

TARCÍSIO CABRAL CERQUEIRA

**A Febre Hemorrágica de Marburg: Atualização
Fisiopatogênica e Proposta de Medidas de Isolamento
do Paciente**

Monografia apresentada na conclusão do Programa de Aprimoramento Profissional da Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo, no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, na área de Epidemiologia Hospitalar.

Orientador Prof^o Dr. Nilton José Fernandes Cavalcante

SÃO PAULO

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

É permitida a reprodução total ou parcial para fins pessoais, científicos ou acadêmicos, autorizada pelo autor, mediante citação completa da fonte.

Elaborada pelo Serviço de Informação e Documentação Científica - IIER

C416f Cerqueira, Tarcísio Cabral.
A febre hemorrágica de Marburg: atualização fisiopatogênica e proposta de medidas de isolamento do paciente / Tarcísio Cabral Cerqueira. -- São Paulo; SP : [s.n.], 2012.
35 p. : il ; 30 cm.

Orientador: Nilton José Fernandes Cavalcante.
Monografia – Programa de Aprimoramento Profissional, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
Área de Concentração: Epidemiologia Hospitalar

1. Doença do vírus de Marburg 2. Isolamento de pacientes
3. Exposição a agentes biológicos 4. Equipamentos de proteção.
I. Cavalcante, Nilton José Fernandes. II. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Programa de Aprimoramento Profissional. III. Título.

NLM: WC534

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

Primeiramente a Deus por ter me oferecido a oportunidade de viver, evoluir a cada dia e conhecer todas as pessoas que citarei abaixo.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio e carinho oferecidos em todo momento de minha vida e principalmente neste.

Aos meus avós, tios sobrinhos e demais familiares, por terem acreditado e fornecido

condições para que eu concluísse mais uma etapa desta vida.

A minha querida colega da aprimoramento “Chayenne” pelo companheirismo, dedicação e incentivo oferecido por toda a minha trajetória neste curso .

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos serão, nesse momento, minha pequena contribuição àqueles que de forma direta ou indireta me ajudaram a construir este trabalho. Digo pequena pelo fato de que esta monografia é, para mim, mais que um trabalho de conclusão de curso a que todos os estudantes estão submetidos. É o resultado de uma formação acadêmica intensa e gratificante.

Quero neste primeiro momentos agradecer a DEUS, pela dádiva suprema da vida, por tudo que fui, sou e serei, permitindo-me vencer esta longa jornada.

Ao Professor Orientador Dr. Nilton Jose Fernandes Cavalcante, pelos ensinamentos, cujos temas foram de fundamental importância para elaboração desse trabalho. Ao Instituto de infectologia Emilio Ribas - IIER, pela possibilidade de realização do estágio e aos médicos, enfermeiros biólogos e demais funcionários do serviço de epidemiologia hospitalar, os quais se dedicaram plenamente durante o planejamento e execução de todas as atividades, fornecendo ensinamentos relativos a essa importante ferramenta que é a Epidemiologia. Agradeço igualmente, aos Orientadores e funcionários do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, e ao colega Alan Fapp aluno de Mestrado da FMUSP que muito colaborou para a conquista de mais uma etapa em minha vida e a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para esta formação que se torna mais uma vitória, os meus sinceros agradecimentos.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

“Jose de Alencar”

CERQUEIRA, T. C. **A febre hemorrágica de Marburg**: atualização fisiopatogênica e proposta de medidas de isolamento do paciente. 2012. 35 f. Monografia (Aprimoramento em Epidemiologia Hospitalar)—Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2012.

RESUMO

Introdução: A Febre Hemorrágica de Marburg é uma das mais devastadoras febres hemorrágicas em humanos, sendo causado por vírus *marburg* com mortalidade de (90%) de acordo com registro em humanos. Transmitido pelo contato com o sangue, secreção ou tecido de um animal ou pessoa infectada. Registros mostram possibilidade de transmissão do vírus pela inalação de partículas de fezes de morcegos africanos *Rousettus aegyptiacus*. A infecção pelo *Marburg* manifesta-se inicialmente de forma inespecífica, semelhante aos sintomas da gripe, seguido de sintomas hemorrágicos e alto risco de transmissão. Mesmo em países onde há endemia do *Marburg*, safáris e passeios turísticos são muito comuns, possibilitando novas transmissões virais em seus países de origem, como o Brasil, que sediará em breve eventos esportivos como a copa do mundo de futebol e as olimpíadas.

Objetivo: Revisar e atualizar medidas de isolamento para casos suspeitos de Febre Hemorrágica de Marburg, adequando-as ao local de atendimento e material biológico, para elaborar propostas de isolamento baseado na atualização fisiopatológica. **Metodologia:** Realizada busca bibliográfica nas bases de dados nacionais e internacionais para identificar trabalhos sobre o tema. Palavras chaves: *Marburg Hemorrhagic Fever, management, isolation*. **Resultados:** O alvo primário do vírus *Marburg* são macrófagos e monócitos, além de células dendríticas. Uma vez ativadas tais células liberaram mediadores inflamatórios que alteram a função da barreira endotelial, confundindo o sistema imunológico e gerando hemorragias. O órgão alvo é o fígado, pela afinidade da extremidade N-terminal de glicoproteínas do vírus com glicoproteínas Lectina-C dos hepatócitos. A abordagem está focada em biosegurança, utilizando conhecimentos biológicos, procedimentos seguros, e equipamentos de proteção especializados para reduzir a exposição ao vírus. Pacientes suspeitos ou confirmados devem ficar isolados em quarto individual. É recomendado o uso de protetores faciais leves a justos, dupla camada de roupas, avental plástico frontal, máscara N95 (preferencialmente), luvas duplas e cobertura para pernas e sapatos, especialmente quando os recursos de limpeza e lavanderia forem limitados em situações de sangramento. Deve-se notificar autoridade de vigilância epidemiológica imediatamente mesmo na suspeita. **Conclusão:** A afinidade do vírus com os hepatócitos está associado com ligações glicoprotéicas e o quadro hemorrágico relacionado com a perda da função da barreira endotelial. Faz-se necessária correta triagem de paciente e manipulação correta de materiais contaminados para diminuição do risco de propagação do vírus.

Palavras-chave: Doença do vírus de *Marburg*, Fisiopatogênica, Isolamento de paciente.

CERQUEIRA, T. C. **Marburg hemorrhagic fever:** physiopathogenesis update and proposals of patient isolation measure. 2012. 35 f. Monografia (Aprimoramento em Epidemiologia Hospitalar)—Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2012.

