

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

*Ebola and Marburg Virus
Disease, Ebola and Marburg
Hemorrhagic Fever, African
Hemorrhagic Fever*

Última revisão completa:
Dezembro 2014

Atualizações menores:
Agosto 2016



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

Importância

Os vírus Ebola e Marburg são patógenos não totalmente compreendidos que causam uma doença grave e normalmente fatal em humanos e primatas não humanos. Essas doenças tem sido conhecidas como febres hemorrágicas Ebola e Marburg, respectivamente, devido ao sintoma mais dramático em casos severos. Os nomes “doença do vírus Ebola” ou “doença do vírus Marburg” são atualmente preferidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e alguns outros grupos.

A maioria das espécies de vírus ebola e a única espécie conhecida de vírus Marburg (MARV), ocorre na África. Evidências atuais sugerem que os hospedeiros reservatórios são provavelmente os morcegos, enquanto outros animais e pessoas são hospedeiros acidentais. Os humanos parecem tornar-se infectados com o MARV principalmente em cavernas ou minas que abrigam morcegos, enquanto que as infecções pelo vírus Ebola normalmente estão associadas com manuseio de tecidos de primatas não humanos infectados e outras espécies.

Uma vez que o vírus entrou na população humana, ele pode se disseminar de pessoa para pessoa. Algumas epidemias têm afetado centenas de pessoas, particularmente quando ocorre a disseminação hospitalar através de suprimentos médicos ou procedimentos de barreira de enfermagem inadequados ou quando surtos não são reconhecidos por um longo período. Um grande surto sem precedentes na África Ocidental começou em dezembro de 2013 e foi primeiramente reconhecido em março de 2014. Ele foi disseminado em algumas regiões urbanas densamente povoadas e afetou milhares de pessoas até a presente data. Embora a taxa de mortalidade tenha variado entre os surtos, alguns vírus Ebola e MARV tem levado a morte de até 90% dos que tornaram-se infectados. As opções de tratamento são limitadas, com exceção de tratamentos experimentais, e consistem apenas no cuidado de suporte. Epizootias em gorilas e chimpanzés são igualmente sérias e podem ameaçar a sobrevivência desta espécie no mundo. Outros mamíferos selvagens, incluindo antílopes pequenos da subfamília Cephalophinae (duikers), também podem ser extintos durante os surtos.

Uma espécie de vírus, *Reston ebolavirus*, tem sido relatada fora da África, nas Filipinas e na China. Esse vírus não parece afetar os humanos, embora algumas pessoas possam soroconverter. Além disso, pode causar uma doença fatal em algumas espécies de primatas não humanos. Entre 1989 e 1996, o *Reston ebolavirus* foi isolado repetidamente de instalações de quarentena nos EUA e Itália; em quase todas, macacos infectados foram importados de uma instalação das Filipinas. A fonte do vírus nunca foi encontrada, mas macacos infectados não parecem ter sido exportados depois que esta instalação foi fechada em 1997. Em 2008, entretanto foi descoberto *Reston ebolavirus* em suínos durante um surto severo e inusitado da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRS) nas Filipinas. Esse vírus também foi encontrado em suínos com PRRS na China. Baseado em estudos experimentais, o *Reston ebolavirus* sozinho não parece causar qualquer doença em suínos, embora os efeitos durante co-infecções com outros patógenos ainda não terem sido avaliados. Evidências sugerem que o ebola vírus ou os vírus próximos também possam ocorrer em outros locais, embora a importância clínica desses vírus para humanos e animais domésticos seja incerta.

Etiologia

A febre hemorrágica pelos vírus Ebola e Marburg são causadas pelos membros do gênero *Ebolavirus* e *Marburgvirus* da família Filoviridae, respectivamente. Os nomes desses vírus sofreram várias mudanças taxonômicas desde o momento que eles foram descobertos, incluindo novas mudanças oficialmente aceitas em 2013. Atualmente, o gênero *Ebolavirus* contém cinco espécies virais reconhecidas: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* (antigamente *Cote d'Ivoire ebolavirus*), *Reston ebolavirus* e *Bundibugyo ebolavirus*. O nome comum para o único vírus em cada uma das espécies é vírus Ebola (antigamente Zaire vírus ebola), vírus Sudan (antigamente ebola vírus Sudan), vírus Tai Forest (antigamente Cote d'Ivoire vírus ebola), Reston vírus (antigamente Reston ebola vírus) e Bundibugyo vírus. *Marburgvirus* contém uma

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

única espécie, *Marburg marburgvirus* (antigamente *Lake Victoria marburgvirus*) e dois vírus individuais: vírus Marburg e vírus Ravn, dentro desta espécie.

Um terceiro gênero, *Cuevavirus* (espécie *Lloviu cuevavirus*; Lloviu vírus) foi proposto como filovírus encontrado durante um surto de pneumonia viral entre morcegos Schreiber's (*Miniopterus schreibersii*) na Europa. Muito pouco se sabe sobre este último. Até o momento, não foi isolado em cultura ou encontrado em outras espécies.

[Nota: devido as distinções entre os termos como 'vírus Ebola', 'ebola viroses,' 'Zaire ebola vírus' e o nome comum usado recentemente 'Zaire ebola vírus' pode haver confusão. Vírus específicos são identificados pelo nome das espécies ao invés do nome comum nessa ficha informativa.]

Espécies Afetadas

Hospedeiros Reservatórios

Os morcegos são os hospedeiros reservatórios para o filovírus e parecem transportar esse vírus de forma assintomática. Anticorpos para o vírus ebola e/ou RNA viral foram encontrados em inúmero morcegos na África, com alta soroprevalência em várias espécies de morcegos frugívoros. Todos os estudos até o momento examinaram os morcegos para *Zaire ebolavirus* ou *Reston ebolavirus*, embora os outros vírus ebola são provavelmente mantidos nesses animais também. Fora da África, anticorpos para *Reston ebolavirus* foram encontrados em espécies de morcegos frugívoros (*Rousettus amplexicaudatus*) nas Filipinas. O morcego de frutas egípcio (*Rousettus aegyptiacus*) parece ser o hospedeiro primário para *Marburg marburgvirus*, embora evidência de infecção ser encontrada em outros morcegos frugívoros e insetívoros. *Marburg marburgvirus* é o único filovírus, até esta data, que foi realmente isolado de tecidos de morcegos na natureza. A vigilância entre os animais selvagens é incompleta e é possível que outros reservatórios ou hospedeiros amplificadores também existam. Em 1998, o RNA do *Zaire ebolavirus* foi encontrado em seis camundongos e musaranho (*Sylvisorex ollula*) e essas espécies foram propostas como possíveis hospedeiros reservatórios. Entretanto, esses resultados não foram confirmados por outros grupos e o isolamento do vírus não foi bem sucedido. Suínos domésticos também foram sugeridos como possíveis amplificadores e/ou hospedeiros de manutenção para alguns vírus.

Filovírus Africano

O Filovírus Africano (todos os filovírus com exceção do *Reston ebolavirus*) pode causar doença severa em primatas não humanos e alguns outros animais. O vírus Ebola Africano e *Marburg Marburgvirus* são tipicamente letais em primatas não humanos infectados experimentalmente. Na África, surtos do vírus Ebola têm sido relacionados com relatos de morte e doença em gorilas (*Mandrillus sp.*), chimpanzés (*Pan troglodytes*), mandril (*Mandrillus sp.*), guenon (*Cercopithecus sp.*) e outros primatas não humanos, bem como uma espécie antílope florestal, *Cephalophus*

dorsalis (duikers), porcos do mato (porco do rio vermelho, *Potamochoerus porcus*), porco espinho (*Atherurus africanus*) e outros animais. Enquanto não existem evidências formais para a função de causador em algumas espécies, tentativas de isolar Ebola vírus ou detectar RNA viral foram bem sucedidas em carcaças de chimpanzés, gorilas e duikers. Anticorpos de filovírus foram relatados em primatas não humanos incluindo mandril (*Mandrillus sp.*), babuínos (*Papio sp.*), macacos colubus (*Colobus badius*), guenon, chimpanzés e gorilas. Não existem relatos de doenças ou mortes incomuns entre animais domésticos durante surtos do vírus Ebola na África. Um estudo detectou anticorpos em cães, mas não foram encontradas evidências virológicas da infecção até o momento em que o estudo foi conduzido. O que esses anticorpos indicam é atualmente incerto já que: i) alguns filovírus possuem reação cruzada em testes sorológicos e ii) os cães poderiam ter sido infectados com o vírus Ebola ou expostos sem infecção produtiva. Um cão de estimação exposto ao seu proprietário infectado com *Zaire ebolavirus* nos EUA não se infectou.

