

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,
SP, Brasil; Universidade Federal de São
Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2023.
Aprovado em junho de 2023.*

VIRUS MARBURG

RESUMO

Introdução: O vírus Marburg causa febre hemorrágica grave, disfunção orgânica e morte. A exposição a morcegos frugívoros em cavernas e minas e a transmissão entre humanos tiveram papéis importantes na amplificação de surtos epidêmicos na África e casos restritos na Alemanha, Holanda, EUA. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A transmissão do vírus Marburg pode ser feita através do contato com reservatórios naturais, troca de fluidos corpóreos e materiais infectados. A taxa de letalidade pode chegar a 88%, e a morte pode ocorrer entre o oitavo e nono dia após o início dos sintomas em função da perda maciça de sangue. Uma vez que não existem vacinas ou tratamento específico contra a doença, os cuidados dos pacientes são paliativos. **Conclusão:** O risco de disseminação da doença e surgimento de pandemia é pouco provável, estando limitado a surtos epidêmicos esporádicos em função da alta taxa de letalidade do vírus, rápido avanço do quadro clínico e instalação imediata de medidas de contenção da doença em seus focos de origem.

Palavras-Chave: vírus. vírus marburg; surto epidêmico. epidemia. febre hemorrágica.

MARBURG VÍRUS

ABSTRACT

Introduction: Marburg virus causes severe hemorrhagic fever, organ dysfunction, and death. Exposure to fruit bats in caves and mines and human-to-human transmission played important roles in amplifying epidemic outbreaks in Africa and restricted cases in Germany, Netherlands, USA. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The transmission of the Marburg virus can be done through contact with natural reservoirs, exchange of body fluids and infected materials. The fatality rate can reach 88%, and death can occur between the eighth and ninth day after the onset of symptoms due to massive blood loss. Since there are no vaccines or specific treatment against the disease, patient care is palliative. **Conclusion:** The risk of spreading disease and the emergence of a pandemic is unlikely, being limited to sporadic epidemic outbreaks due to the high lethality rate of the virus, rapid progression of the clinical condition and immediate installation of measures to contain the disease in its outbreaks of origin.

Keywords: virus. marburg virus; epidemic outbreak. epidemic. hemorrhagic fever.

INTRODUÇÃO

O vírus Marburg tem causado surtos com uma alta taxa de mortalidade desde a sua descoberta e caracterização em 1967 em Marburg (Alemanha), Frankfurt (Alemanha) e Belgrado (Iugoslávia, atual Sérvia). O vírus Marburg é considerado um patógeno prioritário da categoria A do National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) (<https://www.niaid.nih.gov/research/emerging-infectious-diseases-pathogens>).

Este vírus pertence à ordem Mononegavirales, família Filoviridae e gênero Marburgvirus. O gênero Marburgvirus inclui apenas uma espécie, denominada Marburg marburgvirus ou vírus Marburg (LANGUON, QUAYE, 2021). O vírus Marburg possui cinco diferentes linhagens com base na análise filogenética de dados de sequência genômica obtidos de amostras coletadas durante diferentes surtos. Essas linhagens foram reclassificadas em dois vírus separados: o vírus Ravn (RAVV) e o MARV (CARROL et al., 2013).

Os reservatórios naturais desse vírus incluem os morcegos da espécie *Rousettus aegyptiacus* e *Hipposideros caffer* (JONES et al., 2019).

O alvo primário do vírus são as células fagocíticas mononucleares e células epiteliais de diferentes órgãos. A exposição humana a esse vírus e a natureza desorganizada das informações atualmente disponíveis dificultam o trabalho de pesquisadores e formuladores de políticas que tentam projetar diretrizes apropriadas para combater essa doença. Embora algumas drogas ou vacinas tenham sido desenvolvidas com sucesso em primatas não humanos, sua alta taxa de mortalidade é preocupante (ABIR et al., 2022).

