto por diversas picadas de mosquito. Seus sinais vitais são: temperatura de 39.0 °C, frequência cardíaca de 110 bpm, pressão arterial de 120/75 mmHg, frequência respiratória de 25 respirações por minuto e saturação de oxigênio de 99%.

Outras apresentações

Pessoas que acabam morrendo em decorrência de infecção pelo vírus Ebola tendem a desenvolver sinais clínicos no início da infecção, com a morte (causada por choque e insuficiência de múltiplos órgãos) ocorrendo geralmente entre os dias 6 e 16 da infecção.[6] [13] [14] [15]

Manifestações hemorrágicas (por exemplo, epistaxe, sangramento gengival, hemoptise, facilidade para formação de hematomas, sangramento conjuntival, hematúria, exsudação do local da injeção ou punção venosa) estavam presentes em 30% a 36% dos pacientes infectados em surtos anteriores;[11] [16] [17] no entanto, elas foram relatadas somente em 5% a 18% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19] Sangramento maciço geralmente é observado apenas em casos fatais e ocorre tipicamente no trato gastrointestinal (por exemplo, diarreia hemorrágica, melena).[16] [20] [21] [22] Um sangramento interno pode não ser percebido se não houver sinais externos.

Outros sinais que indicam infecção grave ou avançada incluem soluços, hipotensão, taquicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, confusão e crises convulsivas.

Até metade dos pacientes desenvolve um exantema maculopapular, que pode se tornar purpúreo ou petequial em pacientes com coagulopatia.[16] [23]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A infecção pelo vírus Ebola é uma doença de notificação compulsória. A definição de caso para infecção pelo vírus Ebola é muito ampla e inclui uma longa lista de possíveis diagnósticos diferenciais.

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de infecção pelo vírus Ebola depende de 2 fatores principais:

- Risco epidemiológico (por exemplo, morar, trabalhar ou viajar para uma área endêmica nos últimos 21 dias); e
- Presença ou história de febre nas últimas 24 horas.

Isolamento e equipamento de proteção individual (EPI)

O controle do risco de infecção deve ser avaliado. Depois de determinar que um paciente pode estar infectado, o médico precisa determinar o grau de infectividade do paciente no momento. Por exemplo, a ausência de vômitos/diarreia reduz o risco; no entanto, diarreia não controlada aumenta muito o risco de transmissão.

Identificar que um paciente sintomático pode estar em risco de infecção determina procedimentos de isolamento de precaução e uso de EPI até que a infecção seja confirmada ou descartada. É extremamente importante minimizar o risco de transmissão durante a investigação do paciente.^{[72] [73]}

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) elaboram orientações detalhadas sobre equipamento de proteção individual (EPI):

- [\[World Health Organization \(WHO\): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline\]](#)
- [\[World Health Organization \(WHO\): steps to put on personal protective equipment \(PPE\)\]](#)
- [\[World Health Organization \(WHO\): steps to remove personal protective equipment \(PPE\)\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance on personal protective equipment \(PPE\) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation \(PUIs\) for Ebola\]](#)

O CDC e a OMS também elaboram diretrizes detalhadas sobre o controle da infecção para profissionais da saúde na África Ocidental:

- [\[World Health Organization \(WHO\): infection prevention and control \(IPC\) guidance summary\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): international infection control for healthcare workers \(non-US healthcare settings\)\]](#)

História

Uma anamnese detalhada ajuda a esclarecer o nível de risco de infecção pelo vírus Ebola, além de avaliar a possibilidade de outras causas de uma síndrome febril aguda.

Pessoas que moram ou trabalham em áreas endêmicas (por exemplo, África Ocidental, República Democrática do Congo) estão em alto risco de infecção. No entanto, chegar recentemente de áreas endêmicas também é um fator de risco importante.

A maioria dos pacientes com suspeita de infecção em países desenvolvidos será de pessoas retornando de viagem e profissionais da saúde que tenham tratado pacientes durante surtos. Portanto, um histórico de viagens recentes é extremamente importante. O histórico de chegada recente de uma área endêmica é significativo. O conhecimento atualizado das localizações geográficas de epidemia ativa ajuda a esclarecer o risco epidemiológico do paciente.

Além dos profissionais da saúde, outras ocupações de alto risco incluem aquelas em que as pessoas trabalham com primatas ou morcegos originários de áreas endêmicas ou com amostras clínicas de alto risco.

Como a malária ainda é a causa mais comum de doença febril em pessoas retornando de viagem da África Ocidental, a presença de fatores de risco para contrair malária deve ser avaliada (por exemplo, morar, trabalhar ou viajar para uma área endêmica; quimioprofilaxia inadequada ou ausente; não uso de inseticidas ou mosquiteiros).[74] No entanto, como a coinfeção com malária foi observada em até 5% dos pacientes na África Ocidental durante o surto de 2014, a possibilidade de infecção dupla deve ser considerada em todos os pacientes.[75]

Risco de exposição

Contatos de pacientes infectados (incluindo profissionais da saúde e contactantes domiciliares) estão em risco de infecção se tiverem sido expostos a fluidos corporais do paciente infectado sem usar equipamento de proteção adequado. O período de incubação após a infecção é de 2 a 21 dias (geralmente, 3-12 dias).[2] Os períodos de incubação podem ser menores em crianças.[3] Interações rápidas, como caminhar ao lado de uma pessoa ou levá-la a um hospital, não constituem contato próximo.

O contato é definido pela OMS como alguém que:[76]

- Dormiu na mesma residência de um paciente
- Teve contato físico direto com o paciente durante a doença ou no funeral
- Tocou os fluidos corporais do paciente ou roupas/lençóis durante a doença
- Foi amamentado pelo paciente (bebês).

Definições de caso

As definições de caso são atualizadas frequentemente e divergem dependendo da organização. Abaixo estão links para definições de caso pela OMS e o CDC:

- [\[World Health Organization \(WHO\): case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): case definition for Ebola virus disease \(EVD\)\]](#)

Sintomas

Os pacientes não são considerados infecciosos até que desenvolvam os sintomas. A apresentação inicial é inespecífica, o que dificulta o diagnóstico clínico precoce; no entanto, os sintomas típicos incluem:[5]

- Febre
- Fadiga
- Náuseas/vômitos

- Diarreia
- Cefaleia
- Dor abdominal
- Mialgia
- Prostração
- Faringite
- Sangramento ou hematomas inexplicados.

Os sintomas mais comuns relatados entre o início dos sintomas e a detecção do caso no surto de 2014 incluíram: febre (87.1% a 89%), fadiga (76.4%), perda de apetite (64.5%), vômitos (67.6%), diarreia (65.6%), cefaleia (53.4%), dor abdominal (44.3%) e sangramento inexplicado (18%).[18] [22] Também foram relatadas dor torácica (10%), tosse (7%) e faringite (9%);[19] mas o comprometimento direto dos pulmões foi relatado apenas raramente.[77] Além de relato de mialgia (22%), creatina quinase elevada foi comum (36% a 83%) em instalações que puderam medi-la.[19] [75] [78] [79]

Três fases da doença foram tipicamente reconhecidas, começando com febre inespecífica, cefaleia e mialgia por poucos dias, seguidos por uma fase gastrointestinal durante a qual diarreia, vômitos, sintomas abdominais e desidratação são proeminentes.[54] Na segunda semana, o paciente pode tanto se recuperar como deteriorar com uma terceira fase da doença, que inclui desmaio, manifestações neurológicas e sangramento. Essa fase é geralmente fatal.[18]

Dados do surto de 2014 indicam que as crianças são relativamente poupadas; no entanto, isso pode ser confundido por uma alta taxa de fatalidade, antes de ser registrado como um caso, ou pelo viés de taxas elevadas nos profissionais de saúde.[80] As crianças apresentam sintomas semelhantes aos de adultos; no entanto, em surtos anteriores, há relatos de que crianças mais jovens apresentaram mais sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, dispneia) e gastrointestinais, porém menos sangramento e sinais neurológicos em comparação aos adultos.[81] Os dados eram escassos para esse grupo de pacientes no surto de 2014.[81] [82] Um estudo de coorte pediátrico realizado em Serra Leoa descreveu sintomas em 282 pacientes e constatou que vômitos (60%), dor abdominal (59%), diarreia (45%) e conjuntivite (38%) eram comuns, enquanto soluços (5%) e sangramento (2%) eram raros.[83] Outro estudo realizado em Serra Leoa constatou que fraqueza, febre e sofrimento estavam presentes em mais de 63% das crianças, e perda de apetite, diarreia e tosse estavam presentes em mais de 50%. Aproximadamente 25% dessas crianças não apresentava febre no momento da internação.[84]

De maneira anedótica, crianças com menos de 4 anos de idade se apresentam a princípio com sintomas mais sutis antes de desenvolver febre, com o diagnóstico sendo feito em momento posterior geralmente no decorrer da doença.

Exame físico

Um exame físico completo deve ser realizado com o objetivo de descartar um foco de sepse enquanto se busca por sinais de febre hemorrágica viral (por exemplo, hiperemia conjuntival, erupção cutânea purpúrea ou outros sinais de sangramento).

Os sinais vitais devem ser verificados:

- Febre: sintoma manifesto em aproximadamente apenas 90% dos pacientes,[18] [22] [85] sua presença é suficiente para levantar suspeita de infecção no contexto epidemiológico adequado. Embora a febre seja um sintoma manifesto importante, uma temperatura normal à apresentação é comum. Grandes variações na temperatura corporal podem ser observadas durante a evolução

da doença, especialmente em crianças,[84] [86] com normotermia ou hipotermia nos estágios mais tardios de uma infecção fatal.[16] [17] [81] Alguns pacientes podem apresentar febre baixa acompanhada de nenhum outro sintoma inicialmente, ou, alternativamente, a temperatura pode ser praticamente normal na primeira avaliação.[87] O limiar de temperatura da febre difere segundo os países e as diretrizes, e o uso de um limiar de temperatura menor (por exemplo, $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) aumenta a sensibilidade na identificação de casos.[85] [88] A Organização Mundial da Saúde adota o limite de $>38^{\circ}\text{C}$. [89] No entanto, em uma grande coorte em Serra Leoa, $<30\%$ tiveram febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ na apresentação, embora uma história de febre tenha sido relatada por 89% dos pacientes.[22]

- Pressão arterial: a hipotensão é uma característica de doença pré-terminal e choque. Não está bem documentada em estudos de campo, em virtude da falta de equipamentos de medição em áreas endêmicas.[16] Contudo, o choque séptico com extravasamento vascular e insuficiência microcirculatória não parece ser um achado dominante.
- Frequência de pulso: pode haver bradicardia nos estágios iniciais da doença; no entanto, pode-se observar taquicardia nos estágios mais tardios de infecções fatais.[16]
- Frequência respiratória: taquipneia, juntamente com taquicardia, se relaciona com uma infecção mais grave ou avançada e é mais provável que seja o resultado de uma compensação respiratória de acidose metabólica do que um envolvimento respiratório.[16] No entanto, foi descrito comprometimento respiratório.[77]

Outros achados podem incluir:[16]

- Exantema maculopapular: se desenvolve no início da evolução da doença em aproximadamente 25% a 52% dos pacientes,[16] embora tenha sido muito menor (1% a 5%) no surto de 2014.[18] [19] [79] Frequentemente é descrito como não pruriginoso, eritematoso e maculopapular. Pode ter início de forma localizada e depois tornar-se difuso, generalizado e confluyente. Alguns o descrevem como morbiliforme. Ele pode se tornar purpúreo ou petequial posteriormente no curso da infecção em pacientes com coagulopatia.[23] Pode ser difícil de distinguir em pacientes de pele escura.
- Sangramento: manifestações hemorrágicas (por exemplo, epistaxe, sangramento gengival, hemoptise, facilidade para formação de hematomas, sangramento conjuntival, hematúria, exsudação do local da injeção ou punção venosa) estavam presentes em 30% a 36% dos pacientes infectados em surtos anteriores;[11] [16] [17] no entanto, elas foram relatadas em apenas 5% a 18% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19] [20] [21] [22] É menos comum em crianças.[83]
- Soluços: um sinal de infecção avançada, geralmente observado nos últimos 2 a 3 dias nas infecções fatais. São menos comuns em crianças.[83] [84]
- Hepatomegalia: há relatos de hepatomegalia com sensibilidade à palpação com a borda do fígado palpável abaixo da caixa torácica, mas isso é incomum.
- Linfadenopatia: há relatos de linfonodos aumentados, mas são incomuns.
- Sinais neurológicos: consciência deprimida, encefalopatia e convulsões são raras, mas a presença de tais sintomas indica infecção avançada. Confusão foi mais comum no surto de 2014.[79] A confusão mental pode ser multifatorial em crianças e está associada a um prognóstico desfavorável.[84] [86]

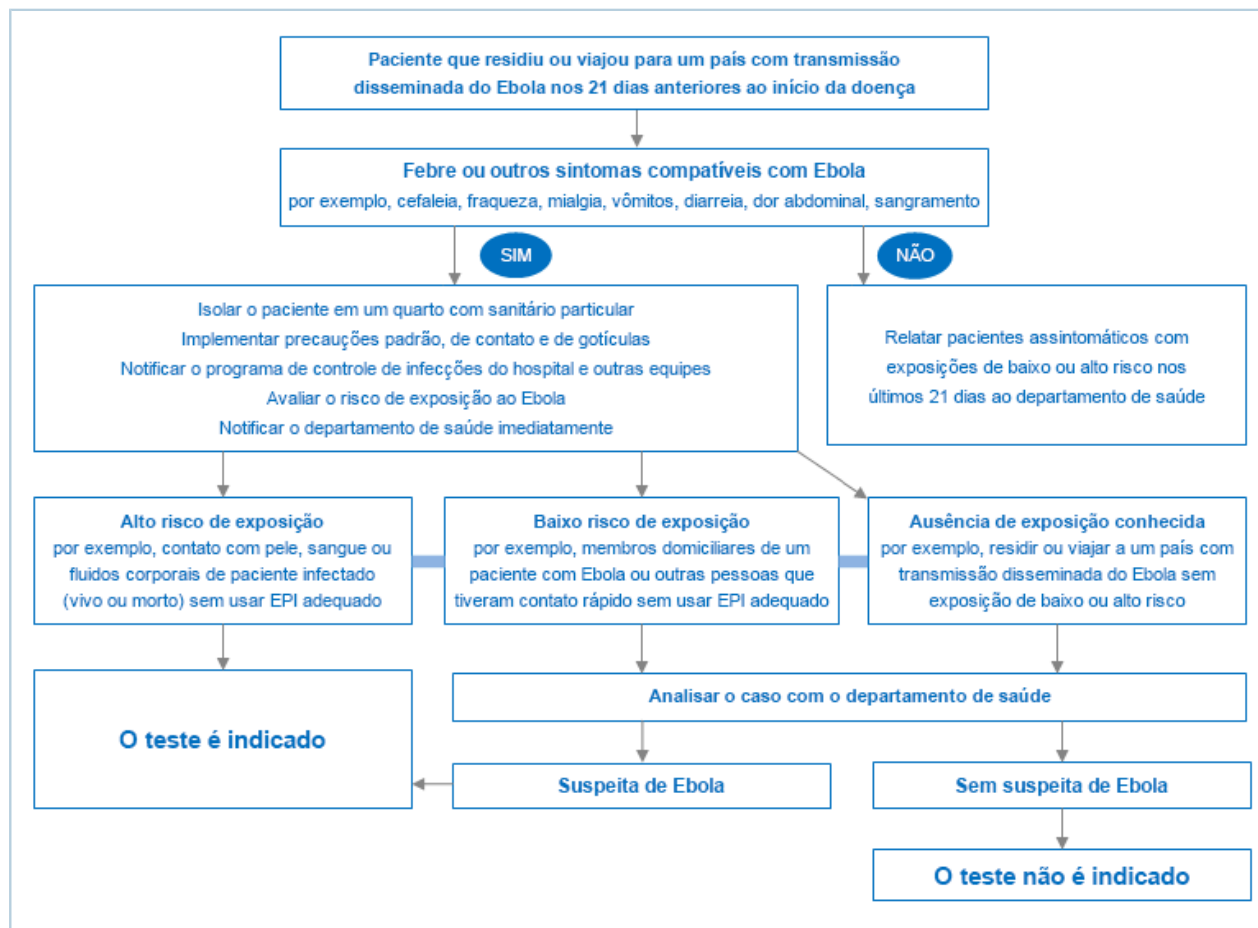
Investigações iniciais

Todos os espécimes devem ser coletados de acordo com protocolos rigorosos. A OMS e o CDC publicaram orientações sobre isso:

- [\[World Health Organization \(WHO\): how to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for collection, transport and submission of specimens for Ebola virus testing\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for US laboratories for managing and testing routine clinical specimens when there is a concern about Ebola virus disease\]](#)

O principal teste de confirmação de infecção pelo vírus Ebola é uma reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) positiva para vírus Ebola.[90] Esse teste deve ser solicitado para todos os pacientes com suspeita de infecção pelo Ebola enquanto o paciente está em isolamento. Ele tem a vantagem de disponibilizar o resultado 24 a 48 horas antes do ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). Diversos kits comerciais diferentes de reação em cadeia da polimerase estão disponíveis com sensibilidade, especificidade e limites de detecção variados.[91] Em um cenário ocidental, o exame pode estar disponível apenas em laboratórios regionais ou nacionais que apresentam instalações de categoria 4.[10] Nas áreas epidêmicas e em alguns países, laboratórios de categoria 4 estão estabelecidos localmente e os resultados ficam disponíveis 4 horas após a chegada da amostra. O RNA viral pode ser detectado no sangue do paciente através do teste de RT-PCR a partir do dia 3 até os dias 6 a 17 após o início dos sintomas. Um resultado positivo para reação em cadeia da polimerase significa que o paciente possivelmente está infectado, principalmente se ele ou ela tiver diarreia ativa, vômitos ou sangramento. Se negativo, o teste deve ser repetido dentro de 48 horas já que a carga viral é baixa e pode ser indetectável durante fases precoces de evolução da doença. Testes negativos devem ser repetidos para descartar um diagnóstico fortemente suspeito (ou confirmar a resolução da infecção).[90] Uma carga viral mais alta está relacionada a desfechos adversos ou mortalidade elevada.[20] [21] [22] [61] [75] [90] [92]

A opção de realizar o teste para infecção pelo vírus Ebola depende da história do paciente e do risco de infecção de acordo com o algoritmo abaixo.



Conduta diagnóstica para a investigação de suspeita de infecção pelo vírus Ebola

Produzido pelo BMJ Evidence Centre

A malária ainda é a causa mais comum de febre em pessoas que moram/trabalham em áreas endêmicas ou viajantes que retornam dessas áreas, e deve ser descartada.[93] Como a coinfeção com malária foi observada em até 5% dos pacientes na África Ocidental durante o surto de 2014, a possibilidade de infecção dupla deve ser considerada em todos os pacientes.[75] No caso de um teste diagnóstico rápido positivo para malária, a infecção deve ser tratada tendo em mente o risco do paciente de infecção pelo vírus Ebola e a possibilidade de uma infecção dupla. A infecção pelo vírus Ebola deve ser considerada em um paciente que não responde à terapia antimalárica.

Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação para outras condições suspeitas se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.

Outras investigações

Tradicionalmente, nenhuma outra investigação além do rastreamento para malária e RT-PCR foi recomendada em virtude do receio de colocar os profissionais do laboratório em risco. No entanto, hoje sabe-se que outras investigações podem ser realizadas com segurança de acordo com as diretrizes recomendadas, desde que o laboratório seja informado da amostra com antecedência e o sangue seja embalado corretamente e retido no final no caso de RT-PCR positiva. Os protocolos locais devem ser claros quanto ao transporte de amostras para os laboratórios locais e de referência, bem como ao manuseio seguro após o recebimento no laboratório local.

As investigações a seguir agregam informações importantes à investigação e ajudam a orientar o manejo adicional, devendo ser solicitadas se possível. Se as investigações forem limitadas devido a localização geográfica ou instalações disponíveis, os testes mais importantes incluem função renal, eletrólitos séricos e lactato sanguíneo (se disponível).

