

MONKEYPOX: UMA BREVE REVISÃO

MONKEYPOX: A BRIEF REVIEW

L. C. KREUTZ, M. A. REZENDE*, Y.A. MATÉ*

Programa de Pós-Graduação em Bioexperimentação (PPGBioexp), Escola de Ciências Agrárias, Inovação e Negócios (ESAN), Universidade de Passo Fundo.

¹ Médico Veterinário, MSc., PhD; ² Biomédicas, Mestrandas do Programa de Pós-Graduação em Bioexperimentação. *Contribuição equitativa ao artigo.

Autor para correspondência: lckreutz@upf.br. Campus I, Bairro São José. BR 282, Km 295. CEP 99052-900 Passo Fundo, RS.

RESUMO

O *monkeypox virus* (MPXV) infecta várias espécies animais incluindo primatas. Ao longo das últimas décadas, no continente Africano, foram relatados vários surtos do MPXV decorrentes do contato com animais infectados, mas com raros casos de transmissão entre humanos. Alterações na epidemiologia da infecção pelo MPXV foram observadas na Nigéria em 2017 e, a partir desse surto, acredita-se que a infecção permaneceu endêmica com transmissão entre humanos. Em 2022 o MPXV foi diagnosticado fora do continente Africano e em poucos meses atingiu proporções globais envolvendo mais de 100 países em vários continentes. A infecção e rápida disseminação do MPXV em humanos exige mais esforços no sentido de diagnosticar, monitorar e desenvolver medidas de profilaxia para infecções virais oriundas de espécies animais.

PALAVRAS-CHAVE: Varíola dos macacos. Humanos. Surto. Disseminação

ABSTRACT

The *monkeypox virus* (MPXV) infects several animal species including primates. In the last decades, several outbreaks of MPXV have been reported in Africa mainland; in most cases, human infection occurred due to the contact with wild animals and transmission amongst humans was unusual. A large outbreak of MPXV occurred in Nigeria in 2017 with notable human-to-human transmission indicating changes on viral epidemiology. In 2022, outbreaks of MPXV were reported in several non-African countries and within few months the virus spread globally to more than 100 countries in several continents. The infection and rapid spread of MPXV within humans calls for more efforts to diagnose and to monitor outbreaks of animal-derived virus infections

KEY-WORDS: Monkeypox. Humans. Outbreak. Spread

OS POXVÍRUS – BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO

Os vírus pertencentes à família *Poxviridae* possuem um amplo espectro de hospedeiros vertebrados e invertebrados. A família *Poxviridae* contém 2 subfamílias: a subfamília *Chordopoxvirinae* agrega 18 gêneros, entre os quais o gênero *Orthopoxvirus*, no qual estão inseridos os vírus causadores da varíola humana (*variola virus* – VARV), varíola bovina (*cowpox virus* – CPXV), varíola dos macacos (*monkeypox virus* - MPXV), varíola equina (*horsepox virus* - HPXV) e diversos outros poxvírus similares, incluindo o “*Vaccinia virus*” (VACV) utilizado como cepa vacinal para imunização contra a varíola humana e que possivelmente se originou a partir do HPXV; e a subfamília *Entomopoxvirinae*, na qual estão inseridos os poxvirus encontrados em animais invertebrados.