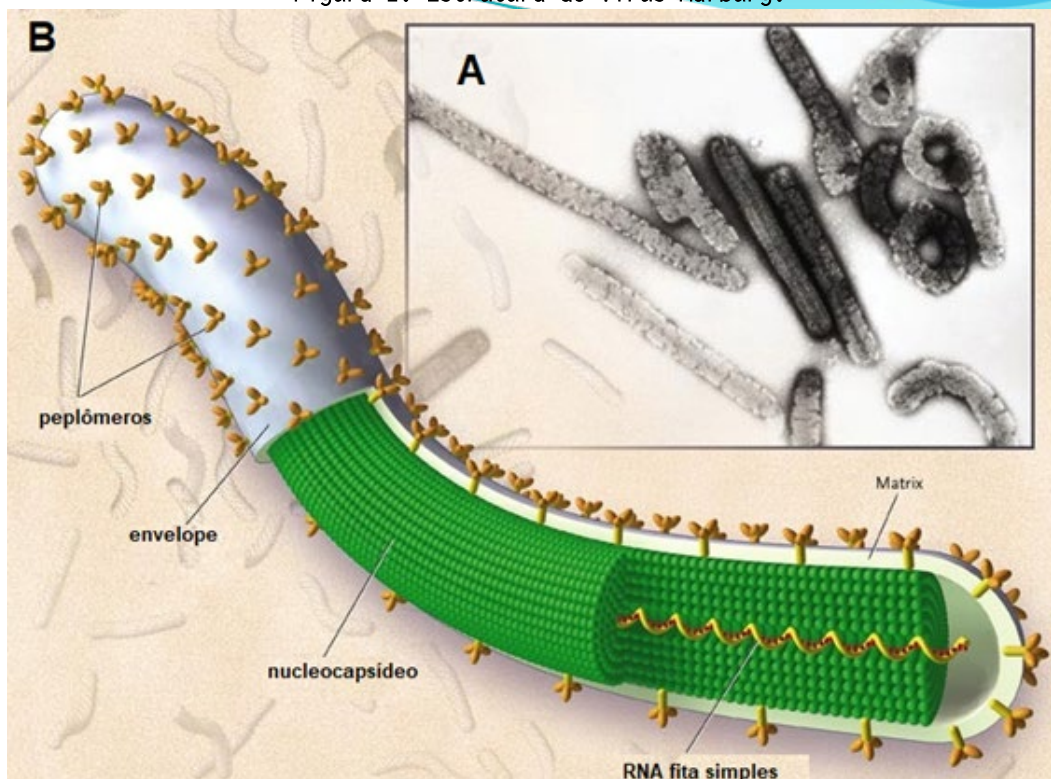
GENOMA E ESTRUTURA DO VÍRUS MARBURG

O vírus Marburg é um vírus pleomórfico que pode ser observado na microscopia eletrônica em forma de seis, circular, U, bastonete e mais comumente na forma filamentosa (NDAYIMIRIJE, KINDHAUSER, 2005). Os virions do vírus Marburg possuem cerca de 80 nm de diâmetro e um comprimento médio de 790 nm (WELSCH et al., 2010). A superfície do vírion é recoberta por peplômeros (espículas) com 5 a 10 nm de comprimento intercalados a cada 10 nm (Figura 1) (NDAYIMIRIJE, KINDHAUSER, 2005; BHARAT et al., 2011).

O vírus Marburg é um RNA vírus de cadeia simples não segmentado de sentido negativo que contém um genoma de 19,1 kb que codifica sete genes na seguinte ordem linear-3'-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'. Todos os sete genes no genoma do vírus Marburg são monocistrônicos e responsáveis por codificar as proteínas estruturais: Nucleoproteína (NP), proteína viral 35 (VP35), proteína viral (VP40), glicoproteína (GP), proteína viral 30 (VP30), proteína viral 24 (VP24) e proteína grande (L) (Figura 2) (ABIR et al., 2022).

Cada um desses sete genes tem um sinal de início e parada de transcrição altamente conservado e uma sequência de nucleotídeos não codificante não convencionalmente longa nas extremidades 3' e 5'. Essas regiões não codificantes contendo elementos de ação cis desempenham papel na replicação, transcrição e empacotamento do DNA (SCHMIDT, MUHLBERGER, 2016). Com a exceção de dois genes, os genes do vírus Marburg são segregados por regiões intergênicas de 4 a 97 nucleotídeos. O sinal de parada da transcrição de VP24 e o sinal de início da transcrição do gene VP30 compartilham uma sequência de sobreposição de cinco nucleotídeos UAAUU (ABIR et al., 2022).

Figura 1. Estrutura do vírus Marburg.

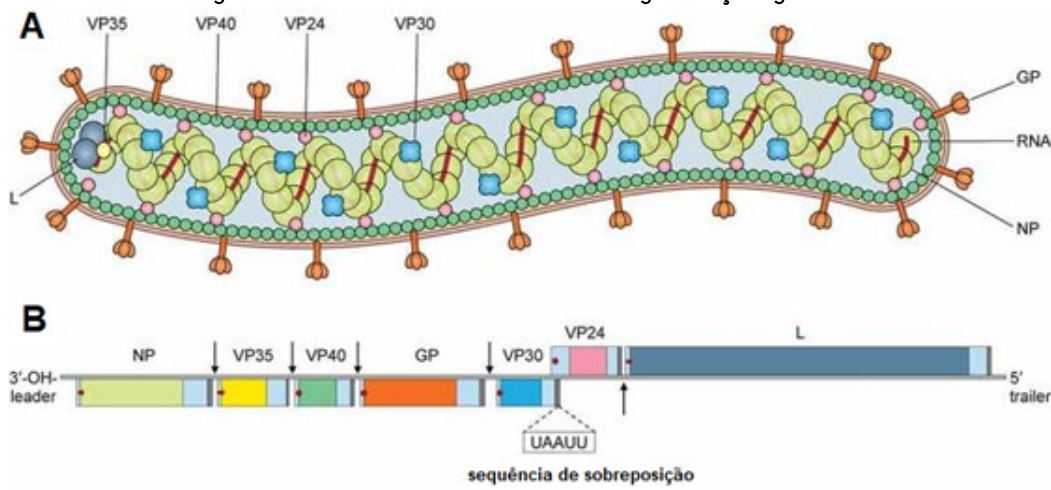


A. Pleomorfismo estrutural do vírus, podendo ser observado na microscopia eletrônica em formato de seis, circular, U, bastonete ou na forma filamentosa.

B. Diagrama demonstrando a fita simples de RNA em sentido negativo circundada pelo nucleocapsídeo, seguido do envelope e recoberto pelos peplômeros.

Fonte: NDAYIMIRIJE, KINDHAUSER, 2005.

Figura 2. Estrutura do vírion e organização genômica.



A. Estrutura do vírus Marburg e localização de suas principais proteínas.

B. Organização genômica do vírus Marburg. Em azul estão representadas as áreas não codificantes, e as setas indicam os locais de início da transcrição. Entre a posição VP24 e VP30 está localizada a sequência de sobreposição.

Fonte: ABIR et al., 2022.