ABSTRACT

Introduction: The Marburg Hemorrhagic Fever is one of the most devastating hemorrhagic fevers in humans and is caused by Marburg virus. Such strain presents mortality (90%) according to registry in humans. Its transmission occurs through contact with blood, secretions or tissue from an infected person or animal. Records show the possibility of transmitting the virus by inhaling particles of feces of African fruit bat *Rousettus aegyptiacus*. The Marburg infection manifested initially in a nonspecific way, similar to flu symptoms, followed by bleeding symptoms and high risk of transmission. Even in countries with endemic disease of Marburg, safaris and tours are very popular and sought by people all over the world, increase the possibility of new viral transmissions in their home countries, like Brazil that will host sporting events as briefly soccer world cup and the Olympics games. **Objective:** To review and update measures of isolation for suspected cases of Marburg Hemorrhagic Fever, according to place of treatment and biological material, using for drawing up proposals based on physiopathogenesis update. **Methodology:** Literature search was carried out in national and international databases to identify papers that refer to the subject. **Keywords:** *Marburg Hemorrhagic Fever, management, isolation.* **Results:** The primary targets of the Marburg virus are macrophages and monocytes, also affecting dendritic cells. Once such cells are activated to release inflammatory mediators that alter the function of the endothelial barrier confusing the immune system and causing bleeding. The target organ is the liver, for account affinity of N-terminal end of virus glycoproteins with glycoproteins Lectin-C of hepatocytes. The approach focuses on biosecurity, using biological, safe procedures, and specialized protective equipment to reduce exposure to the virus. Patients suspected or confirmed must stay isolated in a single room. It is suggested the use of face shields. Consider using N95 respirator when performing aerosol-generating procedures, and consider room with positive pressure for more severe patients. Possibility of use of double gloves, cover for legs and shoes in cases of bleeding, especially when resources of cleaning and laundry are limited. Should be notified surveillance authority even in suspicion. **Conclusion:** The affinity of the virus with the hepatocytes is associated with links glicoproteics and the framework hemorrhagic related to loss of function of endothelial barrier arising of the virus. It is necessary the correct patient screening and correct handling of contaminated materials, decreasing risk of spread of the virus.

Keywords: Marburg virus disease, Physiopathogenesis, Patient isolation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVOS	15
3.1	Objetivo Geral	15
3.2	Objetivos Específicos	15
4	METODOLOGIA	16
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1	Aspectos fisiopatogênicos da Febre Hemorrágica de Marburg	17
5.2	Prognóstico.....	19
5.3	Medidas de manejo hospitalar	20
5.3.1	Surtos	20
5.3.2	Casos isolados	21
5.3.2.1	Admissão de novos casos	21
5.3.2.2	Alocação do paciente.....	22
5.3.2.3	Visitas	23
5.3.2.4	Proteções individuais	23
5.3.2.5	Isolamento	26
5.3.2.6	EPI's para análise de materiais	29
5.3.2.7	Descarte e reutilização de materiais	29
5.3.2.8	Transporte de paciente	30
5.3.2.9	Fluxograma de admissão de possíveis casos de Febre Hemorrágica de Marburg	31
6	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A Febre Hemorrágica de Marburg (FHM) é uma das mais devastadoras febres hemorrágicas em humanos, sendo causado por vírus pertencente à família *Filoviridae*, gênero *Marburgvirus*, espécie *Lake Victoria marburgvirus*. O vírus *Marburg* é pertencente à mesma família do vírus causador da Febre Hemorrágica Ebola, o vírus *Ebola*, ambas com alta predominância no continente Africano, principalmente na África Central. (Geisbert, et al., 2010; Borio, et al., 2002; Alves, et al., 2010; Grolla, et al., 2011)

O vírus da FHM foi isolado primeiramente em 1967 em trabalhadores na cidade de Marburg, na Alemanha, depois de terem sido expostos a tecidos infectados de macacos verdes africanos, com 32 infectados. Em 2004-2005, em Angola, onde ocorreu o surto mais virulento de febre hemorrágica já registrada, sendo o vírus da *Marburg* seu causador. (Alves, et al., 2010)

Atualmente há evidências crescentes de que os Morcegos Frugívoros, da espécie *Rousettus aegyptiacus*, são reservatórios naturais deste vírus. (Fujita, et al., 2009; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010) De todas as cepas ou espécies de filovírus, a cepa Angola do vírus Marburg é a que apresenta a maior mortalidade (90%) de acordo com registro em humanos. Muito se tem feito para que se estabeleça um maior conhecimento quanto sua fisiopatogenia (vias regulatórias) para uma possível profilaxia desta doença. Estudos com uso de vacinas genéticas com DNA (Ácido Desoxirribonucleico) viral realizadas em animais são vistas de modo promissor na imunização contra esses patógenos inclusive em primatas não humanos. (Geisbert, et al., 2010; Hensley, et al., 2011)

Os vírus das febres hemorrágicas como a Marburg e o Ebola foram consideradas armas biológicas potenciais por alguns países, como a antiga União Soviética (Rússia) e Estados Unidos, sendo produzida em grande quantidade até 1992. No entanto, o risco de utilização sem antivirais ou vacinas eficazes, impediu seu uso. (Borio, et al., 2002). O maior temor passou a ser o potencial uso dessa arma biológica por terroristas.

1.1 Epidemiologia

A transmissão se dá através do contato de uma pessoa com o sangue, secreção ou tecido de um animal ou de pessoa infectada (Borio et al., 2002). Fujita, et al. (2009) relatam o contágio do vírus por pessoas que visitaram cavernas em Uganda (África), sendo explicado pelo contato das fezes de morcegos com as vias respiratórias. No entanto, a inalação não é o modo de transmissão mais comum para humanos. (Alves, et al., 2010)

Durante o tratamento, para interromper a cadeia de transmissão, é necessário que o paciente seja mantido em área/quarto isolado e cuidados prestados pela equipe com proteção para mucosas (principalmente boca, nariz), conforme mostram as figuras 1 e 2 (página 9), (Bausch, et al., 2007).

A proteção inadequada ou práticas incorretas de higiene podem permitir a aquisição de FHM ocupacional, como descrito em 1999 com dois funcionários de um hospital sendo um deles o médico chefe do hospital. (Biot, 2000; Borchert, et al., 2007).

Até o momento foram confirmados e relatados aproximadamente 450 casos de FHM, como mostra a tabela 1. (Adaptada de Grolla, A, et al, 2011).

Tabela 1 – Notificação de Casos de Febre Hemorrágica de Marburg no mundo.

Região de notificação	Ano	Cepa	Casos (N)	morte (%)
Alemanha/Iugoslávia	1967	Ratayczac/Popp	32	7 (21,88)
Zimbabwe	1975	Ozolin	3	1(33,33)
Kênia	1980	Musoke	2	1(50)
Kênia	1987	Ravn	1	1 (100)
Republica Democrática do Congo	1998-2000	Múltiplas Linhagens	154	128(83,11)
Angola	2004-2005	Angola	252	227(90,07)
Uganda	2007	Múltiplas Linhagens	4	1(25)
Estados Unidos	2008	n.d.	1	0(0)
Holanda	2008	n.d.	1	1(100)
Total			450	271(60,22)

n.d = não definido. Modificado de **Grolla et al, 2011.**



Figura 1: óculos rentes para proteção (à esquerda), frequentemente usados como equipamento de proteção individual em surtos de filovírus, e máscara facial completa (à direita) mais efetiva porque causa menor nebulização, maior proteção das mucosas e promove melhor visualização do rosto do profissional da saúde.

Fonte: Bausch et al., 2007.



Figura 2: *Esq.* Enfermeira sendo borrifada com Cloro após sair da ala da isolamento (Angola, 2005). *Dir.* Vista mostrando a área de isolamento (ao fundo no lado esquerdo), e à direita o plástico (azul) mostra a distancia da área de não isolamento.