Estudos sorológicos mais antigos reportam anticorpos em porquinhos da Índia, alguns bovinos e até galinhas na África, mas eles usaram como teste sorológico o IFA que não é mais considerado confiável. Vírus não foram encontrados durante amostragens limitadas de bovinos, ovelhas, caprinos e suínos vivos durante os surtos. Algumas espécies animais (por exemplo ovelhas e cabras) foram descritas como "completamente insensíveis" aos efeitos do vírus quando inoculados com grandes quantias do vírus Ebola para a produção de soro hiperimune em estudos na Rússia, mas se isso indica infecção assintomática ou completa ausência da replicação do vírus ainda parece ser incerto. Os suínos foram infectados experimentalmente com *Zaire ebolavirus* e desenvolveram sinais respiratórios. Várias cobaias de laboratório são usadas como modelos para doenças humanas, entretanto os vírus utilizados foram adaptados artificialmente para se replicarem em níveis elevados nesses animais.

Reston ebolavirus

Além de morcegos, o *Reston ebolavirus* foi encontrado na natureza somente em primatas não humanos (como exemplo, macacos cynomolgus, *Macaca fascicularis*) os quais tornam-se doentes e suínos domesticados. Ainda não se sabe se o *Reston ebolavirus* pode ser mantido por longo tempo em populações suínas. Em um estudo, o vírus causou sinais clínicos severos em macacos cynomolgus inoculados intraperitonealmente com o mesmo vírus, apesar da evidência da viremia nas últimas espécies.

Potencial zoonótico

Zaire ebolavirus, *Sudan ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus* e *Tai Forest ebolavirus* podem causar doença grave em humanos, embora infecções por *Tai Forest ebolavirus* tenham sido raramente relatadas. *Reston ebolavirus* não parece ser patogênico para humanos mas pode induzir a soroconvecção após exposição com primatas não humanos ou suínos.

Distribuição Geográfica

Zaire ebolavirus, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* e *Bundibugyo ebolavirus* são endêmicos em partes da África do sul e no deserto do Saara. Doenças humanas causadas por esses vírus foram reportadas principalmente na África Central e África Ocidental e tem sido tipicamente associadas com florestas tropicais. Enquanto os surtos foram documentados em um número limitado de países, pesquisas sorológicas, bem como a distribuição das espécies conhecidas de morcego que se infectam, sugerem que os vírus podem estar mais difundidos.

Marburg marburgvirus foi encontrado em morcegos, primatas não humanos e/ou humanos na África Oriental até a extremidade oeste do Congo. A doença humana parece ser mais prevalente na África Oriental, embora um surto tenha sido documentado na Angola (África ocidental). Um caso reportado na África do Sul foi provavelmente adquirido no Zimbábue. Casos humanos importados foram vistos esporadicamente em outras áreas, incluindo a Europa e a América do Norte. Nas décadas recentes, tais casos foram principalmente relatados entre viajantes que retornam da África, mas um grande surto de febre hemorrágica de Marburg ocorreu na Alemanha e Iugoslávia em 1967 entre laboratoristas que foram expostos a tecidos de macacos verdes africanos importados (*Cercopithecus aethiops*).

O vírus *Reston ebola* ocorre nas Filipinas e também foi relatado em suínos infectados com o vírus PRSS em um surto em 2008 na China. Este ou outros filovírus também podem existir em outros locais. Anticorpos para filovírus foram detectados em várias espécies de morcegos frugívoros na China e em Bangladesh e 18% dos orangotangos saudáveis de Bornean (*Pongo pygmaeus*) foram soropositivos na Ilha de Kalimantan, na Indonésia em instalações de reabilitação. Os surtos entre primatas não humanos importados nos Estados Unidos e na Itália foram erradicados.

Transmissão

Como os filovírus são transmitidos entre os morcegos ou transmitidos de morcegos para outros animais ainda é incerto. Embora esse vírus possa ser encontrado em tecidos de morcegos e no sangue, eles tipicamente parecem ser ausentes em secreções ou excreções como fluídos orais, urina e fezes (embora o vírus tenha sido encontrado em fezes em um morcego experimentalmente infectado) e tentativas de inocular o vírus pela exposição respiratória e membranas mucosas em morcegos não foram efetivas. É possível que a disseminação do vírus em secreções e excreções ocorra intermitentemente a baixos níveis e/ou sob certas condições fisiológicas. Existem algumas evidências de que a transmissão possa ocorrer quando os morcegos estão parindo. Mudanças sazonais na prevalência de RNA *Marburg Marburgvirus* foram relatadas em morcegos frugívoros egípcios jovens, com picos durante as estações de parto, duas vezes por ano.

Esses picos parecem coincidir com um maior risco de infecção humana. Fêmeas gestantes de morcegos frugívoros

são mais propensas a serem soropositivas do que fêmeas não gestantes.

Filovírus emergem periodicamente em primatas não humanos ou em pessoas após a infecção de uma fonte externa. A maioria das infecções em humanos por *Marburg marburgvirus* foram associadas com a transmissão entre bezerros, provavelmente de morcegos infectados, embora algumas pessoas tenham sido infectadas por exposição à tecidos de primatas não humanos em laboratório. Alguns vírus ebola também podem ser adquiridos diretamente de morcegos, entretanto, humanos normalmente tornam-se doentes após a manipulação de carcaças de animais encontrados na floresta, especialmente primatas não humanos e duikers. Sangue, secreções, excreções e tecidos desses animais podem conter vírus infeccioso. Filovírus foi reportado por sobreviver por algum tempo no sangue e tecidos em temperatura ambiente e pode ser transmitido por fômites, particularmente contaminados por sangue. A sobrevivência é prolongada quando os vírus são mantidos a 4°C. Em hospedeiros acidentais, acredita-se que o filovírus entra no corpo principalmente através de membranas mucosas e pele lesionada. A transmissão por artrópodes é teoricamente possível, mas a maioria dos autores sugere que é improvável.

Uma vez que o vírus Ebola ou o MARV tiver infectado um humano ele pode se espalhar de pessoa para pessoa. Os vírus geralmente parecem ocorrer em secreções e excreções somente após o início da febre e a quantidade do vírus aumenta conforme a doença se torna mais severa. Sangue pode conter grande quantidade de vírus, contaminando o ambiente se os pacientes tiverem hemorragia. Esses vírus também são encontrados em muitas secreções e excreções que não estão visivelmente contaminadas com sangue, incluindo saliva, lágrimas, leite materno, sêmen e fezes. Urina pode ser uma fonte do vírus, mas o *Zaire ebolavirus* foi ausente na urina de pacientes durante um surto. A transmissão via gotículas de aerossóis e/ou respiratórias ainda é controversa: tem sido implicada em primatas não humanos infectados experimentalmente, mas algumas explicações alternativas podem ser possíveis e o vírus não parece se espalhar prontamente entre jaulas do estudo. Enquanto as pessoas podem teoricamente tornar-se infectadas por essa rota, aerossóis não parecem ser importante durante surtos em humanos. O filovírus desaparece do sangue e da maioria dos tecidos durante ou logo após a recuperação. No entanto eles podem persistir por um tempo em alguns locais do corpo imunoprivilegiados, como os testículos e a câmara anterior do olho.

Enquanto a persistência dentro do olho não parece levar a disseminação do vírus (o vírus foi encontrado somente por 10 dias em secreções conjuntivais após a depuração do sangue) a transmissão sexual é um risco significativo. *Marburg marburgvirus* foi transmitido sexualmente 13 semanas após o início da doença e *Zaire ebolavirus* foi isolado de sêmen de pacientes convalescentes até 82 dias após o início dos sinais clínicos e detectado pelo RT-PCR por até 16 meses. Também pode ser recuperado do leite

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

materno de pacientes convalescentes 15 dias após o início da doença (após o vírus ter sido eliminado do sangue) e a transmissão para uma criança que ainda está em aleitamento pode ser possível. Existem também boas evidências da transmissão vertical ao feto em humanos. Quão eficiente o filovírus pode se espalhar por contato casual durante estágios iniciais da doença ainda é incerto, mas acredita-se que o risco é atualmente baixo, exceto durante o contato próximo.

