ACTUALIDADES / *UPDATE*

Febres hemorrágicas virais

/ **N. Marques***
Interno do Internato Complementar de Infecciologia

/ **F. Coelho**
Assistente Hospitalar Graduado de Doenças Infecciosas

/ **J. G. Saraiva da Cunha**
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC.

*Autor correspondente:
Nuno Marques, Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E- mail: lusonmar@hotmail.com

/ Resumo

Os autores fazem uma revisão teórica das febres hemorrágicas virais incidindo particularmente nos seguintes aspectos: etiologia, abordagem histórica, microbiológica e epidemiológica, mecanismos patogénicos, manifestações clínicas e características laboratoriais, diagnóstico, tratamento, profilaxia, prevenção e controlo da infecção.

Os mecanismos de transmissão durante os surtos epidémicos em humanos ainda são pouco conhecidos, pelo que os autores salientam a importância das medidas de actuação ao nível da Saúde Pública. É indispensável a implementação imediata de métodos de barreira para minimizar os efeitos destas doenças, dada a ausência de outros meios de tratamento e profilaxia eficazes.

/ **Palavras-chave:** febres hemorrágicas, bioterrorismo.

/ *Summary*

The authors review some aspects of the aetiology, history, microbiology and epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory features, diagnosis, treatment, prophylaxis, prevention and infection control of viral hemorrhagic fevers.

Mechanisms of disease transmission in human outbreaks are still poorly understood; therefore Public Health interventions are vital.

Given the lack of effective therapies and vaccines against almost all the hemorrhagic fever viruses, specific barrier precautions should be implemented immediately in order to minimize the effects of these diseases.

/ ***Key words:*** *hemorrhagic fevers, bioterrorism.*

/ Introdução

As febres hemorrágicas virais (FHV) constituem um grupo de doenças causadas por quatro famílias de vírus distintos que causam disfunção multi-orgânica e que têm por base o atingimento do sistema vascular. Apresentam-se como uma doença febril aguda acompanhada de sinais de diátese hemorrágica.

Os vírus das febres hemorrágicas pertencem às seguintes famílias: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* e *Flaviviridae* (tabela 1).[1-5]

As epidemias têm sido esporádicas e geograficamente restritas às zonas endémicas. Contudo, numa época em que viajar para estas áreas se torna cada vez mais frequente, aliado ao facto do tempo de duração dessas viagens poder ser inferior ao período de incubação, é preocupante a possibilidade de existência de casos em diferentes áreas geográficas perante o surgimento de um surto epidémico.

TABELA 1 – ETIOLOGIA DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS NOS HUMANOS

Família *Género*	Doença	Fonte de infecção humana mais comum	Distribuição geográfica natural
Arenaviridae			
Arenavírus do Velho Mundo	Febre Lassa	Roedores	África ocidental
Arenavírus do Novo Mundo	FH Argentina (Junin)	Roedores	América do Sul
	FH Boliviana (Machupo)	Roedores	América do Sul
	FH Brasileira (Sabiá)	Roedores	América do Sul
	FH Venezuelana (Guanarito)	Roedores	América do Sul
Bunyaviridae			
Phlebovírus	Febre do Vale de Rift	Mosquito	África, Península Arábica
Nairovírus	FH Crimeia-Congo	Carraças	África, Ásia Central, Europa Leste, Médio Oriente
Hantavírus	FH com Síndroma Renal	Roedores	Ásia, Europa
Filoviridae			
Filovírus	FH Marburgo	Desconhecido	África
	FH Ébola	Desconhecido	África
Flaviviridae			
Flavivírus	Febre Amarela	Mosquito	África Tropical, América do Sul
	FH Dengue	Mosquito	Ásia, Américas, Pacífico, África
	FH Omsk	Carraças	Ásia Central
	FH Kyasanur	Carraças	Índia

FH: febre hemorrágica.

Estes vírus podem ser utilizados como armas biológicas, visto que possuem algumas das seguintes características: morbilidade e mortalidade elevadas, potencial para transmissão interpessoal, dose infectante baixa e elevada disseminação por via aérea, ausência de vacinas eficazes, potencial para provocar pânico na sociedade, capacidade de produção em larga escala, e estabilidade ambiental.[5] Deste modo, devem ser considerados um problema *major* de saúde pública.

