

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

***Monkeypox virus* ASSOCIADO À INFECÇÕES HUMANAS**

KÉTYLLEN REIS ANDRADE

**Belo Horizonte
2012**

KÉTYLLEN REIS ANDRADE

***Monkeypox virus* ASSOCIADO À INFECÇÕES HUMANAS**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia, do Curso de Pós-Graduação em Microbiologia, desta instituição.

Orientador: Prof. Dr. Jônatas Santos Abrahão

Co-orientador: MsC. Danilo Bretas de Oliveira

Belo Horizonte

2012

043

Reis Andrade, Kétyllen.

Monkeypox virus associado à infecções humanas [manuscrito] / Kétyllen Reis Andrade. – 2012.

42 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Jônatas Santos Abrahão. Co-orientador: Danilo Bretas de Oliveira.

Monografia apresentada no Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia.

1. Microbiologia. 2. Poxvírus - Teses. 3. Orthopoxvirus - Teses. 4. Macaco. 5. Variola - Teses. I. Abrahão, Jônatas Santos. II. Oliveira, Danilo Bretas de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 579

RESUMO

A família *Poxviridae* é constituída por um complexo grupo de vírus de DNA que se multiplicam no citoplasma da célula hospedeira tanto de vertebrados quanto de invertebrados, é dividida em duas subfamílias: *Entomopoxvirinae*, representada pelos poxvírus infectantes de invertebrados, e a *Chordopoxvirinae* que causam infecção em várias espécies de vertebrados. Os cordopoxvírus são distribuídos em dez gêneros e um gênero ainda não designado. O tamanho da partícula dos poxvírus pode chegar até 450 nm e seu genoma pode ser de 130 a 375kpb, codificando aproximadamente 200 genes. Em seu genoma há uma região central conservada que possui genes essenciais para sua multiplicação. A porção terminal apresenta regiões com repetições invertidas idênticas ('Inverted Terminal Repeats' – ITRs). O gênero *Orthopoxvirus* é constituído por nove espécies, sendo que quatro delas são capazes de causar infecções em humanos (*Variola virus*, *Cowpox virus*, *Monkeypox virus*, *Vaccinia virus*). Desde a erradicação mundial da varíola em 1980, o *Monkeypox virus* tem gerado preocupações em pesquisadores e na comunidade médica, posto que ele causa uma zoonose rara, que apresenta sinais e sintomas clínicos semelhantes aos da varíola. Este vírus é endêmico em alguns países africanos e em 2003 causou surto nos Estados Unidos. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre este agente zoonótico, abordando aspectos estruturais, taxonômicos, clínicos e epidemiológicos do *Monkeypox virus*.

Palavras-chave: Poxvírus, *Orthopoxvirus*, *Monkeypox virus*, varíola humana.

ABSTRACT

The *Poxviridae* family consists of a complex group of DNA viruses that multiply in the host cell cytoplasm of both vertebrates and invertebrates. It is divided into two subfamilies: *Entomopoxvirinae*, represented by invertebrate infecting poxviruses, and *Chordopoxvirinae*, which cause infection in various vertebrate species. Chordopoxviruses are distributed in ten genera and one genus not yet designated. The particle size of the poxviruses can reach up to 450 nm and their genome can be 130 to 375 kbp, encoding approximately 200 genes. In its genome there is a conserved central region that has genes essential for its multiplication. The terminal portion has regions with identical inverted terminal repeats (ITRs). The *Orthopoxvirus* genus consists of nine species, four of which are capable of causing human infections (*Variola virus*, *Cowpox virus*, *Monkeypox virus*, *Vaccinia virus*). Since the global eradication of smallpox in 1980, *Monkeypox virus* has raised concerns in researchers and the medical community due to the fact it causes a rare zoonose which presents clinical signs and symptoms similar to those of smallpox. This virus is endemic in some African countries and in 2003 caused an outbreak in the United States. Thus, the present work aimed to carry out a bibliographical review on this zoonotic agent, addressing the structural, taxonomic, clinical and epidemiological aspects of the *Monkeypox virus*.

