



**Universidade de Évora – Departamento de Biologia
Virologia – Componente Teórica
2003/2004**

Vírus Ébola – Febre Hemorrágica



Ana Alberto nº 13719
Elsa Prates nº 16900
Soraia Vieira nº15795

13 de Janeiro de 2004

Índice

	Páginas
I – Definição _____	3 - 4
. Classificação taxonómica _____	3 - 4
. Características virais/ Patogénese /Sintomatologia _____	5 - 6
. histórico _____	6 - 7
II – Epidemiologia _____	7 - 9
II.a – Transmissão _____	7 - 8
II.b – Propagação na População _____	9
III – Diagnóstico _____	10
IV – Tratamento e Prevenção _____	10 - 12
VI – Curiosidades _____	12
VII – Referências Bibliográficas _____	13



I – Definição

I. a) Classificação taxonómica

O vírus Ébola pertence ao género *Filovirus*, família *Filoviridae*. O nome filovírus significa em latim filiforme, o que quer dizer que são compridos e finos. O outro vírus deste género é o vírus Marburgo. Ambos causam febre e hemorragias, daí serem considerados agentes de febres hemorrágicas. Apesar de ser comparado com as famílias Rhabdovirus e Paramyxovirus, a sua significância é diferente. Todos estas famílias partilham algumas semelhanças ao nível genómico, o que faz com que estas pertençam à superfamília *Mononegavirales* (Wagner *et al.*, 2003). Partilham ainda a presença de envelope lipídico, embora não possuam a mesma forma.

A morfologia do vírus Ébola varia consoante a partícula viral de que se trata, ou seja, é pleomórfica, (Ferreira & Sousa, 2002), o que significa que pode surgir com diferentes formas. Normalmente tem a forma de “U” ou baciliforme, mas também pode apresentar-se de forma circular. As partículas virais podem ter mais do que 14.000nm de comprimento e 80nm de diâmetro. Este vírus possui uma nucleocapside helicoidal estriada, a qual apresenta ainda um canal axial.

O virião é revestido por uma lipoproteína derivada da célula hospedeira, esta membrana lipoproteica tem alongamentos em forma de espinhos, com 7nm de comprimento (Wagner *et al.*, 2003). O vírus penetra nas células por ligação de uma glicoproteína, que existe na superfície deste, a receptores membranares da célula. Uma vez efectuada a ligação, o vírus penetra, com facilidade, na célula passando a controlar o processo de tradução, obtendo desse modo, as estruturas necessárias à sua proliferação.

Sem a protecção proteica o vírus é inofensivo e não infeccioso. O genoma é constituído por uma pequena cadeia de RNA negativa, linear e não segmentada, rica em resíduos de adenosina e de uridina. Este genómico tem cerca de 19 Kb, donde são codificadas sete proteínas: uma polimerase (Pol), uma glicoproteína (G), uma nucleoproteína (NP), sendo as restantes quatro proteínas estruturais (VP40, VP35, VP30 e VP24) e, apresentam-se, numa forma geral, codificadas no genoma pela seguinte ordem:

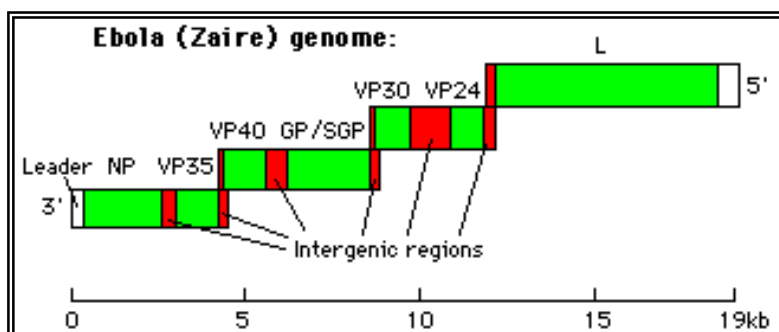


Figura 1 - Sequência genómica geral do vírus Ébola.

5' – Pol - VP24 - VP30 - G - VP40 - VP35 - NP - 3'

Figura 2 – Sequência de proteínas traduzidas pelo genoma do vírus.

Existem três zonas de sobreposição no seu genoma, que possuem em média 18bp de comprimento. A primeira sobreposição é entre os genes da VP35 e da VP40, a segunda entre os genes da GP e da VP30 e a terceira entre os genes da VP24 e o gene L. Estas sobreposições estão limitadas às sequências conservadas,



que são determinadas pelos sinais transcricionais, existindo três regiões não codificantes entre os genes da VP30 e da VP24.(site3)

A NP é a proteína da nucleocapside, sendo o principal componente do revestimento proteico. Acredita-se que o gene para a VP35 é a chave da virulência do Ébola, devido ao seu posicionamento no genoma e ao seu tempo de transcrição, e ainda por parecer incluir uma região reguladora.