Função renal e eletrólitos séricos:

- Creatinina sérica ou ureia elevada e valores anormais nos níveis de eletrólitos podem indicar lesão renal aguda. Isso pode ser observado no final da primeira semana de infecção.[94] Hipocalemia ou hipercalemia, como resultado de vômitos e diarreia ou lesão renal aguda, foi observada em aproximadamente 33% dos casos no surto de 2014.[75] A hipocalcemia foi associada à infecção com desfecho fatal. Hematúria e proteinúria também podem ser observadas em casos graves da doença. Oligúria que não responde à ressuscitação fluídica é um sinal prognóstico desfavorável.[16]

Lactato sanguíneo:

- O nível elevado de lactato é um marcador de hipoperfusão tecidual e um indicador de choque. É útil em pacientes agudamente doentes com sinais de sepse para identificar o grau de hipoperfusão sistêmica e para orientar a ressuscitação fluídica.[95] Lactato elevado foi um indicador de sepse Gram-negativa no dia 15 em um paciente tratado na Alemanha.[37]

Gasometria arterial:

- O pH sanguíneo arterial ou venoso e o bicarbonato são úteis em pacientes agudamente doentes com sinais de sepse para identificar o grau de hipoperfusão sistêmica e orientar a ressuscitação fluídica.[95]

Hemograma completo:

- Pode-se observar diminuição da contagem plaquetária e linfopenia acentuada nos estágios iniciais; porém, isso não é diagnóstico. Geralmente é acompanhado por leucocitose neutrofílica nos estágios mais tardios de pacientes que acabam se recuperando, junto com normalização da trombocitopenia. A leucocitose pode persistir e demonstrar formas imaturas. Pacientes com doença grave podem demonstrar um declínio progressivo na contagem plaquetária como manifestação da coagulação intravascular disseminada (CIVD). A diminuição dos níveis de hemoglobina foi relatada em 24% dos pacientes no surto de 2014[75] e associada a sangramento em surtos anteriores.[16]

Coagulogramas:

- O prolongamento do tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) está associado a infecções mais graves e a manifestações hemorrágicas como CIVD. Além disso, descobriu-se que pacientes com infecções fatais apresentam níveis do dímero D quatro vezes maiores nos dias 6 a 8 da infecção em comparação com pacientes que sobrevivem.[96]

Testes da função hepática:

- Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) geralmente estão elevados; no entanto, a maioria dos estudos mostra que o nível de AST é desproporcionalmente alto em relação à ALT, e isso é mais sugestivo de dano tecidual sistêmico que lesão hepatocelular.[75] A proporção de AST:ALT atingiu a intensidade máxima de 15:1 nos dias 6 a 8 da

infecção em casos fatais quando comparada com casos não fatais, que tiveram pico de 5:1.[8] [16] [96] Bilirrubina, gama-glutamyltransferase (GGT) e FAL geralmente estão discretamente elevadas. ALT extremamente elevada acompanhada de icterícia grave sugere um diagnóstico alternativo (por exemplo, hepatite viral).

Amilase sérica:

- Níveis elevados foram relatados em diversos estudos e indicam a presença de pancreatite, um indicador de infecção grave.[16]

Glicemia sérica:

- Pode haver hipoglicemia em adultos, embora não seja comum.[22] No entanto, é comum em crianças e pode ser grave. É uma causa potencialmente reversível da confusão mental.[83] [84]

Hemocultura:

- Hemoculturas negativas são úteis, pois descartam outras causas infecciosas não virais (por exemplo, sepse, febre entérica). A bacteremia gram-negativa, presumivelmente resultante de translocação intestinal, foi identificada como complicação em dois pacientes durante a evolução da doença.[97] [37] Contudo, um estudo realizado em Serra Leoa em que foram obtidas hemoculturas de pacientes no momento da internação em um centro de tratamento de Ebola constatou que apenas uma das 22 culturas realizadas deu resultado positivo com um possível contaminante.[98] Portanto, deve-se colher sangue para cultura inicialmente e/ou no início dos sintomas gastrointestinais ou de outra deterioração clínica.

Testes de ELISA de captura de antígeno:

- Teste diagnóstico útil e com alta especificidade; no entanto, não está disponível universalmente. Tem maior probabilidade de apresentar um resultado positivo do dia 3 ao dia 6 após o início da infecção e pode apresentar resultados amplamente variáveis do dia 7 ao 16.[42] Pode ser usado para confirmar o diagnóstico tendo-se obtido um resultado positivo no teste de RT-PCR.

Anticorpos do tipo imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM):

- Úteis em estágios avançados de infecção. Os anticorpos IgM podem aparecer no soro logo no dia 2 após a infecção, mas podem apresentar resultados variáveis até o dia 9. Eles se tornam negativos entre 30 e 168 dias após o início dos sintomas. Uma resposta de IgG se desenvolve entre os dias 6 e 18, podendo persistir por vários anos. Uma IgM positiva ou um título de IgG elevado é uma forte evidência de infecção recente pelo vírus Ebola.[42]

Radiografia torácica

- Útil em pacientes com sintomas respiratórios. Infiltrados pulmonares não são típicos deste tipo de infecção e sugerem um diagnóstico alternativo (ou comórbido). Pode ser difícil realizá-la em uma unidade de isolamento e deve ser solicitada com cautela para evitar contaminação.[99]

Testes diagnósticos rápidos

O teste de reação em cadeia da polimerase rápido para vírus Ebola continua sendo um grande obstáculo para isolamento efetivo direcionado a pacientes afetados. Os testes disponíveis atualmente levam em média 4 horas para serem realizados em laboratórios de biossegurança nível 3 ou 4 bem

equipados, e de fácil e rápido acesso, mas os resultados podem demorar vários dias para chegar a áreas remotas. Isso significa que, até serem confirmados como negativos, os pacientes com doença febril causada por outro vírus que não o Ebola deverão estar confinados a isolamento e, frequentemente, são involuntariamente expostos ao vírus. Portanto, os testes rápidos à beira do leito podem contribuir de forma significativa para o controle da infecção nos centros de tratamento.

[World Health Organization (WHO): interim guidance on the use of rapid Ebola antigen detection tests]

Várias tecnologias diferentes estão sendo avaliadas pela OMS para o uso em condições de campo. Estas incluem vários ensaios baseados na RT-PCR cujo uso foi simplificado, com um tempo de espera para obtenção de resultados de <1 hora. A OMS listou o kit de teste rápido para detecção de antígeno ReEBOV™ para possível uso; atualmente, porém, só recomenda seu uso em situações especiais. As alternativas são ensaios de detecção de antígeno baseados na metodologia ELISA que podem ser mais rápidos e mais simples de executar, com a potencial vantagem de precisar somente de uma gota de sangue. Sua maior desvantagem é uma sensibilidade reduzida, particularmente nos estágios iniciais da doença.[100] [101] A tecnologia com nanoporos pode permitir detecção e sequenciamento rápidos na presença de níveis muito baixos de vírus e pode, potencialmente, ser aplicada usando um kit de detecção de bolso.[102] [103] O sequenciamento rápido do vírus Ebola usando essas novas tecnologias durante um surto pode possibilitar o entendimento em tempo real da dinâmica viral.[104]

Uma ferramenta diagnóstica, GeneXpert®, foi desenvolvida e testada no campo. O Xpert® Ebola é um sistema automatizado com cartucho que requer o mínimo de habilidade laboratorial. Uma amostra inativada é colocada em um cartucho de uso único que, em seguida, é inserido na máquina anexa. A preparação da amostra, o teste de amplificação e detecção de ácido nucleico e a produção de um resultado são processos automatizados que minimizam os requisitos de treinamento de equipe, o risco de infecção e a contaminação cruzada.[105] Este teste foi utilizado em campo durante o surto de 2018 na República Democrática do Congo.

Trata-se de um campo em rápida evolução e diferentes kits são aprovados de acordo com o país e contexto nos quais eles devem ser empregados. Recomendações da Food and Drug Administration (FDA) e OMS estão disponíveis:

- [World Health Organization (WHO): Ebola vaccines, therapies, and diagnostics]
- [Food and Drug Administration (FDA): 2014 Ebola virus emergency use authorizations]

[World Health Organization (WHO): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola diagnosis]

[Public Health England: Ebola virus disease - clinical management and guidance]

Fatores de risco

Fortes

morar, trabalhar ou chegar de uma área endêmica nos últimos 21 dias

- Pessoas que moram ou trabalham em áreas endêmicas (por exemplo, África Ocidental, República Democrática do Congo) estão em alto risco de infecção. No entanto, chegada recente de áreas

endêmicas também é um fator de risco significativo. A maioria dos pacientes com suspeita de infecção em países desenvolvidos será de pessoas retornando de viagem e profissionais da saúde que tenham tratado pacientes durante surtos.

- O conhecimento atualizado das localizações geográficas de epidemia ativa ajuda a esclarecer o risco epidemiológico do paciente.

contato com fluidos corporais infectados

- A transmissão entre humanos ocorre pelo contato com fluidos corporais (por exemplo, suor, sangue, fezes, vômito, saliva, secreções genitais [incluindo sêmen] e leite materno) de pacientes infectados.[35] [40] Os níveis do vírus nesses fluidos são particularmente altos na infecção mais grave ou avançada. O período de incubação após a infecção é de 2 a 21 dias (geralmente, 3-12 dias).[2] Os períodos de incubação podem ser menores em crianças.[3]
- Contatos de pacientes infectados (incluindo profissionais da saúde e contactantes domiciliares) estão em risco de infecção se tiverem sido expostos a fluidos corporais do paciente infectado sem usar equipamento de proteção adequado. Os contactantes domiciliares de pacientes infectados estão em risco mais elevado de infecção se houver diarreia ativa, vômitos ou sangramento.[35]
- Os fluidos corporais continuam sendo infectantes mesmo após a morte. Como consequência, muitas infecções têm ocorrido em cerimônias fúnebres tradicionais na África, em que o indivíduo em luto toca o corpo do falecido.[66] Eventos de superdisseminação na comunidade também são cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes: o funeral de um tradicional curandeiro em Serra Leoa, ocorrido em 2015, foi relacionado a 300 casos.[38] Em um estudo, descobriu-se que superdisseminadores foram responsáveis por aproximadamente 61% das infecções no surto de 2014.[39]
- Foi documentada transmissão sexual durante infecção ativa. O vírus ainda pode ser detectado no sêmen mais de 12 meses após a recuperação da infecção, possivelmente porque o tecido testicular seja um local imunologicamente protegido.[43] Isso significa que a transmissão sexual pode ser possível bem depois de a infecção ter se resolvido[40] [41] [42] [44] [45] e tais casos foram confirmados durante o surto de 2014.[46] [47] [48]

exposição ocupacional

- Profissionais da saúde em contato com pacientes infectados estão em alto risco e a maioria das epidemias resultou em várias infecções em profissionais de saúde.
- Lesões por picada de agulha de um transmissor infectado constituem exposições de alto risco, dependendo do inóculo e da natureza da lesão. O uso de agulhas não esterilizadas foi responsável pela disseminação nosocomial da primeira epidemia em 1976.[24] A exposição accidental a agulhas ocorreu em laboratórios de pesquisa no Reino Unido, na Rússia e Alemanha. Os períodos de incubação nesses casos podem ser consideravelmente menores em comparação à transmissão entre humanos.[10] [17] [41]
- Outras ocupações de alto risco incluem aquelas em que as pessoas trabalham com primatas ou morcegos originários de áreas endêmicas ou com amostras clínicas de alto risco.

hábito de comer carne de caça ou consumo de carne de animais infectados (ou potencialmente infectados)

- Esta via de transmissão provavelmente é a causa da transmissão de animais para seres humanos em epidemias esporádicas.[67]

Fracos

bioterrorismo

- Há muito tempo, o vírus Ebola é considerado uma possível arma de bioterrorismo em razão de sua alta taxa de letalidade e da facilidade de transmissão entre humanos. No entanto, apesar desse potencial, não há evidências de que o vírus Ebola tenha sido usado como arma.[68]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: morar, trabalhar ou chegar de uma área endêmica nos últimos 21 dias; entrar em contato com fluidos corporais infectados; exposição ocupacional; ou hábito de comer carne de caça/consumo de carne de animais infectados (ou potencialmente infectados).

exposição ao vírus Ebola nos últimos 21 dias (comum)

- A transmissão entre humanos ocorre pelo contato com fluidos corporais (por exemplo, suor, sangue, fezes, vômito, saliva, secreções genitais [incluindo sêmen] e leite materno) de pacientes infectados.[35] [40] Os níveis do vírus nesses fluidos são particularmente altos na infecção mais grave ou avançada. O período de incubação após a infecção é de 2 a 21 dias (geralmente, 3-12 dias).[2] Os períodos de incubação podem ser menores em crianças.[3]
- Contatos de pacientes infectados (incluindo profissionais da saúde e contactantes domiciliares) estão em risco de infecção se tiverem sido expostos a fluidos corporais do paciente infectado sem usar equipamento de proteção adequado. Os contactantes domiciliares de pacientes infectados estão em risco mais elevado de infecção se houver diarreia ativa, vômitos ou sangramento.[35]
- Os fluidos corporais continuam sendo infectantes mesmo após a morte. Como consequência, muitas infecções têm ocorrido em cerimônias fúnebres tradicionais na África, em que o indivíduo em luto toca o corpo do falecido. Eventos de superdisseminação na comunidade também são cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes: o funeral de um tradicional curandeiro em Serra Leoa, ocorrido em 2015, foi relacionado a 300 casos.[38] Em um estudo, descobriu-se que superdisseminadores foram responsáveis por aproximadamente 61% das infecções no surto de 2014.[39]
- Pessoas que viajaram para áreas endêmicas são consideradas em alto risco de infecção. O conhecimento atualizado das localizações geográficas de epidemia ativa ajuda a esclarecer o risco epidemiológico do paciente.

febre (comum)

- Sintoma manifesto em aproximadamente 90% dos pacientes, e geralmente $>39.0^{\circ}\text{C}$ com um padrão de remissão.[18] [85] Alguns pacientes podem apresentar febre baixa acompanhada de nenhum outro sintoma inicialmente, ou, alternativamente, a temperatura pode ser praticamente normal na primeira avaliação.[87]
- O limiar de temperatura da febre difere segundo os países e as diretrizes, e o uso de um limiar de temperatura menor (por exemplo, $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) aumenta a sensibilidade na identificação de casos.[85] [88] A Organização Mundial da Saúde adota o limite de $>38^{\circ}\text{C}$. [89] No entanto, em uma grande coorte em Serra Leoa, $<30\%$ tiveram febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ na apresentação, embora uma história de febre tenha sido relatada por 89% dos pacientes.[22] Outro estudo realizado em Serra Leoa constatou

que 25% das crianças não apresentavam história de febre nem temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no momento da internação.[84]

- Relatada em 87% a 89% dos pacientes no surto de 2014.[18] [22]
- A presença é suficiente para levantar suspeita de infecção no contexto epidemiológico adequado.
- Podem ser observadas grandes variações na temperatura corporal, sobretudo em crianças,[84] [86] Geralmente os pacientes estão normotérmicos ou hipotérmicos nos estágios mais tardios de infecção fatal.[16] [17] [81]

mialgia (comum)

- Característica comum de infecção, presente em até 80% dos pacientes em surtos anteriores.[9] [17]
- Relatada em 22% a 38% dos pacientes no surto de 2014. Creatina quinase elevada era comum (36% a 83%).[18] [19] [75] [78] [79]
- Pode estar associada à artralgia e persiste durante a convalescença.

hiperemia conjuntival (comum)

- Sinal precoce de infecção em aproximadamente 40% dos casos confirmados em laboratório em alguns surtos.[17] [81] [106]

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Cansaço intenso e letargia são características comuns em até 90% dos casos em surtos anteriores.[17] [81]
- Relatada em 76% dos pacientes no surto de 2014.[18]

diarreia (comum)

- Característica comum de infecção, presente em 88% dos pacientes em um surto anterior.[17]
- Relatada em 65% dos pacientes no surto de 2014.[18]
- Pode ser sanguinolenta.
- Leitos para tratamento de cólera podem ser usados para casos de diarreia profusa em países subdesenvolvidos.
[Fig-5]

náuseas/vômitos (comum)

- Características comuns de infecção, presentes em 65% a 70% dos pacientes em surtos anteriores.[9] [17]
- Foram relatados vômitos em 67% dos pacientes no surto de 2014.[18]
- O vômito pode conter sangue.

cefaleia intensa (comum)

- Característica inespecífica de infecção inicial, presente em 10% a 70% dos pacientes em surtos anteriores.[17] [81]
- Relatada em 53% dos pacientes no surto de 2014.[18]
- Raramente se observa meningismo.

dor abdominal ou pirose (comum)

- Relatada em 44% dos pacientes no surto de 2014.[18]

- Pode ser difícil distingui-la da pirose resultante de dor torácica anterior inferior ou disfagia. Disfagia e pirose ocorrem provavelmente em decorrência de esofagite.

tosse, dispneia, dor torácica (comum)

- Foram relatadas dor torácica e tosse em 10% e 7% dos pacientes, respectivamente, no surto de 2014;[19] porém, o comprometimento direto dos pulmões foi relatado apenas raramente.[77]
- Dificuldade respiratória relatada em 20% a 23% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19]
- Os sintomas respiratórios tendem a ser mais comuns em crianças em comparação a adultos; no entanto, os dados são limitados.[81] [82] Foi relatada dificuldade respiratória em 14% dos pacientes no surto de 2014.[84]

faringite (comum)

- A faringite é uma característica inespecífica de infecção, presente em 10% a 58% dos pacientes em surtos anteriores.[17] [81]
- Relatada em 9% dos pacientes no surto de 2014.[19]
- Pode causar disfagia, relatada em 26% a 32% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19]

prostração (comum)

- Prostração profunda foi um achado típico em 73% dos pacientes no surto de 2014.[79]

taquipneia (comum)

- Presente em 31% das infecções fatais em um surto anterior, e não observada em nenhum sobrevivente.[16] [17]
- Relatada em 5% dos pacientes no surto de 2014.[79]
- Pode refletir acidose metabólica decorrente de uremia e hipoperfusão.

exantema maculopapular (incomum)

- Surgia no início da evolução da doença em aproximadamente 25% a 52% dos pacientes em surtos anteriores.[16]
- Relatado em 1% a 5% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19] [79]
- Frequentemente descrito como não pruriginoso, eritematoso e maculopapular. Pode ter início de forma localizada e depois tornar-se difuso, generalizado e confluyente. Alguns o descrevem como morbiliforme. Pode se tornar purpúreo ou petequial posteriormente na infecção em pacientes com coagulopatia.[23]
- Pode ser difícil de distinguir em pacientes de pele escura.

sangramento (incomum)

- A presença de sangramento sugere infecção avançada e coagulação intravascular disseminada.
- Manifestações hemorrágicas (por exemplo, epistaxe, sangramento gengival, hemoptise, facilidade para formação de hematomas, sangramento conjuntival, hematúria, exsudação do local da injeção ou punção venosa) estavam presentes em 30% a 36% dos pacientes infectados em surtos anteriores;[11] [16] [17] no entanto, elas foram relatadas em apenas 5% a 18% dos pacientes no surto de 2014.[18] [19] [20] [21] [22]
- Sangramento maciço costuma ser observado apenas em casos fatais e ocorre tipicamente no trato gastrointestinal (por exemplo, melena, diarreia hemorrágica).[16] Em um surto anterior, a melena estava presente em 8% das infecções fatais e 16% dos sobreviventes.[17]
- Um sangramento interno pode não ser percebido se não houver sinais externos.
- Manifestações de sangramento são menos comuns em crianças.[83]

hepatomegalia (incomum)

- Em um surto anterior, a hepatomegalia com sensibilidade à palpação com a borda do fígado palpável abaixo da caixa torácica estava presente em 2% das infecções fatais e 8% dos sobreviventes.[17]

linfadenopatia (incomum)

- Há relatos de linfonodos aumentados.[16]

soluços (incomum)

- Sinal de infecção avançada e de prognóstico desfavorável, geralmente observado nos últimos 2 a 3 dias em infecções fatais.[16]
- Podem ser decorrentes de uremia, hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia ou hipocapnia devido à compensação respiratória da acidose metabólica.
- Em um surto anterior, os soluços estavam presentes em 17% das infecções fatais e 5% dos sobreviventes.[17]
- Relatados em 11% dos pacientes no surto de 2014.[18] [79]
- Menos comum em crianças.[83] [84]

taquicardia (incomum)

- Pode ser observada nos estágios mais tardios das infecções fatais.[16]

hipotensão (incomum)

- Característica de doença pré-terminal e choque. Não está bem documentada em estudos de campo, em virtude da falta de equipamentos de medição em áreas endêmicas.[16]
- Contudo, o choque séptico com extravasamento vascular e insuficiência microcirculatória não parece ser um achado dominante.

sinais neurológicos (incomum)