A extensão da transmissão entre primatas não humanos durante os surtos na natureza é controversa, entretanto, evidências atuais sugerem que esses vírus não são eficientemente disseminados e primatas não humanos são improváveis de servir como hospedeiros de manutenção. A disseminação do vírus provavelmente depende da extensão das interações entre os membros da população, bem como a efetividade dos fluidos corporais e carcaças. A maioria das outras espécies (por exemplo duikers) não foram examinados, mas o papel dos suínos domésticos está sob investigação. Suínos jovens (3-6 meses de idade) inoculados com *Zaire ebolavirus* ou *Reston ebolavirus* espalham esses vírus em fluidos nasais e orais e a evidência de infecções também foi encontrada por vezes no sangue, suaves retais e vários tecidos. Os suínos infectados com *Zaire ebolavirus* transmitem o vírus quando em contato próximo, para outros suínos, bem como com macacos *cynomolgus* alojados no mesmo espaço, sem a necessidade de estar em contato direto com suínos. Em suínos infectados com *Reston ebolavirus* o vírus desapareceu do sangue e tecidos um mês após infecção. Ainda não foi determinado se a transmissão do vírus Ebola pode ser mantida em populações de suínos.

Desinfecção

O vírus Ebola e MARV são suscetíveis a hipoclorito de sódio, Glutaraldeído, β -propiolactona, ácido acético a 3% (pH 2,5), formaldeído e paraformaldeído. Diluições recomendadas de hipoclorito de sódio podem variar conforme o uso. Hipoclorito de cálcio, ácido acético, éter, desoxicolato de sódio e outros agentes também foram testados contra o vírus Ebola e foram efetivos. Além disso, filovírus pode ser inativado por luz ultravioleta, irradiação gama, calor de 60°C (140°F) por 60 minutos ou fervura por 5 a 20 minutos.

Infecção em Animais

Período de Incubação

Inoculação experimental em primatas não humanos com filovírus normalmente resulta em sinais clínicos após 3 a 5 dias, embora o período de inoculação tenha sido de 16 dias em alguns animais. Suínos desenvolveram febre 4 dias após a inoculação com *Zaire* vírus ebola.

Sinais Clínicos

Primatas não humanos são severamente afetados por filovírus. Chipanzés selvagens e gorilas são frequentemente encontrados mortos. Sinais clínicos observados em animais selvagens morrendo (de várias espécies) durante surtos do

vírus Ebola incluem vômito, diarreia, perda de pelo e emagrecimento, bem como sangramento pelas narinas. Se todos esses sinais são associados com a infecção por filovírus ou alguns são causados por outras doenças é incerto. Durante o surto de 1989 por *Reston ebolavirus* na Virgínia os sinais clínicos em macacos de *cynomolgus* incluíram anorexia, pálpebras inchadas, lacrimejamento, descarga nasal, tosse e esplenomegalia. Febre, hemorragia subcutânea, epistaxe e/ou diarreia com sangue foram menos comuns. Esses animais também foram infectados com o vírus da febre hemorrágica simian, sendo assim, a contribuição de cada vírus para os sinais clínicos é incerta. Os sinais clínicos mais comuns em instalações de exportação infectadas foram respiratórios e diarreia, embora hemorragias ocorram mais raramente (1% dos animais). Entretanto, esses sinais foram reportados em ambos os animais infectados e não infectados e alguns macacos *cynomolgus* que morreram com infecção por *Reston ebolavirus* não tiveram nenhum sinal aparente antes da morte.

Os primatas não humanos que foram infectados experimentalmente com filovírus desenvolveram febre, anorexia, vômito, diarreia, dispnéia, esplenomegalia e perda de peso. Erupção cutânea é comum, embora possa estar ausente em algumas espécies ou em animais inoculados por certas vias. Sinais de hemorragia podem incluir petéquias, sangramento no trato gastrointestinal ou de feridas e membranas mucosas. Choque e hipotermia são logo seguidos de morte. Espécies africanas do vírus Ebola são normalmente mais patogênicas que o *Reston ebolavirus*: os sinais clínicos são mais severos, hemorragias são comuns e a taxa de mortalidade é alta.

Leitões (aproximadamente 5-6 semanas de idade) inoculados com *Zaire ebolavirus* desenvolveram febre e sinais respiratórios, que evoluíram para dispnéia, anorexia e letargia, enquanto sinais respiratórios menos graves ocorreram em leitões menores inoculados com o mesmo vírus. Os porquinhos-da-Índia infectados com filovírus não transmitido de primatas podem ter febre e perda de peso, mas se recuperam. Nessas espécies, doenças severas somente são vistas em animais infectados com vírus passado em série e adaptado neles. Nenhum sinal clínico foi reportado em morcegos selvagens infectados, e morcegos experimentalmente infectados permanecem assintomáticos.

Reston ebolavirus não parece causar doença em suínos inoculados experimentalmente. Entretanto, esse vírus foi detectado em suínos com PRRS na China e nas Filipinas e isso pode exacerbar outras doenças ou predispor os animais a outra infecção desconhecida. O surto de PRRS nas Filipinas e na China foi excepcionalmente grave, mas consistente com outros surtos causados por vírus PRRS atípicos, alguns suínos nas Filipinas também foram infectados com circovírus suíno tipo 2.

Lesões Post Mortem

Os sinais hemorrágicos (especialmente petéquias e equimoses) podem ser encontrados em vários órgãos internos, na pele e nas membranas. O fígado, baço,

linfonodos, glândulas adrenais e alguns outros órgãos podem estar aumentados de tamanho e/ou congestos e friáveis. O fígado pode ter o padrão lobular evidenciado e pálido. Algumas espécies tem lesões cutâneas máculo-papulares. Lesões microscópicas incluem necrose focal ou difusa dos hepatócitos, necrose da zona glomerulosa do córtex da adrenal, sinais de depleção linfóide (com apoptose e necrose) em tecidos linfoides, incluindo nódulos linfoides e polpa branca do baço, assim como deposição de fibrina ou trombos de fibrina em vários órgãos.

As lesões macroscópicas em suínos jovens infectados experimentalmente com *Zaire ebolavirus* foram consolidação pulmonar e aumento dos linfonodos pulmonares, os quais às vezes estão levemente hemorrágicos. Microscopicamente, as lesões dos pulmões foram identificadas como pneumonia broncointersticial. O átrio direito estava hemorrágico em alguns animais, embora a causa da lesão seja incerta. Lesões leves no pulmão e linfonodos foram reportadas em alguns leitões assintomáticos infectados com *Reston ebolavirus*, mas não está completamente certo se essas lesões poderiam ser atribuídas a este vírus.

Testes para Diagnóstico

Infecções pelos filovírus podem ser diagnosticadas pela detecção dos antígenos com um ELISA de captura de antígeno ou imunomarcagem e pela detecção do RNA viral com RT-PCR. O vírus Ebola e MARV podem ser isolados em muitas linhagens de células, particularmente em células vero (vírus de suínos podem não mostrar efeito citopatogênico até a segunda ou terceira passagem). A microscopia eletrônica pode identificar as partículas virais, as quais apresentam um aspecto pleomórfico, filamentosos e distintivo, nos tecidos. Em primatas, o filovírus pode ocorrer em altas concentrações no fígado, baço, pulmões, linfonodos e pele. Fígado, baço, músculos e pele foram retirados de carcaças de animais selvagens em boas condições de vigilância. RT-PCR pode algumas vezes detectar o vírus Ebola de RNA em ossos de carcaças em decomposição. O isolamento do vírus é mais difícil: dados não publicados sugerem que a carcaça em decomposição em florestas da África podem conter o vírus infeccioso por somente 3 a 4 dias após a morte. Em morcegos, o filovírus ou seus ácidos nucleicos têm sido encontrados em tecidos como o fígado e baço e algumas vezes no sangue.

Testes sorológicos que talvez possam ser usados para detectar anticorpos para filovírus incluem ELISAs, imunofluorescência indireta (IFA) e imunoblotting, mas testes de neutralização não são confiáveis. Reações cruzadas podem ocorrer particularmente entre espécies diferentes do vírus Ebola. Considera-se que o teste IFA é propenso a reações inespecíficas e é incomumente usado atualmente.

Tratamento

Devido ao fato da infecção pelos filovírus em humanos e primatas não humanos ser séria e normalmente fatal, os animais infectados normalmente são eutanasiados.

Controle

Notificação da Doença

Os animais que talvez estejam infectados com o vírus Ebola ou MARV devem ser notificados imediatamente para proteger os humanos que talvez possam ser expostos e ajudar a controlar o surto.