Com excepção do vírus Dengue, qualquer um dos outros agentes etiológicos das febres hemorrágicas pode ser aerossolizado em laboratório.[6] Existem dificuldades técnicas na capacidade de produção em larga escala dos vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo (FHCC) e da febre hemorrágica com síndroma renal (FHSR) por hantavírus, pelo que actualmente a utilização destes agentes como armas biológicas está condicionada[6].

Oficialmente, os Estados Unidos da América (EUA), alguns países da antiga União Soviética e provavelmente a Coreia do Norte possuem estas armas biológicas.[7]

As investigações realizadas concluíram que basta apenas alguns viriões de vírus Marburgo para causar infecção nos macacos, pelo que, um inóculo pequeno é altamente infeccioso.[5]

Após os ataques terroristas de 11 de Setembro de 2001, os EUA iniciaram um projecto de defesa nacional que passa pela manipulação de vários agentes letais, entre os quais se incluem os vírus das febres hemorrágicas.[8]

/ Abordagem histórica, microbiológica e epidemiológica

Apesar de pertencerem a quatro famílias diferentes, os vírus das febres hemorrágicas são vírus de RNA monocatenário e possuem invólucro lipídico, o que os torna susceptíveis à acção de detergentes, ao meio ácido e à lixívia (hipoclorito de sódio). Por outro lado, são estáveis em meio com pH neutro, especialmente se contiver proteínas, pelo que podem ser isolados do sangue durante períodos longos.[9]

Estes vírus também se mantêm estáveis e são altamente infecciosos sob a forma de aerossóis.[9] Esta característica é particularmente importante na transmissão dos arenavírus e bunyavírus (dos roedores para os humanos), e também na transmissão nosocomial.
A transmissão interpessoal é possível, essencialmente através de contacto directo com sangue e fluidos corporais. Em alguns surtos provocados por arenavírus e filovírus existiram suspeitas de transmissão interpessoal por via aérea, contudo tal facto nunca foi provado.[5] O risco de transmissão interpessoal é mais elevado na fase tardia da doença, altura em que o doente pode apresentar vómitos, diarreia, choque e, frequentemente, hemorragias.[10]
Não existem casos documentados de transmissão interpessoal de febre do vale do Rift e de febre amarela. A transmissão por via percutânea também é possível, mas a infecção têm um período de incubação mais reduzido e está associada a uma mortalidade mais elevada.[5]
Uma vez que a maioria destas doenças ocorre em locais remotos, com infra-estruturas sanitárias inadequadas ou inexistentes e com poucos recursos de saúde, a cadeia epidemiológica é muitas vezes difícil de estabelecer.
Os **arenavírus** são mantidos na natureza em roedores e a infecção humana ocorre por contacto directo ou indirecto com os seus produtos de excreção, ou por inalação de aerossóis contendo excreta dos mesmos.
A febre hemorrágica argentina é conhecida desde 1943, no entanto o vírus Junin só foi isolado em 1958, e apresenta como hospedeiros principais roedores *Calomys sp.*, estando associada à actividade agrícola nas pampas argentinas.[11] Na década de 1960 foi isolado na Bolívia o vírus Machupo.[11]
O vírus da febre de Lassa foi isolado em 1969, na Nigéria, e tem como reservatório natural roedores da espécie *Mastomys natilensis*.[11]
Mais recentemente foram isolados em estudos necrópsicos novos arenavírus, nomeadamente o vírus Guanarito na Venezuela, onde causou surtos nos anos 1989-1991 e o vírus Sabiá em 1990, no Brasil.[11]