Fonte: Jeffs et al., 2007.

1.2 Sintomatologia

1.2.1 Aspectos Clínicos do Paciente com Febre Hemorrágica de Marburg.

A apresentação clínica da Febre Hemorrágica por Marburg ou por Ebola é muito similar. A infecção humana com a cepa do vírus *Marburg* começa a se manifestar clinicamente após período de incubação que varia entre 2 – 21 dias.

Existe inicialmente uma doença inespecífica, semelhante aos sintomas da gripe, caracterizada por: (Alves et al., 2010; CDC, 2010)

- Febre
- Calafrios
- Náusea
- Dor de cabeça
- Diarréia (podendo conter sangue),
- Vômitos
- Erupção cutânea (*Rash*) maculopapular no rosto, tronco e extremidades.
- Linfopenia precoce também é freqüente em humanos, bem como anorexia.

O *Rash*, mostrado na **Figura 3**, costuma ser seguido de uma descamação na fase convalescente, vista mais em peles brancas. Peles negras podem apresentar somente uma descamação, sem necessariamente um *rash*, como único acometimento cutâneo. (Alves et al., 2010; Isaacson, 2001)

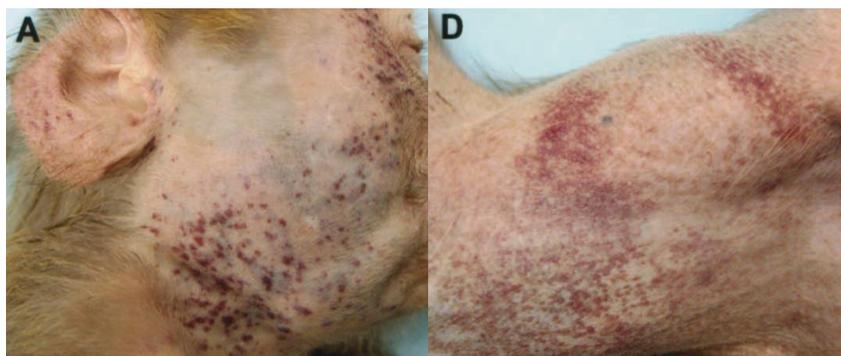


Figura 3: Erupção (*Rash*) petequiral¹ evidente na cabeça e pescoço (A) e em membro superior direito (D) em macaco rhesus infectado pela cepa *Angola* do *Marburgvirus* 8 dias e 7 dias pós infecção respectivamente.

Fonte: Geisbert et al., 2007.

¹ Mancha vermelha diminuta devida ao escape de pequena quantidade de sangue. (Dicionário médico Dorland – 25ª edição).

Outros sintomas que também podem estar presentes ou surgem no decorrer da doença: (Isaacson 2001; CDC, 2010)

- Mialgia
- Artralgia
- Dor abdominal
- Dor no tórax
- Perda de peso severa
- Delírio
- Bradicardia relativa
- Dor de garganta severa

Há um acometimento hepático nesse tipo de paciente – discutido mais a frente – no entanto, não é comum que o paciente apresente sinais de Icterícia até a fase terminal da doença. A dor de garganta pode estar associada com protuberância edematosa dos tecidos moles no fundo da garganta, disfagia e em casos severos, dispnéia. (Isaacson 2001)

Pode haver acometimento ocular tardio, paciente desenvolve uveíte unilateral decorrente de acometimento viral de *Marburg* na câmara anterior do olho, aproximadamente 87 dias após o início dos sintomas da doença. (Kuming BS, 1977)

Há alguns relatos de casos como de uma paciente mulher, 44 anos ao voltar de safári de duas semanas em Uganda, apresentou dor de cabeça intensa, náusea, diarreia, calafrios e vômitos. Quatro dias depois de apresentar os sintomas, em consulta médica apresentava diarreia persistente, dor abdominal, bem como fadiga piorada, fraqueza generalizada e confusão mental. Ao exame físico apresentava-se pálida e com diminuição dos sons intestinais. (Fujita et al., 2009) Num outro relato, paciente holandesa, 44 anos, viaja para Uganda e ao retornar apresenta sintomas de febre e calafrio. Com estes relatos houve um pedido de alerta, pela Organização Mundial da Saúde: turistas que viajam a determinados países da África, como a Uganda e Angola, que evitem entrar em cavernas e minas onde houver morcegos,

evitando contato com vírus da família *Filoviridae*. (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2008; CDC, 2010)

O diagnóstico de contaminação do paciente com o *Marburgvirus* pode ser realizado pela coleta de amostras de sangue e esfregaço gengival, a análise utilizando o método de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real, (Q-RT-PCR) ou método de ELISA, possibilita resultado em menos de 4 horas. (Grolla et al., 2011)

O tratamento e modo de ver doença ou doente, é diferente de acordo com a cultura local de cada país. Fato esse que pode comprometer o controle do surto da doença. Pode ser difícil explicar e convencer paciente com a FHM a ficar isolado, sem contato com outras pessoas. É necessário compreender a cultura de cada país, melhorando assim o modo de abordagem com o doente, propondo formas de abordagem que atenda individualmente a necessidade de cada paciente. (Bausch et al., 2007)

2 JUSTIFICATIVA

A Febre Hemorrágica de Marburg é uma doença viral que foi descrita em 1967. Ainda não se obteve o completo desvendamento de sua patogenia, e transmissão, sendo notada heterogeneidade em casos relatados em humanos, havendo, porém, similaridades entre eles.

Mesmo em países onde há endemia de FHM, safáris e passeios são muito comuns e procurados por pessoas de todo o mundo, expondo-os ao risco de novas aquisições virais e transporte da doença para outros países. O temor de que o vírus do Marburg sofra mutações e se adapte a novos habitat motiva os profissionais de saúde a permanecerem atualizados sobre configurações clínicas e fisiopatogênicas da doença. É importante para as equipes de saúde, principalmente para as que mantêm contato direto com o paciente na fase aguda da doença, estarem preparadas para o manejo e diagnóstico diferencial dessas doenças para planejar estratégias, materiais e recursos humanos para atendimento dos casos suspeitos.

O Instituto de Infectologia Emílio Ribas, como referência para internação de pacientes com doenças infecciosas na América Latina, deve estar preparado para atender possíveis casos de doenças incomuns. Por ocasião de grandes eventos, tais como as olimpíadas e copa do mundo de futebol, previstos para futuro próximo. Considerando as febres hemorrágicas como possíveis casos, elaborou-se o presente estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar e atualizar medidas de isolamento para casos suspeitos de Febre Hemorrágica de Marburg, adequando-as de acordo com o local de atendimento e material biológico.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar as medidas de isolamento no atendimento clínico do paciente;
- Identificar as medidas de isolamento e manejo de materiais biológicos;
- Identificar as precauções universais para o manejo do paciente e do material biológico.
- Atualizar aspectos fisiopatogênicos da doença

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados nacionais e internacionais em busca de trabalhos sobre o tema no período de novembro a dezembro de 2011.

A partir do conhecimento de fisiopatogenia foram elaboradas propostas de medidas de isolamento para atendimento do paciente com suspeita de FHM no hospital e de manejo e processamento de amostras clínicas.