Os registros sobre as infecções pelo VARV remontam a antiguidade bem como as tentativas de impedi-las. Historicamente, o VARV representou um dos mais importantes flagelos para a humanidade, com índice de mortalidade próximo aos 60%. Mas, por outro lado, também contribuiu para a descoberta da vacina, que ainda é a nossa maior aliada na luta contra as doenças infectocontagiosas. Ainda na antiguidade, a constatação de que os sobreviventes de uma infecção prévia pelo VARV, reconhecidos pela presença de cicatrizes cutâneas, dificilmente adoeciam quando presentes em locais com surtos da doença, suscitou a ideia de que o organismo previamente infectado era capaz de desenvolver algum tipo de resistência a uma nova infecção. Esse foi o primeiro passo para o desenvolvimento de vários métodos de “exposição controlada” ao material infeccioso (pus e escarras) obtidos de pessoas infectadas. No entanto, o sucesso na prevenção da varíola humana somente foi possível graças ao cirurgião britânico Edward Jenner que, no século XVIII, percebeu uma doença similar em bovinos (*cowpox* - CPXV), mas que causava lesões circunscritas nas pessoas e as tornavam resistentes à varíola humana (VARV). Isso foi suficiente para Jenner formular sua hipótese de que o organismo humano, uma vez exposto ao princípio ativo da doença, criava defesas capazes de combater uma futura infecção. Assim, Jenner começou a inocular em pessoas o CPXV visando protegê-las do VARV. O método desenvolvido por Jenner foi então usado para a prevenção da varíola em pessoas e, por usar líquido de pústulas obtidos de uma vaca, Jenner nomeou o método desenvolvido de “*vaccination*” em uma singela homenagem à vaca doadora do inóculo infeccioso (do latim: *vacca* - *vaccination*). Hoje sabemos que o sucesso do método proposto por Jenner somente foi possível graças à similaridade genética, fenotípica e imunogênica encontrada entre vários membros do gênero *Orthopoxvirus*. Com o desenvolvimento de uma vacina específica contendo o VACV, a varíola humana foi finalmente erradicada na década de

1980 depois de causar a morte de aproximadamente 500 milhões de indivíduos ao longo de sua trajetória. Porém, embora erradicada, a re-emergência da varíola humana nunca deixou de ser uma preocupação da comunidade científica, principalmente pelo potencial uso do VARV como arma biológica. Para fazer frente a um possível surto de varíola, a produção contínua da vacina para uso emergencial tem se mantido relativamente constante nas últimas décadas. Nesse contexto, felizmente, os estoques de vacina existentes, a facilidade para expandir a produção em larga escala, e a similaridade genotípica e fenotípica entre o VACV e MPXV permitirá usar a vacina contendo o VACV para induzir proteção cruzada contra a infecção causada pelo MPXV e reduzir rapidamente os impactos da disseminação global do vírus.

Estruturalmente, os poxvirus possuem material genético composto por duas moléculas antiparalelas e complementares de DNA com aproximadamente 190 Kpb, inseridas em um capsídeo proteico e circundadas por um envelope lipídico, no qual estão inseridas inúmeras glicoproteínas virais que interagem com células e moléculas do hospedeiro. Ao contrário de outros vírus contendo DNA, a replicação dos poxvirus ocorre integralmente no citoplasma das células infectadas. Além disso, a infecção por um determinado Orthopoxvirus não se restringe a um único hospedeiro vertebrado, pelo contrário, geralmente ocorre em diversas espécies incluindo a espécie *Homo sapiens*, e a infecção pode induzir proteção heteróloga entre alguns membros da mesma subfamília.

De forma geral, os Orthopoxvirus causam infecções com manifestações clínicas prodrômicas sistêmicas (febre, cefaleia, mialgia dorsal e abdominal, calafrios), seguidas de lesões mucocutâneas (boca, língua, orofaringe) e cutâneas, as quais iniciam na face e se disseminam para os braços, tronco e membros inferiores. As lesões iniciam como uma mácula, que evolui para pápula, vesículas e pústulas, e irritações gerais na pele. A intensidade das lesões varia de acordo com o vírus; dentro do mesmo gênero há diferenças genéticas que permitem classificar o vírus em sorotipos/genótipos, ou “clades” específicas de maior ou menor patogenicidade.

O MONKEYPOX VÍRUS – ASPECTOS HISTÓRICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O MPXV foi isolado pela primeira vez em 1958 em Copenhagem, Dinamarca (Figura 1) em um grupo de macacos (*Macaca fascicularis*) importados de Singapura que apresentaram lesões cutâneas similares à varíola. Na década subsequente, mais 8 surtos de varíola foram relatados na Holanda e nos Estados Unidos em grupos de macacos importados da Malásia, Índia e Filipinas.