Prevenção

Quarentena para primatas não humanos durante a importação protege os humanos e primatas não humanos saudáveis da exposição ao filovírus. Para prevenir a exportação do *Reston ebolavirus* o governo das Filipinas proibiu a exportação dos macacos silvestres e estabeleceu um período de quarentena para primatas criados em cativeiro. Durante os surtos, animais suspeitos e expostos devem ser isolados e eutanasiados após a confirmação da doença. Procedimentos rigorosos de controle da infecção são necessários para prevenir a transmissão do vírus por fômites. A prevenção da exposição humana durante o diagnóstico e atividades de erradicação é vital, pois os humanos são severamente afetados pela maioria dos filovírus.

Medidas para prevenir a infecção dos suínos com *Reston ebolavirus* em áreas endêmicas ainda não foram estabelecidas, mas medidas comuns de biossegurança podem ser úteis. Os suínos não devem entrar em contato com morcegos ou primatas não humanos.

Muito pouco se sabe até o momento sobre a suscetibilidade das outras espécies. Como precaução, animais expostos nos EUA (por exemplo, animais de estimação na casa de um humano infectado com vírus Ebola) requerem quarentena e monitoramento de forma semelhante aos seres humanos expostos. O destino dos animais expostos pode ser diferente em outros países.

Morbidade e Mortalidade

Na África, altas taxas de mortalidade foram reportadas em algumas populações de animais, incluindo primatas não humanos e duikers durante algumas epidemias humanas do vírus Ebola. Surtos em animais selvagens podem ocorrer subitamente e causar mortalidade difundida em uma área enquanto pode ter pequeno impacto ou nenhum em outras regiões. O efeito na população local pode ser severo. Gorilas e duikers apresentaram uma queda de 50% em uma reserva, enquanto que a população de chimpanzés diminuiu 88% durante outro surto. Um estudo estimou 90-95% de mortalidade (5000 animais) em uma população de gorilas. A inoculação experimental em gorilas ou chimpanzés não foi feita, mas a mortalidade pode ser bem alta em primatas não humanos inoculados com filovírus africano. Mesmo assim, anticorpos também foram reportados em algumas populações de primatas silvestres ou primatas nascidos em cativeiro, e sugerem que alguns animais podem se recuperar ou são resistentes a doença (entretanto, reatividade com filovírus não patogênico é difícil para excluir a causa desses anticorpos).

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

Reston ebolavirus tem casos de taxas de fatalidade superiores a 80% em macacos cynomolgos infectados experimentalmente. Macacos infectados nas baias de quarentena foram eutanasiados uma vez que os surtos foram reconhecidos e a taxa de mortalidade cumulativa é desconhecida; entretanto 82% dos animais com antígenos do Reston vírus no sangue em instalações para exportação infectadas morreram. A taxa de mortalidade geral também foi maior nessas instalações, comparado com instalações similares não infectadas nas Filipinas. A fonte da infecção para os macacos ainda não foi encontrada mas, primatas importados das Filipinas eram livres do vírus após as instalações de exportação serem fechadas em 1997. Entretanto, *Reston ebola* vírus foi detectado em suínos nas Filipinas em 2008, durante uma investigação de surto de PRRS. A soroprevalência do *Reston ebolavirus* foi alta (aproximadamente 70%) entre suínos de fazendas afetadas, mas nenhum anticorpo foi encontrado em suínos de áreas não afetada pela doença. A doença foi descrita como grave em suínos doentes infectados com ambos os vírus nas Filipinas e na China, mas suínos inoculados experimentalmente com *Reston ebolavirus* permaneceram assintomáticos. Em suínos, infecções pelo vírus *Zaire ebola* tem sido atualmente descritas somente em animais menores de 2 meses de idade infectados experimentalmente. A doença parece ser mais severa em leitões mais velhos do que em animais de 1 mês de idade, visto que todos sobreviveram em um experimento.

Infecção em Humanos

Período de Incubação

O período de incubação necessário para a infecção pelo filovírus é difícil de determinar, já que o tempo da exposição é incerto ou não é descrito na maioria dos casos. Algumas estimativas indicam 2 a 21 dias, com sintomas usualmente aparecendo em 4 a 10 dias. Os sinais iniciais ocorrem após 3 a 13 dias em um número limitado de casos onde o tempo da exposição é conhecido. As estimativas do período médio de incubação durante surtos variaram de 6 a 13 dias e algumas vezes diferem até mesmo para o mesmo surto.

Sinais Clínicos

Marburg marburgvirus, *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus* e *Bundibugyo ebolavirus* parecem causar doenças similares, embora a severidade da doença e a maioria das síndromes prevalentes podem se diferenciar com o vírus. As informações publicadas para os sinais clínicos durante os surtos são limitadas, entretanto, os sintomas iniciais foram descritos como não específicos e parecidos com uma gripe, com febre alta, calafrios, dor de cabeça, severo mal estar e dores musculares ou dor generalizada, seguida por dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Uma elevação máculo-papular eritematosa não puriginosa, a qual pode desenvolver uma fina camada que pode aparecer na face, tronco e extremidades. Disfagia, faringite e conjuntivite ou congestão conjuntival são reportadas comumente. Um resumo clínico descreveu um exsudado acinzentado na faringe, às vezes

com grânulos brancos claros como tapioca. Outras lesões na mucosa como glossite, gengivite e dor de garganta foram mencionadas. A debilidade é normalmente rápida e dor generalizada pode ser vista. Mulheres gestantes podem abortar. Mudanças comuns em parâmetros laboratoriais incluem leucopenia (em estágios iniciais) e trombocitopenia, bem como o aumento das enzimas hepáticas. Alguns pacientes relataram apresentar alguma melhora antes da piora, enquanto outros recuperação sem desenvolver sinais mais graves. Após poucos dias, os pacientes podem desenvolver outros sintomas incluindo neurológicos, dispneia e sinais de aumento da permeabilidade vascular, especialmente injeção conjuntival e edema.

Tendência de sangramento leve a severo também pode ser visto. Em casos leves, isso pode ser limitado a hematomas, sangramento da gengiva, epistaxe, petéquias e/ou hemorragia moderada dos locais de punção venosa. Embora a hemorragia interna seja relatada como incomum, ela pode ocorrer, especialmente no trato gastrointestinal. Outros sinais graves incluem distúrbio de metabolismo, desidratação severa, coagulopatia difusa, choque e falência múltipla de órgãos. Embora muitos pacientes morram, alguns recuperam-se após uma semana ou duas. Durante a recuperação, que pode ser lenta, complicações foram relatadas incluindo dores nas articulações, uveíte, surdez, orquite, hepatite recorrente, mielite transversa, pericardite e disfunção mental (por exemplo, psicose). Infecções secundárias também podem ocorrer nesses estágios e erupção cutânea da pele na área normalmente é prejudicial. Uma infecção recrudescente com encefalopatia, foi relatada em um paciente que se recuperou nove meses antes.

Deve ser notado que as descrições das síndromes causadas pelos filovírus são geralmente limitadas a casos severos vistos em hospitais e casos leves não foram observados. Em raros casos leves causados pelo *Marburg marburgvirus* sintomas não específicos, pequenos sinais de púrpura foram relatados em adultos; febre, diarreia, vômito e esplenomegalia em crianças. Nenhum paciente foi relatado com doença séria. A evidência de soroconversão assintomática também foi documentada raramente em pacientes infectados com o vírus Ebola e vírus Marburg.

Ao contrário de outros vírus, o *Reston ebolavirus* não parece ser patogênico para humanos. Soroconversão assintomática pode ser vista.

Testes Diagnósticos

Febre hemorrágica pelo vírus Ebola e MARV pode ser diagnosticada pela detecção dos antígenos com um ELISA de captura de antígeno ou pela imunomarcagem e pela detecção do RNA viral pela RT-PCR. O método de amplificação isotermal de transcrição reversa foi descrito. O isolamento do vírus também pode ser usado (apesar dos locais disponíveis serem limitados) e a microscopia eletrônica pode ser útil. Em humanos, os filovírus são mais confiáveis de serem detectados no sangue (incluindo o soro) durante os estágios agudos da doença, mas eles também podem ser encontrados em fluidos orais e em alguns casos

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

na urina, leite materno, sêmen, fluido da câmara anterior do olho e outros fluidos corporais e em muitos tecidos, incluindo a pele. Biópsias de pele podem ser coletadas na necropsia. Ensaio sorológico incluem o teste de ELISA, IFA e imunomarcagem, porém testes de neutralização não são confiáveis. Testes ELISA são usados com maior frequência, enquanto pensa-se que o IFA é mais propenso a reatividade não específica. Devido ao fato das consequências de erro nos diagnósticos (incluindo diagnóstico de falso positivo) serem graves, múltiplas técnicas são usadas para confirmar a infecção sempre que possível.