- Confusão foi relatada em 19% dos pacientes no surto de 2014. Pareceu ser mais comum em comparação aos surtos anteriores e é um preditor de morte.[86] [84] [79] A confusão mental pode ser multifatorial em crianças e está associada a um prognóstico desfavorável.[84] [86]
- Geralmente coexiste com sangramento e hipotensão, tornando perigosa a ressuscitação fluidica.
- A encefalopatia possivelmente está relacionada a distúrbios eletrolíticos, uremia e hipoperfusão cerebral na infecção terminal.
- Convulsões ocorreram em 2% das infecções fatais em um surto anterior.[17]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitada para todos os pacientes com suspeita de infecção pelo Ebola enquanto o paciente está em isolamento.[90] • Disponibiliza o resultado 24 a 48 horas antes do ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). • Diversos kits comerciais diferentes de reação em cadeia da polimerase estão disponíveis com sensibilidade, especificidade e limites de detecção variados.[91] • Em um cenário ocidental, o exame pode estar disponível apenas em laboratórios regionais ou nacionais que apresentam instalações de categoria 4.[10] Nas áreas epidêmicas e em alguns países, laboratórios de categoria 4 estão estabelecidos localmente e os resultados ficam disponíveis 4 horas após a chegada da amostra. • O RNA viral pode ser detectado no sangue do paciente através do teste de RT-PCR a partir do dia 3 até os dias 6 a 17 após o início dos sintomas. Um resultado positivo para reação em cadeia da polimerase significa que o paciente possivelmente está infectado, principalmente se ele ou ela tiver diarreia ativa, vômitos ou sangramento. • Se negativo, o teste deve ser repetido dentro de 48 horas já que a carga viral é baixa e pode ser indetectável durante fases precoces de evolução da doença. Testes negativos devem ser repetidos para descartar um diagnóstico fortemente suspeito (ou confirmar a resolução da infecção).[90] • Uma carga viral mais alta está relacionada a desfechos adversos ou mortalidade elevada.[20] [21] [22] [61] [75] [90] [92] 	<p>positiva para o ácido ribonucleico (RNA) do vírus Ebola</p>
<p>investigações para malária</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esfregaços sanguíneos delgados e espessos corados por Giemsa e testes diagnósticos rápidos são os testes de primeira escolha para rastreamento da malária. • Um resultado negativo torna a infecção pelo vírus Ebola mais provável no contexto epidemiológico adequado; porém, como a coinfeção com malária foi observada em até 5% dos pacientes na África Ocidental durante o surto de 2014, a possibilidade de infecção dupla deve ser considerada em todos os pacientes.[75] 	<p>negativas (podem ser positivas se houver infecção dupla)</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
níveis de eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> • Teste importante que deve ser requisitado (se disponível) em áreas onde está limitado o acesso a outras investigações. • Podem indicar lesão renal aguda.[94] • Especialmente útil em pacientes com diarreia e vômitos. • Hipocalemia ou hipercalemia, como resultado de vômitos e diarreia ou lesão renal aguda, foi observada em aproximadamente 33% dos casos no surto de 2014.[75] • A hipocalcemia foi associada à infecção com desfecho fatal.[16] • Útil para orientar a correção de eletrólitos e reposição de fluidos. 	o resultado pode ser anormal
creatinina sérica e ureia <ul style="list-style-type: none"> • Teste importante que deve ser requisitado (se disponível) em áreas onde está limitado o acesso a outras investigações. • Pode indicar lesão renal aguda, que era comum no surto de 2014,[22] [94] e estava associada a morte.[75] • Especialmente útil em pacientes com diarreia e vômitos. 	pode estar elevada
lactato sanguíneo <ul style="list-style-type: none"> • Teste importante que deve ser requisitado (se disponível) em áreas onde está limitado o acesso a outras investigações. • O nível elevado de lactato é um marcador de hipoperfusão tecidual e um indicador de choque. É útil em pacientes agudamente doentes com sinais de sepse para identificar o grau de hipoperfusão sistêmica e para orientar a ressuscitação fluidica.[95] • Lactato elevado foi um indicador de sepse Gram-negativa no dia 15 em um paciente tratado na Alemanha.[37] 	variável
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> • O pH sanguíneo arterial ou venoso e o bicarbonato são úteis em pacientes agudamente doentes com sinais de sepse para identificar o grau de hipoperfusão sistêmica e orientar a ressuscitação fluidica.[95] 	variável
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Pode-se observar diminuição da contagem plaquetária e linfopenia acentuada nos estágios iniciais; porém, isso não tem valor diagnóstico. Geralmente é acompanhado por leucocitose neutrofílica nos estágios mais tardios de pacientes que acabam se recuperando, junto com normalização da trombocitopenia. A leucocitose pode persistir e demonstrar formas imaturas.[16] • Pacientes com doença grave podem demonstrar um declínio progressivo na contagem plaquetária como manifestação da coagulação intravascular disseminada (CIVD). • A diminuição dos níveis de hemoglobina foi relatada em 24% dos pacientes no surto de 2014[75] e associada a sangramento em surtos anteriores.[16] 	trombocitopenia, linfopenia acentuada, diminuição dos níveis de hemoglobina (se houver manifestações hemorrágicas)

Exame	Resultado
exames de coagulação <ul style="list-style-type: none"> O prolongamento do tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) está associado a infecções mais graves e a manifestações hemorrágicas como CIVD. Pacientes com infecção fatal apresentam níveis do dímero D quatro vezes maiores nos dias 6 a 8 da infecção em comparação com pacientes que sobrevivem.[96] 	TP ou TTPa prolongados, níveis elevados do dímero D (se houver manifestações hemorrágicas)
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Hematúria ou proteinúria podem ser observadas na doença grave.[16] Oligúria que não responde à ressuscitação fluídica é um sinal prognóstico desfavorável. 	pode indicar hematúria ou proteinúria
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) geralmente estão elevados; no entanto, a maioria dos estudos mostra que o nível de AST é desproporcionalmente alto em relação à ALT, e isso é mais sugestivo de dano tecidual sistêmico que lesão hepatocelular.[75] A proporção de AST:ALT atingiu a intensidade máxima em 15:1 nos dias 6 a 8 da infecção em casos fatais quando comparada com casos não fatais, que tiveram pico de 5:1.[8] [16] [96] Bilirrubina, gama-glutamilttransferase (GGT) e FAL geralmente estão discretamente elevadas. ALT muito elevada e icterícia grave sugerem um diagnóstico alternativo (por exemplo, hepatite viral). 	alta proporção de AST:ALT; bilirrubina, GGT e FAL podem estar com discreta elevação
nível de amilase sérica <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados foram relatados em diversos estudos e indicam a presença de pancreatite, um indicador de infecção grave.[16] 	pode estar elevada
glicemia sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode haver hipoglicemia em adultos, embora não seja comum.[22] No entanto, é comum em crianças e pode ser grave. É uma causa potencialmente reversível da confusão mental.[83] [84] 	pode estar baixo
hemoculturas <ul style="list-style-type: none"> Hemoculturas negativas são úteis, pois descartam outras causas infecciosas não virais (por exemplo, sepse, febre entérica). A bacteremia gram-negativa, presumivelmente resultante de translocação intestinal, foi identificada como complicação em dois pacientes durante a evolução da doença.[97] [37] Contudo, um estudo realizado em Serra Leoa em que foram obtidas hemoculturas de pacientes no momento da internação em um centro de tratamento de Ebola constatou que apenas uma das 22 culturas realizadas deu resultado positivo com um possível contaminante.[98] Portanto, deve-se colher sangue para cultura inicialmente e/ou no início dos sintomas gastrointestinais ou de outra deterioração clínica. 	negativo

Exame	Resultado
ELISA de captura de antígeno <ul style="list-style-type: none"> • Teste diagnóstico útil com alta especificidade; no entanto, não está disponível universalmente. Pode ser usado para confirmar o diagnóstico tendo-se obtido um resultado positivo no teste de RT-PCR. • Tem maior probabilidade de apresentar um resultado positivo do dia 3 ao dia 6 após o início da infecção e pode apresentar resultados amplamente variáveis do dia 7 ao 16.^[42] 	positivo para anticorpos contra o vírus Ebola
anticorpos do tipo imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) <ul style="list-style-type: none"> • Úteis em estágios avançados da infecção. • Os anticorpos IgM podem aparecer no soro logo no dia 2 após a infecção, mas podem apresentar resultados variáveis até o dia 9. Eles se tornam negativos entre 30 e 168 dias após o início dos sintomas. Uma resposta da IgG se desenvolve entre os dias 6 e 18, podendo persistir por vários anos.^[42] • Uma IgM positiva ou um título de IgG elevado é uma forte evidência de infecção recente pelo vírus Ebola. 	positiva
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Útil em pacientes com sintomas respiratórios. • Infiltrados pulmonares não são típicos deste tipo de infecção e sugerem um diagnóstico alternativo (ou comórbido). • Pode ser difícil realizá-la em uma unidade de isolamento e deve ser solicitada com cautela para evitar contaminação.^[99] 	negativo

Novos exames

Exame	Resultado
<p>testes rápidos à beira do leito</p> <ul style="list-style-type: none"> • O teste de reação em cadeia da polimerase rápido para vírus Ebola continua sendo um grande obstáculo para isolamento efetivo direcionado a pacientes afetados. Os testes disponíveis atualmente tardam uma média de 4 horas para serem realizados em laboratórios bem equipados, e de fácil e rápido acesso, mas os resultados podem demorar vários dias em chegar a áreas remotas. Isso significa que, até serem confirmados como negativos, os pacientes com doença febril causada por outro vírus que não o Ebola deverão estar confinados a isolamento e, frequentemente, são involuntariamente expostos ao vírus. • Portanto, os testes rápidos à beira do leito podem contribuir de forma significativa para o controle da infecção nos centros de tratamento. • Várias tecnologias diferentes estão sendo avaliadas pela OMS para o uso em condições de campo. Estas incluem vários ensaios baseados na RT-PCR cujo uso foi simplificado, com um tempo de espera para obtenção de resultados de <1 hora. A OMS listou o kit de teste rápido para detecção de antígeno ReEBOV™ para possível uso; atualmente, porém, só recomenda seu uso em situações especiais. [World Health Organization (WHO): interim guidance on the use of rapid Ebola antigen detection tests] • As alternativas são ensaios de detecção de antígeno baseados na metodologia ELISA que podem ser mais rápidos e mais simples de executar, com a potencial vantagem de precisar somente de uma gota de sangue. Sua maior desvantagem é uma sensibilidade reduzida, particularmente nos estágios iniciais da doença.[100] • A tecnologia com nanoporos pode permitir detecção e sequenciamento rápidos na presença de níveis muito baixos de vírus e pode, potencialmente, ser aplicada usando um kit de detecção de bolso.[102] [103] [104] • Uma ferramenta diagnóstica, GeneXpert® (Xpert® Ebola), foi testada no campo. Trata-se de um sistema automatizado com cartucho que requer o mínimo de habilidade laboratorial. Uma amostra inativada é colocada em um cartucho de uso único que, em seguida, é inserido na máquina anexa. A preparação da amostra, o teste de amplificação e detecção de ácido nucleico e a produção de um resultado são processos automatizados que minimizam os requisitos de treinamento de equipe, o risco de infecção e a contaminação cruzada.[105] Este teste foi utilizado em campo durante o surto de 2018 na República Democrática do Congo. • A Food and Drug Administration dos EUA aprovou um teste rápido e de uso único para a detecção do ebolavírus do Zaire. Ele é o segundo teste rápido com antígeno disponível sob uma autorização de uso de emergência, mas é o primeiro que usa um leitor portátil a bateria que pode fornecer resultados fora dos laboratórios.[107] • Trata-se de um campo em rápida evolução e diferentes kits são aprovados de acordo com o país e contexto nos quais eles devem ser empregados. Recomendações da OMS e Food and Drug Administration (FDA) estão disponíveis: [World Health Organization (WHO): Ebola vaccines, therapies, and diagnostics] [Food and Drug Administration (FDA): 2014 Ebola virus emergency use authorizations] 	<p>positivos para vírus Ebola</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção malárica	<ul style="list-style-type: none"> A causa mais comum de doença febril inespecífica em pessoas retornando de viagem.^[93] Quimioprofilaxia inadequada ou ausente para malária. Não há sinais e sintomas de diferenciação. Como a coinfeção com malária foi observada em até 5% dos pacientes na África Ocidental durante o surto de 2014, a possibilidade de infecção dupla deve ser considerada em todos os pacientes.^[75] 	<ul style="list-style-type: none"> Esfregaços finos e espessos de sangue corados por Giemsa: positivo para espécies de Plasmodium. Testes de diagnósticos rápidos: positivo para espécies de Plasmodium (nota: o P ovale nem sempre é detectado por alguns testes de diagnóstico rápidos). Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Infecção pelo vírus de Marburg	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais e sintomas de diferenciação. Características epidemiológicas podem ajudar a diferenciar entre as febres hemorrágicas virais (ou seja, exposição a morcegos, cavernas ou minas).^[108] 	<ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR): positiva para o RNA do vírus de Marburg. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Febre hemorrágica de Crimeia-Congo (FHCC)	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais e sintomas de diferenciação. Características epidemiológicas podem ajudar a diferenciar entre as febres hemorrágicas virais (ou seja, hábito de comer carne de caça, picada de carrapato ou exposição a animais).^[109] 	<ul style="list-style-type: none"> RT-PCR: positiva para o RNA do vírus da FHCC. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre de Lassa	<ul style="list-style-type: none"> • Não há sinais e sintomas de diferenciação. • Características epidemiológicas podem ajudar a diferenciar entre as febres hemorrágicas virais (ou seja, exposição a ratos em áreas endêmicas).^[110] 	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR: positiva para o RNA do vírus da Lassa. • Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Febre do Vale do Rift	<ul style="list-style-type: none"> • Não há sinais e sintomas de diferenciação. • Características epidemiológicas podem ajudar a diferenciar entre as febres hemorrágicas virais (ou seja, exposição ao mosquito, manuseio de gado, consumo de fluidos/tecidos animais crus). 	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR: positiva para RNA do vírus da febre do Vale do Rift. • Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Febre amarela	<ul style="list-style-type: none"> • Não há sinais e sintomas de diferenciação. • Características epidemiológicas podem ajudar a diferenciar entre as febres hemorrágicas virais (ou seja, exposição ao mosquito, falta de imunização). 	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR: positiva para o RNA do vírus da febre amarela. • Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Infecção tifoide	<ul style="list-style-type: none"> • Não há sinais e sintomas de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultura e coprocultura: positivas para Salmonella enterica. • Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecções por rickettsias	<ul style="list-style-type: none"> Incluem tifo murino, febre por picada de carrapato africano e tifo epidêmico.^[111] A escara é típica. Pode ocorrer linfadenopatia. Erupção cutânea distinta. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia: positivo para espécies de Rickettsia. Reação em cadeia da polimerase de escara: positivo para espécies de Rickettsia. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Febre da dengue	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais e sintomas de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia: IgM ou IgG positiva. Deteção de proteína não estrutural (NS1): positiva. Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR): positiva. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Sarampo	<ul style="list-style-type: none"> Não vacinado. Não há sinais e sintomas de diferenciação na fase prodrômica. Manchas de Koplik (manchas vermelhas com ponto branco-azulado ao centro) na mucosa bucal. A erupção cutânea geralmente começa na face e dissemina-se no sentido craniocaudal. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia: positiva para o vírus do sarampo. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais e sintomas de diferenciação; no entanto, uma história de exposição pode ser útil. Exposição a água ou solo contaminados por roedores infectados.^[112] Mais comum em climas tropicais. 	<ul style="list-style-type: none"> PCR: positivo. Sorologia: positiva. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por influenza sazonal	<ul style="list-style-type: none"> Sinais e sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, congestão nasal) são mais comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura viral ou reação em cadeia da polimerase: detecção do vírus da influenza sazonal ou RNA viral. Hemograma completo: normal. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Gastroenterite	<ul style="list-style-type: none"> No contexto epidemiológico correto, pode se manifestar de modo semelhante à infecção pelo vírus Ebola. No entanto, características como erupção cutânea, hiperemia conjuntival e prostração são muito raras na gastroenterite. 	<ul style="list-style-type: none"> Coprocultura, reação em cadeia da polimerase ou teste rápido do antígeno: positivo. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.
Sepse	<ul style="list-style-type: none"> Sepse bacteriana com origem indefinida é uma apresentação comum em países em desenvolvimento. Geralmente acaba se revelando em infecção abdominal profunda, infecção do trato urinário superior, endocardite ou discite. A diarreia geralmente está ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoculturas: positivas. Recomenda-se que testes de confirmação adequados para infecção pelo vírus Ebola sejam realizados primeiro ou em conjunto com exames de diferenciação se houver suspeita de infecção pelo vírus Ebola.

Critérios de diagnóstico

Definições de caso

Definição de caso da Organização Mundial da Saúde (OMS) para doença por vírus Ebola ou de Marburg:[76]

- [World Health Organization (WHO): case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases]

Definição de caso dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para doença pelo vírus Ebola (DVE):[73]

- [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): case definition for Ebola virus disease (EVD)]

Abordagem passo a passo do tratamento

A base do tratamento é o reconhecimento precoce da infecção, juntamente com isolamento eficaz e os melhores cuidados de suporte disponíveis em ambiente hospitalar.

[Fig-6]

Altas taxas de letalidade podem estar relacionadas aos cuidados de suporte disponíveis em ambientes rurais e com poucos recursos onde ocorreram surtos, e refletem as dificuldades de acesso dos pacientes nesses ambientes a cuidados clínicos básicos em uma estrutura de saúde sobrecarregada.[18] [20]

[Fig-7]

[Fig-8]

Casos importados para países desenvolvidos como Espanha, Alemanha, França, Noruega, Itália, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos apresentam um cenário diferente, com cuidados de suporte abrangentes disponíveis nesses ambientes, incluindo suporte orgânico em unidades de terapia intensiva.[37] [113] Apesar disso, a falta de terapias comprovadas e específicas significa que fatalidades ocorrem mesmo em países desenvolvidos, onde existem melhores cuidados de suporte.[88] [114] [115]

Anteriormente houve um amplo debate sobre a adequação de mover pacientes com doença avançada e um prognóstico desfavorável para os cuidados intensivos onde o risco de infecção nosocomial pode ser alto. Acreditava-se que a incapacidade de fornecer cuidados de suporte completos àqueles com suspeita de infecção (mas sem confirmação) poderia resultar em cuidados de qualidade inferior para esses pacientes, que podem subsequentemente se revelar com uma doença tratável como a malária. Agora está claro que cuidados de suporte completos podem reduzir a mortalidade, com uma taxa de sobrevivência relatada de 81.5% em pacientes tratados fora da África Ocidental, e que devem ser fornecidos sempre que possível.[116] [117] [118] Os protocolos hospitalares locais devem considerar como essa situação seria manipulada para pacientes que apresentam suspeita de infecção antes de uma possível transferência para a unidade de terapia intensiva, bem como para aqueles que já foram transferidos.[95] [115] [117] [119] [120]

Crianças devem ser tratadas por uma equipe de profissionais da saúde especializados em pediatria. O planejamento de cuidados de crianças em ambientes não endêmicos é complexo e defende-se o envolvimento precoce de intensivistas sempre que possível.[121] [122] [123]

O aumento da proporção de médicos para pacientes pode provavelmente reduzir a mortalidade. Recomenda-se uma proporção de pelo menos um médico (definido como enfermeiros, clínicos ou médicos) para cada quatro pacientes, para permitir a avaliação do paciente três vezes por dia.[124]

A infecção pelo vírus Ebola é uma doença de notificação compulsória.

Isolamento e controle da infecção

Pacientes identificados como estando sob risco de infecção conforme as definições da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) devem ser isolados imediatamente em um quarto com sanitários particulares:

- [World Health Organization (WHO): case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases]
- [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): case definition for Ebola virus disease (EVD)]

Todos os profissionais da saúde que atendam pacientes devem vestir equipamento de proteção individual (EPI) que se adequa aos protocolos publicados. Todos os materiais contaminados (por exemplo, roupas, lençóis do leito) devem ser tratados como potencialmente infectantes. A OMS e o CDC elaboram orientações detalhadas sobre EPI:

- [\[World Health Organization \(WHO\): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline\]](#)
- [\[World Health Organization \(WHO\): steps to put on personal protective equipment \(PPE\)\]](#)
- [\[World Health Organization \(WHO\): steps to remove personal protective equipment \(PPE\)\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance on personal protective equipment \(PPE\) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation \(PUIs\) for Ebola\]](#)

A OMS e o CDC elaboram diretrizes detalhadas sobre o controle da infecção para profissionais da saúde na África Ocidental:

- [\[World Health Organization \(WHO\): infection prevention and control \(IPC\) guidance summary\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): international infection control for healthcare workers \(non-US healthcare settings\)\]](#)

Amostras para investigações laboratoriais (por exemplo, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa [RT-PCR] para Ebola, hemograma completo, ureia e creatinina séricas, testes da função hepática, gasometria arterial, estudos de coagulação, hemoculturas e investigações para outras condições, como malária) devem ser coletadas e enviadas de acordo com protocolos locais e nacionais. A seleção criteriosa das investigações é importante para reduzir o risco de transmissão a profissionais de laboratório e outros profissionais da saúde. A inserção de um cateter central no início da internação do paciente (se possível) permite que amostras de sangue sejam coletadas e fluidos sejam administrados, além de minimizar o risco de lesões por picada de agulha.^[125] A OMS e o CDC produzem orientações detalhadas sobre coleta de amostras:

- [\[World Health Organization \(WHO\): how to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens\]](#)
- [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for collection, transport and submission of specimens for Ebola virus testing\]](#)
[\[Fig-9\]](#)

Reposição eletrolítica e de fluidos

A alta frequência de vômitos e diarreia significa que os pacientes frequentemente estão desidratados e hipovolêmicos, principalmente se eles se apresentarem tardiamente. Isso provavelmente é responsável pelas altas taxas de letalidade em surtos, pois o monitoramento clínico básico (ou seja, temperatura, frequência respiratória, frequência de pulso, pressão arterial e ingestão/débito de líquido) é essencial, mas frequentemente é difícil em ambientes com poucos recursos.