Os estudos que têm sido realizados, mostram que a VP35 é um interferão do tipo I (INF) antagonista, que regula a sua própria síntese. É para este interferão que o sistema imunitário não possui uma resposta adaptativa, a qual seria uma forma mais rápida e eficaz de controlar a infecção viral, do que através da resposta dos anticorpos.

As funções exactas da VP24 e da VP40, ainda não foram descobertas na sua totalidade, mas acredita-se que são componentes da membrana, devida à natureza hidrofóbica dos seus aminoácidos. Acredita-se que a VP30 seja uma nucleoproteína, porque está fosforilada e ligada a outras nucleoproteínas. A GP é uma glicoproteína que é traduzida em duas sequências diferentes (GP/sGP). Uma cadeia completa de mRNA para GP poderá derivar do gene e de um pequeno componente, sGP, e este poderá derivar de um fragmento ribossomal transformado numa ORF, como resultado do aparecimento de um codão stop a meio da leitura do gene. A GP infiltra-se na membrana hospedeira antes das partículas virais saírem da célula e o sGP acredita-se que seja uma proteína extracelular. Ambas poderão estar envolvidas no processo de activação do sistema imunitário do hospedeiro, ligando-se nos receptores celulares deste e conseguindo entrar na célula.

O L é um gene que codifica a RNA polimerase e é importante na infeciosidade do Ébola, pois a polimerase é a responsável pela síntese de novas cadeias do genoma viral.

Depois do vírus entrar na célula, através de uma mecanismo desconhecido, dá-se início ao processo de replicação, que dura cerca de 8 horas. Sabe-se ainda muito pouco acerca dos seus detalhes, mas pode-se assumir que este seja semelhante aos ciclos de replicação dos Rhabdovirus e Paramyxovirus. O genoma RNA (-) é desenrolado e a L polimerase sintetiza a cadeia antisense de mRNA (+), que codifica as proteínas específicas do vírus (nesta altura o genoma ainda não foi replicado na sua totalidade). Uma área do citoplasma da célula, irá desenvolver proeminentes corpos de inclusão, que servirão de local de suporte das proteínas estruturais do vírus. Acontece em simultâneo, a replicação do genoma da progenia: a polimerase sintetiza uma cadeia completa, complementar à cadeia molde de mRNA (+), sintetizando novas cadeias de mRNA (-).

Fora do hospedeiro, o Ébola é considerado como um vírus frágil, pois a partícula viral é sensível ao calor, ao pH ácido, radiação e a soluções hipocloríticas (Site5).

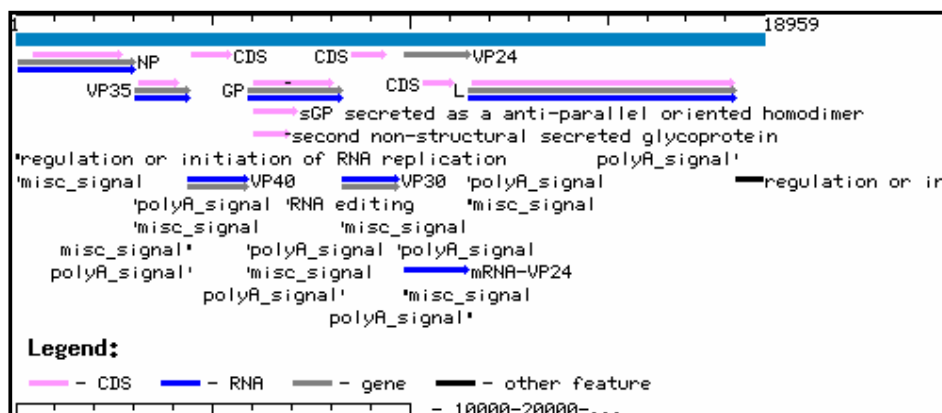


Figura 3- Sequências completas dos genomas do vírus Ébola Zaire (Site6)

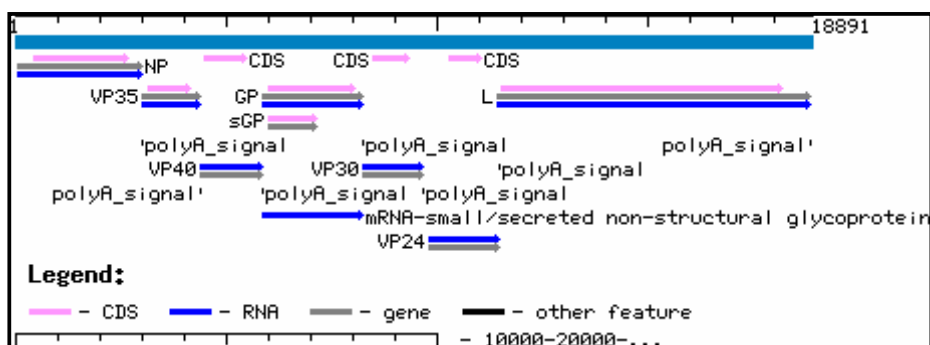


Figura 4- Sequências completas dos genomas do vírus Ébola Reston (Site7)