O genoma do vírus Marburg é protegido por um nucleocapsídeo formado por quatro proteínas estruturais codificadas pelos genes NP, VP35, VP30 e L (ABIR et al., 2022). A NP é a principal proteína do nucleocapsídeo que forma uma estrutura helicoidal tubular que interage com VP35, VP40, VP30 e VP24, criando um polímero helicoidal por homo

oligomerização. A NP é responsável pela formação do nucleocapsídeo, transcrição, replicação e brotamento do vírus (FUJITA-FUJIHARU et al., 2022).

A proteína L funciona como RNA polimerase dependente de RNA e na transcrição do mRNA e replicação do genoma, tendo a capacidade de se ligar a VP30 e VP35 (ABIR et al., 2022). Já a proteína VP24 faz parte do complexo ribonucleoproteína estando associado com a NP e o envelope, tendo importante papel na formação e maturação do nucleocapsídeo, regulação negativa da transcrição, regulação de replicação, morfogênese do vírion e liberação dos vírions das células infectadas (BAMBERG et al., 2005).

A VP30 faz parte do complexo ribonucleoproteína, contendo um domínio de ligação de zinco, e se liga a fita simples de RNA, estando associado a iniciação, reinício, antiterminação e aprimoramento da transcrição do RNA (EDWARDS et al., 2022). A VP35 funciona como cofator da polimerase, cofator da transcriptase replicase, formação do nucleocapsídeo e no antagonismo ao interferon (IFN) (MUHLBERGER et al., 1999).

A matriz interna do vírion é formada pela VP40, responsável pelo brotamento e associação com a matriz e o nucleocapsídeo. A VP40 é formada por dois módulos funcionais distintos, contendo um motivo de brotamento tardio. A VP40 como regulador negativo da transcrição e replicação, no processo de brotamento e impede a ativação da via JAK-STAT (KOEHLER et al., 2018).

O vírus Marburg possui uma membrana fosfolipídica (envelope) derivada de célula do hospedeiro, contendo espículas compostas por glicoproteínas necessárias para a ligação as células do hospedeiro. As glicoproteínas são formadas pelas subunidades GP1 e GP2 que formam heterodímeros capaz de se inserir na membrana plasmática das células hospedeiras (MITTLER et al., 2011).

EPIDEMIOLOGIA

O primeiro surto causado pelo vírus Marburg foi descrito em 1957 em Marburg (Alemanha) a partir de tecidos derivados de macacos verdes africanos (*Chlorocebus aethiops*), coletados em Uganda na tentativa de se produzir vacinas contra a poliomielite. Ao mesmo tempo surgiram surtos epidêmicos na Iugoslávia e Frankfurt. A microscopia eletrônica foi realizada para identificar e caracterizar o vírus no plasma de cobaias infectadas, sendo subseqüentemente denominado “vírus Marburg” (RISTANOVIĆ et al., 2020).

O próximo surto documentado ocorreu na África do Sul em 1975, infectando três pessoas. O primeiro indivíduo foi infectado enquanto viajava para o Zimbábue, e seu companheiro e uma enfermeira foram infectados por transmissão de humano para humano (GEAR et al., 1975). Em 1980, um terceiro surto foi identificado no Quênia, onde um homem foi infectado após uma visita a caverna de Kitum, e um médico foi infectado durante o tratamento desse indivíduo (SMITH et al., 1982). Outro surto ocorreu no Quênia em 1987, com a detecção de uma nova cepa do vírus Marburg, infectando foi um menino dinamarquês após uma visita a caverna de Kitum (JOHNSON et al., 1996).

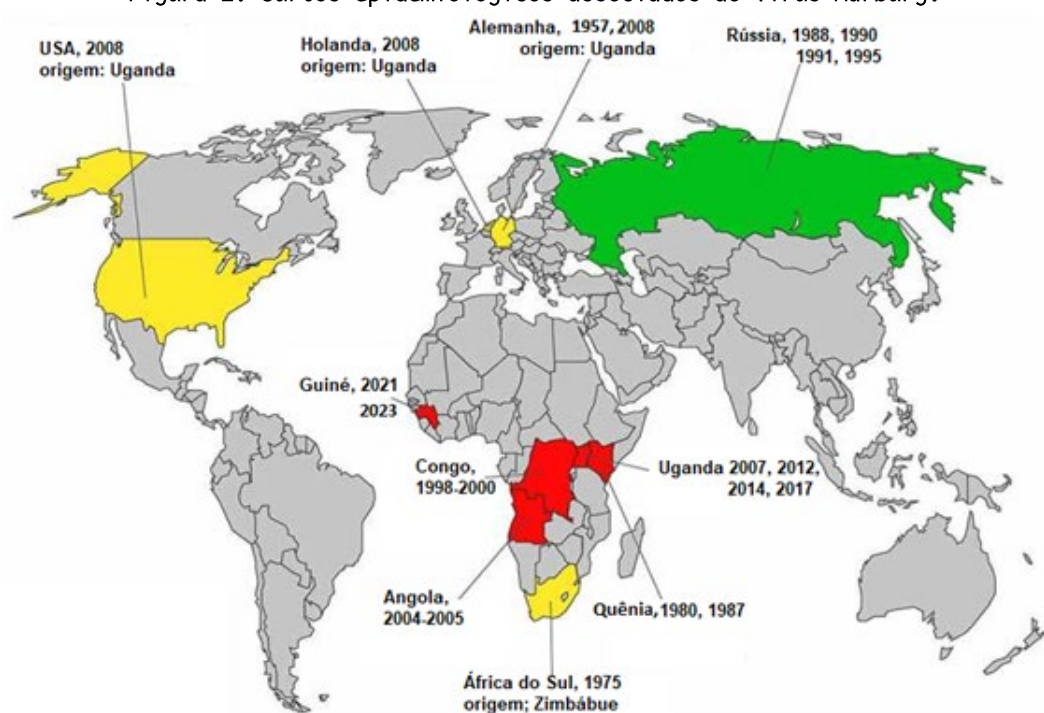
Em 1988, 1990, 1991 e 1995, acidentes de laboratório resultaram em ocorrências de infecção na Rússia. Novo surto de ocorreu entre 1998 e 2000, na República Democrática do Congo, com um total de 154 infecções humanas. Garimpeiros foram infectados durante seu trabalho de mineração na vila de Durba, e o surto se espalhou para a vila vizinha de Watsa, sendo identificadas nove linhagens do vírus Marburg (COLEBUNDERS et al., 2007).