De todos os **bunyavírus**, o mais patogénico para os humanos é o vírus da febre do vale do Rift. A doença foi reconhecida no vale do Rift, no Quénia, no início do século XX, mas o vírus só foi isolado em 1930.[12] A infecção humana ocorre por picada de mosquito infectado, por contacto directo com tecidos animais (por exemplo de ovinos e caprinos) infectados, por inalação de aerossóis contendo partículas virais provenientes de restos mortais de animais infectados ou por ingestão de leite de um animal doente. Os técnicos de laboratório apresentam risco elevado de adquirirem a doença por via aérea através de aerossóis gerados a partir de amostras contaminadas. Diversos géneros de mosquitos como por exemplo, *Aedes* (o mais frequente), *Anopheles* e *Culex*, podem ser vectores deste vírus.[5]
Em 1944 surgiu na Crimeia um surto de febre hemorrágica em trabalhadores agrícolas, e em 1967 foi isolado o seu agente etiológico que foi denominado de vírus Crimeia.[12] Em 1969 foi demonstrado que este vírus era idêntico ao vírus Congo que tinha sido isolado em 1956 e desde então os dois nomes passaram a ser utilizados conjuntamente para designarem o mesmo agente.[12] A transmissão ocorre através de picada de carraças *Ixodes* pertencentes a três géneros (*Hyalomma*, *Dermacentor* e *Rhipicephalus*) e vários animais domésticos e selvagens podem ser hospedeiros.[12] Este vírus tem sido associado a surtos nosocomiais esporádicos mas particularmente graves.[9] No ano 2001 ocorreram algumas dezenas de casos de FHCC no Kosovo.[13] Num estudo realizado na região sul de Portugal foram detectados no soro de dois humanos anticorpos contra o vírus Crimeia-Congo, no entanto, este vírus ainda não foi isolado em Portugal.[14] Por outro lado, foram também identificados em Portugal, entre os anos 1999 e 2001, ixodídeos, nomeadamente *Hyalomma marginatum*, que estão associados à transmissão deste vírus.[15]
Ao contrário dos outros bunyavírus, os hantavírus não são transmitidos por artrópodes, mas sim por contacto com roedores infectados ou seus excrementos. Os principais hantavírus responsáveis por FHSR são os vírus: Hantaan, Puumala, Dobrava e Seoul, que são mantidos na natureza em roedores das espécies *Apodemus agrarius*, *Clethrionomys glareolus*, *Apodemus flavicollis* e *Rattus norvegicus*, respectivamente.[12] No seu conjunto os hantavírus apresentam uma distribuição geográfica mundial, destacando-se o vírus Hantaan no Extremo Oriente, o vírus Puumala na Europa, o vírus Dobrava nos Balcãs e o vírus Seoul nas zonas urbanas.[12] A FHSR por vírus Hantaan ficou bem documentada na década de 1950, após atingir tropas das Nações Unidas durante a guerra da Coreia.[12]
Os **filovírus** incluem os vírus Marburgo e Ébola e a sua transmissão aos humanos faz-se através de contacto com sangue, secreções ou tecidos de doentes ou primatas infectados.

É igualmente possível a transmissão percutânea (associado a uma mortalidade mais elevada).[5] A transmissão através das mucosas oral, nasal e conjuntival está documentada em experiências com primatas, contudo ainda não foram evidenciadas em humanos.[5]
Desde 1967, data em foi isolado o vírus Marburgo na sequência de um surto de febre hemorrágica na Alemanha (em Franqueforte e Marburgo) e Jugoslávia (em Belgrado) que atingiu técnicos de laboratório expostos a sangue e tecidos de macacos verdes africanos (*Cercophitecus aethiops*) importados do Uganda, já existiram algumas dezenas de novos surtos, na sua maioria em África.[16] O vírus foi denominado em função do nome da cidade onde ocorreu o maior número de casos primários.
As duas primeiras estirpes do vírus Ébola foram identificadas como estando na origem dos surtos epidémicos de febre hemorrágica que surgiram, quase em simultâneo em pequenas comunidades no Sudão e Zaire (actual República Democrática do Congo) em 1976.[9] A transmissão percutânea, através de agulhas e seringas não esterilizadas ficou bem documentada nestes surtos.[9] Em 1989, surgiu uma terceira estirpe (não patogénica para os humanos) em Reston, nos EUA, em associação com um surto de febre hemorrágica em macacos *Cynomolgus* importados das Filipinas.[9,16] Uma nova estirpe (Costa do Marfim), foi responsável pela existência de surtos ocorridos na Costa do Marfim e no Gabão, em 1994 e 1995 respectivamente.[9]
Em 1995, em Kikwit, na República Democrática do Congo ocorreram várias centenas de casos de Ébola e aproximadamente 25% dos doentes afectados eram trabalhadores da saúde.[17]
Ainda neste surto, foram identificados 5 casos, que terão contraído a doença após visita a um doente mas sem história de qualquer contacto físico, pelo que foi colocada a possibilidade de transmissão por via aérea.[18]
Muito pouco se conhece acerca da história natural da infecção por filovírus e o seu reservatório natural é desconhecido[1-5].