A principal diferença entre os subtipos do vírus, parece residir no gene que codifica para a glicoproteína, responsável pela entrada do vírus nas células. Há uma tendência natural deste vírus para modificá-la com frequência, formando subtipos, pois não tem capacidade de rever as suas cópias, o que leva à existência de deleções e alterações no genoma. No entanto, verifica-se o contrário, pois o vírus Ébola apresentam taxas de alteração ínfimas, o que poderá dever-se ao facto de estar restrito a áreas geográficas limitadas, cujas pressões selectivas são constantes (Site8), como também ao curto período de tempo que se encontra dentro do hospedeiro.

❖ Sintomatologia/ Patogénese

O Ébola tem um grau de patogenia de nível 4 (superior ao do HIV que é de nível 2) e o período de incubação do vírus varia entre 2 a 21 dias. Os sinais dos primeiros sintomas podem aparecer entre quatro a quarenta dias depois da exposição ao vírus. Os estádios iniciais do Ébola HF, têm sido frequentemente confundidos com os de outras doenças, como a Malária e Febre Amarela, pois os sintomas não são específicos desta doença.

Os primeiros sintomas começam com intensas dores de cabeça que serão frequentes ao longo do desenvolvimento da infecção, acompanhado de mau estar, fadiga, dor de garganta, dor de costas, vômitos, náuseas, diarreia, conjuntivite, artrites e até estado de coma. Ainda nesta fase aparecem manchas vermelhas na face, o indica tratar-se de um paciente hemorrágico. Após uma semana, o paciente desenvolve uma efervescência hemorrágica, isto é, começa a sangrar das membranas mucosas, tal como dos olhos, nariz, boca e ânus. O seu comportamento também se modifica, passando a ser mais pacífico com períodos alternados de irritabilidade e falta de memória acompanhadas de cegueira, dor no peito e depressão.

As transfusões de sangue num paciente neste estado são difíceis de executar, pois o sangue não consegue coagular o que torna difícil de parar a hemorragia.

A replicação viral continua, assim como a febre hemorrágica, que simultaneamente se desenvolve. O vírus vai destruindo o revestimento dos vasos sanguíneos, daí o elevado sangramento. Já num estado avançado, o paciente começa a sangrar violentamente através dos vômitos e diarreia caracterizando-se assim, como vômito preto devido às manchas pretas que aparecem no sangue como causa do progresso da doença, as vias intestinais são liquidificadas e eliminadas com o sangue. E finalmente o paciente morre com a grande perda de volume de sangue provocando um choque terminal.

As primeiras células afectadas são as macrófagos e, conseqüentemente dá-se a supressão da resposta imunitária. O vírus replica-se e posteriormente ataca os tecidos epiteliais no sistema vascular, causando danos no



pericárdio e vasos sanguíneos. Os órgãos mais afectados são os rins, fígado e os órgãos sexuais que acabam por ser destruídos, assim como os músculos e ligamentos. O córtex é liquidificado e uma hemorragia inicial provoca a acção dos factores coagulantes resultando na coagulação dos órgãos. Os tecidos ficam isentos de sangue provocando a sua morte e liquidificação (Site9).

II) História e Prevalência

O primeiro filovírus foi isolado em 1967, quando um grupo de trabalhadores de laboratório na Alemanha e na Jugoslávia, desenvolveram febre hemorrágica, enquanto analisavam tecidos de macacos pertencentes à espécie *Cercopithecus aethiops*, provenientes do Uganda e aparentemente saudáveis (Ferreira & Sousa, 2002). Ocorreram 31 casos de doença e 7 mortes associados a estes surtos. O vírus foi designado de Marburg, Alemanha, de acordo com o local de ocorrência destes surtos epidémicos. (site1)

O outro vírus do género *Filovirus* - vírus Ébola, foi identificado pela primeira vez numa província da região equatorial oeste do Sudão e numa região próxima do Zaire (actualmente República Democrática do Congo) em 1976, após epidemias significativas no Yambuku, norte do Zaire, Nzara e sul do Sudão (site 1). Estes surtos envolveram duas estirpes diferentes do vírus Ébola, como ficou provado, designadas, tal como no caso do vírus Marburg, de acordo com a nação em que foram isoladas - estirpes Zaire e Sudão (site 1; Ferreira & Sousa, 2002). Ambas as formas dos vírus são altamente letais, uma vez que aproximadamente 90% dos casos do Zaire e cerca de 50% dos casos do Sudão resultaram em mortes: das 284 pessoas infectadas no Sudão, entre Junho e Novembro de 1976, 117 resultaram em mortes, tendo ocorrido no Zaire 318 casos de infecção e 280 mortes, entre Setembro e Outubro do mesmo ano. Um caso isolado ocorreu no Zaire em 1977 e um segundo surto epidémico no Sudão em 1979 (site 1).