Em 2004 outro surto epidêmico ocorreu na região do Uige (Angola), que continuou até julho de 2005, resultando em 252 casos de infecção e 227 mortes, com uma taxa de letalidade de 90% (TOWNER et al., 2006). Em 2007, trabalhadores de minas do distrito de Kamwenge e Ibanda (Uganda) foram infectados (ADJEMIAN et al., 2011), sendo este surto associado a dois casos distintos que ocorreram nos EUA e Holanda em indivíduos que foram infectados ao visitarem a caverna Python na floresta de Maramagambo (Uganda) (LEGGIADRO, 2009; TIMEN; et al., 2009).

Também Uganda foi o local das próximas três epidemias. A primeira ocorreu na região de Kabale, em 2012 onde 15 indivíduos foram infectados. O segundo surto ocorreu em 2014 em Kampala onde um profissional de saúde foi infectado e faleceu. A cepa do vírus Marburg identificada possuía semelhança nas sequências genômicas com as sequências genômicas da cepa anteriormente determinadas de morcegos frugívoros egípcios (NYAKARAHUKA et al., 2017). O terceiro surto epidêmico ocorreu em Kween em 2017, onde quatro pessoas da mesma família foram infectadas e apenas uma sobreviveu. As sequências do genoma desta cepa também tinham semelhanças com a cepa previamente identificada (NYAKARAHUKA et al., 2019).

Novos surtos ocorreram na Guiné, um em agosto de 2021 que terminou em setembro de 2021, onde um homem foi infectado e morreu. Outro surto ocorreu em 2023 onde nove pessoas morreram (ABORODE et al., 2021; <https://www.afro.who.int/countries/equatorial-guinea/news/equatorial-guinea-confirms-first-ever-marburg-virus-disease-outbreak>) (Figura 2).

Figura 2. Surtos epidemiológicos associados ao vírus Marburg.



Em vermelho os surtos associados a novas cepas do vírus Marburg, na República Democrática do Congo, Angola, Quênia e Uganda. Em amarelo os países cuja fonte de infecção teve origem em outro país (Alemanha, Holanda, EUA e África do Sul). Em verde, local surtos de associados a exposições laboratoriais não intencionais.

Fonte: ABIR et al., 2022; <https://www.afro.who.int/countries/equatorial-guinea/news/equatorial-guinea-confirms-first-ever-marburg-virus-disease-outbreak>

TRANSMISSÃO

O morcego da espécie *Rousettus aegyptiacus* atua como principal reservatório, seguido do *Hipposideros caffer* (Figura 3). O *Rousettus aegyptiacus* é encontrado na África, sudoeste da Ásia, Irã, Paquistão, Turquia e Chipre. São morcegos de hábitos frugívoros. O *Hipposideros caffer* também conhecido como morcego de folha redonda de Sundervall, é encontrado nos países Africanos ao sul do Saara, Marrocos, Iêmen e Arábia Saudita, sendo morcegos de hábitos insetívoros. O vírus de Marburg pode ser encontrado no pulmão, intestino, rins, bexiga, glândula salivar e tecidos do trato reprodutivo de fêmeas destes morcegos, indicando que a transmissão pode ocorrer vertical ou horizontal

dentro dos reservatórios. A transmissão morcego a morcego pode ocorrer por meio de mordidas, interações sexuais ou por artrópodes hematófagos (JAYAPRAKASH et al., 2023).

Figura 3. Principais reservatórios do vírus Marburg.



A. Morcego da espécie *Rousettus aegyptiacus*.

B. Morcego da espécie *Hipposideros caffer*.

Fonte: <https://www.biodiversity4all.org/observations>.

Hospedeiros intermediários, como primatas não humanos e animais caçados, frutas contaminadas, reservatórios naturais e secreções e excrementos de morcego são as principais fontes da transmissão do vírus (ABIR et al., 2022). O vírus também pode ser transmitido por relações sexuais entre humanos, contato direto com sangue, fezes, saliva, urina, lágrimas, muco e leite materno. O gerenciamento e a prestação de serviços de saúde ao paciente infectado pelo vírus Marburg e o manuseio inadequado de cadáveres humanos também aumentam as chances de transmissão. A transmissão pode ocorrer pelo ar durante um surto, pois o vírus pode sobreviver em aerossóis, em líquidos por períodos mais longos e em superfícies sólidas (plásticos e vidros) por mais de 3 semanas em baixa temperatura (ABIR et al., 2022).

INFECÇÃO

Após a entrada no hospedeiro, o vírus ganha acesso ao sangue ou linfa e infecta macrófagos, monócitos e células dendríticas, onde ocorre a sua replicação e disseminação para tecidos remotos de seu local de infecção como hepatócitos, células endoteliais, fibroblastos e células epiteliais (KORTEPETER et al., 2020).