Key words: Poxvirus, *Orthopoxvirus*, *Monkeypox virus*, human smallpox

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do <i>Vaccinia virus</i>	14
Figura 2: Representação esquemática do genoma dos poxvírus, quanto às características estruturais e funcionais.	16
Figura 3: Diagrama esquemático do ciclo de multiplicação viral dos poxvírus.	18
Figura 4: Micrografia eletrônica de transmissão das formas MV, WV e EV do <i>Vaccinia virus</i>	19
Figura 5: Garoto com lesões na face provocadas pelo <i>Variola virus</i>	21
Figura 6: Criança africana com lesões sistêmicas provocadas por Monkeypox virus.....	22
Figura 7: Lesões causadas por <i>Cowpox virus</i>	23
Figura 8: Lesões causadas pelo <i>Vaccinia virus</i>	24
Figura 9: Distribuição geográfica de casos de Monkeypox virus na África, período de 1970-1986.....	27
Figura 10: Lesões causadas por Monkeypox virus em humanos durante o surto de 2003 nos EUA.....	29
Figura 11: Desenho esquemático da patogênese do <i>Monkeypox virus</i>	30
Figura 12: Critérios para a utilização da vacina contra varíola para a prevenção de <i>Monkeypox virus</i>	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Gêneros e espécies da subfamília <i>Chordopoxvirinae</i>	13
Tabela 2: <i>Orthopoxvirus</i> , seus hospedeiros naturais e distribuição geográfica.	20

LISTA DE ABREVIATURAS

A / T – adenina / timina

BPS – vírus da estomatite papular bovina (*Bovine papular stomatitis virus*)

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention)

CEV – vírus envelopado associado à célula (Cell-associated Enveloped Virus)

ChPV – *Chordopoxvirinae*

CPXV – *Cowpox virus*

dsDNA – DNA de fita dupla

d.C. – depois de Cristo

EEV – vírus envelopado extracelular (Extracellular Enveloped Virus)

EUA – Estados Unidos da América

EV – vírus extracelular (Extracellular Virus)

G / C – guanina / citosina

ICTV – Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (International Committee on Taxonomy of Viruses)

IEV – vírus envelopado intracelular (Intracellular Enveloped Virus)

IMV – vírus maduro intracelular (Intracellular Mature Virus)

ITR's – Repetições Terminais Invertidas (Inverted Terminal Repeats)

kpb– quilo pares de base

MSF-F – Médicos Sem-Fronteiras da França

MHC – complexo de histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex)

mRNA – RNA mensageiro

mm – milímetros

MPXV – *Monkeypox virus*

MV – vírus maduro (Mature virus)

NB-2 – nível de biossegurança 2

nm - nanômetros

NPH I – nucleotídeo fosfohidrolase I

OMS – Organização Mundial de Saúde (WHO – World Health Organization)

OPV – *Orthopoxvirus*

PCR – Reação da Cadeia da Polimerase (Polimerase Chain Reaction)

VIG – vacina de imunoglobulina G

PUBMED – United States National Library of Medicine National Institutes of Health

RDC – República Democrática do Congo

SciELO – Scientific Eletronic Library Online

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VACV – *Vaccinia virus*

VARV – *Variola virus*

WV – vírus envelopado (Enveleped Virus)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IV
LISTA DE TABELAS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	V
1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	10
3. OBJETIVOS	11
3.1 Geral.....	11
3.2 Específicos	11
4. REVISÃO DA LITERATURA	12
4.1. Classificação e Nomenclatura da família Poxviridae	12
4.1.1. Morfologia.....	14
4.1.2. Genoma.....	15
4.1.3. Ciclo de Multiplicação	16
4.2. Gênero Orthopoxvirus: Características gerais	19
4.3. Infecções humanas por <i>Orthopoxvirus</i>	20
4.4. Monkeypox virus	24
4.4.1. Características do <i>Monkeypox virus</i>	24
4.4.2. Aspectos históricos	25
4.4.3. Infecção humana por <i>Monkeypox virus</i>	26
4.4.4. Epidemiologia do agente.....	27
4.4.5. Transmissão, Sinais e Sintomas clínicos	28
4.4.6. Diagnóstico	31
4.4.7. Tratamento e prevenção	32
4.5. Monkeypox virus X Erradicação da Varíola	35
5. METODOLOGIA.....	36
6. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

Vírus são parasitas intracelulares obrigatórios que dependem da célula hospedeira para sintetizar suas proteínas e produzir sua progênie (IYER, 2001). Dentre as famílias virais mais estudadas, merecem destaque os poxvírus. Esta família é constituída por um complexo grupo de vírus capazes de infectar o homem e outras espécies de vertebrados (*Chordopoxvirinae*) e invertebrados (*Entomopoxvirinae*) (DAMON, 2007).