Soluções de reidratação oral podem ser usadas em pacientes tolerantes à administração oral que não estejam gravemente desidratados, mas a maioria deles precisa de fluidoterapia intravenosa com soro fisiológico normal ou solução de Ringer lactato.^{[20] [75]}
[\[Fig-10\]](#)

[Fig-11]

Marcadores de perfusão desfavorável podem indicar ingestão oral insuficiente ou inadequada. Neste caso, os pacientes devem passar prontamente para a administração intravenosa. As opções incluem a via intravenosa periférica ou central, ou a via intraóssea.[124]

O volume de fluidoterapia intravenosa necessário deve ser avaliado com base no exame clínico (ou seja, nível de desidratação, sinais de choque) e perdas de fluidos (ou seja, volume de diarreia e/ou vômito). Grandes volumes de reposição de fluidos (até 10 L/dia) podem ser necessários em pacientes febris com diarreia.[37] [126] [127] Pode ser necessária a reposição de grandes quantidades de potássio (por exemplo, 5-10 mmol [5-10 mEq/L] de cloreto de potássio por hora).[22] [113] [128]

É necessário que haja supervisão rigorosa e monitoramento frequente, pois é importante avaliar a resposta e evitar a sobrecarga hídrica. Os pacientes devem ser verificados com frequência quanto a sinais de choque, desidratação ou hiperidratação, devendo-se ajustar adequadamente a taxa de fluidos. Para detectar a hipovolemia, é necessário o monitoramento sistemático dos sinais vitais (por exemplo, frequência cardíaca, pressão arterial, débito urinário, perdas gastrintestinais de fluido) e volemia, pelo menos, três vezes por dia.[124]

Loperamida oral pode ajudar a reduzir a diarreia profusa, mas são necessárias mais evidências para determinar seu papel, e ela não é recomendada atualmente pela OMS.[129] [130] [131] [132]

A disponibilidade de testes laboratoriais remotos dentro da unidade de isolamento torna o monitoramento do estado bioquímico do paciente mais eficiente e reduz os riscos associados ao transporte de amostras.[95] O monitoramento eletrolítico deve ser executado diariamente, com reposição conforme a necessidade.[20] Monitoramento mais frequente pode ser considerado se grandes volumes de fluidoterapia intravenosa estiverem sendo administrados ou se houver anormalidades bioquímicas graves. Níveis elevados de lactato sanguíneo podem ser uma medida confiável de hipoperfusão e podem ajudar a orientar a ressuscitação fluídica.[95]

As diretrizes da OMS devem ser consultadas para recomendações específicas quanto ao manejo hídrico e eletrolítico, e sobre a manutenção adequada da nutrição durante a doença aguda e na fase convalescente.

[World Health Organization (WHO): manual for the care and management of patients in Ebola care units/ community care centres - interim emergency guidance]

[World Health Organization (WHO): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker]

Tratamento sintomático

Febre e dor:

- O tratamento de primeira linha consiste em paracetamol. Analgésicos opioides (por exemplo, morfina) são preferíveis para dor mais intensa. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo aspirina, devem ser evitados em razão do aumento do risco associado de sangramento e potencial para nefrotoxicidade.[132]

Sintomas gastrointestinais:

- A reposição de fluidos é necessária em caso de vômitos e diarreia, conforme as recomendações mencionadas previamente.
- Antieméticos orais ou intravenosos (por exemplo, ondansetrona, metoclopramida) são recomendados para náuseas/vômitos.[132]
- Recomenda-se zinco para crianças com diarreia.[132]
- Os pacientes devem ser avaliados quanto a infecções gastrointestinais e receber o devido tratamento.[132]
- Sistemas de controle fecal foram usados com sucesso no surto de 2014 na África Ocidental em pacientes com diarreia intensa. Todos foram bem tolerados e proporcionaram benefícios de prevenção e controle de infecções para os profissionais da saúde.[97]

Pirose/disfagia/dor abdominal:

- Os pacientes podem se beneficiar da administração de um antiácido adequado ou um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol).[132]

Convulsões:

- Embora sejam incomuns, as convulsões são uma característica de doença avançada e representam um risco para profissionais da saúde porque aumentam o risco de contato com os fluidos corporais do paciente. O reconhecimento e a correção de fatores contribuintes (por exemplo, alta temperatura, hipoperfusão, distúrbios eletrolíticos, hipoglicemia) são essenciais. Um benzodiazepínico pode ser usado para interromper a convulsão, ao passo que um anticonvulsivante (por exemplo, fenobarbital) pode ser administrado para convulsões repetidas.[132] Se não houver acesso intravenoso, pode ser administrado por via intramuscular ou retal.

Agitação:

- Embora incomum, a agitação pode estar associada a encefalopatia ou, possivelmente, a um efeito direto do vírus no cérebro, e pode ocorrer na doença avançada. O uso criterioso de sedativo (por exemplo, haloperidol ou um benzodiazepínico) é fundamental para manter o paciente calmo e prevenir lesões por picada de agulha em profissionais da saúde.[132]

Dificuldade respiratória:

- Deve-se titular o oxigênio para manter SpO₂ >90%. Deve-se administrá-lo também se SpO₂ <94%. Os pacientes devem ser avaliados quanto a pneumonia, sobrecarga hídrica, sibilância e insuficiência cardíaca e receber o devido tratamento.[132]

O acesso intraósseo pode ser necessário em alguns pacientes.

[Fig-12]

Sepse/choque séptico

A identificação de sepse ou choque séptico deve ser realizada rapidamente usando critérios estabelecidos.

O tratamento segue os mesmos princípios da sepse bacteriana. A orientação local deve ser seguida, mas deve incluir:[133]

- Antibióticos de amplo espectro na primeira hora após o envio de hemoculturas
- Rápida administração de ressuscitação fluidica intravenosa com avaliação da resposta (dentro de 30 minutos ou menos, se possível)
- Administração de oxigênio e manejo adequado das vias aéreas
- Monitoramento do débito urinário, de preferência por meio de cateterismo uretral, bem como sinais vitais e características clínicas.

Antibióticos de amplo espectro são usados em pacientes com infecção tendo como alvo a suposta translocação de organismos intestinais. Não há nenhuma evidência que respalde isso, e é difícil realizar hemoculturas com segurança em pacientes infectados. Em alguns cenários, especialmente em áreas endêmicas onde o acesso a testes diagnósticos é limitado, os pacientes são tratados rotineiramente com antibióticos de amplo espectro como parte do protocolo de manejo.

Os níveis de lactato sanguíneo são uma ferramenta útil para ajudar a avaliar a perfusão e resposta à ressuscitação.

Na ausência de resposta ao manejo inicial, deve-se considerar suporte inotrópico, preferencialmente via cateter venoso central em uma unidade de terapia intensiva, onde o monitoramento invasivo permite a correção mais agressiva de fluidos, eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico.[95] [120]

A possibilidade de hemorragia deve ser considerada, principalmente em pacientes com sangramento cutâneo ou das mucosas.

As diretrizes da OMS devem ser consultadas para obter recomendações específicas sobre o manejo de sepse/choque séptico.

[World Health Organization (WHO): manual for the care and management of patients in Ebola care units/ community care centres - interim emergency guidance]

[World Health Organization (WHO): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker]

Sangramento/hemorragia significativa

Sangramentos importantes ocorrem raramente, mas são uma manifestação de infecção avançada, que em geral, mas nem sempre, é fatal.

Quando disponíveis, transfusões de sangue total, plaquetas e plasma devem ser realizadas de acordo com os protocolos locais e baseadas em indicadores clínicos e laboratoriais (se disponíveis) (por exemplo, hemoglobina, hematócrito, INR).[132] [134]

A vitamina K e o ácido tranexâmico são opções de tratamento apropriadas em pacientes que apresentam sangramento.[132]

Disfunção de órgãos

A disfunção de múltiplos órgãos é uma característica comum de infecção avançada e inclui lesão renal aguda, pancreatite, insuficiência adrenal e dano ao fígado. O dano ao fígado (por exemplo, hepatite) é comum; no entanto, icterícia não é uma característica frequente.[60] Disfunção renal é comum, mas pode ser revertida com ressuscitação fluidica adequada nos estágios iniciais.[60] Em pacientes com anúria

que não respondem à ressuscitação fluídica, terapia renal substitutiva foi usada, embora não existam dados de ensaios para dar suporte à eficácia dessa intervenção. Dos 5 pacientes em estado crítico na Europa e na América do Norte com insuficiência de múltiplos órgãos que foram tratados com ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, 3 morreram.[37] [88] [113] [115] [135]

Sangue total ou plasma de convalescentes

Surtos anteriores proporcionaram evidências limitadas de que a transfusão de sangue de pacientes convalescentes pode ser benéfica na fase aguda da infecção e reduzir a mortalidade.[9] [136] O uso de plasma convalescente tende a ser mais acessível e eficaz que o uso de sangue total.[137] [138] A OMS publicou diretrizes temporárias sobre o uso de sangue/plasma de convalescentes. Ensaios clínicos realizados na Guiné não conseguiram demonstrar nenhum benefício de sobrevida em pacientes tratados com plasma de convalescentes, embora o tratamento pareça ser seguro, sem nenhuma complicação grave documentada.[139] [140]

[World Health Organization (WHO): [use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks](#)]

[World Health Organization (WHO): [ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic](#)]

Coinfecção malárica

Deve-se realizar teste para malária e tratá-la com terapia antimalárica adequada se estiver presente, tendo em mente o risco de infecção pelo vírus Ebola e a possibilidade de uma infecção dupla. Em cenários endêmicos, o tratamento para malária é geralmente oferecido como parte de um protocolo de manejo de rotina, independentemente da infecção ter sido confirmada ou não.

Gestantes

A taxa de letalidade relatada tem sido superior (até 96%) em gestantes comparada a mulheres não gestantes em surtos anteriores.[141]

O tratamento clínico geral de gestantes é o mesmo que para qualquer outra pessoa que esteja infectada. Hemorragia intraparto e aborto espontâneo parecem ser comuns em mulheres infectadas; no entanto, o manejo obstétrico deve centrar-se no monitoramento, e tratamento precoce, de complicações hemorrágicas.[21] [141] [142] [143] [144] A experiência durante o surto de 2014 sugere que desfechos favoráveis podem ser alcançados ocasionalmente.[145]

Foi demonstrada a presença de vírus no líquido amniótico, incluindo quando os níveis no sangue eram indetectáveis. No entanto, recomendações para o parto incluem evitar a indução do trabalho de parto, particularmente a ruptura das membranas.[145]

As recomendações para uso de EPI por profissionais da saúde de gestantes são as mesmas que para profissionais da saúde cuidando de mulheres não gestantes. Não há dados disponíveis que recomendem um método de parto em vez de outro. Mulheres infectadas ou com suspeita de infecção são aconselhadas a não amamentar a não ser que o teste de reação em cadeia da polimerase para detecção do vírus Ebola no leite materno seja negativo. A OMS, o CDC e a Public Health England elaboraram orientações específicas sobre o cuidado de gestantes e neonatos.

[World Health Organization (WHO): [Ebola virus disease in pregnancy: screening and management of Ebola cases, contacts and survivors](#)]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): guidance for screening and caring for pregnant women with Ebola virus disease for healthcare providers in US hospitals]

[Public Health England (PHE): Ebola in pregnancy - information for healthcare workers]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): care of a neonate born to a mother who is confirmed to have Ebola, is a person under investigation, or has been exposed to Ebola]

Comunicação com a família

O isolamento hospitalar afeta o bem-estar psicológico dos pacientes, incluindo o aumento da taxa de depressão, ansiedade, raiva, medo e solidão. Os profissionais da saúde devem facilitar a comunicação com a família e amigos (por exemplo, uso de telefones celulares ou internet) de modo a reduzir o sofrimento psíquico sem aumentar o risco de infecção.^[124]

Terapias experimentais

Um comitê de ética convocado pela OMS aprovou o uso de cinco terapias em estudo no âmbito do uso compassivo/acesso ampliado durante o surto de 2018 na República Democrática do Congo: ZMapp, remdesivir, REGN3470-3471-3479 (um coquetel de anticorpos monoclonais), favipirivir e mAb114.^[146] Também foi usada a vacina rVSV-ZEBOV. Consulte a seção Novidades para obter mais detalhes sobre terapias experimentais.

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola treatment]

[Public Health England: Ebola virus disease - clinical management and guidance]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	isolamento e controle da infecção
	mais	manejo hídrico e eletrolítico
	mais	analgesia/antipiréticos
	mais	antieméticos
	mais	considerar administração de antibióticos de amplo espectro
	mais	considerar administração de sangue total ou plasma de convalescentes
■ com pirose/disfagia/dor abdominal	mais	antiácido ou inibidor da bomba de prótons
■ com diarreia	mais	terapias de suporte

Agudo		(resumo)	
■ com convulsões	mais	benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes	
■ com agitação	mais	sedativos	
■ com desconforto respiratório.	mais	oxigênio	
■ com sepse/choque séptico	mais	antibioticoterapia empírica + ressuscitação fluidica + suporte inotrópico + manejo das vias aéreas	
■ com disfunção de órgãos	mais	cuidados de suporte	
■ com sangramento/ hemorragia significativa	mais	transfusão, vitamina K e/ou ácido tranexâmico	
■ com malária	mais	terapia antimalárica	
■ gestante	mais	monitoramento e tratamento precoce das complicações	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

1a

isolamento e controle da infecção

- » Pacientes identificados como estando sob risco de infecção conforme as definições da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) devem ser isolados imediatamente em um quarto com sanitários particulares.[\[73\]](#) [\[76\]](#)
- » Todos os profissionais da saúde que atendam pacientes devem vestir equipamento de proteção individual (EPI) que se adeque aos protocolos publicados. [\[World Health Organization \(WHO\): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline\]](#) [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance on personal protective equipment \(PPE\) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation \(PUIs\) for Ebola\]](#)
- » Todos os materiais contaminados (por exemplo, roupas, lençóis do leito) devem ser tratados como potencialmente infectantes.
- » Amostras para investigações laboratoriais (por exemplo, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa [RT-PCR] para Ebola, hemograma completo, ureia e creatinina séricas, testes da função hepática, gasometria arterial, estudos de coagulação, hemoculturas e investigações para outras condições, como malária) devem ser coletadas e enviadas de acordo com protocolos locais e nacionais. A seleção criteriosa das investigações é importante para reduzir o risco de transmissão a profissionais de laboratório e outros profissionais da saúde. [\[World Health Organization \(WHO\): how to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens\]](#) [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for collection, transport and submission of specimens for Ebola virus testing\]](#)
- » A inserção de um cateter central no início da internação do paciente (se possível) permite que amostras de sangue sejam coletadas e fluidos

Agudo

sejam administrados, além de minimizar o risco de lesões por picada de agulha.[125]

» Recomenda-se uma proporção de pelo menos um médico (definido como enfermeiros, clínicos ou médicos) para cada quatro pacientes, para permitir a avaliação do paciente três vezes por dia.[124]

» Os profissionais da saúde devem facilitar a comunicação com a família e amigos (por exemplo, uso de telefones celulares ou internet) de modo a reduzir o sofrimento psíquico sem aumentar o risco de infecção.[124]

» A infecção pelo vírus Ebola é uma doença de notificação compulsória.

mais

manejo hídrico e eletrolítico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Soluções de reidratação oral podem ser usadas em pacientes tolerantes à administração oral que não estejam gravemente desidratados, mas a maioria deles precisa de fluidoterapia intravenosa com soro fisiológico normal ou solução de Ringer lactato.[20] [75] As opções incluem a via intravenosa periférica ou central ou a via intraóssea.[124]

» O volume de fluidoterapia intravenosa necessário deve ser avaliado com base no exame clínico (ou seja, nível de desidratação, sinais de choque) e perdas de fluidos (ou seja, volume de diarreia e/ou vômito). Grandes volumes de reposição de fluidos (até 10 L/dia) podem ser necessários em pacientes febris com diarreia.[37]

» É necessário que haja supervisão rigorosa e monitoramento frequente, pois é importante avaliar a resposta e evitar a sobrecarga hídrica. Os pacientes devem ser verificados com frequência quanto a sinais de choque, desidratação ou hiperidratação, devendo-se ajustar adequadamente a taxa de fluidos. Para detectar a hipovolemia, é necessário o monitoramento sistemático dos sinais vitais (por exemplo, frequência cardíaca, pressão arterial, débito urinário, perdas gastrintestinais de fluido) e volemia, pelo menos, três vezes por dia.[124]

» A disponibilidade de testes laboratoriais remotos dentro da unidade de isolamento torna o monitoramento do estado bioquímico do paciente mais eficiente e reduz os riscos associados ao transporte de amostras.[95] O

Agudo

monitoramento eletrolítico deve ser executado diariamente, com reposição conforme a necessidade.[20] Monitoramento mais frequente pode ser considerado se grandes volumes de fluidoterapia intravenosa estiverem sendo administrados ou se houver anormalidades bioquímicas graves.

» Pode ser necessária a reposição de grandes quantidades de potássio (por exemplo, 5-10 mmol [5-10 mEq/L] de cloreto de potássio por hora).[22] [113] [128]

» Níveis elevados de lactato sanguíneo podem ser uma medida confiável de hipoperfusão e podem ajudar a orientar a ressuscitação fluídica.[95]

» As diretrizes da OMS devem ser consultadas para recomendações específicas quanto ao manejo hídrico e eletrolítico, e sobre a manutenção adequada da nutrição durante a doença aguda e na fase convalescente.

» [World Health Organization (WHO): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker]

» [World Health Organization (WHO): manual for the care and management of patients in Ebola care units/community care centres - interim emergency guidance]

mais

analgesia/antipiréticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg por via oral/retal a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

Opções secundárias

» **sulfato de morfina**: crianças: 0.2 a 0.4 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, ou 0.05 a 0.1 mg/kg por via intravenosa a cada 4-6 horas quando necessário; adultos: 2.5 a 10 mg por via oral/intravenosa a cada 4 horas quando necessário

» O tratamento de primeira linha consiste em paracetamol (para dor e febre).[132]

Agudo

» Analgésicos opioides (por exemplo, morfina) são preferíveis para dor mais intensa.[132]

» Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo aspirina, devem ser evitados em razão do aumento do risco associado de sangramento e potencial para nefrotoxicidade.