A ligação do vírus Marburg as células hospedeiras têm sido associada a glicoproteína (GP) na superfície viral que medeia a ligação e a entrada. A unidade de superfície GP (GP1) se liga a receptores celulares e um loop de fusão interno (GP2) se insere na membrana celular. A entrada do vírus e a deposição de sua maquinaria de replicação está relacionada à clivagem intravesicular da glicoproteína viral por catepsinas (proteases) do hospedeiro e como a fusão da GP viral com a proteína hospedeira Niemann-Pick (transportador de lipídeos transmembrana intracelular que auxilia no tráfico de lipídeos do endossomo/lisossomo terminal ao retículo endoplasmático e membrana plasmática). Esse processo facilita a liberação do núcleo viral no citoplasma celular, onde ocorre a replicação. A porção basolateral dos hepatócitos e células epiteliais biliares são os principais locais de brotamento do vírus (ABIR et al., 2022).

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Nas infecções pelo vírus Marburg a necrose dos hepatócitos varia de focal a generalizada, com inflamação leve, edema, degradação das células hepáticas e do sistema retículo endotelial e esteatose leve a moderada. Os hepatócitos podem apresentar

inclusões basofílicas do citoplasma (agregados de nucleocapsídeos virais). Como a síntese de vários fatores de coagulação ocorre no fígado, alterações no fígado podem potencializar anormalidades na coagulação, incluindo coagulação intravascular disseminada (CID), que estão associadas ao aumento do risco de falência de múltiplos órgãos (SCHIFFLETT, MARZI, 2019).

A elevação das enzimas hepáticas, como alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, transaminase pirúvica glutâmica sérica e transaminase oxaloacética glutâmica sérica são características (ABIR et al., 2022).

A infecção pelo vírus Marburg em humanos causa danos aos tecidos linfáticos, com necrose dos folículos e da medula dos gânglios linfáticos e polpa vermelha do baço, além da depleção de linfócitos por apoptose. No baço tanto a polpa vermelha quanto a branca exibem necrose moderada, depleção linfóide na polpa, e polpa vermelha com acúmulo de fibrina e restos celulares (HENSLEY et al., 2011).

Os alvéolos pulmonares apresentam congestão, hemorragia e pneumonia supurativa. A camada submucosa intestinal apresenta edema, infiltração polimorfonuclear e focos de hemorragia. O trato gastrointestinal apresenta infiltração mononuclear focal na lâmina própria da mucosa gástrica, intestino delgado e cólon. Os macrófagos exibem inclusões virais e os virions podem estar presentes em fibrilas reticulares e restos de células necróticas (GEISBERT et al., 1998).

Os rins se apresentam edematosos, pálidos e hemorrágicos; com necrose tubular e dano parenquimatoso causando disfunção tubular e proteinúria. O antígeno viral pode ser observado no glomérulo renal, células epiteliais tubulares proximais e tecidos conjuntivos intersticiais próximos aos capilares. Inclusões ocorrem em tecidos intertubulares, macrófagos e fibroblastos (KOCH et al., 2018).

A pele e as membranas mucosas geralmente apresentam anormalidades hemorrágicas associada a lesões cutâneas. Alterações histopatológicas na pele incluem inchaço das células endoteliais, hemorragia focal, necrose e edema dérmico. Os sinais cutâneos aparecem entre o segundo e o sétimo dia após o início dos sintomas, podendo ocorrer também durante o período de recuperação (NKOGHE et al., 2012).

Após o início dos sintomas, o vírus pode persistir no sêmen por até 7 semanas. Dor escrotal é frequentemente identificada, com alguns casos de orquite, e necrose foi descrita nos testículos e ovários de pacientes. O vírus persiste principalmente nas células de Sertoli, resultando na quebra da barreira hematotesticular, levando a orquite focal, destruição de células germinativas e deposição de anticorpos IgG (GROSS et al., 2015).

As lesões morfológicas do miocárdio observadas em casos de autópsia incluem a presença de múltiplos focos embólicos supurativos e lesões contendo bactérias gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*) (GEISBERT et al., 1998). Pode ocorrer panencefalite, com a presença de nódulos gliais e infiltração linfocítica perivascular cerebral (BORCHERT et al., 2002.).

As células endoteliais são células-alvo para a replicação do vírus, e a replicação viral causa perda da função de barreira entre o sangue e tecidos, permitindo a disseminação viral. A ativação das células endoteliais e a secreção de mediadores químicos inflamatórios aumenta a permeabilidade vascular, causa aumento do consumo de fatores de coagulação, síndrome de choque e hemorragia (SCHNITTER et al., 1993).

EVASÃO DO SISTEMA IMUNE

A infecção das células dendríticas causa perda da estimulação dos linfócitos T, e a infecção dos macrófagos leva a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que causa apoptose de linfócitos, linfopenia e imunossupressão. Alterações na permeabilidade vascular e da coagulação são induzidas pela interleucina-6 (IL-6) e TNF- α produzidas pelos macrófagos. A infecção das células do fígado causa diminuição da síntese do fator de coagulação, e a infecção das células

adrenocorticais causam hipotensão, podendo causar falência de múltiplos órgãos e choque (MESSAOUDI et al., 2015.).