O tamanho da partícula dos poxvírus pode chegar a até 450 nm e seu genoma pode ter de 130 a 375kpb, codificando aproximadamente 200 genes (MOSS, 2007; INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES [ICTV], 2012). Estudos genéticos mostraram que a região central do genoma (aproximadamente 100kpb) possui genes altamente conservados, e as porções terminais apresentam regiões com repetições invertidas ('Inverted Terminal Repeats' - ITRs), sequências idênticas ricas em A-T e orientadas em direção oposta no genoma (IYER, 2001; GUBSER et al., 2004; McFADDEN, 2005). Estes vírus apresentam uma característica bioquímica que difere da maioria dos vírus de DNA, a replicação de seu genoma acontece no citoplasma da célula hospedeira tanto de vertebrados quanto de invertebrados, onde os vírus codificam a maioria das funções essenciais, incluindo a maquinaria enzimática para a replicação do DNA e o metabolismo do RNA (FARIA, 2009).

Nos vertebrados, os vírus desse grupo causam, essencialmente, infecções vesículo-pustulares, com diferentes graus de gravidade. Dos oito gêneros hoje conhecidos dessa família, quatro apresentam representantes capazes de infectar o homem: *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Yatapoxvirus* e *Moluscipoxvirus*. A maioria dos poxvírus patogênicos para o homem são zoonóticos (MOSS, 2007).

Os vírus que compõem o gênero *Orthopoxvirus* (OPV) estão entre os principais que causam doenças no homem gerando, assim, um grande interesse em estudos e pesquisas (SIMONETTI, 2009). Entre os OPV destacam-se, além do vírus da varíola humana (*Variola virus* - VARV); o *Monkeypox virus* (MPXV), endêmico em algumas regiões da África, e foi introduzido acidentalmente na América do Norte através da importação de roedores, causando um único surto; o *Cowpox virus* (CPXV), agente de uma zoonose que ocorre na Europa e parte da Ásia; e o *Vaccinia virus* (VACV), que

foi utilizado na produção de vacinas durante a campanha de erradicação da varíola humana, e hoje está associado com surtos exantemáticos em bubalinos, bovinos e humanos no Brasil e na Índia (BLUT et al, 2010; REYNOLDS et al, 2010; TRINDADE et al, 2003; ABRAHÃO et al, 2009; GIULIO & ECKBURG, 2004; SINGH et al., 2007).

O gênero *Parapoxvirus* é composto pelo: *Orf virus*, transmitido ao homem por ovinos e caprinos; *Pseudocowpox virus*, agente etiológico do nódulo do ordenhador; e o Vírus da Estomatite Papular Bovina (BPSV), igualmente associado a bovinos (Revisado por LEWIS-JONES, 2004; ESSBAUER, 2010). As duas espécies do gênero *Yatapoxvirus*, o *Tanapox virus* e o Vírus do Tumor de Macaco (*Yaba monkey tumor virus*) ocorrem exclusivamente na África, em humanos e macacos, que são os únicos hospedeiros naturais conhecidos susceptíveis ao vírus (BULLER & PALUMBO, 1991; LEWIS-JONES, 2004). Por fim, o vírus do molusco contagioso, pertencente ao gênero *Moluscipoxvirus*, é agente causador de lesões pustulares no ser humano, seu único hospedeiro conhecido (WHO, 2000).

O MPXV, desde a erradicação mundial da varíola em 1980, tem sido interesse de pesquisas e na comunidade médica. Este vírus é causador de uma zoonose endêmica em algumas regiões do continente africano, que apresenta sinais e sintomas clínicos semelhantes aos da varíola humana, como lesões exantemáticas, febre alta, prostração aguda, além de apresentar um alto índice de letalidade. Pouco se sabe sobre seu reservatório natural e seu modo de transmissão, embora alguns estudos tenham demonstrado a presença de material genético e/ou partículas virais infecciosas ou não em espécies de roedores silvestres. Em 2003, um grande surto de MPXV foi notificado nos Estados Unidos, após a importação de roedores silvestres infectados. Este surto acometeu mais de 70 pessoas, principalmente veterinários e funcionários de lojas de animais. Este episódio, em associação com os surtos zoonóticos causados por outros OPVs no Brasil e no mundo, indicam que parte da população mundial está susceptível aos OPV, fato relacionado com a suspensão da vacinação anti-variólica em 1980. Desta forma, os números de casos de OPVs vêm aumentando nos últimos anos, incluindo aqueles relacionados com MPXV, sendo assim importante o estudo e a pesquisa destes agentes de infecções zoonóticas emergentes.