Tratamento

O tratamento padrão atualmente consiste em terapia de suporte, incluindo a manutenção do volume sanguíneo e equilíbrio eletrolítico, bem como analgésicos e cuidados de enfermagem padrão.

Nenhum tratamento específico foi demonstrado até agora como sendo seguro e efetivo em humanos, entretanto, medicamentos experimentais, vacinas e anticorpos monoclonais para os filovírus tem sido testados em animais, com vários graus de sucesso em primatas não humanos. Esses tratamentos experimentais são diversos e podem ser destinados para inibir a replicação do vírus e/ou entrar nas células, tratando anormalidades de coagulação ou sepse ou aumentando a resposta imune.

A maioria dos tratamentos experimentais foi testada no período inicial de incubação, mas alguns foram promissores quando iniciaram 2 dias após a exposição ou até mesmo após o desenvolvimento dos sinais clínicos (por exemplo aumento leve da temperatura). Alguns medicamentos humanos avançaram para ensaios clínicos I, que são os testes iniciais para determinar se o agente é seguro para o uso em humanos. Quando suprimentos são disponíveis, alguns tratamentos experimentais foram usados em humanos como base comparativa.

Controle

Notificação da Doença

Regulações internacionais da saúde requerem que as nações reportem imediatamente síndromes de febre hemorrágica aguda para a OMS, sem esperar pela identificação do agente causador. Os casos humanos suspeitos de febre hemorrágica por Ebola ou MARV devem ser reportados imediatamente para o serviço de saúde pública do país, para prevenir a transmissão e auxiliar na gestão dos casos e diagnóstico. Nos EUA os casos são reportados para departamentos de saúde pública e para o CDC na Seção de Patógenos Especiais. Já no Brasil, para a vigilância epidemiológica estadual.

Prevenção

Na África a infecção pelo vírus Ebola normalmente está relacionada com a exposição à tecidos de animais selvagens durante caçadas. Como ainda nem todos os hospedeiros são conhecidos, contato com animais silvestres doentes ou mortos deve ser evitado (incluindo para uso em

alimentação). Para prevenir a infecção vinda dos animais que podem estar infectados mas não desenvolvem sinais clínicos perceptíveis, boa higiene pessoal deve ser realizada quando manipular e preparar carne e além disso, a carne deve ser bem cozida. Vigilância de animais mortos e doentes pode oferecer um alerta precoce para prevenir epidemias em humanos, mas isso não foi observado em todos os surtos humanos.

Infecções pelo *Marburg Marburg vírus* foram relacionadas com a exposição a cavernas, minas e morcegos, mas o meio de transmissão dos morcegos para os humanos ainda é desconhecido. Se o contato é inevitável (por exemplo exposição ocupacional), equipamentos de proteção individual e boa higiene devem ser usados. Algumas cavernas foram fechadas à entrada de humanos após casos humanos serem relatados. Epidemias humanas foram controladas com sucesso no passado através do rastreamento de indivíduos infectados e isolamento dos pacientes em instalações com procedimentos de enfermagem como barreira e medidas seguras de controle da infecção. Trabalhadores na área da saúde devem trabalhar com equipamentos de proteção individual. Atualmente é recomendado por especialistas o uso de luvas, jaleco, máscara, óculos de proteção e outros equipamentos para prevenir a exposição ao sangue e fluidos corporais. Práticas de enterro devem evitar todo o contato com o corpo ou fômites. Durante o período de recuperação, as possibilidades de exposição durante a amamentação ou relações sexuais devem ser consideradas. O vírus Ebola foi encontrado em leite 15 dias após o início da doença (embora o período máximo de disseminação seja desconhecido) e no sêmen de 26% dos homens após 7 a 9 meses. Abstinência sexual foi recomendada por 12 meses após a recuperação ou até dois testes sem encontrar o RNA viral no sêmen. Atualmente, a OMS não recomenda a amamentação durante o estágio agudo da doença e sugere que a mulher também se abstenha de amamentar se houverem evidências do vírus no leite após a recuperação, até que o RNA viral não seja mais demonstrado.

O vírus Reston Ebolavírus não é reconhecido por afetar humanos, como precaução, tecidos de animais infectados não devem ser ingeridos ou manuseados. Uma boa higiene e equipamento para proteção pessoal devem ser usados se esses animais ou seus tecidos sejam manuseados.

Morbidade e Mortalidade

Doenças causadas pelos filovírus ocorreram como casos isolados, pequenos grupos de casos ou grandes surtos que afetaram centenas de pessoas. O surto de 2013-2016 não é usual em sua escala, tendo afetado milhares. Alguns surtos parecem ser originados com uma única pessoa, enquanto que em outros casos a transmissão múltipla em eventos foi relatada. Atividades de alto risco incluem caçar animais selvagens e visitar cavernas e minas. Surtos podem se propagar por transmissão entre membros da família e outros contatos próximos através de transmissão nasocomial, tratamento não seguro realizado em casa, práticas de funeral

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

e outras rotas. Funcionários da saúde estão em alto risco, já que suprimentos hospitalares são limitados em algumas áreas onde a doença pelos filovírus ocorrem, e práticas de barreira de enfermagem podem ser adequadas. Outros fatores que ajudam a propagar a doença incluem a baixa disponibilidade de cuidados de saúde, relutância em procurar o médico e dificuldade de distinguir alguns casos de outras doenças severas, principalmente nos estágios iniciais. Como resultado, alguns surtos foram identificados meses após terem início. A identificação atrasada, junto com a introdução do vírus em áreas urbanas e fatores socioeconômicos (pobreza e fatores de risco associados à cuidados de saúde) colaboraram para o surto na África Ocidental.

Surtos de febre hemorrágica por Ebola são relatados periodicamente na África. O número de surtos relatados aumentou devido à alta incidência e melhor reconhecimento da doença. A febre hemorrágica por Marburg foi reconhecida somente há pouco tempo como um problema sério e recorrente em humanos. Essa doença foi reconhecida inicialmente em 1967, durante um surto em funcionários de um laboratório expostos a tecidos de um primata infectado. Somente seis casos foram descritos durante três décadas, três casos em viajantes da África e três em contato com estes. Em 1998, entretanto, esse vírus causou uma epidemia afetando centenas de pessoas, na República Democrática do Congo. Esse surto estava associado com uma mina onde posteriormente morcegos infectados foram descobertos. Múltiplas cepas virais diferentes foram isoladas durante a epidemia, sugerindo que o vírus tenha sido introduzido repetidamente na população através de mineiros infectados. Esse surto também revelou um padrão de doença hemorrágica na mina em 1978 ou antes, e um sobrevivente de um surto anterior tinha anticorpos para esse vírus. Entre 2004-2005, outro grande surto foi relatado em Angola, onde o Marburgvírus não existia. Ao contrário do surto anterior, este parece ter se originado em uma única pessoa e foi propagado por transmissão de pessoa para pessoa. Muitos casos adicionais foram relatados desde aquele tempo, em minas ou viajantes que visitaram cavernas.

As taxas de fatalidade de casos geralmente são altas para o filovírus Africano e o prognóstico é desfavorável em pacientes que se tornaram muito doentes. O Ebolavírus Zaire parece ser o vírus mais patogênico, com taxas de fatalidade em surtos na África abrangendo de 44% a 88%. O Ebolavírus Sudan parece ser o menos virulento com taxas de fatalidade estimadas entre 41-65% (ou 26-54%, dependente dos casos incluídos). Entretanto, taxas de mortalidade altas foram relatadas em um pequeno número de indivíduos infectados com *Sudan Ebola vírus*, que não foram tratados. A taxa de casos fatais reportados foi de 36% em surtos iniciais causados pelo *Bundibugyo Ebola vírus*. Isso varia bastante na febre hemorrágica Marburg de 22-23% durante 1967 na Europa em surtos de laboratórios associados para 83% (56% casos confirmados pelo laboratório) durante surtos em RDC, e 88% na Angola. Não se sabe se as altas taxas de mortalidade são associadas com filovírus mais virulentos (ou

cepas desses vírus), alto desafio, desnutrição e doenças concomitantes ou a viabilidade e qualidade dos cuidados médicos. Somente um número limitado de casos foi tratado em países ocidentais com instalações avançadas de saúde.