A infecção pelo vírus causa alterações no perfil de expressão gênica do hospedeiro dentro de 24 a 48 horas após a infecção, e a maioria dessas alterações afeta genes associados a imunorregulação, coagulação e apoptose. A alteração da expressão gênica de genes estimulados pelo interferon (ISG) nos hepatócitos atuar como mediadores de supressão antiviral. O vírus pode abolir as sinalizações mediadas pelo interferon (IFN), incluindo a sinalização via IFN tipo 1 e tipo 2, promovendo um aumento na cinética de replicação viral (VALMAS et al., 2010). A replicação viral descontrolada leva à tempestade de citocinas e a resposta humoral prejudicada. Esta disfunção resulta causa aumento da permeabilidade vascular influenciada pela produção de TNF- α , óxido nítrico (NO) e outros compostos vasoativos; dano tecidual, mediado por MCP-1 e IL-8; e CID pela síntese de fator tecidual pelos macrófagos (BASLER et al., 2009).

Modificações hematológicas como leucopenia, neutrofilia, monocitose e eosinofilia moderada são comuns. Níveis elevados de óxido nítrico solúvel e citocinas pró-inflamatórias no sangue induzem a apoptose intravascular. A VP40 inibe a via JAK-STAT, restringindo a fosforilação de STAT1 e STAT2 (SCHIFFLETT, MARZI, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas dos pacientes infectados podem variar dependendo de fatores como virulência da cepa, estado físico, suscetibilidade do hospedeiro e suporte médico. O período de incubação varia entre dois a 21 dias, com duração média de cinco a nove dias. A infecção pode ser dividida em três fases distintas; fase inicial de generalização, seguida pela fase de órgão precoce, e finalmente a fase de órgão tardia ou fase de convalescença (ABIR et al., 2022).

A fase inicial de generalização dura cinco dias após o início da doença. Após o período de incubação, os pacientes geralmente adoecem abruptamente com sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaléia, odinofagia, mialgia, vômitos e diarreia. A erupção cutânea é característica no início da doença, sendo descrita como não pruriginosa, eritematosa e maculopapular que pode começar focalmente, depois tornando-se difusa e confluenta. Durante esta fase os sintomas incluem características genéricas de gripe acompanhado de febre alta (39-40°C). Sintomas como fadiga, perda de apetite, dor abdominal, perda de peso intensa, náuseas intensas, vômitos, diarreia aquosa e anorexia são descritos. Dores de cabeça intensas, mialgia, calafrios e mal-estar também são sinais comuns. O final desta fase é caracterizado por conjuntivite, disfasia, enantema e faringite. Uma erupção maculopapular pode se desenvolver em diferentes partes do corpo (pescoço, costas e estômago). Outros sintomas incluem linfadenopatia, leucopenia e trombocitopenia (SCHIFFLETT, MARZI, 2019).

Na fase de órgão precoce, ocorre febre alta sustentada, que dura de cinco a 13 dias após o início dos sintomas. Os pacientes podem manifestar infecção conjuntival, prostração, dispnéia, exantema viral, permeabilidade vascular irregular e edema. Sintomas neurológicos, como confusão, encefalite, irritabilidade, delírio e agressividade, podem ocorrer. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam manifestações hemorrágicas, incluindo sangramento da mucosa, petéquias, diarréia sanguinolenta, derrames hemorrágicos viscerais, vazamento descontrolado de locais de punção venosa, hematêmese e equimoses. Sangramento do nariz, gengivas e vagina também são relatados (ABIR et al., 2022).

O estágio tardio da infecção resulta em dois desfechos distintos; a infecção se torna fatal ou os pacientes entram em uma fase prolongada de restauração. A fatalidade geralmente ocorre entre oito e 16 dias após o início dos sintomas. Normalmente, o choque e a falência de múltiplos órgãos são as principais causas de morte (ASAD et al., 2020).

A fase tardia do órgão em casos não fatais começa no décimo terceiro dia e dura até o vigésimo dia e além durante o curso da doença. Distúrbios metabólicos graves,

incluindo convulsões e desidratação grave, resultam em efeitos negativos graves na saúde geral do paciente, resultando em disfunção de múltiplos órgãos e anúria. Os sintomas neurológicos persistem durante esta fase. Uma complicação adicional inclui aborto espontâneo em mulheres grávidas e orquite em homens (ABIR et al., 2022). Mialgia, exaustão, amnésia parcial, sudorese, descamação da pele nas áreas afetadas pela erupção cutânea e infecções secundárias são sinais perceptíveis durante essa fase prolongada. Artralgia, hepatite, astenia, doença ocular e psicose são complicações comuns durante a fase convalescente da infecção (ASAD et al., 2020).

Os sobreviventes experimentaram convalescença prolongada e inúmeras sequelas, incluindo mialgia, exaustão, hiperidrose, descamação da pele, amnésia, atrofia testicular, diminuição da libido e perda de cabelo (NKOGHE et al., 2012; SCHIFFLETT, MARZI, 2019). Anticorpos IgM e IgG foram detectados em sobreviventes, indicando o desenvolvimento de anticorpos específicos (STONIER et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

Amostras para o diagnóstico incluem sangue e outros fluidos corporais e tecidos obtidos na autópsia. Os testes incluem o ensaio imunoenzimático de captura de anticorpo (ELISA); testes de detecção de captura de antígeno; teste de soroneutralização; ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR); microscopia eletrônica e isolamento do vírus por cultura de células (SCHIFFLETT, MARZI, 2019).

TRATAMENTO

Até o momento não existe um tratamento específico para a doença causada pelo vírus de Marburg. Em casos de infecção humana, deve ser utilizada terapia hospitalar de suporte que inclui a utilização de fluidos e eletrólitos, manutenção do status de oxigênio e pressão arterial, reposição de sangue perdido e fatores de coagulação e tratamento de infecções oportunistas.