Recentemente assistimos a um novo surto epidémico de febre hemorrágica Marburgo, que ocorreu em Angola e que preocupou a comunidade científica mundial, visto que a epidemia assumiu padrões de infecção diferentes do habitual.[19]
O primeiro surto de febre hemorrágica Marburgo, em 1967, afectou 31 pessoas, 7 das quais morreram (mortalidade 23%).[16] Entre 1998 e 2000 surgiram vários surtos na República Democrática do Congo que apresentaram uma mortalidade na ordem dos 80%.[20] Em Angola a mortalidade rondou os 90%[21] e, ao contrário dos outros surtos, afectou na sua grande maioria crianças com idade inferior a cinco anos.[19] Têm surgido várias hipóteses para explicar o predomínio por este grupo etário, das quais se destacam as seguintes: o surgimento de uma nova estirpe, uso de agulhas não esterilizadas e reutilizadas em vacinações destas crianças, contacto com locais onde morcegos pernoitam, tais como grutas ou árvores, onde as crianças possam brincar ou comer os frutos contaminados pelas suas secreções.[22] Contudo, a hipótese de que os morcegos possam ser o reservatório natural do vírus Marburgo ainda não está confirmada.
Finalmente, os **flavivírus** incluem os agentes da febre amarela e do dengue que são transmitidos através da picada de mosquitos *Aedes* infectados e os agentes das febres hemorrágicas de Omsk e da Floresta de Kyasanur que, por sua vez, são transmitidos através da picada de carraças infectadas.[23]
Existem alguns casos de transmissão nosocomial de dengue registados na literatura médica.[24-26] Também existem casos documentados em técnicos de laboratório, infectados através de inalação de aerossóis enquanto cultivavam estes vírus.[5]
Desde o século XVII que existem descrições de febre amarela, no entanto, o vírus só foi isolado no princípio do século XX. A zona endémica para febre amarela localiza-se entre as latitudes 10ºN a 40ºS no continente americano e 16ºN a 10ºS no continente africano.[23]
A febre hemorrágica de dengue ficou bem documentada na década de 1950, ao afectar sobretudo crianças, nas Filipinas e Sudoeste Asiático.[27] Existem 4 serotipos de dengue com ausência de imunidade cruzada, sendo o risco de febre hemorrágica superior numa segunda infecção. Em 2001 e 2002 ocorreram no Rio de Janeiro epidemias de dengue e constatou-se que a evolução do quadro clínico para o óbito foi 34,75 vezes superior no dengue hemorrágico que no dengue clássico[28]. Em Janeiro de 2005 surgiu uma nova epidemia de dengue em Timor-Leste que se apresentou na sua forma hemorrágica na maioria dos casos.[29]
O vírus da febre hemorrágica de Omsk foi isolado na Sibéria em 1947 e é transmitido através de picadas de carraças *Dermocenter reticulates* e *Dermocenter marginatus*.[23] O vírus da febre hemorrágica da Floresta de Kyasanur foi isolado em 1957 na Índia, sendo endémico no estado de Karnataka e transmite-se através de picadas de carraças *Haemophysalis spinigera*.[23]