O primeiro diagnóstico da infecção pelo MPXV em humanos foi relatado em 1970, em um menino de nove meses, na República Democrática do Congo. Entre 1970 e 1986, pelo menos 10 casos ocorreram em países da África Ocidental (Serra Leoa, Nigéria, Libéria e Cabo do Marfim) e 394 casos ocorreram na África Central nos países que formam a Bacia do Congo (Camarões, República da África Central e República Democrática do Congo). Estudos retrospectivos baseados em dados epidemiológicos, clínicos e nas características biológicas do MPXV indicaram que a doença observada nos países da África Ocidental era menos severa e com menor taxa de transmissão entre humanos comparada com aquela de ocorrência na Bacia do Congo. Além disso, em pacientes não imunizados contra varíola (VACV), a taxa de mortalidade era de aproximadamente 10% e, em indivíduos com histórico de vacinação contra varíola, a doença ocorria de forma menos severa e com menor número de lesões, indicando a possibilidade de imunidade cruzada entre o VACV e o MPXV. Ainda, baseando-se em modelagens matemáticas, acreditou-se que o MPXV não teria condições de se disseminar indefinidamente em humanos e, portanto, não ocuparia o nicho deixado pela erradicação do VARV.

Estudos filogenéticos com o MPXV isolado da África Ocidental e da Bacia do Congo demonstraram diferenças genéticas significativas que poderiam se refletir na patogenicidade do MPXV. A partir desses estudos, os MPXV foram classificados em duas clades distintas: a da África Ocidental (menor patogenicidade) e da Bacia do Congo (maior patogenicidade). Na África, classicamente, a infecção pelo MPXV ocorria com maior frequência em crianças de até 10 anos e a transmissão entre humanos era pouco frequente. Ainda na África, a infecção de pessoas pelo MPXV ocorria principalmente pelo contato direto com secreções de animais infectados, mordeduras e/ou manuseio de animais infectados, e/ou consumo de carne contaminada, malcozida. E, a transmissão humano-humano, embora pouco frequente, podia ocorrer pelo contato com secreções de pacientes infectados ou de fômites presentes no ambiente ocupado por pessoas infectadas.

Fora do Continente Africano, o MPXV foi identificado pela primeira vez nos EUA, em 2003, em humanos e cães da pradaria (*Cynomys spp.*) criados como pets. A origem do MPXV foi associada a roedores (rato gigante Africano - *Crycetomys gambianus*) importados de Gana, e que tiveram contato com cães da pradaria vendidos em lojas de animais. Nesse surto não foi possível constatar transmissão entre humanos.

Em setembro de 2017 um novo caso de MPXV foi diagnosticado em um menino de 11 anos de idade na Nigéria; quatro membros da família tinham lesões similares. Até dezembro de 2017, havia pelo menos 228 casos suspeitos dos quais 60 foram confirmados, tornando-se o maior surto de MPXV registrado na Nigéria. As análises filogenéticas indicaram que o MPXV era da clade da África Ocidental (lesões menos severas). Em relação aos anteriores, o surto de 2017 se caracterizou por uma “*notável transmissibilidade secundária entre pessoas e por afetar predominantemente jovens adultos do sexo masculino*”. O surto da Nigéria foi aparentemente contido; no entanto, em função da falta de monitoramento e recursos para diagnóstico, acredita-se que o MPXV detectado em 2017 tenha se mantido endêmico na população local e posteriormente se disseminou para países Africanos vizinhos. Além disso, entre 2018 e 2020, casos esporádicos, associados a viagens ao continente Africano, foram diagnosticados no Reino Unido, Israel e Singapura.