Em 1989 e 1990, uma nova estirpe do filovírus Ébola, o Ébola Reston (EBO-R), foi isolada em macacos mantidos em quarentena, em laboratórios em Reston (Virginia), Alice (Texas) e na Pensilvânia. Estes macacos haviam sido importados para os Estados Unidos da América (U.S.A.) das Filipinas, onde em 1989, se registaram casos de infecção, numa zona de quarentena para macacos pertencentes à espécie *Macacca fascicularis*. Destas infecções resultaram algumas mortes entre os macacos e, pelo menos quatro casos de humanos infectados foram registados, embora nenhum tenha sofrido de doença clínica grave (site 1).

No ano de 1995 uma larga epidemia ocorreu em Kikwit, no Zaire, com 315 casos, 244 dos quais tiveram morte (site 1; Dowell *et al.*, 1999).

Em 1994-95 um caso humano de EHF e vários casos em chimpanzés foram confirmados na Costa do Marfim, onde se isolou um novo subtipo do vírus – Ébola Costa do Marfim (EBO-CI, EBO-Côte d'Ivoire, ou EBO - TAI) (site1; Formenty *et al.*, 1999).

No Gabão, a EHF foi pela primeira vez documentada em 1994, tendo ocorrido surtos epidémicos entre Fevereiro e Julho de 1996 (site 1). De acordo com a mesma fonte, não foram relatados quaisquer outros casos de infecções pelo vírus Ébola até à ocorrência de um novo surto em 2000, em Gulu, no norte do Uganda.



Figura 1 - Mapa de localização de surtos do vírus Ébola no continente africano

II – Epidemiologia

II. a) Transmissão

Actualmente sabe-se que o vírus Ébola é transmitido, na espécie humana, pelo contacto directo com sangue, secreções, órgãos ou sémen de pessoas infectadas. A transmissão através do sémen pode ocorrer várias semanas após a recuperação clínica, como acontece com o vírus Marburg. A transmissão nosocomial (hospitalar) através do contacto com fluídos corporais infectados via percutânea, pela reutilização de seringas, agulhas ou outro equipamento médico contaminado com estes fluídos, foi também um importante factor de transmissão da doença. No entanto, nos grandes surtos a transmissão pessoa-a-pessoa é predominante e o contacto físico com pessoas doentes, contribui com a maioria dos episódios de contaminação - durante os surtos epidémicos no Sudão e na RDC, este modo de transmissão terá contribuído com taxas de reincidência (surtos secundários) de 10 a 20%, devido aos muitos contactos entre doentes e seus membros familiares (Dowell *et al.*, 1999).

A investigação dos casos que ocorreram entre os surtos epidémicos do Ébola de 1976, no Zaire (RDC) e no Sudão e, o surto de 1995 no Kikwit (RDC), permitiu retirar algumas conclusões acerca dos modos de transmissão, embora não tenha permitido quantificar o risco independente de cada tipo de exposição associado a actividades específicas, como partilhar refeições, contacto físico com os doentes, contacto com fluídos corporais infectados, práticas fúnebres ou dispersão pelo ar, uma vez que estas exposições ocorriam muitas vezes em simultâneo (Dowell *et al.*, 1999).

Os casos de infecção primária corresponderam aos indivíduos que tiveram o contacto primário com o vírus, ou seja, os primeiros a serem infectados, podendo ou não ser conhecida a fonte de infecção, enquanto que a infecção secundária diz respeito aos indivíduos que foram infectados a partir dos primeiros, através de contactos



vários. De facto, na maioria das famílias africanas eram os familiares das pessoas doentes, sobretudo os membros femininos, os responsáveis por cuidar dos pacientes, quer em casa quer no hospital, pelo que o contacto directo com a pessoa infectada, terá sido o mais importante factor de risco para a transmissão secundária aos membros da família (Dowell *et al.*, 1999).

O EBO tem sido recolhido em elevada concentração a partir de urina e sangue de primatas não humanos, pelo que é esperado que esteja igualmente presente em excreções e nos vómitos. Experiências com outros agentes infecciosos, torna plausível este potencial modo de transmissão, por analogia com outros patógenos que se transmitem por via fecal-oral, como é o caso de *Shingella dysenteriae* ou do vírus da hepatite A. Uma intrigante explicação para o papel do contacto directo na transmissão é o facto de o vírus ser excretado no suor, hipótese que é suportada por biópsias à pele de humanos, obtidas durante o surto epidémico de Kikwit (1995), que mostrou evidências de antigene para o vírus EBO, em várias estruturas cutâneas incluindo glândulas do suor (Dowell *et al.*, 1999).