/ Mecanismos patogénicos

Os mecanismos patogénicos são complexos e ainda não estão completamente conhecidos, pois são baseados em clínica e experimentação animal.
Todos estes vírus podem provocar trombocitopenia e a disfunção plaquetar está documentada nas infecções por Ébola, Junin e febre de Lassa.[5,30] A diminuição dos níveis dos factores de coagulação pode ser secundária a disfunção hepática e/ou a coagulação intravascular disseminada (CID), sendo mais acentuada na febre do vale do Rift e febre amarela.[5,30] Os vírus Marburgo e Ébola podem causar diátese hemorrágica através de lesão directa das células hemostáticas (plaquetas, células endoteliais...) e/ou indirectamente, através de mecanismos inflamatórios ou imunológicos.[5,30]
A CID é comum nas infecções por filovírus, na FHCC e na FHSR por hantavírus.[27] Pelo exposto, na maioria das febres hemorrágicas virais a etiologia da coagulopatia é multifactorial, podendo ser devida a lesão hepática, a coagulopatia de consumo, a lesão primária medular dos megacariócitos, entre outros mecanismos.[1]
Histologicamente, verifica-se o estabelecimento de uma lesão microvascular com alterações da permeabilidade vascular e fragilidade capilar, pelo que existe perda de eritrócitos e plasma para o espaço intersticial.[31]

/ Manifestações clínicas e características laboratoriais

Na tabela 2 descrevem-se as manifestações clínicas das FHV, que são inespecíficas e nem todos os pacientes infectados desenvolvem febre hemorrágica.

As alterações analíticas mais frequentes incluem: leucopenia (excepto em alguns casos de febre de Lassa em que pode haver leucocitose), anemia ou hemoconcentração, trombocitopenia e elevação das transaminases. Pode ainda haver alteração da função renal.[1,5,9,32]

Quanto ao período de transmissibilidade, alguns vírus podem ser encontrados no sémen e serem transmitidos por via sexual até: 83-92 dias no caso do Marburgo,[2-5] 80-100 dias no Ébola,[5,33] 90 dias no vírus da febre de Lassa[5] e 7 a 22 dias no Junin.[5]

/ Diagnóstico

Considera-se um caso suspeito de febre hemorrágica viral, um indivíduo que apresente os seguintes critérios: a) habitante ou estadia em zona endémica; b) temperatura superior a 38,5ºC de duração superior a 72 horas e inferior a duas semanas; c) fadiga e prostração; d) um ou mais dos seguintes sintomas e sinais: "rash" purpúrico ou hemorrágico, hemorragia activa ou sinais de choque; e) ausência de factores de risco prévios para sintomas hemorrágicos; f) contacto com animais ou pessoas doentes, contacto com restos mortais de animais ou que tenha sido picado por artrópodes até cerca de 21 dias antes do início da sintomatologia; g) ausência de diagnóstico estabelecido.[4,36]

O diagnóstico deve ser baseado em dados clínicos e confirmado por testes laboratoriais. Contudo, o diagnóstico específico requer o isolamento do vírus ou a detecção de evidência serológica da infecção em amostras de soro.

As técnicas laboratoriais para diagnóstico das FHV incluem: detecção de antigénios, detecção de anticorpo IgM (por exemplo pelo método ELISA - "Enzyme Linked Immunosorbent Assay"), isolamento em culturas celulares, visualização por microscopia electrónica, técnicas de imunohistoquímica e RT-PCR ("Reverse transcriptase Polymerase Chain