A incidência de infecções leves ou assintomáticas ainda é incerta. Infecções assintomáticas foram documentadas em casos raros e a possibilidade de infecções também é sugerida pelos relatos de anticorpos e resposta imune mediada por células para o filovírus em pessoas que tiveram história de Ebola ou doença hemorrágica de Marburg. As taxas de soroprevalência tendem a ser altas em grupos que tiveram mais contato com animais selvagens ou que vivem em ecossistemas florestais rurais. Entretanto, a doença sem hemorragia pode ser erroneamente diagnosticada como outras doenças como malária, as quais também podem ser severas. Reação cruzada com outros vírus também podem ser um problema em testes sorológicos. Em particular, pode existir filovírus não descobertos na África (e outros locais) que são menos patogênicos ou não patogênicos para humanos.

Soroconversão para vírus *Reston* não parece ser comum. Nas Filipinas, a taxa de soroprevalência atinge entre 1% e 4% (2% em geral) em pessoas que foram expostas a primatas não humanos ou a suínos infectados. Todas as amostras positivas vieram de pessoas expostas a primatas associados com a única instalação de exportação conhecida por abrigar animais infectados.

Situação no Brasil

De acordo com os dados da OIE e OMS a enfermidade nunca foi registrada no Brasil. Portanto ela deve ser comunicada imediatamente quando há suspeita ou confirmação laboratorial, por se tratar de doença exótica.

Fontes da Internet

[Associação Americana de medicina Veterinária \(AVMA\). Ebola e animais](#)

[Centro de Controle e Prevenção para doenças \(CDC\). Febre hemorrágica pelo Ebola](#)

[CDC. Febre hemorrágica Marburg](#)

[Agência Pública de Saúde do Canadá. Folha informativa de Segurança dos patógenos.](#)

[Centro Wisconsin de Pesquisa em Primatas. Informativo Primata Net.](#)

[Organização Mundial da Saúde Animal. Folha informativa Ebola](#)

[Organização Mundial da Saúde \(WHO\). Doença pelo vírus Ebola](#)

[WHO. Doença pelo vírus Marburg](#)

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2016. *Infecções pelos vírus Ebola e Marburg*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

Referências

- Adjemian J, Farnon EC, Tshioko F, Wamala JF, Byaruhanga E, Bwire GS, Kansime E, Kagirita A, Ahimbisibwe S, Katunguka F, Jeffs B, Lutwama JJ, Downing R, Tappero JW, Formenty P, Amman B, Manning C, Towner J, Nichol ST, Rollin PE. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S796-9.
- Ajelli M, Merler S. Transmission potential and design of adequate control measures for Marburg hemorrhagic fever. *PLoS One*. 2012;7(12):e50948.
- Allela L, Boury O, Pouillot R, Délicat A, Yaba P, Kumulungui B, Rouquet P, Gonzalez JP, Leroy EM. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:385-90.
- American Veterinary Medical Association. Ebola virus FAQ. Available at: <https://www.avma.org/public/Health/Pages/Ebola-virus-FAQ.aspx>. Accessed 20 Dec 2014.
- Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R, Kemp A, Erickson BR, Comer JA, Campbell S, Cannon DL, Khristova ML, Atimnedi P, Paddock CD, Crockett RJ, Flietstra TD, Warfield KL, Unfer R, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST, Towner JS. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(10):e1002877.
- Ascenzi P, Bocedi A, Heptonstall J, Capobianchi MR, Di Caro A, Mastrangelo E, Bolognesi M, Ippolito G. Ebolavirus and Marburgvirus: insight the Filoviridae family. *Mol Aspects Med*. 2008;29:151-85.
- Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST, Rollin PE, Towner JS, Shieh WJ, Batten B, Sealy TK, Carrillo C, Moran KE, Bracht AJ, Mayr GA, Sirios-Cruz M, Catbagan DP, Lautner EA, Ksiazek TG, White WR, McIntosh MT. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science*. 2009;325(5937):204-6.
- Baskin GB. Pathology of nonhuman primates. *Primate Info Net*. Wisconsin Primate Research Center; 2002. Feb. Available at: <http://www.primates.wisc.edu/pin/pola6-99.html>. * Accessed 23 Oct 2002.
- Bausch DG. Ebola virus as a foodborne pathogen? Cause for consideration, but not panic. *J Infect Dis*. 2011 Jul 15;204(2):179-81.
- Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, Borchert M, Rollin PE, Sleurs H, Campbell P, Tshioko FK, Roth C, Colebunders R, Pirard P, Mardel S, Olinda LA, Zeller H, Tshomba A, Kulidri A, Libande ML, Mulangu S, Formenty P, Grein T, Leirs H, Braack L, Ksiazek T, Zaki S, Bowen MD, Smit SB, Leman PA, Burt FJ, Kemp A, Swanepoel R; International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of the Congo. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med*. 2006;355:909-19.
- Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis*. 2007;196:S142-7.
- Becker S, Feldmann H, Will C, Slenczka W. Evidence for occurrence of filovirus antibodies in humans and imported monkeys: do subclinical filovirus infections occur worldwide? *Med Microbiol Immunol*. 1992;181(1):43-55.
- Becquart P, Wauquier N, Mahlakōiv T, Nkoghe D, Padilla C, Souris M, Ollomo B, Gonzalez JP, De Lamballerie X, Kazanji M, Leroy EM. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon. *PLoS One* 2010;5:e9126.
- Bermejo M, Rodríguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vilà C, Walsh PD. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science*. 2006 8;314:1564.
- Borchert M, Muyembe-Tamfum JJ, Colebunders R, Libande M, Sabue M, Van DerStuyft P. Short communication: a cluster of Marburg virus disease involving an infant. *Trop Med Int Health*. 2002;7(10):902-6.
- Borchert M, Mutyaba I, Van Kerkhove MD, Lutwama J, Luwaga H, Bisoborwa G, Turyagaruka J, Pirard P, Ndayimirije N, Roddy P, Van Der Stuyft P. Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda: outbreak description and lessons learned. *BMC Infect Dis*. 2011;11:357.
- Bowen ET, Platt GS, Simpson DI, McArdell LB, Raymond RT. Ebola haemorrhagic fever: experimental infection of monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1978;72:188-91.
- Bray M, Murphy FA. Filovirus research: knowledge expands to meet a growing threat. *J Infect Dis*. 2007;196:S438-43.
- Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses*. 2012;4(10):1878-927.