Os **critérios de inclusão** de artigos foram:

- Revisões da literatura e ensaios clínicos experimentais que apresentem aspectos fisiopatogênicos da Febre Hemorrágica de Marburg;
- Relatos de casos ou de surtos de pacientes com Febre Hemorrágica de Marburg;
- Publicações que refiram o manejo de pacientes com Febre Hemorrágica em âmbito hospitalar

Critérios de exclusão

- Estudos ou ensaios clínicos não humanos
- Estudos voltados para a doença em animais

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o uso das palavras chaves *marburg hemorrhagic fever; management*, a pesquisa nas bases de dados resultaram um total de 41 artigos na PubMed Central, sendo a mais antiga publicação referindo-se diretamente à FHM, do ano de 1980. Quando associada a palavra *isolation* gerou 14 resultados. Já nas demais bases de dados, LILACS gerou zero resultados e MEDLINE quatro resultados, com as três palavras chaves associadas, sendo a mais antiga de 1983.

Do total de 41 artigos encontrados incluem-se nesta revisão 17 artigos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

5.1 Aspectos fisiopatogênicos da Febre Hemorrágica de Marburg.

São três os principais fatores que conduzem a gravidade da FHM: (1) rápida replicação viral, (2) supressão imunológica do hospedeiro causada pelo vírus e (3) disfunção vascular. (Hartman Towner, Nichol, 2010) Sua letalidade está geralmente associada com choque fulminante pela diminuição do volume de plasma sanguíneo, que ocorre pelo aumento da permeabilidade vascular, hipotensão, distúrbios de coagulação e tendência de sangramento. (Böckeler et al., 2007)

O alvo primário do *Marburgvirus* são as células mononucleadas do sistema fagocitário, como macrófagos e monócitos, afetando também as células dendríticas, havendo apenas algumas células de defesa poupadas, dentre elas, Linfócitos. Uma vez ativadas pelos vírus invasores, estas células passam a liberar mediadores inflamatórios, com auge nos últimos estágios da doença, sendo alguns deles o TNF- α (fator necrose tumoral- α) do inglês *Tumor necrosis factor - α* , IFN- γ (Interferon - γ) e IL (Interleucina)-1 β , IL-10, receptor antagonista da IL-1, e principalmente IL-6. Estes mediadores inflamatórios, liberados na infecção pelo *Marburgvirus* tem se mostrado relevante na modulação dos resultados numa infecção por *Filovirus*, e importantes fatores patogênicos pela sua habilidade em conduzir uma resposta do sistema imune inata e por comprometer a função da barreira endotelial. As células endoteliais, por meio de suas aderências intercelulares, controlam a troca de solutos e fluidos entre o meio intravascular e intersticial nos tecidos, modulando a espessura

entre as junções intersticiais. Em condições inflamatórias a adesão entre as células endoteliais é parcialmente perdida, havendo um aumento da permeabilidade vascular e extravasamento de água, soluto e macromoléculas, que em casos mais graves, conduz a formação de edemas. (Böckeler et al., 2007; Mohamadzadeh Chen, & Schmaljohn, 2007; Hensley et al., 2011). A interrupção da função da barreira pelo *Marburgvirus* é crítica, principalmente pelo extravasamento de fluídos e solutos espalhando o vírus e confundindo a resposta do sistema imune tanto inato quanto adaptativo. (Böckeler, et al., 2007; Fritz, Geisbert, Geisbert, Hensley, & Reed, 2008).

Após a instalação do vírus no sistema imune, ocorre uma tendência de instalação do vírus em células específicas, não são pertencentes ao sistema linfático como células adrenais corticais, fibroblastos e células endoteliais, no entanto os tecidos linfóides também sofrem danos significativos com o vírus, com destruição linfocitária frequentemente vista no baço e linfonodos de infectados, que ocorre mais tardiamente. (Alves et al., 2010; Mohamadzadeh, Chen, & Schmaljohn, 2007; Olejnik et al., 2011).

O que confere a afinidade do vírus por um determinado tipo de célula está relacionado com um tipo de glicoproteína, Lectina do tipo C, expressa em determinadas células do organismo que facilitam a infecção do vírus. Os hepatócitos especialmente expressam um tipo de lectina, tipo C, o receptor da asialoglicoproteína, que tem uma afinidade com uma porção N terminal de glicoproteínas do *Marburgvirus* (**figura 4**), facilitando a entrada do vírus. (Mohamadzadeh Chen, & Schmaljohn, 2007)

Por essa razão o fígado é o órgão alvo na FHM, no entanto órgãos linfóides, como o baço, também são considerados órgãos chaves na patologia da doença. Muitos pacientes apresentam nível elevado de enzimas hepáticas além de necrose heptonuclear. Coagulopatia é outra característica desses pacientes, sendo que de 30% a 50% destes pacientes apresentam hemorragia evidente, (Alves et al., 2010; Hartman, Towner, & Nichol, 2010; Hensley et al., 2011) podendo se apresentar com sangramentos na gengiva, nariz, na tosse ou vômito, entre outros tipos. (Borchert et al., 2007) Sinais hemorrágicos foram encontrados em 42% dos pacientes

hospitalizados na Angola e em 69% dos pacientes na República do Congo. (Jeffer, et al., 2007).

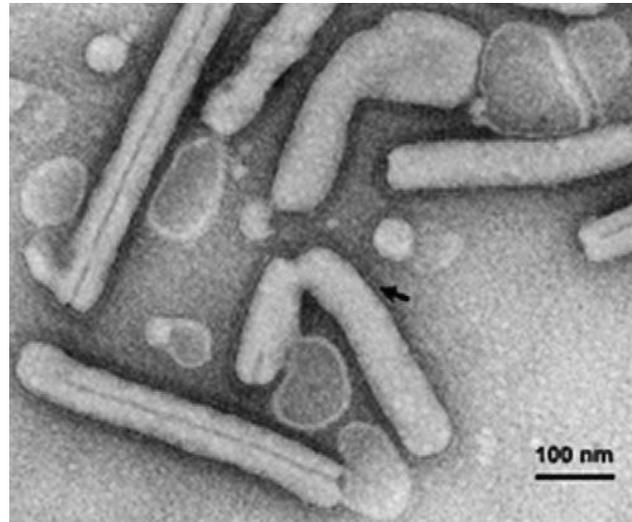


Figura 4: Marburgvirus, seta indica glicoproteína na superfície viral. Fonte: Hartman, Towner, & Nichol, 2010.

5.2 Prognóstico

Em geral o paciente vai a óbito entre 8 – 16 dias do início dos sintomas, atribuída muitas vezes com disfunção múltipla de órgãos com coagulação intravascular disseminada e colapso cardiovascular, no entanto o curso completo da doença varia de 10 – 37 dias. (Alves et al., 2010)

Os exames laboratoriais realizados quatro dias depois do início dos sintomas de uma paciente infectada com o vírus mostraram hepatite e insuficiência renal (Fujita et al., 2009). Neste caso específico, depois de admitida no hospital, a paciente cursou com pancitopenia², coagulopatia, miosite, pancreatite e encefalopatia. Após receber alta, depois de duas semanas, a paciente ainda seguiu com dores abdominais persistentes e recebeu transfusão de sangue para correção da anemia. (Fujita et al., 2009)

² Redução anormal de todos os elementos celulares do sangue (Dicionário Médico Dorland- 25ª edição)

Triagem para admissão de possíveis casos de FHM

Suspeita de caso

- Hemorragia inexplicada
- Febre mais 3 destes sintomas: dor de cabeça, anorexia, fadiga, mialgia, artralgia, dispnéia, náusea, vômito, diarreia, disfagia e soluço.