TABELA 2 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

Febre hemorrágica	Período de incubação (dias)	Características clínicas	Mortalidade (%)
Lassa[11]	5-6	Início insidioso: febre, náuseas, dor abdominal, tosse, conjuntivite, ulceração da mucosa orofaríngea, faringite exsudativa e linfadenopatia cervical. Sinais tardios: edema do pescoço, derrame pleural e pericárdico. As hemorragias são menos comuns. A surdez é uma sequela frequente.	15-20
Arenavírus Novo Mundo[23,27]	7-14	Febre, mialgias, náuseas, "flushing" da face e tronco, linfadenopatia generalizada. Podem surgir petéquias, hemorragias e disfunção do SNC.	15-30
Vale do Rift[12]	2-5	Febre, cefaleias, dores retro-orbitárias, fotofobia e icterícia. Em <1% dos casos ocorre febre hemorrágica e/ou encefalite. 10% desenvolverão retinite até 4 semanas após infecção.	<1
Vírus Hantaan[1,23]	7-21	Evolução clínica inclui várias fases (febril, hipotensiva, oligúrica, poliúrica e convalescença).	5-15
Crimeia-Congo[12,27]	3-12	Febre, mialgias, cefaleias, alterações súbitas do humor, rigidez da nuca, fotofobia, náuseas e dores abdominais. Posteriormente: insónias, hepatomegália, adenopatias periféricas, icterícia, petéquias e hemorragias. A partir do 5º dia: falência multi-orgânica com CID.	15-30
Ébola[16,33,34]	2-21	Febre elevada e prostração acentuada. "Rash" maculo-papular difuso ao 5º dia de doença, ao qual se segue quadro hemorrágico com CID.	50-90
Marburgo[1-5,16]	2-14	Febre elevada, mialgias, dor abdominal, diarreia. "Rash" maculo-papular não pruriginoso na face, pescoço, tronco e membros superiores. Hemorragias e CID são comuns entre o 5º e 7º dia de doença.	23-70
Febre Amarela[23,32,35]	3-6	Início abrupto: febre, mialgias, "flushing" facial, sufusão conjuntival, náuseas e vómitos. Recuperação ao 3º- 4º dia ou fase de intoxicação com febre, bradicardia relativa ao grau de temperatura (sinal de Faget), icterícia, insuficiência renal e hemorragias.	20
Omsk e Floresta de Kyasanur[1,27]	3-8	Evolução bifásica, com envolvimento pulmonar e manifestações do SNC.	0,5-10
Dengue[23,35]	3-5	Início abrupto de febre bifásica com duração 2 a 7 dias. O período crítico é entre as 24 horas antes e 24 horas depois do doente ficar apirético, altura em que a fase hemorrágica pode surgir acompanhada de letargia, oligúria, derrame pleural.	1-10

SNC: sistema nervoso central; **CID**: coagulação intravascular disseminada.

Reaction").[1,36] A confirmação serológica baseia-se na presença de IgM ou de um título de IgG que se eleva pelo menos quatro vezes nas determinações efectuadas durante a fase aguda e o período de convalescença.[1,36] O isolamento viral por cultura celular é o método de referência, contudo encontra-se limitado pela necessidade de ser feito somente em laboratórios de nível 4 de biosegurança e pelo tempo de cultura (3 a 10 dias para a maioria dos vírus; os hantavírus requerem um tempo superior).[9] Portugal, até ao momento não dispõe de laboratórios de nível 4 de biosegurança. O diagnóstico por imunohistoquímica é realizado numa fase *post-mortem*, através de biópsias da pele e/ou fígado.

O diagnóstico diferencial inclui, entre outras entidades: malária, febre tifóide, disenteria, riquetsioses, meningococcémia, sépsis, leptospirose, hepatites víricas, shigelose, rubéola, tripanossomose e diátese hemorrágica de causa não infecciosa.[1,9]

/ Tratamento

O tratamento das FHV é sintomático e de suporte, pelo que o objectivo principal é a estabilização do equilíbrio hidro-electrolítico, do volume circulatório e da pressão arterial.[1,5,9] As injecções intramusculares e os anti-agregantes plaquetares estão contra-indicados.[5]

Segundo as recomendações da "European Agency for the Evaluation of Medical Products" (EMEA) preconiza-se o uso da ribavirina no tratamento destas entidades, somente em adultos (tabela 3).[37]

Após a identificação de um caso suspeito, este deve ser comunicado à Autoridade de Saúde e recomenda-se, mesmo antes da confirmação diagnóstica, o início da terapêutica com ribavirina. Caso se confirme uma infecção por arenavírus ou bunyavírus, dever-se-á manter a ribavirina durante 10 dias. Caso contrário, isto é, nas infecções por filovírus ou flavivírus, a ribavirina deverá ser suspensa.[5]

A ribavirina, segundo alguns estudos, quando administrada sob a forma endovenosa nas primeiras seis horas após o início da febre de Lassa, diminui a mortalidade de 76% para 9%.[5,39] A sua utilização está contra-indicada na gravidez, contudo no contexto das FHV, pensa-se que os efeitos benéficos superam os eventuais riscos fetais, pelo que está recomendada, especialmente em caso de ataque bioterrorista.[5,37]