A virémia em infecções experimentais em macacos rhesus com vírus EBO, cresce dramaticamente nos estadios tardios da doença, atingindo concentrações de 10^6 - 10^7 partículas/mL de sangue. Esta elevada concentração viral em doentes terminais, em conjunto com o aumento de diarreia e de vómitos e hemorragias, provavelmente explica o aumento do risco para os membros familiares expostos aos estadios tardios da doença (Dowell *et al.*, 1999).

No entanto, a exposição a pacientes em estadios precoces da doença não pode ser descurada. Este aspecto tem importância em termos de saúde pública (medidas de controlo e prevenção), uma vez que pessoas que apresentem um quadro de sintomas menos marcado, podem constituir risco, por exemplo, como transmissores da doença.

Relativamente à transmissão aérea, a ocorrência em 1989 de um surto em macacos, em Reston, Virginia, que não partilhavam jaulas nem estavam nas mesmas divisões e que, ficaram infectados com o subtipo Reston, levantou a hipótese da transmissão por aerossóis, portanto aérea. Em laboratório estes vírus mostraram alguma capacidade de infecção através de pequenas partículas aerossóis, em macacos Rhesus, infectados experimentalmente, não tendo sido, no entanto, a dispersão pelo ar, claramente demonstrada entre humanos. Nos surtos da DRC e do Sudão, foram registados poucos casos de infecção sem exposição directa a outros casos, o que sugere que se existir transmissão pelo ar entre humanos, esta terá tido um papel menor, se algum, nesses casos ocorridos (Dowell *et al.*, 1999). Estes dados devem, pois, alertar-nos para a necessidade de novas medidas de precaução, contra a possibilidade de contaminações aéreas em futuros surtos epidémicos (Dowell *et al.*, 1999).

A transmissão do vírus Ébola aos humanos ocorre também pelo contacto com chimpanzés, doentes ou mesmo mortos, como ficou documentado na Costa do Marfim (Dowell *et al.*, 1999) e no Gabão (site1). Em Novembro de 1994, na Costa do Marfim, um novo subtipo de EBO foi isolado de um paciente febril – uma investigadora que estudava o comportamento de uma comunidade de chimpanzés livres, e que realizou a autópsia de um deles, sem utilização das barreiras básicas de protecção – bata, máscara e luvas de latex, pelo que terá sido altamente provável que ela tenha sido contaminada pelo contacto como o sangue do chimpanzé nas suas mãos ou, por salpicos no seu rosto. Este é assim, o primeiro caso de EHF relatado na África Ocidental e o primeiro caso documentado de infecção humana associada à infecção natural de primatas não humanos (Formenty *et al.*, 1999).

A forma intermédia da doença causada pelo EBO-CI terá sido devida ao subtipo do vírus em questão, ao modo de contaminação, à resposta biológica do doente ou a uma combinação destes três factores. Apesar de as medidas de controlo não terem sido sempre restritas e de não terem sido tomadas as devidas precauções durante os testes de laboratório, nenhuns casos secundários apareceram durante estes contactos, os quais incluíram um



homem que se alimentou do mesmo prato que a paciente, no dia 1 da doença e, uma mulher que lhe prestou cuidados de saúde. Contudo, o facto de a cadeia de transmissão, neste caso particular e uma vez mais, ser desconhecida, não permite concluir grandemente acerca do risco para a população humana, desta nova estirpe de EBO. Mas, reportando-nos à alta taxa de mortalidade entre chimpanés (25%), o subtipo EBO-CI, deverá ser considerado como potencialmente patogénico em humanos (Formenty *et al.*, 1999).

II. b) Propagação na População

As doenças causadas por filovírus são zoonoses, na medida em que são transmitidas para os humanos a partir de ciclos que se desenvolvem em animais. Os primatas em cativeiro sofrem uma infecção tão grave como a dos humanos e sabe-se que os macacos selvagens também não possuem anticorpos para o vírus (Ferreira & Sousa, 2002). O reservatório natural do vírus Ébola parece residir nas florestas de África e da Ásia, no entanto, as suas origens permanecem indeterminadas, pelo que, diferentes hipóteses têm sido sugeridas para explicar a origem dos surtos epidémicos do Ébola.

O facto de primatas não humanos terem sido a fonte de infecção de humanos, não os permitiu considerar como reservatório, uma vez que eles são infectados, tal como os humanos, directamente do reservatório natural ou através de uma cadeia de transmissão a partir do reservatório natural (site1).