A partir de maio até a segunda quinzena de setembro de 2022, mais de 60.000 casos de infecção pelo MPXV foram relatados em pelo menos 103 países, dos quais, apenas 7 do continente Africano, tinham histórico de surtos prévios. Nesta data, as maiores taxas de infecção encontram-se nos Estados Unidos da América, Espanha, Brasil, França e Inglaterra que, juntos, somam 72,04% do total de casos diagnosticados. As características epidemiológicas do surto global do MPXV, muito diferente daquelas observadas no continente Africano, indicam a possibilidade de alterações na biologia do vírus associadas ao comportamento humano, ou ambos. Além disso, a diminuição ou ausência de imunidade contra o VACV, aumento das viagens internacionais, relaxamento de medidas preventivas básicas e interações sexuais associadas a grandes eventos socioculturais possivelmente contribuíram para a rápida e ampla disseminação do vírus. Na maioria dos casos analisados, a transmissão do MPXV estava associada ao contato físico e/ou sexual, e as lesões iniciais estavam localizadas na região anogenital. No entanto, em pelo menos um caso, a infecção ocorreu pela simples presença do indivíduo em locais com aglomeração de pessoas, sem nenhum tipo de contato físico íntimo. Nesse caso, a suspeita é de que a transmissão tenha ocorrido pelo contato com fômites infectadas ou via aerossóis.

Há poucos estudos sobre a resistência do MPXV no ambiente; porém, de forma geral, os poxvirus são relativamente resistentes. No surto ocorrido nos EUA em 2003, por exemplo, o MPXV permaneceu viável (ou seja, capaz de se replicar em cultivo de células) no ambiente em superfícies porosas (tecidos) até o momento da desinfecção do ambiente, ocorrido 15 dias após a saída do paciente do ambiente. Além disso, em vários pacientes infectados, foi possível

detectar o vírus em amostras de urina, sêmen e de swabs coletados da região da orofaringe e da região anorretal, indicando ampla possibilidade de disseminação do MPXV via aerossóis e secreções corporais. Em contraste, o VACV pode persistir viável por até 13 anos em crostas retiradas de pacientes infectados e armazenadas dentro de envelopes de papel em condições de baixa umidade e temperaturas amenas, ou ambiente refrigerado. É possível, portanto, que o MPXV se mantenha viável e infeccioso em condições ambientais por um tempo superior aquele detectado no surto nos EUA.

HOSPEDEIROS E ESPÉCIES SUSCETÍVEIS AO MONKEYPOX

No ambiente natural (África Ocidental e Central), o MPXV tem sido encontrado com frequência em pequenos mamíferos roedores como esquilos (*Funisciurus anerythrus* e *Heliosciurus gambianus*) e ratos gigantes africanos (*Crycetomys gambianus*). Além destas espécies, o MPXV pode infectar primatas humanos (*Homo sapiens*), chimpanzés (*Pan troglodytes*), macacos (*Macaca fascicularis*), e Orangotangos (*Pongo spp.*); ratos gigantes Africanos (*Crycetomys gambianus*), jerboas (*Euchoreutes naso*), esquilos (*Sciurus vulgaris*), chinchilas (*Chinchila Lanigera*), marmotas (*Marmota monax*), musaranhos (*Sorex araneus*), porcos-espinhos (*Coendou prehensilis*), tamanduás (*Myrmecophaga tridactyla*), coelhos (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), ratos (*Rattus rattus*), camundongos (*Mus musculus*) e gambás (*Didelphis albiventris*). A infecção em pequenos mamíferos ocorre de forma assintomática enquanto que em primatas não humanos a infecção se manifesta de forma similar àquela observada em humanos. A infecção em felinos, bovinos, camelos, suínos, ovinos e caprinos ainda não foi demonstrada.

A infecção em canídeos (*Canis lupus familiaris*) foi relatada somente no surto atual, na França, em um cão de 4 anos da raça galgo italiano. No cão, o MPXV foi detectado por meio de técnicas moleculares (reação em cadeia da polimerase – PCR) em lesões cutâneas e em swabs da cavidade oral e anal. Os tutores, ambos do sexo masculino, também infectados, relataram que o cão dormia junto na mesma cama e possivelmente se infectou pelo contato direto ou em contato com fômites contendo o MPXV.