» A analgesia pode ajudar em caso de disfagia.

mais

antieméticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metoclopramida**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10 mg por via oral/intravenosa a cada 8 horas, máximo de 30 mg/dia

OU

» **ondansetrona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 4-8 mg por via oral/intravenosa a cada 8-12 horas quando necessário, máximo 24 mg/dia

» Antieméticos orais ou intravenosos (por exemplo, ondansetrona, metoclopramida) são recomendados.[132]

mais

considerar administração de antibióticos de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em alguns cenários, especialmente em áreas endêmicas onde o acesso a testes diagnósticos é limitado, os pacientes são tratados rotineiramente com antibióticos de amplo espectro como parte do protocolo de manejo.

mais

considerar administração de sangue total ou plasma de convalescentes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Surto anteriores proporcionaram evidências limitadas de que a transfusão de sangue de pacientes convalescentes pode ser benéfica na fase aguda da infecção e reduzir a mortalidade.[9] [136] O uso de plasma convalescente tende a ser mais acessível e eficaz que o uso de sangue total.[137] [138]

Agudo

		<p>» Ensaios clínicos realizados na Guiné não conseguiram demonstrar nenhum benefício de sobrevida em pacientes tratados com plasma de convalescentes, embora o tratamento pareça ser seguro, sem nenhuma complicação grave documentada.[139] [140]</p> <p>» A OMS publicou diretrizes temporárias sobre o uso de sangue/plasma de convalescentes.</p> <p>» [World Health Organization (WHO): use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks]</p> <p>» [World Health Organization (WHO): ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic]</p>
<p>..... ■ com pirose/disfagia/dor abdominal</p>	mais	<p>antiácido ou inibidor da bomba de prótons</p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>Opções primárias</p> <p>» omeprazol: crianças com ≥10 anos de idade e adultos: 20 mg por via oral uma vez ao dia</p> <p>» Os pacientes podem se beneficiar da administração de um antiácido adequado ou um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol).[132] A analgesia pode ajudar em caso de disfagia.</p>
<p>..... ■ com diarreia</p>	mais	<p>terapias de suporte</p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>Opções primárias</p> <p>» zinco: crianças <6 meses de idade: 10 mg por via oral, uma vez ao dia, por 10-14 dias; crianças ≥6 meses de idade: 20 mg por via oral, uma vez ao dia, por 10-14 dias</p> <p>» Recomenda-se zinco para crianças com diarreia.[132]</p> <p>» Os pacientes devem ser avaliados quanto a infecções gastrointestinais e receber o devido tratamento.[132]</p> <p>» Sistemas de controle fecal foram usados com sucesso no surto de 2014 na África Ocidental em pacientes com diarreia intensa. Todos foram bem tolerados e proporcionaram benefícios</p>

Agudo

■ com convulsões

mais

de prevenção e controle de infecções para os profissionais da saúde.[97]

benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **diazepam**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5-10 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, repetir a cada 10-15 minutos se necessário, máximo de 30 mg/dose total

-ou-

» **diazepam retal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 0.2 mg/kg por via retal em dose única, uma segunda dose pode ser administrada em 4-12 horas se necessário

--E/OU--

» **fenobarbital**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10 mg/kg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 5 mg/kg a cada 30-60 minutos até que as convulsões estejam sob controle, dose de ataque máxima total de 30 mg/kg

» Embora sejam incomuns, as convulsões são uma característica da doença avançada e representam um risco para profissionais da saúde porque aumentam o risco de contato com os fluidos corporais do paciente.

» São essenciais o reconhecimento e a correção de fatores contribuintes (por exemplo, alta temperatura, hipoperfusão, distúrbios eletrolíticos, hipoglicemia).

» Um benzodiazepínico (por exemplo, diazepam intravenoso/intramuscular ou retal) pode ser usado para interromper a convulsão, ao passo que um anticonvulsivante (por exemplo, fenobarbital) pode ser administrado para convulsões repetidas.[132]

■ com agitação

mais

sedativos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **diazepam**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5 mg por via oral/intravenosa em dose única

Agudo

OU

» **haloperidol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5 mg por via intramuscular em dose única

» Embora incomum, a agitação pode estar associada a encefalopatia ou, possivelmente, a um efeito direto do vírus no cérebro, e pode ocorrer na doença avançada.

» O uso criterioso de sedativo (por exemplo, haloperidol ou um benzodiazepínico) é fundamental para manter o paciente calmo e prevenir lesões por picada de agulha em profissionais da saúde.[132]

» Doses repetidas dependem da resposta clínica.

■ **com desconforto respiratório.**

mais

oxigênio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se titular o oxigênio para manter SpO₂ >90%. Deve-se administrá-lo também se SpO₂ <94%. Os pacientes devem ser avaliados quanto a pneumonia, sobrecarga hídrica, sibilância e insuficiência cardíaca e receber o devido tratamento.[132]

■ **com sepse/choque séptico**

mais

antibioticoterapia empírica + ressuscitação fluídica + suporte inotrópico + manejo das vias aéreas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A identificação de sepse ou choque séptico deve ser realizada rapidamente usando critérios estabelecidos. O tratamento segue os mesmos princípios da sepse bacteriana. A orientação local deve ser seguida, mas deve incluir: antibióticos de amplo espectro na primeira hora após enviar hemoculturas; rápida administração de ressuscitação fluídica intravenosa com avaliação da resposta (dentro de 30 minutos ou menos, se possível); administração de oxigênio e manejo adequado das vias aéreas; e monitoramento do débito urinário, preferencialmente por cateterismo uretral, bem como sinais vitais e características clínicas.[133]

» Os níveis de lactato sanguíneo são uma ferramenta útil para ajudar a avaliar a perfusão e resposta à ressuscitação.

Agudo

» Na ausência de resposta ao manejo inicial, deve-se considerar suporte inotrópico, preferencialmente via cateter venoso central em uma unidade de terapia intensiva, onde o monitoramento invasivo permite a correção mais agressiva de fluidos, eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico.[95] [120]

» A possibilidade de hemorragia deve ser considerada, principalmente em pacientes com sangramento cutâneo ou das mucosas.

» As diretrizes da OMS devem ser consultadas para obter recomendações específicas sobre o manejo de sepse/choque séptico.

» [World Health Organization (WHO): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker]

» [World Health Organization (WHO): manual for the care and management of patients in Ebola care units/community care centres - interim emergency guidance]

■ com disfunção de órgãos

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A disfunção de múltiplos órgãos é uma característica comum de infecção avançada e inclui lesão renal aguda, pancreatite, insuficiência adrenal e dano ao fígado.

» O dano ao fígado (por exemplo, hepatite) é comum; no entanto, icterícia não é uma característica frequente.[60]

» Disfunção renal é comum nos estágios avançados, mas pode ser revertida com ressuscitação fluidica adequada nos estágios iniciais.[60] Em pacientes com anúria que não respondem à ressuscitação fluidica, terapia renal substitutiva foi usada, embora não existam dados de ensaios para dar suporte à eficácia dessa intervenção. Dos 5 pacientes em estado crítico na Europa e na América do Norte com insuficiência de múltiplos órgãos que foram tratados com ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, 3 morreram.[37] [88] [113] [115] [135]

■ com sangramento/hemorragia significativa

mais

transfusão, vitamina K e/ou ácido tranexâmico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ácido tranexâmico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Sangramentos importantes ocorrem raramente, mas são uma manifestação de infecção avançada, que em geral, mas nem sempre, é fatal.

» Quando disponíveis, transfusões de sangue total, plaquetas e plasma devem ser realizadas de acordo com os protocolos locais e baseadas em indicadores clínicos e laboratoriais (se disponíveis) (por exemplo, hemoglobina, hematócrito, INR).^{[132] [134]}

» A vitamina K e o ácido tranexâmico são opções de tratamento apropriadas em pacientes que apresentam sangramento.^[132]

■ com malária

mais

terapia antimalárica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se realizar teste para malária e tratá-la com terapia antimalárica adequada se estiver presente, tendo em mente o risco de infecção pelo vírus Ebola e a possibilidade de uma infecção dupla. Em cenários endêmicos, o tratamento para malária é geralmente oferecido como parte de um protocolo de manejo de rotina, independentemente da infecção ter sido confirmada ou não.

■ gestante

mais

monitoramento e tratamento precoce das complicações

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento clínico geral de gestantes é o mesmo que para qualquer outra pessoa que esteja infectada.

» Hemorragia intraparto e aborto espontâneo parecem ser comuns em mulheres infectadas; no entanto, o manejo obstétrico deve centrar-se no monitoramento, e tratamento precoce, de complicações hemorrágicas.^{[21] [141] [142] [143] [144]} A experiência durante o surto de

Agudo

2014 sugere que desfechos favoráveis podem ser alcançados ocasionalmente.[145]

» As recomendações para uso de EPI por profissionais da saúde de gestantes são as mesmas que para profissionais da saúde cuidando de mulheres não gestantes.

» Não há dados disponíveis que recomendem um método de parto em vez de outro. Mulheres infectadas ou com suspeita de infecção são aconselhadas a não amamentar a não ser que o teste de reação em cadeia da polimerase para detecção do vírus Ebola no leite materno seja negativo.

» Foi demonstrada a presença de vírus no líquido amniótico, incluindo quando os níveis no sangue eram indetectáveis. No entanto, recomendações para o parto incluem evitar a indução do trabalho de parto, particularmente a ruptura das membranas.[145]

» A OMS e o CDC elaboraram orientações específicas sobre o cuidado de gestantes: [World Health Organization (WHO): Ebola virus disease in pregnancy: screening and management of Ebola cases, contacts and survivors] [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): guidance for screening and caring for pregnant women with Ebola virus disease for healthcare providers in US hospitals]

» A Public Health England (PHE) também elaborou orientações: [Public Health England (PHE): Ebola in pregnancy - information for healthcare workers]

» O CDC também elaborou orientações específicas sobre o cuidado de neonatos de mães infectadas: [Centers for Disease Control and Prevention (CDC): care of a neonate born to a mother who is confirmed to have Ebola, is a person under investigation, or has been exposed to Ebola]

Novidades

Terapias experimentais

Tratamentos experimentais para infecção pelo vírus Ebola estão em desenvolvimento; no entanto, eles ainda não foram totalmente testados quanto à segurança e efetividade.[147] [148] [149] Como esta é uma área em rápido desenvolvimento, as orientações mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) devem ser consultadas. [World Health Organization (WHO): Ebola R&D landscape of clinical candidates and trials] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está trabalhando para ajudar a agilizar o desenvolvimento e a disponibilidade de produtos médicos. [US Food and Drug Administration: Ebola response updates from FDA]

vacina rVSV-ZEBOV

A vacina rVSV-ZEBOV (também conhecida como rVSV-ZEBOV-GP ou V920) é um vírus vivo atenuado da estomatite vesicular com 1 de seus genes substituído por um gene do vírus Ebola. Ensaios de fase I confirmaram a segurança dessa vacina, embora a dor nas articulações pareça ser um efeito adverso comum e autolimitado.[150] [151] [152] [153] O estudo STRIVE (Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola), um ensaio clínico combinado de fase II e III que avalia a segurança e a eficácia da rVSV-ZEBOV, constatou que não houve relatos de casos de Ebola nos 7998 participantes que foram vacinados.[154] Realizou-se na Guiné um estudo aberto randomizado por agrupamento ("cluster") sobre vacinação em anel no qual os contatos de um caso suspeito de Ebola foram vacinados com uma única dose intramuscular de rVSV-ZEBOV. Os pacientes no grupo de tratamento receberam a vacina imediatamente, ao passo que a vacinação foi adiada em 21 dias no grupo de controle. O estudo revelou que a rVSV-ZEBOV tem uma alta eficácia na proteção. Nenhum paciente que recebeu a vacina desenvolveu a infecção pelo vírus Ebola 10 dias ou mais após a randomização no grupo de tratamento imediato; porém, ocorreram casos nos pacientes não vacinados do grupo de comparação.[155] A vacina recebeu o status PRIME da European Medicines Agency e a designação de terapia inovadora da FDA. O rVSV-ZEBOV foi utilizado durante os surtos de 2018 na República Democrática do Congo.[156] [157]

Favipiravir

Conhecido previamente como T-705, o favipiravir é um medicamento antiviral em fase experimental que inibe seletivamente a polimerase de ácido ribonucleico (RNA) viral dependente de RNA. Ele é ativo contra vírus da gripe (influenza), vírus do Nilo Ocidental, vírus da febre amarela, vírus da febre aftosa, bem como outros flavivírus, arenavírus, bunivírus e alfavírus. Atualmente, o medicamento está aprovado no Japão para a pandemia de gripe (influenza), mas descobriu-se que ele é eficaz contra o vírus Ebola em modelos com camundongos.[158] Ensaios de fase II em humanos na Guiné usaram uma dose maior que a usada na gripe (influenza). O ensaio JIKI, um ensaio clínico não randomizado multicêntrico realizado na Guiné em 2014-2015, sugeriu boa tolerabilidade em uma dose maior em um ambiente com recursos baixos, bem como um possível benefício em pacientes com cargas virais baixas.[159] O favipiravir foi utilizado durante os surtos de 2018 na República Democrática do Congo.

Remdesivir (GS-5734)

Um pró-fármaco de análogo de adenina nucleotídeo, o qual tem uma atividade potente contra uma variedade de filovírus em modelos de infecção de células de primatas. Estudos iniciais demonstraram excelente efetividade como um tratamento em primatas não humanos infectados com o vírus Ebola.[160] Ele foi usado no Reino Unido para um caso de recidiva tardia do vírus Ebola com meningoencefalite. O paciente se recuperou depois de ser tratado com um ciclo de 14 dias administrado em combinação com um corticosteroide em alta dose. Parece ser um agente promissor para estudos adicionais. O remdesivir foi utilizado durante os surtos de 2018 na República Democrática do Congo.

ZMapp

Uma combinação experimental de 3 anticorpos monoclonais humanizados contra 3 epítomos de glicoproteína do vírus Ebola, desenvolvido para expressão em plantas de tabaco.[147] [161] [162]

Descobriu-se que o ZMapp oferece proteção quando administrado em primatas não humanos 24 a 48 horas após a infecção. Outro estudo mostrou que o medicamento era capaz de recuperar primatas não humanos quando o tratamento fosse iniciado até 5 dias após a infecção.[163] Um ensaio clínico randomizado e controlado em 72 pacientes em locais na Libéria, em Serra Leoa, na Guiné e nos EUA revelou que, embora o uso do ZMapp associado ao padrão de cuidados atual parecesse ser benéfico em comparação com o padrão de cuidados atual isoladamente, os resultados não atenderam ao limiar estatístico pré-especificado para eficácia, e mais pesquisas são necessárias.[164] Nenhuma questão importante de segurança foi observada nesse ensaio, e apenas um efeito adverso grave (hipertensão) revelou estar relacionado à própria infusão. O ZMapp foi utilizado durante os surtos de 2018 na República Democrática do Congo. A REGN3470-3471-3479, outra combinação de três anticorpos monoclonais direcionados contra diferentes epítomos da glicoproteína do vírus Ebola, também foi aprovada para uso no surto mais recente.

mAb114

Um anticorpo monoclonal humano IgG1 dirigido à glicoproteína do vírus Ebola do Zaire. Foi isolado de um sobrevivente humano do surto de 1995 em Kikwit (República Democrática do Congo), e desenvolvido pelo National Institutes of Health nos EUA, onde um ensaio clínico de fase I pela primeira vez em humanos para examinar a segurança e tolerabilidade está atualmente em curso.[165] É administrado como dose única; no entanto, ainda não há dados disponíveis sobre a eficácia em humanos. O mAb114 foi usado durante os surtos de 2018 na República Democrática do Congo com base no uso compassivo.

Outras vacinas

Outra vacina candidata, que usa uma estratégia de reforço básico para aumentar a imunogenicidade e envolve o uso de 2 vetores virais distintos que são administrados como doses diferentes (Ad26-EBOV e MVA-EBOV), foi submetida a ensaios clínicos de fase I no Reino Unido.[166] [167] A vacina ChAd3-ZEBOV consiste em um vetor do adenovírus derivado do chimpanzé com um gene do vírus Ebola inserido. Um estudo de fase II, randomizado e controlado por placebo constatou resposta de anticorpos à vacinação com ChAd3-ZEBOV ou rVSV-ZEBOV em 71% a 84% dos receptores da vacina ativa contra 3% dos receptores de placebo em 1 mês. As respostas foram mantidas, em grande parte, aos 12 meses.[168]

TKM-100802 (siRNA)

Também conhecido como TKM-Ebola. Consiste em uma combinação de RNAs interferentes pequenos direcionados à polimerase-L do RNA do vírus Ebola, formulada com tecnologia de nanopartículas lipídicas. Demonstrou-se que ele oferece proteção em primatas não humanos, sendo efetivo contra o vírus de Marburg em porquinhos-da Índia e macacos.[161] [169] [170] [171] A FDA dos EUA concedeu acesso expandido ao uso desse medicamento com base na solicitação de novo medicamento em fase experimental (IND). Com o uso de protocolos de emergência, ele foi administrado em um pequeno número de pacientes.[136] [147] Contudo, um ensaio clínico de fase II de braço único iniciado em Serra Leoa em março de 2015 foi descontinuado em junho de 2015, após a participação de 19 pacientes, dada a falta de benefício clínico.[172]

ZMab

Um produto experimental composto por 3 anticorpos monoclonais direcionado contra as glicoproteínas do envelope do vírus Ebola, desenvolvido pelo National Microbiology Laboratory (Winnipeg, Canadá), através da Public Health Agency do Canadá. Não produzido conforme os padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF), foi usado em alguns pacientes de forma compassiva. Surgiram preocupações por causa de relatos do rápido aparecimento de mutações do vírus Ebola resistentes em primatas com morte protelada após o tratamento com preparações de anticorpos monoclonais, o que enfatiza a importância de monitoramento detalhado de qualquer paciente tratado com esses produtos.[173]

MIL-77

Contém 3 anticorpos monoclonais preparados na China em culturas de linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO) mamífero. Essa preparação experimental foi usada de forma compassiva em dois pacientes britânicos que sobreviveram.[174]

BCX-4430

Um análogo de adenosina experimental que se descobriu ser ativo contra o vírus Ebola em roedores. Acredita-se que seu mecanismo de ação seja decorrente da inibição da polimerase de RNA dependente de RNA viral. Ele é ativo contra flavivírus, bunivírus, arenavírus e paramyxovírus. Demonstrou-se que o medicamento oferece proteção em primatas não humanos e roedores, mesmo quando administrado 48 horas após a infecção.[175] Um ensaio de segurança de fase I está em andamento.

FX06

Um paciente em estado muito grave na Alemanha foi tratado com sucesso após 3 doses de FX06, um peptídeo derivado da fibrina, além de terapia renal substitutiva e cuidados intensivos de alta qualidade.[113] Esse medicamento está atualmente sendo avaliado como um potencial tratamento adjuvante para sepse com síndrome de extravasamento vascular em modelos animais. Também foi avaliado em humanos como um tratamento em potencial para prevenir a lesão por reperfusão após revascularização cardíaca sem nenhum efeito adverso relevante.[176] [177] Foi administrado com base no uso compassivo em 2 pacientes; porém, ainda não é possível se chegar a uma conclusão.

AVI-7537

Um medicamento que consiste em oligômeros morfolinos fosforodiamidatos (PMOs) de terapia (gênica) antisense que têm como alvo o gene VP24 do vírus Ebola. Ele demonstrou benefício na sobrevivência em primatas não humanos infectados.[178] O AVI-6002 é um medicamento experimental que consiste em 2 PMOs (AV-7537 e AV-7539, que têm como alvo o gene VP35). O AV-6002 foi submetido a estudos clínicos de fase I.[136] [147] [179]

Interferonas

Interferonas foram usadas no passado mas não apresentam eficácia comprovada.[136] Um estudo de fase II está em andamento com participação limitada de pacientes até o momento.

Brincidofovir

Conhecido previamente como CMX-001, o brincidofovir é um medicamento antiviral experimental atualmente em estudos clínicos de fase III para o tratamento de citomegalovírus e adenovírus. Ele também apresenta atividade in vitro contra o vírus Ebola.[136] [147] [180] O fabricante anunciou que não participaria mais dos ensaios clínicos do medicamento para tratamento de Ebola devido à diminuição de novos casos de infecção na Libéria, e o medicamento passou a não ser priorizado para uso no tratamento de Ebola.[181]

Outros medicamentos

Agentes terapêuticos usados para outras doenças, como clomifeno e cloroquina, inibem as interações do vírus Ebola nas células humanas em modelos, mas atualmente não existem ensaios registrados. Mostrou-se que a amiodarona inibe a entrada do filovírus na célula, e ela foi usada de forma compassiva em uma instituição de tratamento na Serra Leoa.[148] [182] [183] Atorvastatina associada a irbesartana com ou sem clomifeno foi usada para tratar alguns pacientes em Serra Leoa; porém, não há dados clínicos disponíveis. Aptâmeros (moléculas de ácido desoxirribonucleico [DNA] ou RNA selecionadas in vitro e capazes de ligar uma ampla variedade de moléculas de ácidos nucleicos e não nucleicos com afinidade e especificidade elevadas) estão sendo estudados para o tratamento de infecção pelo vírus Ebola.[184] Inibidores moleculares pequenos da infecção por vírus Ebola também estão sendo estudados.[185] A OMS priorizou o medicamento antimalárico amodiaquina para testes em primatas não humanos. O rintatolimide, um composto RNA experimental especificamente configurado, mostrou resultados positivos em relação ao Ebola em um modelo animal.

Recomendações

Monitoramento

Não há requisitos específicos para monitoramento após a alta; no entanto, pacientes elegíveis podem ser solicitados a doar sangue a partir de 28 dias após a data da alta para ser usado no tratamento de pacientes com infecção ativa.[208]

Instruções ao paciente

Educação:

- Um folheto informativo da Organização Mundial da Saúde (OMS) está disponível [\[World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease fact sheet\]](#)
- Um folheto informativo dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) está disponível [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola \(Ebola virus disease\) fact sheet\]](#)
- Carne de animais selvagens da África não deve ser importada por outros países [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): facts about bushmeat and Ebola\]](#)
- Acredita-se que animais de estimação não apresentam em risco importante de infecção [\[World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease and household pets\]](#)
- Os pacientes devem ser instruídos quanto à provável evolução da convalescença e à possibilidade de complicações de longa duração.