Caso Provável (Mesmo com resultado do esfregaço gengival negativo na PCR)

- Febre mais hemorragia
- Morte mais perfil epidemiológico (ver abaixo)
- Dois dos sintomas acima mais link epidemiológico

Qualquer das apresentações acima define “caso provável”.

Epidemiologia

- Contato com um caso provável ou confirmado
- Contato com um animal morto ou doente
- Tratamento em Centros de Saúde ou de curandeiros tradicionais

Caso confirmado

- Qualquer resultado laboratorial positivo (PCR, teste sorológico ou isolamento viral)

Quadro 1: Triagem na admissão de possíveis casos de FHM. Fonte: Jeffs et al., 2007.

5.3 Medidas de manejo hospitalar

5.3.1 Surtos

Num surto de Febre Hemorrágica como a Marburg ou Ebola, tem-se como papel principal: controle da própria comunidade, que inclui vigilância epidemiológica, avaliação clínica e isolamento dos pacientes, sepultamento seguro e desinfecção, campanhas educacionais, suporte psicossocial, além de uma unidade periférica de suporte a comunidade. (Roddy et al., 2007)

A abordagem convencional para o controle da transmissão da doença está focada na biossegurança, utilização de conhecimentos biológicos, precauções universais, e equipamentos especializados para reduzir a exposição ao vírus. (Roddy et al., 2007)

Sabe-se que a transmissão do vírus pessoa-pessoa ocorre pelo contato direto com pacientes sintomáticos, seus fluídos (vômito, urina e fezes) e/ou seus restos mortais, o que determina cuidados especiais com o sepultamento. O risco de transmissão é maior nos últimos estágios da doença, quando há vômito, diarreia, hemorragia e choque. (Roddy et al., 2010; CDC, 1995)

Na realização da triagem de possíveis pacientes na comunidade é necessário que esta entrevista seja realizada ao ar livre mantendo distância segura entre o entrevistado e entrevistador de 1 metro ou mais, não sendo necessária proteções a esta distância. (OMS, 2008)

5.3.2 Casos isolados

Para segurança no manejo do paciente em todas as etapas do processo de tratamento, deve o profissional de saúde deverá seguir as recomendações e diretrizes para controle de infecções para febres hemorrágicas virais (*Infection Control for Viral Haemorrhagic Fever – disponível em português – e Interim Infection Control Recommendations for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus (Ebola, Marburg) Haemorrhagic Fever*), citadas em grande parte neste trabalho, disponibilizada pela World Health Organization e CDC, nos endereços eletrônicos: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual/entire.pdf> e http://www.who.int/csr/bioriskreduction/interim_recommendations_filovir-.pdf; respectivamente.

5.3.2.1 Admissão de novos casos

Na admissão de pacientes, quando ainda não é possível saber se o paciente apresenta da FHM, ou possui ou não tecidos contaminados além da possibilidade do paciente ser atendido em qualquer estágio da doença. Pela maior exposição da equipe profissional ao vírus recomenda-se adotar procedimento de segurança

padrão neste atendimento enquanto se faz um levantamento da possibilidade da doença através da tabela de triagem de pacientes, classificando-o caso suspeito, provável ou confirmado, sendo este último possível apenas com exames laboratoriais, (Jeffer et al., 2007; OMS, 2008)

Recomenda-se como procedimento padrão para primeiro atendimento em suspeita de FHM:

- Usar luvas em qualquer momento de contato com o paciente e trocar as luvas em cada tarefa ou atividade com o mesmo paciente;
- Lavar imediatamente as mãos após o atendimento do paciente, utilizando sabão com agente antisséptico;
- Usar máscara, roupa de proteção impermeável e óculos em qualquer atividade em que possa haver respingo de gotículas ou que haja contato com manchas de fluídos corporais;
- Limpar regularmente e desinfetar frequentemente superfícies tocadas pelo paciente, incluindo camas, almofadas, mesa de exame e mesa de cabeceira.
- Colocar o paciente em área de isolamento de contato. (World Health Organization & Center of Disease Control, 2004)

Recomenda-se o uso de máscara facial, preferencialmente HEPA (High-Efficiency Particulate air respirator) como a FFP2 e US NIOSH-certified N95; nos casos iniciais da doença, preferencialmente quando o paciente apresentar sintomas de tosse associada, para evitar contato com partículas providas das vias aéreas, pois o risco de infecção por vias respiratórias é muito baixo. (Organização Mundial da Saúde (OMS)2008; CDC, 2004; Bausch, et al., 2007).

Assim que levantada a suspeita de um caso de FHM, inicia-se medidas de isolamento, que inclui a notificação ao serviço de epidemiologia hospitalar e à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que farão as comunicações pertinentes. (OMS & CDC, 2004)

5.3.2.2 Alocação do paciente

O encaminhamento do paciente suspeito ou confirmado para alas do hospital ou inclusive seu deslocamento, deve ser realizado com as proteções individuais. Caso o paciente apresente sintomas respiratórios como tosse e espirro, o mesmo deve utilizar máscara de proteção de partículas (FFP2 ou N95), **figuras 5**

e 6 respectivamente, evitando propagação por gotículas em alas diversas, no entanto deve haver sempre área de isolamento para tal. (OMS, 2008)

5.3.2.3 Visitas

Segundo o manual para controle de infecções da OMS (2008), deve-se limitar o número de visitantes que podem ter acesso à área de cuidados ao paciente com FHM. Deve-se ponderar as permissões necessárias para o bem-estar do paciente, além dos cuidados médicos e da Enfermagem.

Deve-se assegurar que todos os visitantes utilizem os devidos equipamentos de proteção e que sejam informados os procedimentos de higiene para adentrar a sala de isolamento. A visita de observação é segura à 15 metros. (OMS, 2008)

5.3.2.4 Proteções individuais

Segundo Bausch et al. (2007), os cuidados de saúde, só podem ser oferecidos adequadamente quando os trabalhadores da equipe de saúde puderem exercer suas funções sem medo da infecção ou de terem sido contagiados com o vírus *Marburg*, gerando maior segurança ao profissional na realização de suas tarefas. Os equipamentos de proteções individuais (EPI's) necessários aos profissionais, bem como diretrizes e procedimentos de segurança devem ser utilizados sempre. Infecções fatais em profissionais da saúde estão geralmente associadas a quebras de protocolos e diretrizes pré-estabelecidas.

Recomenda-se de acordo com as diretrizes para febres hemorrágicas da CDC e OMS, o uso de EPI's por todos profissionais da saúde, desde os funcionários que fazem limpeza do local de isolamento, funcionários do laboratório ou que fazem limpeza deste, equipe funerária e familiares cuidadores do paciente, ou que tenha contato direto com o paciente suspeito.