Assim, inicialmente suspeitou-se de roedores, como no caso da febre de Lassa, cujo reservatório é um roedor selvagem do género *Mastomys*. Uma outra hipótese sugeria referia que um vírus de uma planta podia ter causado a infecção em vertebrados. Por outro lado, em laboratório demonstrou-se que, em morcegos experimentalmente infectados com o vírus Ébola, este conseguia replicar-se mas os animais não morriam. Este dado parece sugerir que certas espécies de morcegos podem desempenhar um papel na manutenção destes agentes infecciosos nas florestas tropicais, de onde são nativos, podendo mesmo funcionar como vectores da doença (Ferreira & Sousa, 2002). Permanece, no entanto, desconhecido o modo como o vírus é transmitido do reservatório natural para os humanos, num surto ou em casos isolados.

Uma vez infectado, a transmissão humano-humano é o meio pelo qual surgem as futuras infecções. Mais especificamente, a transmissão envolve um contacto de perto entre o indivíduo infectado ou os seus fluídos corporais e o outro indivíduo são. Durante os surtos epidémicos de febre hemorrágica causada por filovírus, as pessoas que cuidaram (alimentaram, lavaram, medicaram) ou que tenham trabalhado muito de perto com indivíduos infectados estiveram em particularmente em risco de ficarem infectados. (site1)

A mortalidade na população humana causada pelos filovírus pode ser superior a 90% (Ferreira & Sousa, 2002). O caso de infecção reportado na Costa do Marfim (Formenty *et al.*, 1999) mostrou a importância de um único caso isolado, como ameaça à saúde pública – as travessias aéreas permitem aos vírus viajar de um continente para outro em poucas horas. A epidemia ocorrida em Kikwit, na RDC em 1995, mostrou que o EBO e outros vírus letais podem matar pessoas durante meses antes que o surto epidémico e o seu agente infeccioso possam ser identificados. Assim e como recomendado pela WHO, é urgente que se melhore quer a vigilância nacional quer a capacidade dos laboratórios dispersos pelo mundo, para diagnosticar estas doenças emergentes (Formenty *et al.*, 1999).



III – Diagnóstico

Trata-se de um grupo de agentes altamente patogénicos para o Homem, sendo classificado como agentes de risco do grupo IV (da classificação Europeia de agentes patogénicos) (Ferreira & Sousa, 2002).

Diagnosticar o Ébola HF num indivíduo quando este foi infectado recentemente, torna-se difícil uma vez que os primeiros sintomas não são específicos desta doença e, por isso, frequentes. Mas se alguém apresenta uma variedade de sintomas e há suspeitas de infecção com o vírus do Ébola, deverão ser feitos os estudos laboratoriais necessários o mais rapidamente possível. Deve então, ser feito um exame ao sangue tal como é efectuado em caso de malária e, se o paciente também apresentar diarreia juntamente com sangue, é necessário providenciar uma cultura de fezes para posterior análise. Durante a virémia, o diagnóstico pode ser feito pela observação de partículas virais ao microscópio electrónico, a partir dos fluidos biológicos. O método de diagnóstico mais fácil e mais utilizado tem sido a imunofluorescência indirecta, para detectar o vírus em tecidos infectados ou anticorpos antilovírus, radiação gama (Ferreira & Sousa, 2002).

Os métodos que poderão ser utilizados para a diagnose do Ébola HF que apresente alguns dias de sintomas, são o PCR (polymerase chain reaction) para detectar o RNA viral, isolamento de vírus, ELISA (antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay) para detectar o antigene específico e material biológico suspeito e, IgG ELISA. Já num caso mais avançado, poderão ser utilizados testes para anticorpos IgM e IgG e, poderá também ser diagnosticada retrospectivamente em doentes já falecidos usando testes imunohistoquímicos de material, formalizado, fixado e tratado pela parafina, tem sido igualmente outro método usado na pesquisa do antígeno viral, isolamento de vírus ou PCR (Ferreira & Sousa, 2002).

A recuperação total poderá levar um mês ou mais e os doentes terão perdido peso, tido amnésia e estado acamados durante este período. Contudo, a recuperação não significa que o paciente estará totalmente curado e, sem capacidade de contagiar outros (site 2).

V – Tratamento e Prevenção – Controlo

Durante os surtos epidémicos o isolamento de pacientes e o uso de roupas protectoras e o emprego dos procedimentos de desinfecção, designados em conjunto, por precauções da febre hemorrágica viral (VHF) ou barreiras de enfermagem, têm vindo a ser suficientes para interromper transmissões posteriores dos vírus Marburg e Ébola e, assim, controlar o fim dos surtos. Devido ao facto de não existir ainda um tratamento efectivo das febres hemorrágicas causadas pelos filovírus, a prevenção da transmissão, pela aplicação das medidas de prevenção e de isolamento das VHF, é correntemente a peça central do controlo dos filovírus (site 2).