TABELA 3 – RIBAVIRINA NO TRATAMENTO DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS, SEGUNDO AS RECOMENDAÇÕES EUROPEIAS[37]

	Tratamento (10 dias)
Adultos	Administração endovenosa (ev): Dose inicial de 2 g ev seguido de 1 g ev 6/6h 4 dias, seguido de 0,5 mg/Kg 8/8h 6 dias Ou Dose inicial de 30 mg/Kg ev, seguido de 15 mg/Kg ev 6/6h 4 dias, seguido de 7,5 mg/Kg 8/8h 6 dias.
	Administração *per os* (po): Dose inicial de 2 g po, seguido de 1 g po 6/6h 4 dias, seguido de 500 mg 6/6h 6 dias.
Grávidas	Ribavirina é teratogénica, contudo recomenda-se terapêutica. A amamentação deve ser suspensa.
Crianças	Não recomendada.

/ Profilaxia

Com excepção da vacina de vírus vivos e atenuados da febre amarela, que é obrigatória para os viajantes para áreas endémicas,[32] não existem mais vacinas disponíveis para as febres hemorrágicas.

A vacina da febre amarela não tem qualquer interesse na profilaxia após a exposição, uma vez que o tempo de aparecimento de anticorpos neutralizantes após vacinação é superior ao período de incubação da doença (2 a 6 dias).[32]

Esta vacina apresenta as seguintes contra-indicações: crianças com idade inferior a 9 meses; grávidas; indivíduos com alergia às proteínas do ovo e em caso de imunosupressão.[23] Actualmente recomenda-se que os infectados por vírus de imunodeficiência humana (VIH), desde que com contagem de linfócitos CD4 superior a 400/µl, sejam imunizados para a febre amarela se viajarem para áreas endémicas.[40]

Existem várias vacinas em estudo, nomeadamente para febre hemorrágica argentina, para hantavírus e para a febre do vale do Rift.[1]

Em caso de exposição percutânea ou mucosa a sangue, fluidos corporais, secreções ou excreções de doentes suspeitos, deve-se preceder imediatamente à lavagem das áreas expostas com água e sabão.[10,41]

A eficácia da ribavirina na profilaxia pós-exposição a infecções por arenavírus e bunyavírus nunca foi testada nos humanos.[5] Contudo, a EMEA aconselha a utilização da ribavirina nos contactos de alto risco de doentes com febre de Lassa e/ou FHCC.[37] A dose de ribavirina com intuito profilático é de 500 mg *per os* 6/6h, durante 7 dias.[10,37]

/ Prevenção e controlo da infecção

A prevenção das FHV passa antes de tudo por evitar o contacto com espécies hospedeiras. É importante o uso de repelentes, de vestuário adequado e de mosquiteiros, de forma a prevenir as picadas de mosquitos, devendo-se ainda controlar as populações de artrópodes e roedores nas áreas endémicas.

Em caso de infecção humana é essencial, para diminuir o risco de transmissão interpessoal, a aplicação imediata dos métodos de isolamento de contacto e respiratório. Os doentes devem ser isolados,

de preferência em quartos individuais e de pressão negativa para prevenir a transmissão por via aérea.[1,4,5,10,41] Resumidamente, é essencial a adopção de uma metodologia adequada e eficaz que deverá incluir os seguintes passos: implementar medidas de precaução com todos os pacientes; identificar e isolar todos os casos suspeitos o mais rápido possível; utilizar equipamento de protecção individual; desinfectar superfícies, materiais e equipamentos utilizados durante a assistência prestada aos casos suspeitos e/ou doentes; depositar o lixo de forma segura; utilizar métodos de enterro seguros; mobilizar, educar e elucidar a comunidade sobre as medidas de controlo e prevenção destas doenças.[4,36] É fundamental estar preparado e não entrar em pânico. Todas as medidas que possam ser aplicadas para minimizar os efeitos destas doenças são fulcrais dadas a ausência de tratamento e profilaxia eficazes.

/ Referências

1. Viral Hemorrhagic Fevers. In: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Disease (USAMRIID)'s Medical Management of Biological Casualties Handbook. 4th edition. Fort Detrick: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Disease; 2001. p.99-115

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information about Marburg virus and VHFs. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/marburg.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.