Sendo recomendado uso de:

- Camada interna de roupa protetora não havendo necessidade de impermeabilidade;

- Par de luvas finas;
- Botas impermeáveis ou galochas;
- Avental cirúrgico ou uma camada externa de roupa;
- Avental plástico sobre as camadas de roupas;
- Segundo par de luvas (grossas ou finas);
- Máscara facial, preferencialmente HEPA (High-Efficiency Particulate air respirator) como a FFP2 e US NIOSH-certified N95;
- Touca de proteção (algodão);
- Protetores oculares.

Conforme mostra figura 2. (OMS & CDC, 2004;OMS, 2008; Bausch et al., 2007).



Figura 5



Figura 6

Figuras 5 e 6: Máscaras protetoras de partículas EU-FFP2 e US NIOSH-certified N95, respectivamente. Fonte: internet

É recomendado o uso de protetor facial leve, como mostrado na **figura 7**, substituindo óculos de proteção justos ao rosto, que não são apropriadas por embaçar, o que leva o profissional a colocar as mãos com luvas potencialmente contaminadas ao rosto na tentativa de corrigir a neblina dos óculos. (Bausch et al., 2007; OMS & CDC, 2004)

Recomenda-se inclusive, válido mais para casos de surto, que o profissional use protetores faciais que permitam a visualização nítida de seu rosto diante da família e do paciente, gerando melhor adesão ao tratamento e isolamento proposto. (Bausch et al., 2007)



Figura 7: Protetor facial leve utilizado por um profissional da saúde, recomendado na substituição de óculos justos ao rosto. Fonte: Bausch, et al., 2007.

É necessário que se adote medidas de biossegurança para todos que tenham relação direta com o paciente:

- Higiene das mãos deve ser realizada, antes e após contato com o paciente, com objetos contaminados e após remover os EPI's;
- Remover cuidadosamente os EPI's, evitando contato entre itens utilizados e qualquer parte do rosto;
- Usar luvas (cirúrgicas ou de procedimento) ao adentrar local de atendimento;
- Usar avental cirúrgico, descartável que cubra toda camada interna de roupa e qualquer área exposta do corpo;
- Usar avental impermeável sobre qualquer roupa não impermeável ao exercer atividade extenuante como carregar um paciente;
- Evitar ao máximo o uso de agulhas e outros objetos pontiagudos;

- Utilizar sapatos fechados e resistentes como botas ao adentrar ala de atendimento.

5.3.2.5 Isolamento

As medidas de isolamento devem ser implantadas conforme normas do serviço hospitalar que está prestando atendimento, (OMS & CDC, 2004). No Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), as medidas de isolamento devem ser utilizadas para o controle da disseminação de doenças infecciosas especialmente para as que possam causar infecções ou surtos hospitalares. (Manual de recomendações para precauções e isolamento da Secretaria do Estado da Saúde).

Cada isolamento é identificado por meio de placas com cores diferentes, nas quais consta o EPI necessário, como mostra a **figura 8**. O tipo de isolamento deve ser prescrito diariamente pela equipe médica, sendo responsabilidade da equipe de enfermagem a fixação das placas nas portas dos quartos, e a manutenção desta.

Tais placas podem variar em três tipos:

- Precaução Padrão: devem ser aplicadas no atendimento a todos os pacientes, na presença de risco de contato com sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções (exceção do suor); pele com solução de continuidade e mucosa.
- Precauções Específicas: direcionadas para situações clínicas específicas e para alguns microrganismos. Tais precauções são baseadas no mecanismo de transmissão das doenças e designadas para pacientes suspeitos ou sabidamente infectados ou colonizados por patógenos transmissíveis e de importância epidemiológica. São baseadas em três vias principais de transmissão: transmissão de contato, transmissão aérea por gotículas e transmissão aérea por aerossóis.
- Precauções Empíricas: são indicadas em síndromes clínicas de importância epidemiológica sem a confirmação da etiologia. (IIER, 2011)

É necessário que o paciente, mesmo em caso suspeito de FHM seja alocado em sala privada. Não sendo necessário de início sala com pressão negativa, mas deve-se considerar a possibilidade do uso, para pacientes que apresentem tosse proeminente, vômitos, diarreia e hemorragia.



Figura 8: Modelo de placa de precaução recomendado para área de isolamento, indicando o tipo de precauções necessárias. (IIER, 2011)

A sala deve ter entrada restrita apenas a equipe que presta cuidados. Outros não essenciais e visitantes devem ter entrada proibida, ou restrita. Todas as pessoas, que adentrarem ao ambiente devem usar proteções de barreira como luvas e aventais impermeáveis, para não expor a pele e mucosas às secreções e fluídos do paciente e/ou contato com superfícies e objetos do ambiente que possam estar contaminadas, fornecendo precauções específicas para contato e gotículas, na sinalização por placas “precaução de contato” e adicionalmente placa de “precaução com gotículas” (**Figuras 9 e 10**). Adicionalmente, qualquer pessoa que se aproxime a cerca de 90 cm do paciente, deve estar usando o protetor facial ou máscara cirúrgica e óculos de proteção, com proteção ocular lateral ou não. (Centers for Disease Control and Prevention, 1995; Instituto de Infectologia Emílio Ribas, 2011)

Caso haja grande quantidade de sangue ou outros fluídos corporais no ambiente, como fezes e vômito fazem-se necessário o uso de protetores para os pés e adicionalmente pernas, como botas impermeáveis de cano alto, ou galochas. (CDC, 1995; IIER, 2011; OMS & CDC, 2004)



Fig 9: Placa de isolamento com precauções específicas de contato, recomendado em casos de febre hemorrágica de Marburg. (IIER, 2011)



Fig 10: Placa de isolamento para precauções de gotículas, indicada em casos de Febre hemorrágica de Marburg. (IIER, 2011)

Bausch et al., 2007 recomendam que haja em cada ala de isolamento um “fiscal de controle de infecção”, o que assegurará a conformidade das diretrizes de segurança e monitorar e gravar transgressões e problemas. Uma antecâmara para a sala de isolamento é útil para tais procedimentos e mais seguro quanto ao risco de infecção, não sendo, porém, imprescindível. (CDC, 1995)

Em salas de pressão negativa, para pacientes que apresentarem maior risco de contágio (fase avançada da doença, com sangramentos e vômitos), deve-se

adentrar impreterivelmente com proteção adicional das vias aéreas, como recomendado para cuidados com pacientes com tuberculose ativa. (CDC, 1995)

Pessoas com exposição percutânea ou mucocutânea a sangue, fluidos corporais, secreções, excreções ou de um paciente com suspeita de FHM deve imediatamente lavar a superfície da pele afetada com sabão e água além de solução antisséptica. Pessoas expostas devem receber avaliação médica e acompanhamento de gestão de trabalho, observado possível apresentação de sintomas suspeitos dentro do período de incubação da FHM (2 - 21 dias). (CDC, 1995)

5.3.2.6 EPI's para análise de materiais

Funcionários de laboratórios que manuseiam espécimes (clínicos) com risco de contaminação por *Marburg*, devem utilizar roupas de proteção impermeável, luvas, respiradores de partículas do tipo FFP2 ou US NIOSH-certified N95, além de protetor ocular ou facial, com purificadores de ar acionados em manipulações que gerem aerossóis, fazendo uso de capela de fluxo laminar. Todos os demais procedimentos de retirada das proteções individuais e higienização são as mesmas que já citadas neste trabalho. (OMS, 2008).