O único tratamento possível é o sintomático, contudo, ultimamente tem-se procurado evitar este método por se ter encontrado um elevado número de humanos e de símios reagindo positivamente sem que, no entanto, aprese ntem sinais ou sintomas da doença. Tem sido ensaiada a ribavirina e o interferão humano sem resultados positivos. Plasma humano de convalescente foi também aplicado, no entanto sem grande sucesso (Ferreira & Sousa, 2002).

Os grandes surtos humanos terminaram abruptamente, coincidentemente com a implantação das medidas de controlo, como o uso de luvas durante o contacto com os pacientes e os cadáveres. Por outro lado, quando é minimizado o contacto entre pessoas infectadas e não infectadas, o número de novas infecções em humanos, geralmente decresce. O facto de as barreiras terem revelado eficácia na prevenção da doença, demonstra o papel dos fluídos corporais e do contacto físico na manutenção da transmissão, pelo menos no ambiente hospitalar (Dowell *et al.*, 1999). Noutros surtos epidémicos que ocorram em países mais desenvolvidos, ou em que as práticas universais de precaução hospitalar sejam cuidadosamente respeitadas, a quantificação do risco e dos modos de transmissão predominantes na doença, serão diferentes dos encontrados no surto epidémico do Kikwit em 1995. Esta observações implica que o uso de barreira de precaução pelos membros familiares e as medidas universais standard dos hospitais poderiam ter prevenido a maioria das infecções e de mortes por EHF no Kikwit (Dowell *et al.*, 1999).



Não existe um tratamento modelo para o Ébola HF. Actualmente, os pacientes recebem um tratamento geral, o qual consiste na estabilização dos fluídos e electrólitos dos mesmos, mantendo a oxigenação e a pressão sanguínea e, tratando-os para qualquer implicação infecciosa que, eventualmente, possa surgir. No entanto, as actuais terapias químicas têm pouco ou nenhum efeito na paragem da doença. A coagulação vascular, choques, edemas cerebrais, falhas nos rins e hipertensão, criam vários problemas a este tratamento. Mesmo em testes efectuados em laboratório, a imunização não tem sido bem sucedida e, a inoculação em testes animais com proteínas virais ou vírus inactivos, não tem sido capaz de estimular o sistema imunitário para a protecção contra o vírus.

Durante o surto em Kikwit, 8 pacientes receberam sangue de indivíduos que já tinham estado infectados e que recuperaram. Curiosamente, 7 dos 8 pacientes sobreviveram. Contudo, a eficácia do tratamento permanece desconhecida, o que poderá dever-se à dimensão do estudo efectuado, uma vez que foi reduzida, devido às características dos doentes, pois eram relativamente novos e, por isso, este estudo não foi conclusivo.

Em 1996, os cientistas iniciaram experiências com esteróides como uma possível ajuda para a recuperação de doentes com Ébola HF. Utilizaram o desenvolvimento de antisoros que retiraram a partir de cavalos e conseguiram testes positivos em babuínos. Anticorpos monoclonais a partir da medula e antisoros de sobreviventes do Ébola parecem trazer alguma expectativa.

Prevenção - Controlo

Actualmente não existe ainda vacina para esta doença. O desconhecimento acerca da epidemiologia e, como tal, da história natural da doença, faz com que seja recomendado o isolamento absoluto do doente (Ferreira & Sousa, 2002). As precauções universais e as barreiras de enfermagem são efectivas na prevenção de infecções cruzadas (Formenty *et al.*, 1999).

Extensos estudos ecológicos estão a ser desenvolvidos na região da Costa do Marfim, para identificar o reservatório do vírus Ébola, do mesmo modo que estão em curso outros estudos para identificar o reservatório do vírus Marburg, na República Democrática do Congo (site 1).

Em África, ainda é reduzido o número de medidas primárias de prevenção estabelecidas, pois a identidade e a localização do reservatório natural do vírus do Ébola permanecem desconhecidos. Se aparecem casos de doença declarada, as condições sociais e económicas correntes favorecem a propagação de uma epidemia. Por isso, os responsáveis pelos cuidados de saúde, devem estar aptos a reconhecer um caso de Ébola HF. Devem também ter a capacidade de elaborar testes diagnósticos e estar prontos a colocar em prática as devidas precauções, como técnicas de isolamento da febre hemorrágica viral e o impedimento de contágio. Estas técnicas incluem a utilização de vestuário de protecção, tal como máscaras, luvas, batas e outros; a utilização de

medidas de controlo de infecções, incluindo equipamento completo de esterilização; e o isolamento de pacientes com Ébola HF do contacto com pessoas não protegidas. O objectivo de todas estas técnicas é evitar o contacto das pessoas com o sangue e as secreções dos pacientes e se um doente morre, é igualmente importante que o contacto directo com o cadáver esteja protegido (site 2).