A comprovação da transmissão do MPXV de humanos infectados para cães, embora aparentemente ocasional, reforça a necessidade de se restringir o contato de pessoas infectadas com seus pets. É importante lembrar que os poxvirus, em geral, possuem um amplo espectro de hospedeiros, muitos ainda desconhecidos, e que a diversidade de animais criados como pets tem aumentado significativamente. Cães e gatos constituem a maioria dos pets; no entanto, a

comercialização de outros pequenos mamíferos como hamsters (*Cricetus cricetus*), chinchilas, porquinhos-da-Índia (*Cavia porcellus*), coelhos, ratos, camundongos, furões (*Mustela putorius furo*) e mini-porcos (*Sus crofa domesticus*) tem aumentado significativamente e vários destes são suscetíveis à infecção pelo MPXV. Em algumas regiões, a manutenção de pequenos primatas como saguis (*Callithrix spp*) e macacos-prego (*Sapajus spp*) no ambiente doméstico (interno ou externo) é relativamente comum e ambos são suscetíveis à infecção pelo MPXV.

Além disso, em muitos parques e áreas de preservação, com intensa visitação humana, é comum encontrar e eventualmente manter contato muito próximo, ou ainda compartilhar do mesmo espaço, com algumas espécies de mamíferos silvestres como coatis (*Nasua nasua*), gambás (*Didelphis albiventris*), ratão-do-banhado (*Myocastor coypus*), pacas (*Cuniculus paca*), preás (*Cavia aperea*), cutias (*Dasyprocta spp.*), capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*), porcos-do-mato (*Pecary tajacu*), algumas espécies de tatus, como o tatu galinha ou tatu verdadeiro (*Dasypus novemcinctus*), e canídeos como o graxaim-do-campo (*Lycalopex gymnocercus*), raposa-do-campo (*Lycalopex vetulus*) e lobo-guará (*Chrysocyon brachyurus*) entre outros. A suscetibilidade destas espécies à infecção pelo MPXV é desconhecida; porém, considerando-se o amplo leque de hospedeiros dos poxvirus, que inclui diversas espécies de mamíferos silvestres, e que o MPXV infecta cães domésticos, é plausível que o contato do MPXV com uma destas espécies resulte em uma infecção ativa e possibilite a disseminação do vírus para seus contatos e para o ambiente silvestre, possibilitando também a infecção de outras espécies animais que compartilham do mesmo ambiente.

Nesse contexto, e considerando-se os dados científicos acumulados até o momento, aconselha-se que tutores infectados permaneçam em isolamento não somente de outras pessoas, mas também de seus pets, principalmente canídeos e roedores. Além disso, e durante o período de isolamento, não se recomenda beijar ou abraçar os cães (e gatos também), não compartilhar louças, alimentos ou a cama de dormir e, caso for imprescindível manusear os pets, lavar intensamente as mãos com água e sabão, seguido de assepsia com álcool 70%, e usar luvas descartáveis e máscaras. O MPXV pode permanecer no ambiente por pelo menos 15 dias e, portanto, após o período convalescente, todo o ambiente deverá ser cuidadosamente higienizado buscando remover o vírus do ambiente de convívio com os pets. Pessoas infectadas ou no período de convalescença, ao passear em ambientes públicos (praças, parques e similares) devem evitar descartar restos de alimentos e guardanapos em locais inadequados, ou em lixeiras abertas que permitam o acesso de animais domésticos e silvestres. Da mesma forma, devem evitar cuspir, escarrar ou urinar/defecar em ambientes acessíveis aos animais domésticos e

silvestres de tal forma a impedir, ao máximo, a possibilidade de disseminar o vírus no ambiente, e potencializar a infecção de outras espécies.