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

- Breman JG, Piot P, Johnson KM. The epidemiology of Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976. In: Pattyn S, editor. Proceedings of an international colloquium on Ebola virus infection and other hemorrhagic fevers; 1977 Dec 6-8: Antwerp, Belgium. Elsevier/North Holland Biomedical Press; Amsterdam: 1978.
- Carrion R Jr, Ro Y, Hoosien K, Ticer A, Brasky K, de la Garza M, Mansfield K, Patterson JL. A small nonhuman primate model for filovirus-induced disease. *Virology*. 2011;420(2):117-24.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(49):1377-81.
- Changula K, Kajihara M, Mweene AS, Takada A. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: Increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? *Microbiol Immunol*. 2014 Jul 17. [Epub ahead of print]
- Chepurnov AA, Dadaeva AA, Kolesnikov SI. Study of the pathogenesis of Ebola fever in laboratory animals with different sensitivity to the virus. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132:1182-6.
- Clark DV, Jahrling PB, Lawler JV. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses*. 2012;4(9):1668-86.
- Dalgard DW, Hardy RJ, Pearson SL, Pucak GJ, Quander RV, Zack PM, Peters CJ, Jahrling PB. Combined simian hemorrhagic fever and Ebola virus infection in cynomolgus monkeys. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 1992;42:152-157.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit. J Infect Dis*. 1999;179(Suppl. 1):S87-S91.
- Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Gunther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2323-30.
- Eichner M, Dowell SF, Firese N. Incubation period of Ebola hemorrhagic virus subtype Zaire. *Osong Public Health Res Perspect*. 2011;2(1):3-7.
- Enserink M. Infectious diseases. A puzzling outbreak of Marburg disease. *Science*. 2005;308:31-3.
- Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, Bray M, Fritz EA, Fernando L, Feldmann F, Hensley LE, Geisbert TW. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog*. 2007;3:e2.
- Feldmann H, Klenk HD. Filoviruses. In: Baron S, editor. *Medical microbiology* [online]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch072.htm>. * Accessed 11 Oct 2002.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO]. Animal Production and Health Division [AGA]. Ebola-Reston virus in pigs. FAO AGA; 11 Dec 2008. Available at: http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/2008_ebola.html. Accessed 16 Dec 2008.
- Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, Stoll A, Rogenmoser P, Widmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis*. 1999 Feb;179 Suppl 1:S48-53.
- Friedrich BM, Trefry JC, Biggins JE, Hensley LE, Honko AN, Smith DR, Olinger GG. Potential vaccines and post-exposure treatments for filovirus infections. *Viruses*. 2012;4(9):1619-50.
- Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F, Pöhlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2123-31.
- Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol*. 2007;15:408-16.
- Gonzalez JP, Herbreteau V, Morvan J, Leroy EM. Ebola virus circulation in Africa: a balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bull Soc Pathol Exot*. 2005;98(3):210-7.
- Gonzalez JP, McCormick JB, Saluzzo JF, Georges AJ. Les fièvres hémorragiques africaines d'origine virale en République Centrafricaine. *Cahiers Orstom, Ser Ent Méd et Parasit*, 1983, 21, 119-30.
- Günther S, Feldmann H, Geisbert TW, Hensley LE, Rollin PE, Nichol ST, Ströher U, Artsob H, Peters CJ, Ksiazek TG, Becker S, ter Meulen J, Olschläger S, Schmidt-Chanasit J, Sudeck H, Burchard GD, Schmiedel S. Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S785-90.
- Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, Del Rosario RA, Miranda ME, Manaloto CR, Barrientos AB, Robles CG, Dayrit MM, Peters CJ. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46(6):664-71.
- Hayman DT, Yu M, Crameri G, Wang LF, Suu-Ire R, Wood JL, Cunningham AA. Ebola virus antibodies in fruit bats, Ghana, West Africa. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1207-9.
- Hensley LE, Alves DA, Geisbert JB, Fritz EA, Reed C, Larsen T, Geisbert TW. Pathogenesis of Marburg hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S1021-31.
- Hensley LE, Jones SM, Feldmann H, Jahrling PB, Geisbert TW. Ebola and Marburg viruses: pathogenesis and development of countermeasures. *Curr Mol Med*. 2005;5:761-72.
- Hoenen T, Groseth A, Falzarano D, Feldmann H. Ebola virus: unravelling pathogenesis to combat a deadly disease. *Trends Mol Med*. 2006;12:206-15.
- International Committee on Taxonomy of Viruses Universal Virus Database [ICTVdB] Management. *Filoviridae*. Virus taxonomy: 2013 release. EC 45, Edinburgh, July 2013; Email ratification 2014 (MSL #28) [online]. New York: Columbia University; 2013. Available at: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>. Accessed 11 Aug 2014.
- Johnson BK, Gitau LG, Gichogo A, Tukei PM, Else JG, Suleman MA, Kimani R, Sayer PD. Marburg, Ebola and Rift Valley fever virus antibodies in East African primates. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982;76: 307-10.
- Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, Tukei P, Geisbert TW, Sanchez AN, Jahrling PB. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl*. 1996;11:101-14.

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

- Klenk H-D, Slenczka W, Feldmann H. Marburg and Ebola viruses. In: Webster RG, Granoff A, editors. *Encyclopedia of Virology*. Academic Press Ltd; 1995. Available at: <http://www.bocklabs.wisc.edu/eov-ebola.html>. * Accessed 15 Oct 2002.
- Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S810-6.
- Kobinger GP, Leung A, Neufeld J, Richardson JS, Falzarano D, Smith G, Tierney K, Patel A, Weingartl HM. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J Infect Dis*. 2011;204(2):200-8.
- Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Darling R, Pavlin J, Rowe J, McKee K, Eitzen E, editors. *Medical management of biological casualties handbook* [online]. 4th ed. United States Department of Defense; 2001. Viral hemorrhagic fevers. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/15.html>. * Accessed 24 Oct 2002.
- Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling JB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis*. 1999;179:S192-8.
- Kudoyarova-Zubavichene NM, Sergeev NN, Chepurnov AA, et al. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infections. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S218-S23.
- Kurosaki Y, Takada A, Ebihara H, Grolla A, Kamo N, Feldmann H, Kawaoka Y, Yasuda J. Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J Virol Methods*. 2007;141:78-83.
- Lahm SA, Kombila M, Swanepoel R, Barnes RF. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994-2003. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:64-78.
- Leffel EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecure Bioterror*. 2004;2:186-91.
- Lekone PE, Finkenstädt BF. Statistical inference in a stochastic epidemic SEIR model with control intervention: Ebola as a case study. *Biometrics*. 2006;62(4):1170-1177.
- Leroy EM, Baize S, Debre P, Lansoud-Soukate J, Mavoungou E. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. *Clin Exp Immunol*. 2001;124(3):453-60.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005;438:575-6.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment JM, Bermejo M, Smit S, Karesh W, Swanepoel R, Zaki SR, Rollin PE. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science*. 2004;303:387-90.
- Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P, Rouquet P, Roques P, Gonzalez JP, Ksiazek TG, Rollin PE, Nerrienet E. A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2004;190:1895-9.
- Lucht A, Formenty P, Feldmann H, Gotz M, Leroy E, Bataboukila P, Grolla A, Feldmann F, Wittmann T, Campbell P, Atsangandoko C, Boumandoki P, Finke EJ, Miethe P, Becker S, Grunow R. Development of an immunofiltration-based antigen-detection assay for rapid diagnosis of Ebola virus infection. *J Infect Dis*. 2007;196:184-92.
- MacNeil A, Farnon EC, Morgan OW, Gould P, Boehmer TK, Blaney DD, Wiersma P, Tappero JW, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Filovirus outbreak detection and surveillance: lessons from Bundibugyo. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S761-7.
- MacNeil A, Farnon EC, Wamala J, Okware S, Cannon DL, Reed Z, Towner JS, Tappero JW, Lutwama J, Downing R, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(12):1969-72.
- Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:487-98.
- Marsh GA, Haining J, Robinson R, Foord A, Yamada M, Barr JA, Payne J, White J, Yu M, Bingham J, Rollin PE, Nichol ST, Wang LF, Middleton D. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S804-9.
- Maruyama J, Miyamoto H, Kajihara M, Ogawa H, Maeda K, Sakoda Y, Yoshida R, Takada A. Characterization of the envelope glycoprotein of a novel filovirus, Iloviu virus. *J Virol*. 2014 Jan;88(1):99-109.
- Maurice J. WHO meeting chooses untried interventions to defeat Ebola. *Lancet*. 2014;384(9948):e45-6.
- Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol*. 2011;6(9):1091-1106.
- Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, Khan AS, Sanchez A, Fulhorst CF, Rollin PE, Calaor AB, Manalo DL, Roces MC, Dayrit MM, Peters CJ. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. *J Infect Dis*. 1999;179:S115-9.
- Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S757-60.
- Mitchell SW, McCormick JB. Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *J Clin Microbiol*. 1984;20:486-9.
- Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2007;30:391-8.
- Murphy FA. Pathology of Ebola virus infection. In: *Proceedings of an international colloquium on Ebola virus infection and other hemorrhagic fevers*; 1977 Dec 6-8: Antwerp, Belgium. Available at: <http://www.itg.be/ebola/ebola-17.htm>. * Accessed 28 Oct 2002.
- Muyembe-Tamfum JJ, Mulangu S, Masumu J, Kayembe JM, Kemp A, Paweska JT. Ebola virus outbreaks in Africa: past and present. *Onderstepoort J Vet Res*. 2012;79(2):451.
- Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002304.
- Nfon CK, Leung A, Smith G, Embury-Hyatt C, Kobinger G, Weingartl HM. Immunopathogenesis of severe acute respiratory disease in Zaire ebolavirus-infected pigs. *PLoS One*. 2013;8(4):e61904.