Uma vez que o modo primário de transmissão humano-humano consiste no contacto com sangue, secreções ou fluídos corporais contaminados, qualquer pessoa que tenha tido contacto físico com os pacientes deve ser mantido em estreita vigilância, ou seja, a temperatura corporal deve ser observada duas vezes por dia, com imediata hospitalização e isolamento para temperaturas acima dos 38.3°C. Os contactos casuais devem ser assim, postos em alerta pelo controlo da temperatura. A vigilância dos casos suspeitos deve continuar durante 3 semanas depois da data do último contacto. O pessoal hospitalar que tenha contactado de perto com pacientes ou materiais contaminados, sem barreira de protecção de enfermagem, deve ser considerado exposto a infecção e colocado sob vigilância (site 2).



Em 1976 durante a epidemia no Zaire (RDC), todos os casos de infecção pelo vírus Ébola, cuja contaminação ocorreu por seringas e agulhas, morreram, tendo correspondido o encerramento do hospital de Yambuku, no Zaire, à mais importante medida de controlo do surto (Dowell *et al.*, 1999).

VII – Curiosidades - Direcções Futuras

As crianças foram relativamente poupadas no surto epidémico do Kikwit, como ocorreu tipicamente nos anteriores surtos de EBO e de outras febres hemorrágicas virais. Apenas 9% das pessoas que desenvolveram EHF no Kikwit, tinha idades inferiores a 17 anos e, relativamente a estes, os membros familiares adultos que contactavam com os doentes, estavam em risco adicional. Assim, parece possível que em adição ao facto de estarem menos expostas ao EBO, as crianças sejam menos susceptíveis de contraírem infecção ou doença severa. Este é um aspecto que necessita de investigação futura (Dowell *et al.*, 1999).

Os cientistas deparam-se com a grande dificuldade de encontrar o vector viral, porque a húmida floresta africana compreende uma alta diversificação de formas de vida. Este seria o grande passo que permitiria encontrar a cura e prevenir a infecção.

Tem-se verificado que na região de Mt. Elgon, a qual se situa entre o Uganda e o Quénia, 2% a 7% da população tem anticorpos para o Ébola. Da população de outros primatas, 10% também tem anticorpos, o que significa que nesta região existe um alto nível de exposição ao vírus.

Opostamente ao HIV, ou outro vírus de RNA, o Ébola tem mostrado ter uma baixa taxa de mutações e de deriva genética, pois apresenta sequências genéticas altamente conservadas, o que poderá ser importante na pesquisa de vacinas e de medicamentos.

No passado, a letalidade do vírus impedia a pesquisa em qualquer outro ambiente que não o de Protecção de Nível 4. Com os avanços da tecnologia em DNA recombinante, as proteínas podem agora ser sintetizadas a partir de culturas bacterianas e estudadas sem perigo de infecção.

Apesar de todas as dificuldades encontradas na pesquisa de uma cura ou de uma vacina, alguns avanços têm sido feitos, no entanto, faltam estudos mais eficazes e conclusivos.



VIII – Referências Bibliográficas

Dowell, S.F.; Rose Mukunu; Thomas G. Ksiazek; Ali S. Khan; Pierre E. Rollin & C.J. Peters (1999). Transmission of Ébola Hemorrhagic Fever: a Study of Risk Factors in Family Members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *The Journal of Infectious Diseases*; **179 (suppl): S87-91.**

Ferreira, W.F.C. & J.C.F. de Sousa (2002). *Microbiologia* 3. Volume 3. Lidel. 466 pp.

Fomenty, P.; Christophe Hatz; Bernard Le Guenzo; Agnés Stoll; Philipp Rogenmoser & Andreas Widmer (1999). Human Infection Due to Ébola Vírus, Subtype Côte d'Ivoire: Clinical and Biologic Presentation. *The Journal of Infectious Diseases*; **179 (suppl): S48-53.**

Wagner, E. K. & M.J. Hewlett (2003). BASIC VIROLOGY, 2nd ed. Blackwell Science Inc. Massachusetts, USA.

Site 1 :

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.html>

Site2 :

<http://www.who.int/inf-fs/en/fact103.html>

Site3:

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol1no3/sanchez.htm>

Site4: The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. Proc. Natl. Acad. Science. USA

<http://www.pnas.org/cgi/content/full/220398297v1>

Site5 :

<http://www.bio.davidson.edu/Courses/Immunology/Students/spring2000/haines/restricted/ebola.html>

Site6 :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/framik.cgi?db=genome&gi=15507>

Site7:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/framik.cgi?db=genome&gi=16606>

Site8:

<http://www.pnas.org/cgi/content/full/220398297v1>

Site9: Institute for Molecular Virology, Marburg and Ebola Viruses.

<http://www.bocklabs.wisc.edu/eov-ebola.html>