5.3.2.7 Descarte e reutilização de materiais

Materiais como roupas sujas devem ser descartados ou acondicionados em sacos à prova de vazamento e devidamente identificados no local de uso e diretamente encaminhados para área de descontaminação. Já roupas de cama usadas podem ser descontaminadas por autoclave de deslocamento de gravidade, ou incineradas. Pode-se ainda, se rigorosamente seguido cuidados posteriores, lavar as roupas com um ciclo normal de água quente com água sanitária. (CDC, 1995)

Agulhas e seringas ou outros materiais de alto risco de contaminação devem ser incinerados ou descontaminados por autoclave ou com imersão em solução germicida química adequada (água sanitária doméstica 1:100 ou desinfetante hospitalar), antes de descartados.

Secreções, sangue e demais fluídos corpóreos devem passar por desinfecção antes de descartados. Por mecanismos físicos ou químicos tais como lavagem, esfregaço com água sanitária, uso de autoclave ou produtos químicos. (CDC, 1995)

Em caso de óbito, a manipulação do corpo deve ser mínima. Deve-se envolver o cadáver em saco mortuário a prova de vazamento, e não se deve embalsamar, preferencialmente o corpo deve ser cremado ou enterrado em caixão selado. (CDC, 1995; OMS, 2008)

5.3.2.8 Transporte de paciente

Tendo por base que no momento da admissão do paciente, o caso ainda é suspeito, devemos manter cuidados e precauções desde o carro de transporte do paciente a ambulância, ou carro particular do cuidador ou paciente, sala de espera do hospital e todos os ambientes pelo qual o paciente passou, no entanto não foram encontradas referências quantos as precauções necessárias nesta situação.

O motorista do veículo funerário, por exemplo, deverá fazer uso de equipamentos de proteção individual (EPI) apenas durante o transporte do corpo, não havendo necessidade enquanto conduz o veículo. (OMS, 2008)

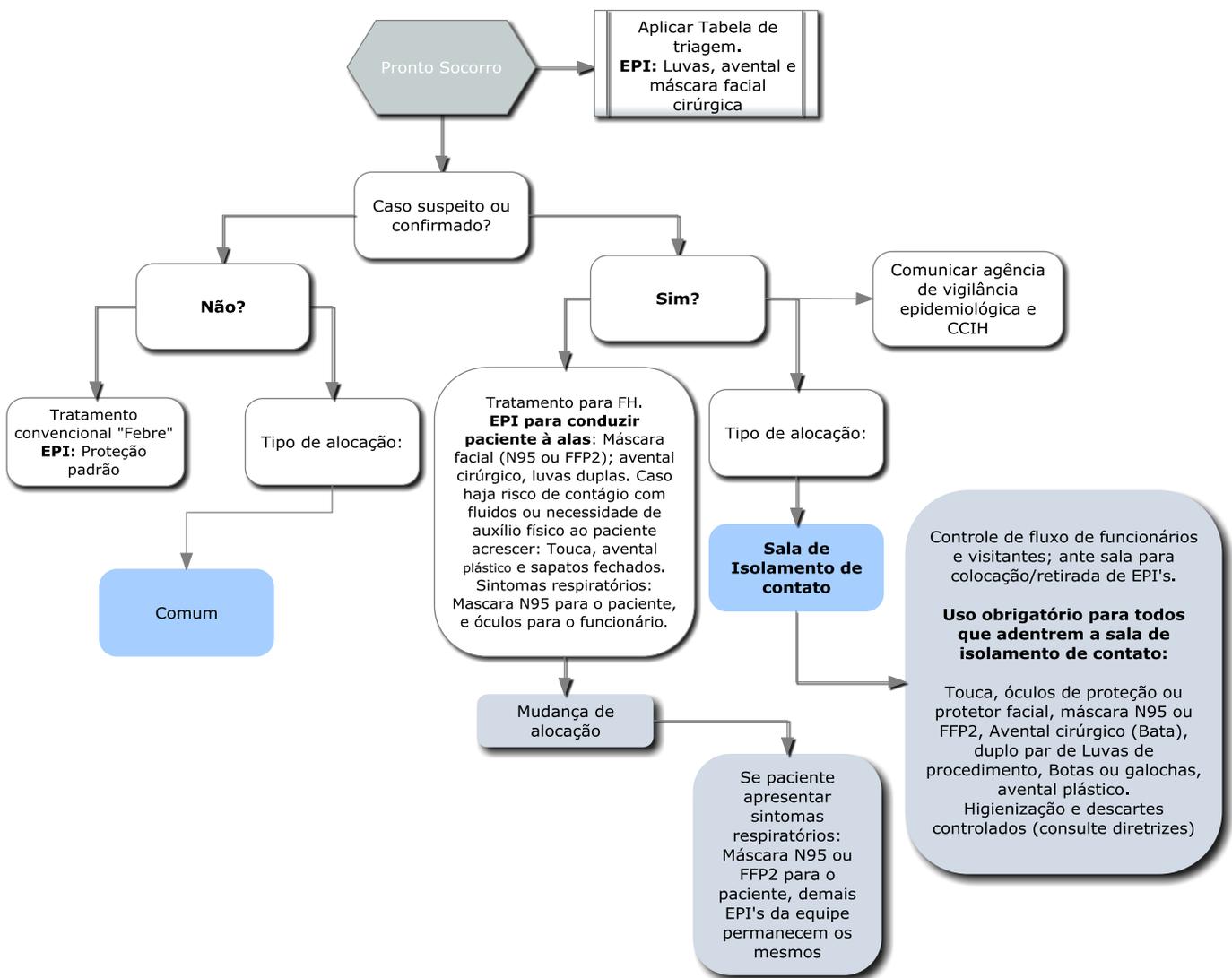
No caso de um motorista de ambulância, onde não há contato direto com a pessoa infectada, acaba por não ser essencial o EPI enquanto dirige o veículo, no entanto a proteção é necessária na ajuda do paciente para dentro e fora do veículo, havendo necessidade de avental de proteção, luvas e quando associado sintomas respiratórios, máscara de proteção de partículas N95 ou FFP2. Essencial à higienização das mãos antes e após o auxílio ao paciente além de higienização do leito/veículo utilizado com desinfetante hospitalar.

Baseado nas pesquisas executadas neste trabalho elaborou-se um fluxograma de admissão de novos pacientes e os respectivos equipamentos de proteção individual necessários para equipe do serviço de saúde e se necessário o paciente.

5.3.2.9 Fluxograma de admissão de possíveis casos de Febre Hemorrágica de Marburg

Fluxograma para admissão de novos casos. FH: Febre Hemorrágica; EPI: Equipamento de Proteção Individual; CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

Admissão de novos casos e seus EPI's



6 CONCLUSÃO

A descrição de casos com pacientes infectados pelo vírus *Marburg* tem sido descritos desde 1967, onde foram reportados 450 casos da doença.