Saúde sexual:

- A OMS fornece orientação sobre práticas de sexo seguro para sobreviventes e seus parceiros: [\[World Health Organization \(WHO\): interim advice on the sexual transmission of the Ebola virus disease\]](#)
- As mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante a infecção,[40] a menos que se obtenha um resultado negativo na reação em cadeia da polimerase para detecção do vírus Ebola no leite materno. No entanto, os riscos da não amamentação podem superar os riscos da amamentação se a criança for sintomática. Orientações mais detalhadas estão disponíveis aqui: [\[Infant feeding in the context of ebola\]](#)
- A OMS recomenda que os homens se submetam a exames de sêmen mensalmente, a partir de 3 meses após o início dos sintomas, e se mantenham em abstinência ou usem preservativos até realizarem dois exames negativos de sêmen com um mês entre exames (ou pelo menos 12 meses após a resolução dos sintomas).[43]

Viagens:

- A OMS e o CDC elaboraram orientações para viajantes: [\[World Health Organization \(WHO\): travel and transport risk assessment\]](#) [\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola - travel notices\]](#)

[\[World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease\]](#)

[\[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola \(Ebola virus disease\)\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão renal aguda	curto prazo	alta
Frequente na doença grave. Pode ser causada por desidratação inicialmente, mas pode ser consequência de coagulação intravascular disseminada ou dano direto aos rins pelo vírus Ebola em estágios avançados.[16] [60] [75] O reconhecimento precoce por monitoramento do débito urinário e bioquímica sérica permite que ações imediatas sejam tomadas.		
sepse/choque séptico	curto prazo	alta
A etiologia na infecção pelo vírus Ebola ainda não é bem compreendida. Diversos fatores podem contribuir, entre eles: sepse bacteriana, possivelmente por meio da translocação da bactéria através do intestino; um efeito direto do vírus; coagulação intravascular disseminada; e hemorragia.[60] O tratamento segue os mesmos princípios da sepse bacteriana.[133]		
coagulação intravascular disseminada	curto prazo	alta
Predispõe o paciente a complicações por sangramento. Sangramento importante ocorre raramente, mas é uma manifestação de infecção avançada, geralmente fatal. Quando disponíveis, transfusões de sangue total, plaquetas e plasma devem ser realizadas de acordo com os protocolos locais e baseadas em indicadores clínicos e laboratoriais (se disponíveis) (por exemplo, hemoglobina, hematócrito, INR).[132] [134]		
aborto espontâneo/morte materna	curto prazo	alta
As gestantes apresentam uma alta incidência de aborto espontâneo, e a infecção é geralmente fatal nessas mulheres.[21] [141] [142] [143]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações tardias na convalescença	variável	baixa
<p>Pacientes que sobrevivem comumente apresentam uma recuperação prolongada caracterizada por astenia, perda de peso e artralgia migratória. Descamação da pele e queda de cabelos transitória também são frequentes.</p> <p>Manifestações tardias durante a convalescença são incomuns, mas podem incluir orquite, mielite, parotidite, pancreatite, hepatite, psicose e perda auditiva/zumbido.[17] Os sobreviventes também apresentam risco de uveíte (anterior, posterior ou panuveíte), que pode causar complicações estruturais secundárias, comprometimento da visão ou cegueira.[198] Um estudo retrospectivo, não controlado e transversal revelou que aproximadamente 28% dos sobreviventes desenvolveram uveíte associada ao Ebola e 3% desenvolveram neuropatia óptica associada ao Ebola. Naqueles com uveíte, 38.5% dos pacientes eram cegos.[199] Um sobrevivente apresentou uveíte aguda com detecção de vírus Ebola viável 14 semanas após o início da infecção e 9 semanas após a eliminação do vírus do sangue.[200] Também foram relatadas cataratas brancas unilaterais e uma nova lesão da retina na distribuição anatômica dos axônios do nervo óptico.[202]</p> <p>Um profissional da saúde expatriado apresentou meningoencefalite pelo vírus Ebola (RT-PCR do LCR e plasma foram positivos para vírus Ebola) 9 meses após recuperar-se de doença primária grave pelo vírus Ebola em 2015. O sequenciamento completo do genoma foi realizado comparando o vírus inicial detectado no sangue na apresentação com o vírus detectado no LCR em 10 meses, não revelando nenhuma alteração nas regiões de codificação. Os autores deste estudo concluíram que não conseguiram discernir se o vírus permaneceu latente e reativado ou continuamente replicado, mas conseguiram confirmar, por sequenciamento, que não houve surgimento de uma variante de fuga imune[203] Houve também relato de um caso de encefalite tardia e poliartrite.[204]</p> <p>A etiologia dessas manifestações não está clara, mas pode estar relacionada a fenômenos associados a imunocomplexos ou à persistência do vírus Ebola em locais imuno-privilegiados.</p>		

Prognóstico

A evolução clínica natural da infecção pelo vírus Ebola apresenta uma variação acentuada entre as diferentes espécies virais e de acordo com o nível de cuidados médicos de suporte disponível. A espécie mais letal é o Zaire ebolavirus, que apresenta uma taxa de letalidade relatada de até 90%. A taxa de letalidade foi de aproximadamente 50% na maioria dos centros de tratamento durante o surto de 2014 na África Ocidental, embora as taxas tenham variado de 25% a 90% em outros surtos passados.[2] A maioria das epidemias ocorreu em ambientes com poucos recursos e poucos cuidados de suporte; portanto, a taxa de letalidade em outros ambientes pode ser <40%.[95]

As crianças mais jovens (<5 anos de idade) e os adultos com mais de 40 anos de idade apresentam taxa de mortalidade mais elevada em comparação a adolescentes e adultos mais jovens. As mulheres apresentam uma taxa de sobrevivência ligeiramente melhor em relação aos homens.[186] Alta carga viral, lesão renal aguda e comprometimento neurológico também são preditores de desfecho desfavorável.[18] [6] [20] [21] [22] [81] [82] [94] [121] [122] [123]

Um estudo observacional de um surto em 1995 mostrou diminuição acentuada na taxa de letalidade de 93% para 69% entre as fases inicial e final do surto.[187] Isso sugere que casos mais tardios foram reconhecidos mais precocemente e possivelmente receberam melhor qualidade de cuidados.

As gestantes apresentam uma alta incidência de aborto espontâneo, e a infecção é geralmente fatal nessas mulheres.[21] [141] [142] [143]

Dados sobre os efeitos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no prognóstico são aguardados. Um estudo sugere que a infecção por vírus GB-C, um pegivírus imunomodulador presente em mais de 28% dos africanos ocidentais, está associada a uma melhor sobrevida na doença aguda pelo vírus Ebola.[188]

Evolução da infecção

Pacientes que acabam eventualmente por falecer tendem a desenvolver sinais clínicos no início da infecção, sendo que a morte geralmente é atribuída ao choque e insuficiência de múltiplos órgãos, geralmente ocorrendo entre os dias 6 e 16 da infecção.[6] [13] [14] [15] Pacientes que acabam se recuperando apresentam febre isolada por vários dias, com melhora geralmente nos dias 6 a 11.[94]

Indicadores prognósticos

Estudos observacionais mostraram que pacientes com doença fatal desenvolvem características avançadas de infecção (por exemplo, prostração, obnubilação, hipotensão, comprometimento neurológico) mais precocemente na evolução da infecção comparados a pacientes que sobreviveram com uma sobrevida mediana observada de 9 dias desde o início dos sintomas.[6] [13] Lesão renal aguda e carga viral mais elevada estão correlacionadas a desfecho adverso e aumento da mortalidade.[20] [21] [22] [61] [90] [92] Biomarcadores como indicadores prognósticos requerem estudo adicional.[13] [75] [94]

Recuperação e convalescença

Pacientes que ultrapassam a segunda semana de infecção têm chance >75% de sobreviver.[16] Os pacientes geralmente são liberados da unidade de isolamento quando são capazes de deambular e cuidar de si, não apresentam sintomas significativos (por exemplo, diarreia, vômitos, sangramento) e têm 2 resultados negativos da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) para vírus Ebola obtidos com 48 horas de diferença.[90] A eliminação de partículas virais no líquido seminal pode continuar por mais de um ano e meio após a recuperação.[40] [41] [42] [189] [44] [45] [47] [48] [190] [191] O vírus foi detectado no sêmen de 62% dos homens 4 a 6 meses após a recuperação da infecção aguda.[189] Outro estudo revelou que 63% dos homens apresentaram resultado de teste positivo para o vírus em seu sêmen 12 meses ou mais após a recuperação, com o maior intervalo entre a liberação de uma unidade de tratamento e a coleta da amostra sendo de 565 dias.[190] Também foi detectado no sêmen por até 548 dias após o início da doença em 5% dos homens.[191] A liberação do vírus Ebola no sêmen pode ser intermitente. Um estudo relatou o reaparecimento do ácido ribonucleico (RNA) do vírus Ebola no sêmen de 30 pacientes do sexo masculino após dois testes consecutivos com resultados negativos.[192] A transmissão sexual do vírus por um homem à sua parceira sexual foi confirmada por estudos genômicos na Libéria.[46] O vírus Ebola também foi detectado no fluido vaginal.[49] A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os homens se submetam a exames de sêmen mensalmente, a partir de 3 meses após o início dos sintomas, e se mantenham em abstinência ou usem preservativos até realizarem dois exames negativos de sêmen com um mês entre exames (ou pelo menos 12 meses após a resolução dos sintomas).[43] O vírus foi detectado no suor (até o dia 40), na urina (até o dia 30), no líquido conjuntival (até o dia 22), nas fezes (até o dia 19) e no leite materno (até o dia 17), mesmo na ausência de viremia.[193]

Pacientes que sobrevivem geralmente apresentam uma recuperação prolongada caracterizada por artralgias (76% a 77%), fadiga (69%), sintomas oculares (14% a 60%), cefaleia (48% a 54%), dor abdominal (54%), anemia (50%), distúrbios cutâneos (49%) e sintomas auditivos (24%).[194] [195] [196] Um estudo longitudinal que comparou sobreviventes positivos para anticorpos contra o vírus Ebola e contatos próximos negativos para esses anticorpos (controles) durante 12 meses constatou que seis sintomas foram relatados com mais frequência pelos sobreviventes, comparados aos controles; polaciúria (14.7% versus 3.4%); cefaleia (47.6% versus 35.6%); fadiga (18.4% versus 6.3%); dor muscular (23.1% versus 10.1%); perda de memória (29.2% versus 4.8%); e dor nas articulações (47.5% versus 17.5%). Um número maior de sobreviventes também apresentou achados torácicos, abdominais, neurológicos e musculoesqueléticos, comparados aos controles.[197]

Manifestações tardias durante a convalescença podem incluir orquite, mielite, parotidite, pancreatite, hepatite e psicose.[17] Os sobreviventes também apresentam risco de uveíte (anterior, posterior ou

panuveíte), que pode causar complicações estruturais secundárias, comprometimento da visão ou cegueira.[198] Um estudo retrospectivo, não controlado e transversal revelou que aproximadamente 28% dos sobreviventes desenvolveram uveíte associada ao Ebola e 3% desenvolveram neuropatia óptica associada ao Ebola. Naqueles com uveíte, revelou-se que 38.5% dos pacientes eram cegos (acuidade visual >20/400).[199] Um sobrevivente apresentou uveíte aguda com detecção de vírus Ebola viável 14 semanas após o início da infecção e 9 semanas após a eliminação do vírus do sangue.[200] [201] Também foram relatadas cataratas brancas unilaterais e uma nova lesão da retina na distribuição anatômica dos axônios do nervo óptico.[202] A etiologia dessas manifestações não está clara, mas pode estar relacionada a fenômenos associados a imunocomplexos ou à persistência do vírus Ebola em locais imuno-privilegiados. Check-ups regulares dos sobreviventes são recomendados por pelo menos 18 meses após a recuperação.[191]

É provável que os sobreviventes da infecção adquiram imunidade vitalícia contra a mesma cepa do vírus Ebola. Consequentemente, pacientes que se recuperaram da infecção são inestimáveis no tratamento de pacientes com infecções ativas. No entanto, nosso entendimento sobre a persistência viral em locais de difícil alcance permanece incompleto. Um profissional da saúde expatriado apresentou meningoencefalite pelo vírus Ebola (RT-PCR do LCR e plasma foram positivos para vírus Ebola) 9 meses após recuperar-se de doença primária grave pelo vírus Ebola em 2015.[203] Houve também relato de um caso de encefalite tardia e poliartrite,[204] assim como um caso de possível transmissão de um sobrevivente com infecção persistente mais de um ano após a recuperação.[205] A possibilidade de persistência prolongada e reaparecimento tardio da doença clínica provavelmente alterará a abordagem epidemiológica e clínica de sobreviventes que apresentarem doenças subsequentes. Também se trata de uma preocupação teórica quanto ao tratamento de mulheres que engravidaram logo após recuperação de infecção aguda por Ebola.

Sobreviventes e filhos daqueles que faleceram são estigmatizados e condenados ao ostracismo em muitas comunidades. Isso pode estar associado a questões psicológicas.[206] [207]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Ebola virus disease: screening and testing activity

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2016

Viral haemorrhagic fever: sample testing advice

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2016

Internacional

How to safely ship human blood samples from suspected Ebola or Marburg cases within a country by road, rail and sea

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2017

Implementation and management of contact tracing for Ebola virus disease

Publicado por: World Health Organization; Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Interim guidance on the use of rapid Ebola antigen detection tests

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

Exit screening at airports, ports and land crossings: interim guidance for Ebola virus disease

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

Laboratory diagnosis of Ebola virus disease: interim guideline

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

Travel and transport risk assessment: Ebola - interim guidance for public health authorities and the transport sector

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

Infection prevention and control (IPC) guidance summary: Ebola guidance package

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

América do Norte

Guidance for collection, transport and submission of specimens for Ebola virus testing

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Guidance for U.S. laboratories for managing and testing routine clinical specimens when there is a concern about Ebola virus disease

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Ebola response anthropology platform

Publicado por: Institute of Development Studies; University of Sussex; University of Exeter; London School of Hygiene and Tropical Medicine

Última publicação em:
2018

Management of hazard group 4 viral haemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence

Publicado por: Public Health England Advisory Committee on Dangerous Pathogens

Última publicação em:
2015

Ebola virus disease: clinical management and guidance

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2015

Guidance paper Ebola Treatment Centre (ETC): pregnant & lactating women

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2014

Ebola guidance for emergency departments

Publicado por: The College of Emergency Medicine; Public Health England

Última publicação em:
2014

Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence

Publicado por: European Centre for Disease Prevention and Control

Última publicação em:
2014

Public health management of healthcare workers returning from Ebola-affected areas

Publicado por: European Centre for Disease Prevention and Control

Última publicação em:
2014

Europa

Public health management of persons having had contact with Ebola virus disease cases in the EU

Publicado por: European Centre for Disease Prevention and Control

Última publicação em:
2014

Assessing and planning medical evacuation flights to Europe for patients with Ebola virus disease and people exposed to Ebola virus

Publicado por: European Centre for Disease Prevention and Control

Última publicação em:
2014

Infection prevention and control measures for Ebola virus disease: entry and exit screening measures

Publicado por: European Centre for Disease Prevention and Control

Última publicação em:
2014

Internacional

Clinical care for survivors of Ebola virus disease

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

Ebola virus disease in pregnancy: screening and management of Ebola cases, contacts and survivors

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

Guidance for immunization programmes in the African Region in the context of Ebola

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

Rapid guidance on the decommissioning of Ebola care facilities

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

Manual for the care and management of patients in Ebola care units/ community care centres - interim emergency guidance

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

Internacional

Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2014

Filovirus haemorrhagic fever guideline

Publicado por: Medecins Sans Frontieres

Última publicação em:
2008

América do Norte

Yellow book chapter 3 - infectious diseases related to travel: Ebola virus disease and Marburg virus disease

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Yellow book chapter 3 - infectious diseases related to travel: viral hemorrhagic fevers

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Interim guidance for management of survivors of Ebola virus disease in U.S. healthcare settings

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Ebola virus disease information for clinicians in U.S. healthcare settings

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Guidance on personal protective equipment to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation for Ebola who are clinically unstable or have bleeding, vomiting, or diarrhea in U.S. hospitals, including procedures for donning and doffing PPE

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Interim guidance for U.S. hospital preparedness for patients under investigation (PUIs) or with confirmed Ebola virus disease (EVD): a framework for a tiered approach

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

América do Norte

Ebola clinical care guidelines

Publicado por: Canadian Critical Care Society

Última publicação em:
2014

Asia

Infection prevention and control guidelines for Ebola virus disease (EVD)

Publicado por: Ministry of Health (Sultanate of Oman)

Última publicação em:
2014

Oceania

Ebola virus: information for health professionals

Publicado por: Department of Health (Australia)

Última publicação em:
2018

Recursos online

1. [BMJ Best Practice podcast: Ebola - medical guidance and lessons from West Africa with Dr Tom Fletcher \(external link\)](#)
2. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola transmission \(external link\)](#)
3. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): infection control for viral haemorrhagic fevers in the African health care setting \(external link\)](#)
4. [World Health Organization \(WHO\): aide-memoire for infection prevention and control in a health care facility \(external link\)](#)
5. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): the buddy system \(external link\)](#)
6. [World Health Organization \(WHO\): personal protective equipment for use in a filovirus disease outbreak - rapid advice guideline \(external link\)](#)
7. [World Health Organization \(WHO\): steps to put on personal protective equipment \(PPE\) \(external link\)](#)
8. [World Health Organization \(WHO\): steps to remove personal protective equipment \(PPE\) \(external link\)](#)
9. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance on personal protective equipment \(PPE\) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation \(PUIs\) for Ebola \(external link\)](#)
10. [World Health Organization \(WHO\): Ebola: infection prevention and control \(external link\)](#)
11. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola prevention \(external link\)](#)
12. [World Health Organization \(WHO\): infection prevention and control \(IPC\) guidance summary \(external link\)](#)
13. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): international infection control for healthcare workers \(non-US healthcare settings\) \(external link\)](#)
14. [World Health Organization \(WHO\): case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases \(external link\)](#)
15. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): case definition for Ebola virus disease \(EVD\) \(external link\)](#)
16. [World Health Organization \(WHO\): how to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens \(external link\)](#)

17. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for collection, transport and submission of specimens for Ebola virus testing \(external link\)](#)
18. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for US laboratories for managing and testing routine clinical specimens when there is a concern about Ebola virus disease \(external link\)](#)
19. [World Health Organization \(WHO\): interim guidance on the use of rapid Ebola antigen detection tests \(external link\)](#)
20. [World Health Organization \(WHO\): Ebola vaccines, therapies, and diagnostics \(external link\)](#)
21. [Food and Drug Administration \(FDA\): 2014 Ebola virus emergency use authorizations \(external link\)](#)
22. [World Health Organization \(WHO\): clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker \(external link\)](#)
23. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola diagnosis \(external link\)](#)
24. [Public Health England: Ebola virus disease - clinical management and guidance \(external link\)](#)
25. [World Health Organization \(WHO\): Ebola surveillance in countries with no reported cases of Ebola virus disease \(external link\)](#)
26. [World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease in pregnancy: screening and management of Ebola cases, contacts and survivors \(external link\)](#)
27. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): guidance for screening and caring for pregnant women with Ebola virus disease for healthcare providers in US hospitals \(external link\)](#)
28. [Public Health England \(PHE\): Ebola in pregnancy - information for healthcare workers \(external link\)](#)
29. [World Health Organization \(WHO\): manual for the care and management of patients in Ebola care units/community care centres - interim emergency guidance \(external link\)](#)
30. [World Health Organization \(WHO\): use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks \(external link\)](#)
31. [World Health Organization \(WHO\): ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic \(external link\)](#)
32. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): care of a neonate born to a mother who is confirmed to have Ebola, is a person under investigation, or has been exposed to Ebola \(external link\)](#)
33. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola treatment \(external link\)](#)
34. [World Health Organization \(WHO\): Ebola R&D landscape of clinical candidates and trials \(external link\)](#)