Na primeira ocorrência da doença em 1967, uma variedade de abordagens de suporte foi utilizada como glicosídeos cardíacos, antipiréticos, esteróides, eletrólitos, soro convalescente e suplemento de fluidos (MARTINI, 1973). No segundo surto foram introduzidos fluidos parenterais, analgésicos, heparinas profiláticas e plasma de pacientes com febre de Lassa para os pacientes infectados (GEAR et al., 1975).

No surto de 1980 no Quênia, foram utilizadas drogas antimaláricas e antibióticos (SMITH et al., 1982). Já no surto de 1987 no Quênia, heparinas, esteróides, antibióticos e plasma foram utilizados, e simultaneamente a diálise foi realizada (JOHNSON et al., 1996).

Nos surtos russos de 1990 decorrentes de acidentes laboratoriais, foram utilizados hemossorventes extracorpóreos e hemodiálise (NIKIFOROV et al., 1994).

Durante a epidemia de 1998 a 2000 na República Democrática do Congo, foram utilizados antibióticos, antimaláricos e a implementação de acetaminofenos, antieméticos, antiácidos e fluidos intravenosos (COLEBUNDERS et al., 2007). Na epidemia angolana de 2004 a 2005, inicialmente nenhum tratamento foi fornecido aos pacientes, mas antimaláricos, antibióticos, analgésicos, antieméticos, sedativos e cimetidina foram fornecidos posteriormente, bem como reidratação oral foi administrada simultaneamente durante os primeiros 3 meses e fluidos intravenosos foram administrados após 3 meses (NDAYIMIRIJE, KINDHAUSER, 2005).

Em Uganda, 2008, foi incluída transfusão de sangue, profilaxia da malária, antieméticos, colecistectomias e antibióticos para o caso nos EUA (LEGGIADRO, 2009). Fluido intravenoso, plasma, hemofiltração e solução salina hipertônica foram fornecidos ao caso na Holanda (CLARK et al., 2012).

PREVENÇÃO

Atualmente não existem vacinas disponíveis para humanos contra a infecção pelo vírus Marburg. Portanto, evitar o contato com morcegos frugívoros das espécies *Rousettus aegyptiacus*, *Hipposideros caffer*, primatas não humanos doentes e frutas ou materiais contaminados é uma forma de se proteger contra a infecção. As medidas de prevenção da transmissão secundária, ou pessoa a pessoa, são semelhantes às utilizadas para outras febres hemorrágicas (DULIN et al., 2021).

Nos casos de suspeita ou confirmação de que um paciente tenha a doença causada pelo vírus Marburg, medidas de prevenção e controle de infecção devem ser utilizadas para evitar o contato físico direto com o paciente. Essas precauções incluem o uso de aventais, luvas e máscaras de proteção; manter o paciente infectado em estrito isolamento; e promover a esterilização ou descarte adequado de agulhas, equipamentos e excreções de pacientes (KORTEPETER et al., 2020).

Uma vez que a infecção pelo vírus Marburg possui o potencial de se espalhar para outras pessoas como profissionais de saúde e familiares que cuidam do paciente, é fundamental a conscientização dos profissionais de saúde e familiares sobre os sintomas clínicos dos pacientes, levando a precauções contra a propagação do vírus Marburg em familiares e profissionais de saúde (ABIR et al., 2022).

Como no Brasil não existem as espécies de morcego *Rousettus aegyptiacus* e *Hipposideros caffer*, o risco de infecção fica restrito a pessoas que viajarem a países com registro da doença e não obedeceram às medidas de prevenção da transmissão. Outra forma é a manipulação cuidadosa de amostras biológicas e utilização de teste rápido em centros de controle de doenças equipados com laboratórios de nível de biossegurança 4 para confirmar ou descartar a infecção pelo vírus Marburg (LANGUON, QUAYE, 2021).

CONSIDERAÇÕES

Embora a maioria dos surtos epidêmicos tenha sido causada a partir do contato com um reservatório animal, a transmissão de humano para humano mediada pelos profissionais de saúde e familiares desempenham um papel importante na transmissão do vírus, cujo histórico de surtos alerta para o risco de transmissão da doença para outros continentes.

REFERÊNCIAS

- ABIR MH; et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. *Virulence*. v.13, n.1, p.609-633, 2022.
- ABORODE AT; et al. Marburg virus amidst COVID-19 pandemic in guinea: fighting within the looming cases. *Int J Health Plann Manage*. v.37, p.553-555, 2021.
- ADJEMIAN J; et al. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J Infect Dis*. v.204, suppl.3, p.S796-S799, 2011.
- ASAD A; et al. Past and current advances in Marburg virus disease: a review. *Infez Med*. v.28, n.3, p.332-345, 2020.
- BAMBERG S; et al. VP24 of Marburg virus influences formation of infectious particles. *J Virol*. v.79, n.21, p.13421-13433, 2005.
- BASLER CF; et al. Evasion of interferon responses by Ebola and Marburg viruses. *J Interferon Cytokine Res*. v.29, n.9, p.511-520, 2009.
- BHARAT TA; et al. Cryo-electron tomography of Marburg virus particles and their morphogenesis within infected cells. *PLoS Biol*. v.9, n.11, p.e1001196, 2011.