4. Direcção Geral de Saúde. Febre Hemorrágica de Marburgo. http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006916.pdf. Acedido em 07 de Junho, 2005.

5. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biologic weapons: medical and public health management. JAMA. 2002;287:2391-2405.

6. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses. Arch Virol (Suppl.) 1996;11:141-168.

7. Center for Nonproliferation Studies. Chemical and biological weapons: possession and programs past and present. http://cns.miis.edu/research/cbw/possess.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

8. Meadows M. Project Bioshield: protecting Americans from terrorism. FDA consum. 2004 Nov-Dec;38(6):32-33.

9. Jahrling PB. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare: Chapter 29, Viral hemorrhagic fevers. In: Textbook of Military Medicine. Falls Church: Office of the Surgeon General;1989. p.591-602.

10. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995;44:475-479.

11. Howard C. Arenaviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.590-607.

12. Swanepoel R. Bunyaviridae. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.556-584.

13. Drosten C, Minnak D, Emmerich P, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. J Clin Microbiol. 2002;40(3):1122-1123.

14. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. Acta Virol. 1985;29(4):324-328.

15. Silva MM, Formosinho P, Melo P, Santos A, Filipe AR. Ixodideos (Acari: Ixodidae) parasitas de aves selváticas em Portugal. RPCV. 2001;96(540) :197-199.

16. Fisher-Hoch S. Filoviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.612-627.

17. Guimard Y, Bwaka MA, Colebunders R, et al. Organization of patient care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S268-S273.

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Uganda, August 2000-January 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:73-77.

19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Marburg virus hemorrhagic fever, Angola, October 1, 2004 – March 29, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Dispach, vol 54/March 30, 2005.

20. World Health Organization. Marburg haemorrhagic fever – Angola. Wkly Epidemiol Rec. 2005;80(18):158-159.

21. Ndayimirije N, Kindhauser MK. Marburg Hemorrhagic Fever in Angola – Fighting Fear and a Lethal Pathogen. N Engl J Med. 2005;352:2155-2157.

22. Pearson H. Marburg's behaviour bewilders scientists. http://www.nature.com/news/2005/050404/full/050404-12.html. Acedido em 22 de Abril, 2005.

23. Schoub B, Blackburn N. Flaviviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5TH edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.531-552.

24. Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. Am J Trop Med Hyg. 2001;64:67-74.

25. Wazières B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Nosocomial transmission of dengue from a needlestick injury. Lancet.1998;351:498.

26. Langgartner J, Audebert F, Scholmerich J, Gluck T. Dengue virus infection transmitted by needle stick injury. J Infection. 2002;44(4):269-270.

27. Peters CJ. Infections caused by arthropod and rodent borne viruses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine- volume 1. 16th edition. USA: McGraw Hill;2005. p.1161-1173.

28. Casali CG, Pereira MR, Passos LM et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no municipio do Rio de Janeiro, 2001/2002. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(4):296-299.

29. Dengue haemorrhagic fever, Timor-Leste – update. Wkly Epidemiol Rec. 2005;80(10):85-86.

30. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:461-483.

31. Littrell AC. Viral Hemorrhagic Fevers. Medical Management of Biological Casualties (CD-ROM). Frederick:USAMRIID;2001.

32. Monath TP. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis. 2001;1:11-20.

33. 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. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S28-S35.

34. Muyembe-Tamfum JJ, Kipasa M, Kiyungu C, Colebunders R. Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S259-S262.

35. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11:480-496.

36. Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization. Infection control for viral hemorrhagic fevers in the African health care setting. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

37. European Agency for the Evaluation of Medical Products. EMEA/CPMP guidance document on use of medical products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. UK. 2002. http://www.emea.eu.int. Acedido em 07 de Junho, 2005.

38. Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. Antivir Res. 2002;54:1-17.

39. McCormick JB, King IJ, Webb PA et al. Lassa fever: effective therapy with ribavirin. N Engl J Med. 1986;314:20-26.

40. World Health Organization. Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination. International Travel and Health. Geneve; 2005. pag. 118-119.

41. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988;37(suppl 3):1-16.