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

- Nidom CA, Nakayama E, Nidom RV, Alamudi MY, Daulay S, Dharmayanti IN, Dachlan YP, Amin M, Igarashi M, Miyamoto H, Yoshida R, Takada A. Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One*. 2012;7(7):e40740.
- Nishiura HI, Chowell G. Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to August 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(36). pii: 20894.
- Nkoghe D, Leroy EM, Toung-Mve M, Gonzalez JP. Cutaneous manifestations of filovirus infections. *Int J Dermatol*. 2012;51(9):1037-43.
- Nkoghe D, Padilla C, Becquart P, Wauquier N, Moussavou G, Akué JP, Ollomo B, Pourrut X, Souris M, Kazanji M, Gonzalez JP, Leroy E. Risk factors for Zaire ebolavirus--specific IgG in rural Gabonese populations. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S768-75.
- Okware S., Omaswa FG, Zaramba S. An outbreak of Ebola in Uganda. *Trop Med Int Health*. 2002;7(12):1068-1075.
- Olival KJ, Hayman DT. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses*. 2014;6(4):1759-88.
- Olival KJ, Islam A, Yu M, Anthony SJ, Epstein JH, Khan SA, Khan SU, Cramer G, Wang LF, Lipkin WI, Luby SP, Daszak P. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(2):270-3.
- Olson SH, Reed P, Cameron KN, Ssebide BJ, Johnson CK, Morse SS, Karesh WB, Mazet JA, Joly DO. Dead or alive: animal sampling during Ebola hemorrhagic fever outbreaks in humans. *Emerg Health Threats J*. 2012;5
- Onyango CO, Opoka ML, Ksiazek TG, Formenty P, Ahmed A, Tukei PM, Sang RC, Ofula VO, Konongoi SL, Coldren RL, Grein T, Legros D, Bell M, De Cock KM, Bellini WJ, Towner JS, Nichol ST, Rollin PE. Laboratory diagnosis of Ebola hemorrhagic fever during an outbreak in Yambio, Sudan, 2004. *J Infect Dis*. 2007;196:S193-8.
- Pan Y, Zhang W, Cui L, Hua X, Wang M, Zeng Q. Reston virus in domestic pigs in China. *Arch Virol*. 2014;159(5):1129-32.
- Paweska JT, Jansen van Vuren P, Masumu J, Leman PA, Grobbelaar AA, Birkhead M, Clift S, Swanepoel R, Kemp A. Virological and serological findings in *Rousettus aegyptiacus* experimentally inoculated with vero cells-adapted hogan strain of Marburg virus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45479.
- Perry DL, Bollinger L, White GL. The baboon (*Papio* spp.) as a model of human Ebola virus infection. *Viruses*. 2012;4(10):2400-16.
- Peters CJ, LeDuc JW. An introduction to Ebola: the virus and the disease. *J Infect Dis*. 1999;179:ix-xvi.
- Piercy TJ, Smither SJ, Steward JA, Eastaugh L, Lever MS. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. *J Appl Microbiol*. 2010;109(5):1531-9.
- Pigott DM, Golding N, Mylne A, Huang Z, Henry AJ, Weiss DJ, Brady OJ, Kraemer MU, Smith DL, Moyes CL, Bhatt S, Gething PW, Horby PW, Bogoch II, Brownstein JS, Mearns SR, Tatem AJ, Khan K, Hay SI. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *Elife*. 2014 Sep 8;3:e04395.
- Pittalis S, Fusco FM, Lanini S, Nisii C, Puro V, Lauria FN, Ippolito G. Case definition for Ebola and Marburg haemorrhagic fevers: a complex challenge for epidemiologists and clinicians. *New Microbiol*. 2009;32(4):359-67.
- Pourrut X, Délicat A, Rollin PE, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Leroy EM. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis*. 2007;196:S176-83.
- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect*. 2005;7:1005-14.
- Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez JP, Leroy E. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect Dis*. 2009 28;9:159.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 11, 2008. Archive Number 20081211.3896. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 12, 2008. Archive Number 20081212.3910. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 14, 2008. Archive Number 20081214.3932. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.
- Public Health Agency of Canada [PHAC]. Pathogen Safety Data Sheet – Ebola virus. Pathogen Regulation Directorate, PHAC; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-eng.php>. Accessed 14 Aug 2014.
- Public Health Agency of Canada [PHAC]. Pathogen Safety Data Sheet – Marburg virus. Pathogen Regulation Directorate, PHAC; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/marburg-eng.php>. Accessed 14 Aug 2014.
- Raabea VN, Borcherta M. Infection control during filoviral hemorrhagic fever outbreaks. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(1):69-74.
- Reed PE, Mulangu S, Cameron KN, Ondzie AU, Joly D, Bermejo M, Rouquet P, Fabozzi G, Bailey M, Shen Z, Keele BF, Hahn B, Karesh WB, Sullivan NJ. A new approach for monitoring ebolavirus in wild great apes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3143.
- Rouquet P, Froment JM, Bermejo M, Yaba P, Délicat A, Rollin PE, Leroy EM. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001-2003. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:283-90.
- Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:444-51.
- Sayama Y, Demetria C, Saito M, Azul RR, Taniguchi S, Fukushi S, Yoshikawa T, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Malbas FF Jr, Lupisan S, Catbagan DP, Animas SB, Morales RG, Lopez EL, Dazo KR, Cruz MS, Olveda R, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Vet Res*. 2012;8:82.
- Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, Campbell S, Wamala JF, McMullan LK, Downing R, Lutwama J, Mbidde E, Ströher U, Rollin PE, Nichol ST. Reemerging Sudan Ebo la virus disease in Uganda, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1480-3.
- Smither SJ, Nelson M, Eastaugh L, Laws TR, Taylor C, Smith SA, Salguero FJ, Lever MS. Experimental respiratory Marburg virus haemorrhagic fever infection in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Int J Exp Pathol*. 2013 Apr;94(2):156-68.

Infecções pelos vírus Ebola e Marburg

- Spence IM, Gear JH. Marburg virus disease--an indicator case in South Africa. *S Afr Med J*. 1982;62:796.
- Stansfield SK, Scribner CL, Kaminski RM, Cairns T, McCormick JB, Johnson KM. Antibody to Ebola virus in guinea pigs: Tandala, Zaire. *J Infect Dis*. 1982;146(4):483-6.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Peters CJ. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:321-5.
- Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, Formenty P, Leman PA, Kemp A, Burt FJ, Grobbelaar AA, Croft J, Bausch DG, Zeller H, Leirs H, Braack LE, Libande ML, Zaki S, Nichol ST, Ksiazek TG, Paweska JT; International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of Congo. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1847-51.
- Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1559-60.
- Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, van Doornum GJ, Günther S, van den Berkmortel F, Verduin KM, Dittrich S, Emmerich P, Osterhaus AD, van Dissel JT, Coutinho RA. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2009 Aug;15(8):1171-5.
- Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A, Swanepoel R, Paddock CD, Balinandi S, Khristova ML, Formenty PB, Albarino CG, Miller DM, Reed ZD, Kayiwa JT, Mills JN, Cannon DL, Greer PW, Byaruhanga E, Farnon EC, Atimmedi P, Okware S, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Ksiazek TG, Nichol ST, Rollin PE. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009; 5(7): e1000536.
- Towner JS, Pourrut X, Albariño CG, Nkogue CN, Bird BH, Grad G, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Nichol ST, Leroy EM. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS ONE*. 2007;2:e764.
- Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA, Quan PL, Lipkin WI, Downing R, Tappero JW, Okware S, Lutwama J, Bakamutumaho B, Kayiwa J, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000212.
- Twenhafel NA, Shaia CI, Bunton TE, Shamblin JD, Wollen SE, PittLM, Sizemore DR, Ogg MM, Johnston SC. Experimental aerosolized guinea pig-adapted Zaire ebolavirus (variant: Mayinga) causes lethal pneumonia in guinea pigs. *Vet Pathol*. 2014 May 14. [Epub ahead of print]
- Vetter P, Fischer WA, Schibler M, Jacobs M, Bausch DG, Kaiser L. Ebola virus shedding and transmission: review of current evidence. *J Infect Dis*. 2016 [Epub ahead of print].
- Vogel G. Infectious disease. Are bats spreading Ebola across sub-Saharan Africa? *Science*. 2014 Apr 11;344(6180):
- Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, Leung A, Smith G, Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep*. 2012;2:811.
- Weingartl HM, Nfon C, Kobinger G. Review of Ebola virus infections in domestic animals. *Dev Biol (Basel)*. 2013;135:211-8.
- Wong G, Qiu X, Olinger GG, Kobinger GP. Post-exposure therapy of filovirus infections. *Trends Microbiol*. 2014;22(8):456-463.
- World Organization for Animal Health (OIE). Immediate notification report. Porcine reproductive and respiratory syndrome. Ref OIE: 7596. Report Date: 10/12/2008 , Country: Philippines. Available at: http://www.oie.int/wahis/reports/en_imm_0000007596_20081210_125559.pdf. * Accessed 16 Dec 2008.
- Yuan J, Zhang Y, Li J, Zhang Y, Wang LF, Shi Z. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China. *Virology*. 2012;9:236.
- Zumbrun EE, Bloomfield HA, Dye JM, Hunter TC, Dabisch PA, Garza NL, Bramel NR, Baker RJ, Williams RD, Nichols DK, Nalca A. A characterization of aerosolized Sudan virus infection in African green monkeys, cynomolgus macaques, and rhesus macaques. *Viruses*. 2012;4(10):2115-36.

*Link defunct as of 2014