Muito se tem feito para que se conheça a patogenia deste vírus em animais incluindo primatas não humanos, para que se possa chegar mais próximo de uma profilaxia e tratamento eficaz da doença causada por esse vírus tão agressivo ao ser humano como da Febre Hemorrágica de Marburg. Os sintomas iniciais da doença por serem similares aos da gripe expõe familiares e profissionais da saúde ao vírus culminando em novos surtos da doença.

Neste estudo foi possível elucidar aspectos relacionados à patogenia da doença e muitas características que descrevem o quadro de febre hemorrágica pelo vírus *Marburg*. Deve-se sempre buscar informação sobre o paciente, se fez viagem à África e/ou teve contato com pessoas que estiveram ou trabalhavam com pessoas infectadas pelo vírus. O único meio de prevenir o contágio é através de isolamento do paciente, seguindo padrões de sinalização de precauções de isolamento, mesmo sob suspeita, e equipamentos de proteção que assegurem barreira física com o vírus. Deve-se, sobretudo, seguir procedimentos de biosegurança, e boas práticas de manipulação de materiais e resíduos evitando propagação do vírus.

Os cuidados realizados pela equipe médica e principalmente pelos profissionais de enfermagem são de suma importância para os pacientes com a Febre Hemorrágica de Marburg e devem ser revisados periodicamente pelas equipes que atuam em áreas de risco ou centros de referencia em infectologia que possivelmente recebam semelhança de casos.

REFERÊNCIAS

ALVES, D. et al. **Aerosol exposure to the angola strain of marburg virus causes lethal viral hemorrhagic Fever in cynomolgus macaques.** *Vet Pathol.*; 2010. 47(5):831-51.

BAUSCH, D. et al. **Outbreaks of filovirus hemorrhagic fever: time to refocus on the patient.** *J Infect Dis.* Nov 15;196 Suppl 2: 2007. S136-41.

BIOT, M. **Tribute to Dr Katenga Bonzali.** *Trop Med Int Health*; 5: 2000. p384 .

BÖCKELER, M. et al. **Breakdown of Paraendothelial Barrier Function during Marburg Virus Infection Is Associated with Early Tyrosine Phosphorylation of Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule–1.** *The Journal of Infectious Diseases*; 196: 2007. S337–46 .

BORCHERT, M. et al. **Use of Protective Gear and the Occurrence of Occupational Marburg Hemorrhagic Fever in Health Workers from Watsa Health Zone, Democratic Republic of the Congo.** *The Journal of Infectious Diseases*, 196: 2007. S168–75 .

BORIO, L. et al. **Hemorrhagic Fever Viruses as Biological Weapons: Medical and Public Health Management.** *JAMA* ;287: 2002. p. 2391-2405 .

Centers for Disease Control and Prevention(CDC): **Marburg Hemorrhagic Fever, factual shet.** www.cdc.gov. Acesso em 21 de novembro de 2011, disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/fact_sheets/fact_sheet_marburg_hemorrhagic_fever.pdf, (05 de Maio de 2010).

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Notice to Readers Update: Management of Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever -- United States.** Atlanta, GA 30333, U.S.A, 30 de Junho de 1995.

FRITZ, E. et al. **Cellular Immune Response to Marburg Virus Infection in Cynomolgus Macaques.** *VIRAL IMMUNOLOGY*; Vol 21: 3, 2008. p.355–363 .

FUJITA, N. et al. **Imported Case of Marburg Hemorrhagic Fever - Colorado, 2008.** *JAMA*, February 3, 2010—Vol 303, No. 5 (Reprinted) of *MMWR*. 2009;58:1377-1381.

GEISBERT, T. et al. **Vector Choice Determines Immunogenicity and Potency of Genetic Vaccines against Angola Marburg Virus in Nonhuman Primates.** *JOURNAL OF VIROLOGY*, 2010. p.10386–10394.

GEISBERT, T. et al. **Marburg Virus Angola Infection of Rhesus Macaques: Pathogenesis and Treatment with Recombinant Nematode Anticoagulant Protein c2**. *The Journal of Infectious Diseases*; 196: 2007. S372–81 .

GROLLA, A. et al. **The Use of a Mobile Laboratory Unit in Support of Patient Management and Epidemiological Surveillance during the 2005 Marburg Outbreak in Angola**. *PLoS Negl Trop Dis* 5(5): 2011.

HARTMAN, A.; TOWNER, J.; NICHOL, S. **Ebola and Marburg Hemorrhagic Fever**. *Clin Lab Med*; 30: 2010. p.161–177 .

HENSLEY, L. et al. **Pathogenesis of Marburg Hemorrhagic Fever in Cynomolgus Macaques**. *The Journal of Infectious Diseases*;204: 2011. S1021–S1031 .

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS. **Recomendações para precauções e isolamentos**. São Paulo, 2011.

ISAACSON, M. **Viral Hemorrhagic Fever Hazards for Travelers in Africa**. *Clinical Infectious Diseases*; 33: 2001. p.1707–12 .

JEFFS, B. et al. **The Médecins Sans Frontières Intervention in the Marburg Hemorrhagic Fever Epidemic, Uige, Angola, 2005. I. Lessons Learned in the Hospital**. *The Journal of Infectious Diseases*; 196: 2007.S154–61 .

KUMING BS, K. N. **Uveal involvement in Marburg virus disease**. *Br J Ophthalmol* 1977; 61:265–6 .

MOHAMADZADEH, M.; CHEN, L.; SCHMALJOHN, A.L. **How Ebola and Marburg viruses battle the immune system**. *Nature Reviews-Immunology*, july; vol 7: 2007. p 556-567.

OLEJNIK, J. et al. **Intracellular Events and Cell Fate in Filovirus Infection**. *Viruses*; 3, 2011. p.1501-1531; doi:10.3390/v3081501 .

OMS. **Global Alert and Response (GAR) Case of Marburg Haemorrhagic Fever imported into the Netherlands from Uganda**. Acesso em 21 de 11 de 2011, disponível em http://www.who.int/csr/don/2008_07_10/en/index.html. (10 de julho de 2008).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE & CENTER OF DISEASE CONTROL. **Controlo do contágio sobre febres virais hemorrágicas virais, no contexto dos serviços de saúde africanos**.. www.cdc.gov. Retrieved from U.S.Department of health & human services: www.cdc.gov/incidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual/entire.pdf. (Janeiro, 2004)

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Interim Infection Control Recommendations for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus**

(Ebola, Marburg) Haemorrhagic Fever. Genova. Retrieved from World Health Organization:
http://www.who.int/csr/bioriskreduction/interim_recommendations_filovirus.pdf (2008, março).

SCHOU, S.; HANSEN, A. **Marburg and Ebola Virus Infections in Laboratory Non-human Primates: A Literature Review.** American Association for Laboratory Animal Science; Vol 50, No 2, 2000.

RODDY, P. et al. **The Médecins Sans Frontières Intervention in the Marburg Hemorrhagic Fever Epidemic, Uige, Angola, 2005. II. Lessons Learned in the Community.** The Journal of Infectious Diseases; 196: 2007. S162–7 .

RODDY, P. et al. **Factors Associated with Marburg Hemorrhagic Fever: Analysis of Patient Data from Uige, Angola.** The Journal of Infectious Diseases; 201(12): 2010. p.1909–1918 .