REFERÊNCIAS

- BABKIN, I. V. & BABKINA, I. N. The origin of the Variola Virus. **Viruses**, v.7, n.3, p.1100-1112. 2015. <https://doi.org/10.3390/v7031100>.
- BEER, E.M. & RAO, V.B. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.13, n.10, e0007791, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007791>.
- LIKOS, A.M. et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. **Journal of General Virology**, v.86, n.10, p. 2661–2672. 2005. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81215-0>.
- MCCOLLUM, A. M. & DAMON I. K. Human Monkeypox. **Clinical Infectious Diseases**, v.58, n.2, 15, p.260–267, 2013. <https://doi.org/10.1093/cid/cit703>.
- MOORE, Z.S., SEWARD, J.F., LANE, J.M. Smallpox. **The Lancet**, v.367, p.425–35. 2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68143-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68143-9).
- OGOINA, D. et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria - Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. **PLoS ONE**, v.14, n.4, 2019. e0214229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214229>.
- SALE, T.A., MELSKI, J.W., STRATMAN, E.J. Monkeypox: an epidemiological and clinical comparison of African and US disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.55, n.3, p.478-481. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.061>.
- SEANG, S. et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. **The Lancet**, v.400, n.10353, p.658-659, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01487-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01487-8).
- SILVA, N.I.O. et al. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses. **Viruses**, v.13, n.43, 2021. <https://doi.org/10.3390/v13010043>.
- THORNHILL, J.P. et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries – April - June 2022. **The New England Journal of Medicine**, v.387, p.679-691. 2022. <https://doi/full/10.1056/NEJMoa2207323>.
- YINKA-OGUNLEYE, A., ARUNA, O., OGOINA, D. et al. Reemergence of Human Monkeypox in Nigeria, 2017. **Emerging Infectious Diseases**, v.24, n.6, p.1149-1151, 2018. <https://doi.org/10.3201/eid2406.180017>.
- VON MAGNUS, P. et al. A pox-like disease in *Cynomolgus* monkeys. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica**, v.46, p.156–176. 1959. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x>

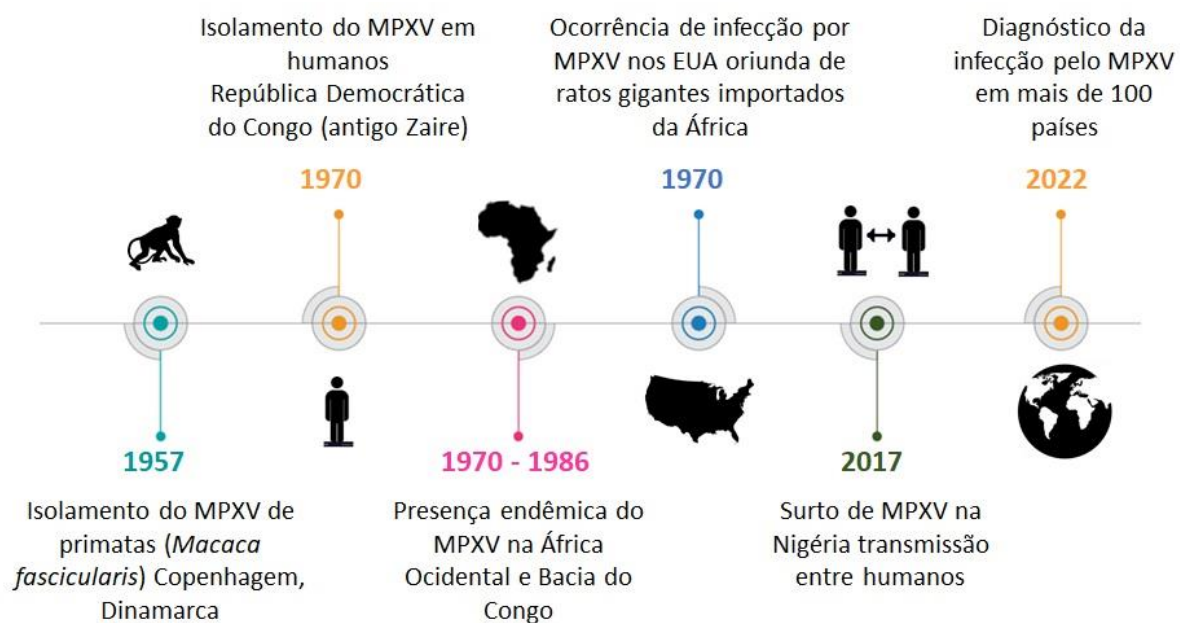


Figura 1. Principais eventos históricos e geográficos relacionados à infecção pelo vírus *monkeypox*.