- BORCHERT M; et al., Short communication: a cluster of Marburg virus disease involving an infant. *Trop Med Int Health*. v.7, n.10, p.902-906, 2002.
- CARROL AS; et al. Molecular Evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol*. v.87, n.5, p.2608-2616, 2013.
- CLARK DV; et al. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses*. v.4, n.9, p.1668-1686, 2012.
- COLEBUNDERS R; et al. Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo: clinical documentation, features of illness, and treatment. *J Infect Dis*. v.196, n.s2, p.S148-S153, 2007.
- DULIN N; et al. Systematic review of Marburg virus vaccine nonhuman primate studies and human clinical trials. *Vaccine*. v.39, n.2, p.202-208, 2021.
- EDWARDS MR; et al. Marburg virus VP30 is required for transcription initiation at the glycoprotein gene. *mBio*. v.13, n.5, p.e0224322, 2022.
- FUJITA-FUJIHARU Y; et al. Structural insight into Marburg virus nucleoprotein-RNA complex formation. *Nat Commun*. v.13, n.1, p.1191, 2022.
- GEAR JS; et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J*. v.4, n.5995, p.489-493, 1975.
- GEISBERT TW; et al. Marburg hemorrhagic fever: report of a case studied by immunohistochemistry and electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. v.22, n.1, p.3-17, 1998.
- GROSS JV; et al., Stopping possible sexual transmission of filoviruses. *Clin Infect Dis*. v.60, n.12, p.1871-1872, 2015.
- HENSLEY LE; et al. Pathogenesis of Marburg hemorrhagic fever in cynomolus macaques. *J Infect Dis*. v.204, Suppl. 3, p.S1021-S1031, 2011.
- JAYAPRAKASH AD; et al. Marburg and Ebola virus infections elicit a complex, muted inflammatory state in bats. *Viruses*. v.15, n.2, p.350, 2023.
- JOHNSON ED; et al. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl*. v.11, p.101-114, 1996.
- JONES MEB; et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical characterization of experimental Marburg virus infection in a natural reservoir host, the Egyptian Rousette bat (*Rousettus aegyptiacus*). *Viruses*. v.11, n.3, p.214, 2019.
- KOCH B; et al., FP217 Marburg virus & acute kidney injury. *Nephrol Dialysis Transplantation*. v.33, Suppl.1, p.104, 2018.
- KOEHLER A; et al. Analysis of the multifunctionality of Marburg virus VP40. *J Gen Virol*. v.99, n.12, p.1614-1620, 2018.
- KORTEPETER MG; et al., Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis*. v.99, p.233-242, 2020.
- LANGUON S, QUAYE O. Impacts of the Filoviridae Family. *Curr Opin Pharmacol*. v.60, p.268-274, 2021.
- LEGGIADRO RJ. Imported case of Marburg hemorrhagic Fever-Colorado, 2008: Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. v.58, n.49, p.1377-1380, 2009.
- MARTINI GA. Marburg virus disease. *Postgrad Med J*. v.49, n.574, p.542-546, 1973.
- MESSAOUDI I; et al. Filovirus pathogenesis and immune evasion: insights from Ebola virus and Marburg virus. *Nature Rev Microbiol*. v.13, n.11, p.663-676, 2015.

- MITTLER E; et al. The cytoplasmic domain of Marburg virus GP modulates early steps of viral infection. *J Virol.* v.85, n.16, p.8188-8196, 2011.
- MUHLBERGER E; et al. Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol.* v.73, n.3, p.2333-2342, 1999.
- NDAYIMIRIJE N, KINDHAUSER MK. Marburg hemorrhagic fever in Angola-fighting fear and a lethal pathogen. *N Engl J Med.* v.352, n.21, p.2155-2157, 2005.
- NIKIFOROV V; et al. A case of a laboratory infection with Marburg fever. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii I Immunobiologii.* v.3, p.104-106, 1994.
- NKOGHE D; et al. Cutaneous manifestations of filovirus infections. *Int J Dermatol.* v.51, n.9, p.1037-1043, 2012.
- NYAKARAHUKA L; et al. Isolated case of Marburg virus disease, Kampala, Uganda, 2014. *Emerg Infect Dis J.* v.23, n.6, p.1001, 2017.
- NYAKARAHUKA L; et al. Marburg virus disease outbreak in Kween District Uganda, 2017: Epidemiological and laboratory findings. *PLoS Negl Trop Dis.* v.13, n.3, p.e0007257, 2019.
- RISTANOVIĆ ES; et al. A forgotten episode of Marburg virus disease: Belgrade, Yugoslavia, 1967. *Microbiol Mol Biol Rev.* v.84, n.2, p.e00095-19, 2020.
- SCHIFFLETT K, MARZI A. Marburg virus pathogenesis-differences and similarities in humans and animal models. *Virology J.* v.16, n.1, p.165, 2019.
- SCHMIDT KM, MUHLBERGER E. Marburg virus reverse genetic systems. *Viruses.* v.8, n.6, p.178, 2016.
- SCHNITZER HJ; et al., Replication of Marburg virus in human endothelial cells, a possible mechanism for the development of viral hemorrhagic disease. *J Clin Invest.* v.91, n.4, p.1301-1309, 1993.
- SMITH DH; et al. Marburg-virus disease in Kenya. *Lancet.* v.319, n.8276, p.816-820, 1982.
- STONIER SW; et al. Marburg virus survivor immune response are Th1 skewed with limited neutralizing antibody response. *J Exp Med.* v.214, n.9, p.2563-2572, 2017.
- TIMEN A; et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis J.* v.15, n.8, p.1171, 2009.
- TOWNER JS; et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol.* v.80, n.13, p.6497-6516, 2006.
- VALMAS C; et al. Marburg virus evades interferon responses by a mechanism distinct from Ebola virus. *PLoS Pathog.* v.6, n.1, p.e1000721, 2010.
- WELSCH S; et al. Electron tomography reveals the steps in filovirus budding. *PLoS Pathog.* v.6, n.4, p.e1000875, 2010.