35. [US Food and Drug Administration: Ebola response updates from FDA \(external link\)](#)
36. [World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease fact sheet \(external link\)](#)
37. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola \(Ebola virus disease\) fact sheet \(external link\)](#)
38. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): facts about bushmeat and Ebola \(external link\)](#)
39. [World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease and household pets \(external link\)](#)
40. [World Health Organization \(WHO\): interim advice on the sexual transmission of the Ebola virus disease \(external link\)](#)
41. [Infant feeding in the context of ebola \(external link\)](#)
42. [World Health Organization \(WHO\): travel and transport risk assessment \(external link\)](#)
43. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola - travel notices \(external link\)](#)
44. [World Health Organization \(WHO\): Ebola virus disease \(external link\)](#)
45. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): Ebola \(Ebola virus disease\) \(external link\)](#)
46. [World Health Organization \(WHO\): implementation and management of contact tracing for Ebola virus disease \(external link\)](#)
47. [World Health Organization \(WHO\): how to conduct safe and dignified burial of a patient who has died from suspected or confirmed Ebola virus disease \(external link\)](#)

Artigos principais

- Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011;377:849-862. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. J Infect Dis. 2011;204(suppl 3):S810-S816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa: the first 9 months of the epidemic and forward projections. N Engl J Med. 2014;371:1481-1495. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hunt L, Gupta-Wright A, Simms V, et al. Clinical presentation, biochemical, and haematological parameters and their association with outcome in patients with Ebola virus disease: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15:1292-1299. [Resumo](#)
- Lado M, Walker N, Baker P, et al. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15:1024-1033. [Resumo](#)
- Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA 2nd, et al. Caring for critically ill patients with Ebola virus disease. Perspectives from West Africa. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:733-737. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- World Health Organization. Manual for the care and management of patients in Ebola care units/ community care centres: interim emergency guidance. January 2015. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
- World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker. February 2016. <http://apps.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
- World Health Organization. Interim guidance: potential Ebola therapies and vaccines. November 2014. <http://apps.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. About Ebola virus disease. February 2016. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
- World Health Organization. Ebola virus disease fact sheet. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease among children in West Africa. N Engl J Med. 2015;372:1274-1277. [Texto completo](#) [Resumo](#)

4. Kuhn JH, Andersen, KG, Baize, S, et al. Nomenclature- and database-compatible names for the two Ebola virus variants that emerged in Guinea and the Democratic Republic of the Congo in 2014. *Viruses*. 2014;6:4760-4799. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola fact sheet. August 2015. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
6. Leroy EM, Gonzalez JP, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:964-976. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med*. 2014;371:2083-2091. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, et al. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):S48-S53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Roddy P, Howard N, Van Kerkhove MD, et al. Clinical manifestations and case management of Ebola haemorrhagic fever caused by a newly identified virus strain, Bundibugyo, Uganda, 2007-2008. *PLoS One*. 2012;7:e52986. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011;377:849-862. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science*. 2009;325:204-206. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1847-1851. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, et al. Ebola hemorrhagic fever: novel biomarker correlates of clinical outcome. *J Infect Dis*. 2014;210:558-566. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:487-498. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Yan T, Mu J, Qin E, et al. Clinical characteristics of 154 patients suspected of having Ebola disease in the Ebola holding centre of Jui government hospital in Sierra Leone during the 2014 Ebola outbreak. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2089-2095. [Resumo](#)
16. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 3):S810-S816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):S1-S7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa: the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med*. 2014;371:1481-1495. [Texto completo](#) [Resumo](#)

19. Dallatomasinas S, Crestani R, Squire JS, et al. Ebola outbreak in rural West Africa: epidemiology, clinical features and outcomes. *Trop Med Int Health*. 2015;20:448-454. [Resumo](#)
20. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med*. 2015;372:40-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa - clinical manifestations and management. *N Engl J Med*. 2014;371:2054-2057. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al; KGH Lassa Fever Program; Viral Hemorrhagic Fever Consortium; WHO Clinical Response Team. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371:2092-2100. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Nkoghe D, Leroy EM, Toung-Mve M, et al. Cutaneous manifestations of filovirus infections. *Int J Dermatol*. 2012;51:1037-1043. [Resumo](#)
24. Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*. 1978;56:271-293. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:40-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Centers for Disease Control and Prevention. CDC laboratories produce first genomic sequence of Liberian Ebola. August 2015. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
27. World Health Organization. Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo. Disease outbreak news: update. 11 April 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Ansumana R, Jacobsen KH, Idris M, et al. Ebola in Freetown area, Sierra Leone - a case study of 581 patients. *N Engl J Med*. 2015;372:587-588. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. New York Times. How many Ebola patients have been treated outside of Africa? January 2015. <http://www.nytimes.com/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
30. World Health Organization. Are the Ebola outbreaks in Nigeria and Senegal over? October 2014. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
31. Peters CJ, LeDuc JW. An introduction to Ebola: the virus and the disease. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):9-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:321-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Reiter P, Turell M, Coleman R, et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):S148-S154. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Pigott DM, Golding N, Mylne A, et al. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *Elife*. 2014;3:e04395. [Texto completo](#) [Resumo](#)

35. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S87-S91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, et al. Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know. MBio. 2015;6:e00137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. N Engl J Med. 2014;371:2394-2401. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. World Health Organization. Sierra Leone: a traditional healer and a funeral. 2014. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
39. Lau MS, Dalziel BD, Funk S, et al. Spatial and temporal dynamics of superspreading events in the 2014-2015 West Africa Ebola epidemic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114:2337-2342. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. J Infect Dis. 2007;196(suppl 2):S142-S147. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Emond RT, Evans B, Bowen ET, et al. A case of Ebola virus infection. Br Med J. 1977;2:541-544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S28-S35. [Resumo](#)
43. World Health Organization. Clinical care for survivors of Ebola virus disease: interim guidance. April 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
44. Rogstad KE, Tunbridge A. Ebola virus as sexually transmitted infection. Curr Opin Infect Dis. 2015;28:83-85. [Resumo](#)
45. Sonnenberg P, Field P. Sexual and mother-to-child transmission of Ebola virus in the post-convalescent period. Clin Infect Dis. 2015;60:974-975. [Resumo](#)
46. Mate SE, Kugelman JR, Nyenswah TG, et al. Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus. N Engl J Med. 2015;373:2448-2454. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Crozier I. Ebola virus RNA in the semen of male survivors of Ebola virus disease: the uncertain gravitas of a privileged persistence. J Infect Dis. 2016;214:1467-1469. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, et al. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors: evidence and recommendations. BMJ Open. 2016;6:e008859. [Texto completo](#) [Resumo](#)

49. Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis.* 1999;179(suppl 1):S170-S176. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Judson S, Prescott J, Munster V. Understanding Ebola virus transmission. *Viruses.* 2015;7:511-521. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Beeching NJ, Fletcher TE, Hill DR, et al. Travellers and viral haemorrhagic fevers: what are the risks? *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(suppl 1):S26-S35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Carroll M, Matthews DA, Hiscox JA, et al. Temporal and spatial analysis of the 2014–2015 Ebola virus outbreak in West Africa. *Nature.* 2015;524:97-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science.* 2014;345:1369-1372. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Sharma N, Cappell MS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Ebola virus infection. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2590-2603. [Resumo](#)
55. Ramanan P, Shabman RS, Brown CS, et al. Filoviral immune evasion mechanisms. *Viruses.* 2011;3:1634-1649. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Ramanan P, Edwards MR, Shabman RS, et al. Structural basis for Marburg virus VP35-mediated immune evasion mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:20661-20666. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun.* 2014;55:1-9. [Resumo](#)
58. Martinez RB, Ng DL, Greer PW, et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol.* 2015;235:153-174. [Resumo](#)
59. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N, et al. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death Differ.* 2015;22:1250-1259. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Fletcher T, Fowler RA, Beeching NJ. Understanding organ dysfunction in Ebola virus disease. *Intensive Care Med.* 2014;40:1936-1939. [Resumo](#)
61. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, et al. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J Virol.* 2004;78:10370-10377. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Rougeron V, Feldmann H, Grard G, et al. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J Clin Virol.* 2015;64:111-119. [Resumo](#)
63. Zapata JC, Cox D, Salvato MS. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2858. [Texto completo](#) [Resumo](#)

64. Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet*. 2000;355:2210-2215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Ruibal P, Oestereich L, Lüdtke A, et al. Unique human immune signature of Ebola virus disease in Guinea. *Nature*. 2016;533:100-104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Nielsen CF, Kidd S, Sillah AR, et al. Improving burial practices and cemetery management during an Ebola virus disease epidemic - Sierra Leone, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:20-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Georges-Courbot MC, Sanchez A, Lu CY, et al. Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:59-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Strauss S. Ebola research fueled by bioterrorism threat. *CMAJ*. 2014;186:1206. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance on personal protective equipment to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation for Ebola who are clinically unstable or have bleeding, vomiting, or diarrhea in US hospitals, including procedures for donning and doffing PPE. August 2015. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
70. Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: a case-series of health-care workers. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1300-1304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Kanapathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, et al. Ebola vaccine - an urgent international priority. *N Engl J Med*. 2014;371:2249-2251. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Fletcher TE, Brooks TJ, Beeching NJ. Ebola and other viral haemorrhagic fevers. *BMJ*. 2014;349:g5079. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Centers for Disease Control and Prevention. Case definition for Ebola virus disease (EVD). November 2014. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
74. Mendelson M, Han PV, Vincent P, et al. Regional variation in travel-related illness acquired in Africa, March 1997-May 2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:532-541. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Hunt L, Gupta-Wright A, Simms V, et al. Clinical presentation, biochemical, and haematological parameters and their association with outcome in patients with Ebola virus disease: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1292-1299. [Resumo](#)
76. World Health Organization. Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases. August 2014. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
77. Petrosillo N, Nicastri E, Lanini S, et al. Ebola virus disease complicated with viral interstitial pneumonia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2015;15:432. [Texto completo](#) [Resumo](#)

78. Cournac JM, Karkowski L, Bordes J, et al. Rhabdomyolysis in Ebola virus disease. Results from an observational study in a treatment centre in Guinea. *Clin Infect Dis*. 2016;62:19-23. [Resumo](#)
79. Lado M, Walker N, Baker P, et al. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1024-1033. [Resumo](#)
80. Glynn JR. Age-specific incidence of Ebola virus disease. *Lancet*. 2015;386:432. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Mupere E, Kaducu OF, Yoti Z. Ebola haemorrhagic fever among hospitalised children and adolescents in northern Uganda: epidemiologic and clinical observations. *Afr Health Sci*. 2001;1:60-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Peacock G, Uyeki TM, Rasmussen SA. Ebola virus disease and children: what pediatric health care professionals need to know. *JAMA Pediatr*. 2014;168:1087-1088. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Fitzgerald F, Naveed A, Wing K, et al. Ebola virus disease in children, Sierra Leone, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct;22(10):1769-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Shah T, Greig J, van der Plas LM, et al. Inpatient signs and symptoms and factors associated with death in children aged 5 years and younger admitted to two Ebola management centres in Sierra Leone, 2014: a retrospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016 Jul;4(7):e495-501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Dananché C, Bénet T, Vanhems P. Ebola: fever definitions might delay detection in non-epidemic areas. *Lancet*. 2014;384:1743. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Lado M, Howlett P. Ebola virus disease in children: towards a better clinical picture and improved management. *Lancet Glob Health*. 2016 Jul;4(7):e436-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. López MA, Amela C, Ordobas M, et al; Working group of Ebola outbreak investigation team of Madrid. First secondary case of Ebola outside Africa: epidemiological characteristics and contact monitoring, Spain, September to November 2014. *Euro Surveill*. 2015;20:21003. [Texto completo](#)
88. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al; Emory Serious Communicable Diseases Unit. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med*. 2014;371:2402-2409. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. World Health Organization. Exit screening at airports, ports and land crossings: interim guidance for Ebola virus disease. November 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
90. World Health Organization. Laboratory diagnosis of Ebola virus disease: interim guidance. September 2014. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
91. Cherpillod P, Schibler M, Vieille G, et al. Ebola virus disease diagnosis by real-time RT-PCR: a comparative study of 11 different procedures. *J Clin Virol*. 2016;77:9-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)

92. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol*. 2004;78:4330-4341. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Boggild AK, Esposito DH, Kozarsky PE, et al. Differential diagnosis of illness in travelers arriving from Sierra Leone, Liberia, or Guinea: a cross-sectional study from the GeoSentinel Surveillance Network. *Ann Intern Med*. 2015;62:757-764. [Resumo](#)
94. McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, et al. Biomarker correlates of survival in pediatric patients with ebola virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1683-1690. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA 2nd, et al. Caring for critically ill patients with Ebola virus disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:733-737. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A. Blood chemistry measurements and D-Dimer levels associated with fatal and nonfatal outcomes in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis*. 2007;196(suppl 2):S364-S371. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Dickson SJ, Clay KA, Adam M, et al. Enhanced case management can be delivered for patients with EVD in Africa: experience from a UK military Ebola treatment centre in Sierra Leone. *J Infect*. 2018 Apr;76(4):383-392. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Lamb L, Robson J, Ardley C, et al. Bacterial co-infection is rare in patients with Ebola virus disease in a military Ebola virus disease treatment unit in Sierra Leone. *J Infect*. 2015;71:406-407. [Resumo](#)
99. Auffermann WF, Kraft CS, Vanairsdale S, et al. Radiographic imaging for patients with contagious infectious diseases: how to acquire chest radiographs of patients infected with the Ebola virus. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:44-48. [Resumo](#)
100. Butler D. Ebola experts seek to expand testing. *Nature*. 2014;516:154-155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Burd EM. Ebola virus: a clear and present danger. *J Clin Microbiol*. 2015;53:4-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Hoenen T, Groseth A, Rosenke K, et al. Nanopore sequencing as a rapidly deployable ebola outbreak tool. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:331-334. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Tsang MK, Ye W, Wang G, et al. Ultrasensitive detection of ebola virus oligonucleotide based on upconversion nanoprobe/nanoporous membrane system. *ACS Nano*. 2016;10:598-605. [Resumo](#)
104. Quick J, Loman NJ, Duraffour S, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature*. 2016;530:228-232. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Semper AE, Broadhurst MJ, Richards J, et al. Performance of the GeneXpert Ebola assay for diagnosis of Ebola virus disease in Sierra Leone: a field evaluation study. *PLoS Med*. 2016;13:e1001980. [Texto completo](#) [Resumo](#)

106. Moshirfar M, Fenzl CR, Li Z. What we know about ocular manifestations of Ebola. Clin Ophthalmol. 2014;8:2355-2357. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Food and Drug Administration. FDA authorizes emergency use of first Ebola fingerstick test with portable reader. November 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
108. Public Health England. Marburg virus disease: origins, reservoirs, transmission and guidelines. September 2014. <https://www.gov.uk/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
109. Public Health England. Crimean-Congo haemorrhagic fever: origins, reservoirs, transmission and guidelines. September 2016. <https://www.gov.uk/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
110. Public Health England. Lassa fever: origins, reservoirs, transmission and guidelines. April 2017. <https://www.gov.uk/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
111. Hensley LE, Wahl-Jensen V, McCormick JB, et al. Viral hemorrhagic fevers. In: Cohen J, Powderly W, Opal S, eds. Infectious Diseases. 3rd ed. Maryland Heights, MO: Mosby; 2010:1231-1237.
112. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. Clin Microbiol Infect. 2011;17:494-501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Wolf T, Kann G, Becker S, et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. Lancet. 2015;385:1428-1435. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. N Engl J Med. 2014;371:2439-2440. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. N Engl J Med. 2016;374:636-646. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Zacharowski K, Brodt HR, Wolf T. Medical treatment of an Ebola-infected doctor -ethics over costs? Lancet. 2015;385:685. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Solano T, Gilbert GL, Kerridge IH, et al. Ethical considerations in the management of Ebola virus disease. Med J Aust. 2015;203:193-195. [Resumo](#)
118. Jacobs M, Beadsworth M, Schmid M, et al. Provision of care for Ebola. Lancet. 2014;384:2105-2106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Decker BK, Sevransky JE, Barrett K, et al. Preparing for critical care services to patients with ebola. Ann Intern Med. 2014;161:831-832. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Canadian Critical Care Society; Canadian Association of Emergency Physicians; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases of Canada. Ebola clinical care guidelines: a guide for clinicians in Canada. October 2014. <http://www.canadiancriticalcare.org/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)

121. Olupot-Olupot P. Ebola in children: epidemiology, clinical features, diagnosis and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:314-316. [Resumo](#)
122. Herberg JA, Emonts M, Jacobs M, et al. UK preparedness for children with Ebola infection. *Arch Dis Child*. 2015;100:421-423. [Resumo](#)
123. Eriksson CO, Uyeki TM, Christian MD, et al. Care of the child with Ebola virus disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:97-103. [Resumo](#)
124. Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018 Feb 17;391(10121):700-708. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
125. Rees PS, Lamb LE, Nicholson-Roberts TC, et al. Safety and feasibility of a strategy of early central venous catheter insertion in a deployed UK military Ebola virus disease treatment unit. *Intensive Care Med*. 2015;41:735-743. [Resumo](#)
126. Perner A, Fowler R, Bellomo R, et al. Ebola care and research protocols. *Intensive Care Med*. 2015;41:111-114. [Resumo](#)
127. Roberts I, Perner A. Ebola virus disease: clinical care and patient-centred research. *Lancet*. 2014;384:2001-2002. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Clay KA, Johnston AM, Moore A, et al. Targeted electrolyte replacement in patients with Ebola virus disease. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1030-1031. [Resumo](#)
129. World Health Organization. Manual for the care and management of patients in Ebola care units/ community care centres: interim emergency guidance. January 2015. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
130. Kendall RE, Gosser RA, Schulz LT, et al. Anti-diarrheal medication use in the treatment of Ebola virus-induced diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:205-206. [Resumo](#)
131. Chertow DS, Uyeki TM, DuPont HL. Loperamide therapy for voluminous diarrhea in Ebola virus disease. *J Infect Dis*. 2015;211:1036-1037. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker. February 2016. <http://apps.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
133. Rhodes A, Evens LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-377. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11:761-767. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

135. Connor MJ Jr, Kraft C, Mehta AK, et al. Successful delivery of RRT in Ebola virus disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:31-37. [Resumo](#)
136. World Health Organization. Interim guidance: potential Ebola therapies and vaccines. November 2014. <http://apps.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
137. Kreil TR. Treatment of Ebola virus infection with antibodies from reconvalescent donors. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:521-523. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Gutfraind A, Myers LA. Evaluating large-scale blood transfusion therapy for the current Ebola epidemic in Liberia. *J Infect Dis*. 2015;211:1262-1267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2016;374:33-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. van Griensven J, De Weigheleire A, Delamou A, et al. The use of Ebola convalescent plasma to treat Ebola virus disease in resource-constrained settings: a perspective from the field. *Clin Infect Dis*. 2016;62:69-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Mupapa K, Mukundu W, Bwaka MA, et al. Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):S11-S12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, et al. What obstetrician-gynecologists should know about Ebola: a perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2014;124:1005-1010. [Resumo](#)
143. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. Ebola: caring for pregnant and postpartum women and newborns in the United States: AWHONN practice brief number 3. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs*. 2015;44:164-165. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Kitching A, Walsh A, Morgan D. Ebola in pregnancy: risk and clinical outcomes. *BJOG*. 2015;122:287. [Resumo](#)
145. Baggi FM, Taybi A, Kurth A, et al. Management of pregnant women infected with Ebola virus in a treatment centre in Guinea, June 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20983. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. World Health Organization. Ebola treatments approved for compassionate use in current outbreak. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
147. Bishop BM. Potential and emerging treatment options for Ebola virus disease. *Ann Pharmacother*. 2015;49:196-206. [Resumo](#)
148. Kouznetsova J, Sun W, Martínez-Romero C, et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3:e84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Kilgore PE, Grabenstein JD, Salim AM, et al. Treatment of Ebola virus disease. *Pharmacotherapy*. 2015;35:43-53. [Resumo](#)

150. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe - preliminary report. *N Engl J Med*. 2016;374:1647-1660. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Huttner A, Dayer JA, Yerly S, et al. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1156-1166. [Resumo](#)
152. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al; rVSVΔG-ZEBOV-GP Study Group. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-341. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Elsherif MS, Brown C, MacKinnon-Cameron D, et al; Canadian Immunization Research Network. Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial. *CMAJ*. 2017;189:E819-E827. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Conteh MA, Goldstein ST, Wurie HR, et al. Clinical surveillance and evaluation of suspected Ebola cases in a vaccine trial during an Ebola epidemic: the Sierra Leone trial to introduce a vaccine against Ebola. *J Infect Dis*. 2018 May 18;217(suppl_1):S33-S39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. 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*. 2017;389:505-518. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. World Health Organization. Frequently asked questions on compassionate use of investigational vaccine for the Ebola virus disease outbreak in Democratic Republic of the Congo. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
157. World Health Organization. World Health Organization. Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo: update on ring vaccination. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
158. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res*. 2009;82:95-102. [Resumo](#)
159. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016;13:e1001967. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Warren T, Jordan R, Lo M, et al. Nucleotide prodrug GS-5734 is a broad-spectrum Filovirus inhibitor that provides complete therapeutic protection against the development of Ebola Virus Disease (EVD) in infected non-human primates. Late breaker abstract 2. Presented at IDWeek. San Diego, 2015. <https://idsa.confex.com/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
161. Goodman JL. Studying "secret serums": toward safe, effective Ebola treatments. *N Engl J Med*. 2014;371:1086-1089. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Zhang Y, Li D, Jin X, et al. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci China Life Sci*. 2014;57:987-988. [Resumo](#)
163. Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014;514:47-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)

164. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, et al; PREVAIL II Writing Group; Multi-National PREVAIL II Study Team. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375:1448-1456. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. ClinicalTrials.gov. Safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody, VRC-EBOMAB092-00-AB (MAb114), administered intravenously to healthy adults. ClinicalTrials.gov identifier NCT03478891. July 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
166. Woodland DL. Jump-starting the immune system: prime-boosting comes of age. *Trends Immunol*. 2004;25:98-104. [Resumo](#)
167. Winslow RL, Milligan ID, Voysey M, et al. Immune responses to novel adenovirus type 26 and modified vaccinia virus ankara-vectored Ebola vaccines at 1 year. *JAMA*. 2017;317:1075-1077. [Resumo](#)
168. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, et al. Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1438-1447. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Thi EP, Mire CE, Ursic-Bedoya R, et al. Marburg virus infection in nonhuman primates: therapeutic treatment by lipid-encapsulated siRNA. *Sci Transl Med*. 2014;6:250ra116. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet*. 2010;375:1896-1905. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Choi JH, Croyle MA. Emerging targets and novel approaches to Ebola virus prophylaxis and treatment. *BioDrugs*. 2013;27:565-583. [Resumo](#)
172. Dunning J, Sahr F, Rojek A, et al. Experimental treatment of Ebola virus disease with TKM-130803: a single-arm phase 2 clinical trial. *PLoS Med*. 2016;13:e1001997. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Kugelman JR, Kugelman-Tonos J, Ladner JT, et al. Emergence of Ebola virus escape variants in infected nonhuman primates treated with the MB-003 antibody cocktail. *Cell Rep*. 2015;12:2111-2120. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. World Health Organization. Ebola vaccines, therapies, and diagnostics. October 2015. <http://www.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
175. Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature*. 2014;508:402-405. [Resumo](#)
176. Hallen J, Petzelbauer P, Schwitter J, et al. Impact of time to therapy and presence of collaterals on the efficacy of FX06 in acute ST elevation myocardial infarction: a substudy of the F.I.R.E., the Efficacy of FX06 in the prevention of myocardial reperfusion injury trial. *EuroIntervention*. 2010;5:946-952. [Resumo](#)
177. Gröger M, Pasteiner W, Ignatyev G, et al. Peptide Bbeta(15-42) preserves endothelial barrier function in shock. *PloS One*. 2009;4:e5391. [Texto completo](#) [Resumo](#)

178. Iversen PL, Warren TK, Wells JB, et al. Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses*. 2012;4:2806-2830. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, et al. Safety and pharmacokinetic profiles of phosphorodiamidate morpholino oligomers with activity against ebola virus and marburg virus: results of two single-ascending-dose studies. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2014;58:6639-6647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Gulland A. Clinical trials of Ebola therapies to begin in December. *BMJ*. 2014;349:g6827. [Resumo](#)
181. BioSpace. Chimerix, Inc. (CMRX) abandons testing of experimental Ebola drug in Liberia. February 2015. <http://www.biospace.com/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
182. Turone F. Doctors trial amiodarone for Ebola in Sierra Leone. *BMJ*. 2014;349:g7198. [Resumo](#)
183. Gupta-Wright A, Lavers J, Irvine S. Response to: Doctors trial amiodarone for Ebola in Sierra Leone. *BMJ*. 2014;349:g7198. [Texto completo](#)
184. Wandtke T, Woźniak J, Kopiński P. Aptamers in diagnostics and treatment of viral infections. *Viruses*. 2015;7:751-780. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. Picazo E, Giordanetto F. Small molecule inhibitors of Ebola virus infection. *Drug Discov Today*. 2015;20:277-286. [Resumo](#)
186. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease among male and female persons in West Africa. *N Engl J Med*. 2016;374:96-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
187. Sadek RF, Khan AS, Stevens G, et al. Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: determinants of survival. *J Infect Dis*. 1999;179(suppl 1):S24-S27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
188. Lauck M, Bailey AL, Andersen KG, et al. GB virus C co-infections in West African Ebola patients. *J Virol*. 2015;89:2425-2429. [Texto completo](#) [Resumo](#)
189. Deen GF, Broutet N, Xu W, et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors - final report. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1428-1437. [Texto completo](#) [Resumo](#)
190. Soka MJ, Choi MJ, Baller A, et al. Prevention of sexual transmission of Ebola in Liberia through a national semen testing and counselling programme for survivors: an analysis of Ebola virus RNA results and behavioural data. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e736-e743. [Texto completo](#) [Resumo](#)
191. Etard JF, Sow MS, Leroy S, et al; Postebogui Study Group. Multidisciplinary assessment of post-Ebola sequelae in Guinea (Postebogui): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:545-552. [Texto completo](#) [Resumo](#)
192. PREVAIL III Study Group, Sneller MC, Reilly C, et al. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia. *N Engl J Med*. 2019 Mar 7;380(10):924-934. [Texto completo](#)

193. Chughtai AA, Barnes M, Macintyre CR. Persistence of Ebola virus in various body fluids during convalescence: evidence and implications for disease transmission and control. *Epidemiol Infect.* 2016;144:1652-1660. [Texto completo](#) [Resumo](#)
194. Mattia JG, Vandy MJ, Chang JC, et al. Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:331-338. [Resumo](#)
195. Scott JT, Sesay FR, Massaquoi TA, et al. Post-Ebola syndrome, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:641-646. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. Tiffany A, Vetter P, Mattia J, et al. Ebola virus disease complications as experienced by survivors in Sierra Leone. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1360-1366. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. PREVAIL III Study Group, Sneller MC, Reilly C, et al. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia. *N Engl J Med.* 2019 Mar 7;380(10):924-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Shantha JG, Yeh S, Nguyen QD. Ebola virus disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27:538-544. [Resumo](#)
199. Shantha JG, Crozier I, Hayek BR, et al. Ophthalmic manifestations and causes of vision impairment in Ebola virus disease survivors in Monrovia, Liberia. *Ophthalmology.* 2017;124:170-177. [Resumo](#)
200. Varkey JB, Shanth JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N Engl J Med.* 2015;372:2423-2427. [Resumo](#)
201. Chancellor JR, Padmanabhan SP, Greenough TC, et al. Uveitis and systemic inflammatory markers in convalescent phase of Ebola virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:295-297. [Texto completo](#) [Resumo](#)
202. Steptoe PJ, Scott JT, Baxter JM, et al. Novel retinal lesion in Ebola survivors, Sierra Leone, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1102-1109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
203. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):498-503. [Texto completo](#) [Resumo](#)
204. Howlett P, Brown C, Helderman T, et al. Ebola virus disease complicated by late-onset encephalitis and polyarthritis, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jan;22(1):150-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
205. Dokubo EK, Wendland A, Mate SE, et al. Persistence of Ebola virus after the end of widespread transmission in Liberia: an outbreak report. *The Lancet Infectious Diseases.* July 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
206. Locsin RC, Barnard A, Matua AG, et al. Surviving Ebola: understanding experience through artistic expression. *Int Nurs Rev.* 2003;50:156-166. [Resumo](#)
207. De Roo A, Ado B, Rose B, et al. Survey among survivors of the 1995 Ebola epidemic in Kikwit, Democratic Republic of Congo: their feelings and experiences. *Trop Med Int Health.* 1998;3:883-885. [Texto completo](#) [Resumo](#)

208. World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. September 2014. <http://apps.who.int/> (last accessed 19 July 2017). [Texto completo](#)
209. Wong KK, Davey RT Jr, Hewlett AL, et al. Use of post-exposure prophylaxis after occupational exposure to Zaire ebolavirus. Clin Infect Dis. 2016;63:376-379. [Resumo](#)
210. Fischer WA Nd, Vetter P, Bausch DG, et al. Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. Lancet Infect Dis. 2017 Nov 15. pii: S1473-3099(17)30677-1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
211. Savini H, Ficko C, Simon F. Post-exposure prophylaxis in Ebola virus disease: don't forget the psychological factors. Lancet Infect Dis. 2018 Apr;18(4):378. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Eletromicrografia de transmissão mostrando parte da morfologia ultraestrutural apresentada por um vírion do vírus Ebola

Centros de Controle e Prevenção de Doenças

Ecologia do vírus Ebola

Ciclo enzoótico

Novas evidências implicam fortemente que morcegos sejam hospedeiros dos vírus Ebola, embora a forma de manutenção enzoótica local e transmissão do vírus dentro das populações de morcegos permaneça desconhecida.

Ebolavírus:

Ebolavírus
(anteriormente Zaire ebolavírus)
Sudão ebolavírus
Taï Forest ebolavírus
Bundibugyo ebolavírus
Reston ebolavírus
(não humano)

Ciclo epizoótico

Epizooticos causados pelos vírus Ebola aparecem esporadicamente, produzindo alta mortalidade entre primatas não humanos e duiqueiros, e podem preceder surtos em seres humanos. Epidemias causadas pelos ebolavírus produzem doença aguda entre humanos, com

exceção do vírus Reston, que não produz doença detectável nos seres humanos. Pouco se sabe sobre como o vírus é transmitido pela primeira vez aos seres humanos, desencadeando ondas de transmissão entre humanos e uma epidemia.

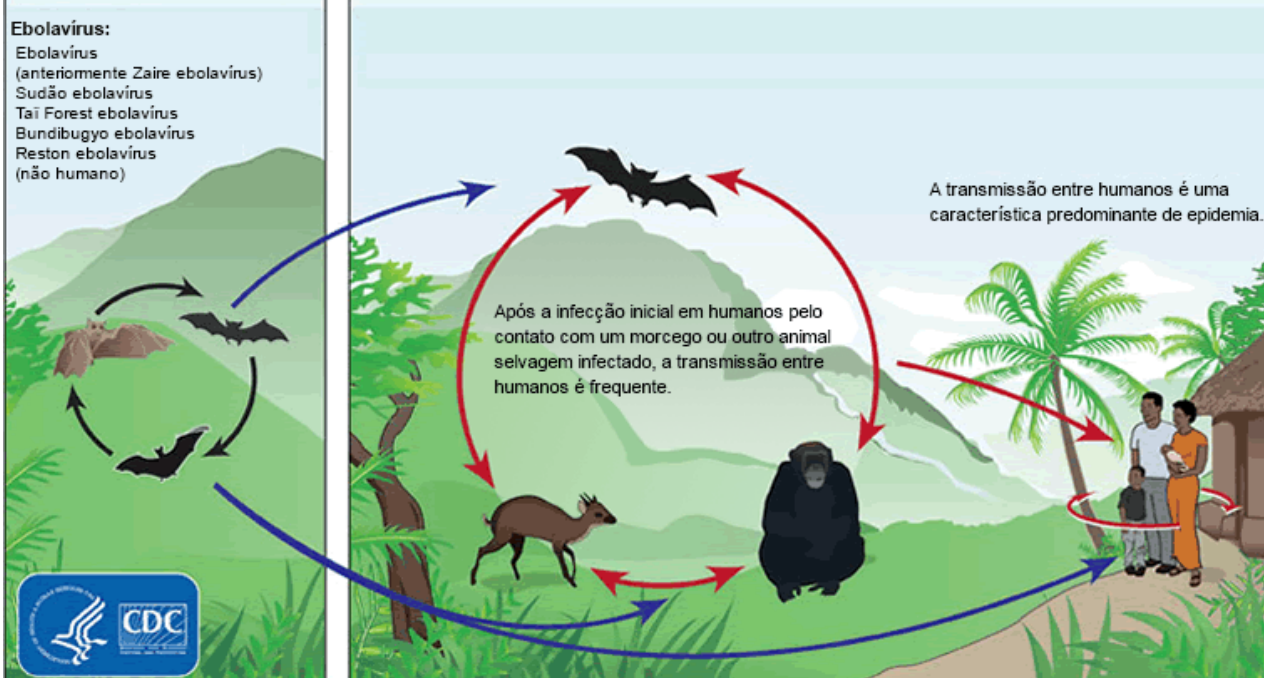


Figura 2: Ecologia do vírus Ebola mostrando os ciclos enzoótico e epizoótico

Centros de Controle e Prevenção de Doenças



Figura 3: Profissional da saúde usando equipamento de proteção individual em um centro de tratamento de Ebola na Serra Leoa, 2014

Do acervo pessoal de Chris Lane, MSc (Public Health England/Organização Mundial da Saúde); usada com permissão

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Apr 18, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

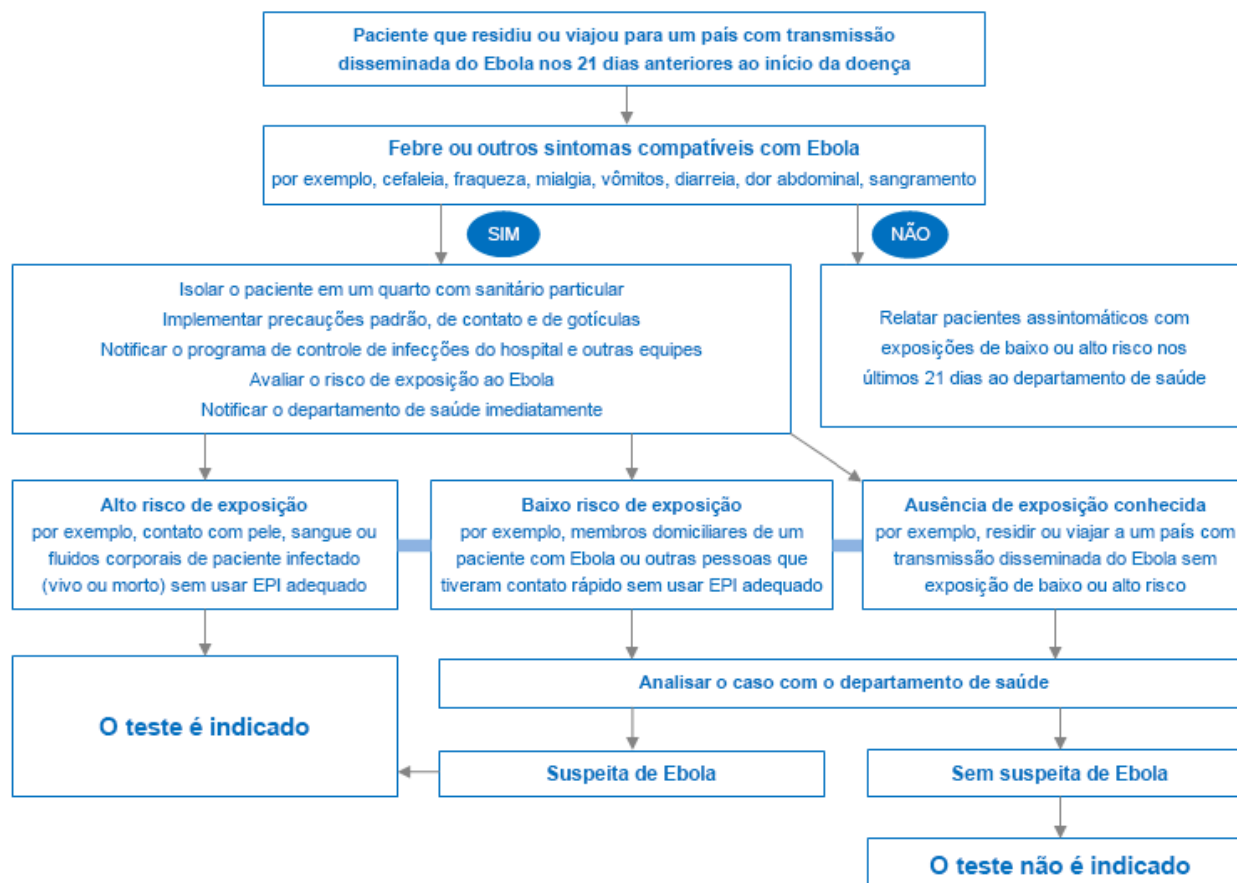


Figura 4: Conduta diagnóstica para a investigação de suspeita de infecção pelo vírus Ebola

Produzido pelo BMJ Evidence Centre



Figura 5: Leitos para tratamento de cólera com furo central no colchão para tratar pacientes com diarreia profusa em um centro de tratamento de Ebola na África Ocidental, 2014

Do acervo pessoal de Catherine F. Houlihan, MSc, MB ChB, MRCP, DTMH; usado com permissão



Figura 6: Rondas multidisciplinares na enfermaria do centro de tratamento de Ebola Save The Children em Kerrytown, Serra Leoa (representante do Ministério da Saúde, representante da Brigada Médica Cubana e um médico do Reino Unido)

Do acervo de Tom E. Fletcher, MBE, MBChB, MRCP, DTM&H; usado com permissão



Figura 7: Condições gerais em um centro de tratamento de Ebola na África Ocidental, 2014

Do acervo pessoal de Catherine F. Houlihan, MSc, MB ChB, MRCP, DTMH; usado com permissão



Figura 8: Enfermaria em um centro de tratamento de Ebola na África Ocidental, 2014

Do acervo pessoal de Chris Lane, MSc; usado com permissão



Figura 9: Profissional da saúde usando equipamento de proteção individual em um centro de tratamento de Ebola na Serra Leoa, 2014

Do acervo pessoal de Chris Lane, MSc (Public Health England/Organização Mundial da Saúde); usada com permissão

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 18, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



Figura 10: Suprimentos de solução de reidratação oral em um centro de tratamento de Ebola na África Ocidental, 2014

Do acervo pessoal de Chris Lane, MSc; usado com permissão



Figura 11: Inserção de um acesso intravenoso em um adulto infectado com vírus Ebola (África Ocidental)

Do acervo de Tom E. Fletcher, MBE, MBChB, MRCP, DTM&H; usado com permissão



Figura 12: Inserção de um acesso intraósseo em um adulto infectado com vírus Ebola em estado crítico (África Ocidental)

Do acervo de Tom E. Fletcher, MBE, MBChB, MRCP, DTM&H; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 18, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS (Glasg), FESCMID, DCH, DTM&H

Senior Lecturer (Honorary Consultant)

Liverpool School of Tropical Medicine and Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: NJB is an author of several references cited in this monograph. NJB is partially supported by the National Institute of Health Research Health Protection Unit in Emerging and Zoonotic Infections at the University of Liverpool and Public Health England. He is affiliated with the Liverpool School of Tropical Medicine. Views expressed in this monograph are those of the contributor and do not necessarily represent the official position of the National Health Service, the National Institute for Health Research, the Department of Health, or Public Health England.

Manuel Fenech, MD, MRCP, DTM&H

Specialist Trainee in Infectious Diseases

Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: MF declares that he has no competing interests.

Tom E. Fletcher, MBE, MBChB, MRCP, DTM&H

Wellcome Trust/MoD Research Fellow

Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: TEF is an author of a number of references cited in this monograph. TEF is a consultant to the World Health Organization, and is funded by the UK Surgeon General and the Wellcome Trust.

Catherine F. Houlihan, MSc, MB ChB, MRCP, DTM&H

Clinical Lecturer

University College London, Honorary Clinical Lecturer, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

DIVULGAÇÕES: CFH declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Nicholas J. Beeching, Dr Manuel Fenech, Dr Tom E. Fletcher, and Dr Catherine F. Houlihan would like to thank Dr Colin Brown (Infectious Disease Lead, Kings Sierra Leone Partnership) for his helpful comments and insights. CB declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

William A. Petri, Jr, MD, PhD, FACP

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology

Professor of Medicine, Microbiology, and Pathology, Chief, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, VA

DIVULGAÇÕES: WAP declares that he has no competing interests.

Luis Ostrosky-Zeichner, MD, FACP, FIDSA, FSHEA

Professor of Medicine and Epidemiology

Colaboradores:

UT Health Medical School, Medical Director of Epidemiology, Memorial Hermann Texas Medical Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: LO-Z declares that he has no competing interests.

Stephen Mephram, MRCP (UK), FRCPATH, DTM&H, MD

Consultant in Microbiology and Infectious Diseases

Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: SM declares that he has no competing interests.