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Os vírus da família *Poxviridae* infectam vertebrados e invertebrados, sendo o gênero OPV o mais importante do ponto de vista da infecção em humanos. Este gênero inclui o VARV, causador da varíola humana, erradicada desde 1980; o VACV, usado na produção de vacinas durante a campanha de erradicação da varíola humana e atualmente está associado a surtos exantemáticos no Brasil e Índia; o MPXV, de origem africana, que foi introduzido acidentalmente nos Estados Unidos em 2003 pela importação de animais de estimação; e o CPXV, que circula em roedores na Europa e Ásia, vindo a infectar felinos e, eventualmente, o homem, entre outros hospedeiros. Os vírus pertencentes a esse gênero causa doença exantemática aguda, com variações em sua manifestação clínica e virulência, dependendo do hospedeiro e da amostra viral (MOSS, 2007; SCHATZMAYR, 2009; ESSBAUER, 2010; CDC, 2003A; HERDER, 2011).

Este estudo se reveste na importância de que o MPXV é uma zoonose viral endêmica na África Central e Ocidental que recentemente surgiu nos EUA através da importação de animais silvestres. O diagnóstico laboratorial é importante porque o vírus pode causar doença que é clinicamente semelhante de outras causadas por outros poxvírus, como o VARV. Embora o reservatório natural do MPXV seja desconhecido, roedores são as prováveis fontes das infecções zoonóticas observadas na África, e foram comprovadamente relacionados com a introdução do MPXV nos EUA. Um entendimento claro da virulência e transmissão do MPXV tem sido limitado pela dificuldade em realizar estudos epidemiológicos, uma vez que as áreas endêmicas para o vírus fazem parte, em sua maioria, de regiões remotas de florestas pluviais africanas, em áreas de conflitos étnicos e civis. Alguns autores consideram o MPXV o mais importante OPV causador de infecções em humanos desde a erradicação da varíola em meados do século passado. Não há atualmente nenhum tratamento comprovado para infecções por MPXV em seres humanos (GIULIO & ECKBURG, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar na literatura nacional e internacional a produção científica relacionada às infecções causadas pelos vírus da família *Poxviridae*, dando ênfase à espécie *Monkeypox virus*.

3.2 Específicos

- Aprofundar o conhecimento sobre os poxvírus e sua importância em relação aos outros vírus de DNA
- Aprofundar o conhecimento sobre os *Orthopoxvirus* e sua importância em relação aos outros gêneros da subfamília *Chordopoxvirinae* que causam infecções no homem
- Investigar a importância clínica dos *Monkeypox virus* e sua capacidade de causar infecções em humanos

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Classificação e Nomenclatura da família *Poxviridae*

A família *Poxviridae* é constituída de complexos vírus de DNA, que se multiplicam no citoplasma da célula hospedeira tanto de vertebrados quanto de invertebrados. O sequenciamento do DNA e as análises de bioinformática demonstraram relação filogenética entre as subfamílias de *Poxviridae* e sugerem que sejam ainda distantemente relacionados com outros vírus gigantes de DNA, membros das famílias *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Phycodnaviridae* e a mais recém descoberta *Mimiviridae* (MOSS, 2007; SUZAN-MONTI, 2006).

A família *Poxviridae* é dividida em duas grandes subfamílias, a *Entomopoxvirinae*, que é representada pelos poxvírus que infectam invertebrados, e *Chordopoxvirinae* que causa infecção em várias espécies de vertebrados (FENNER et al., 1988; SCHATZMAYR, 2009; DONATELE et al., 2007).

Os membros da subfamília *Chordopoxvirinae* apresentam mais de trinta proteínas estruturais, várias enzimas específicas e mais de cem polipeptídios associados ao vírus, que estão distribuídos no cerne, na parede lateral da membrana e no envelope viral (STOTT, 2003). Essa família é distribuída em dez gêneros e um gênero não designado: *Orthopoxvirus*, *Yatapoxvirus*, *Molluscipoxvirus*, *Suipoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Cervidpoxvirus*, *Crocodylidpoxvirus* e *Leporipoxvirus* (FENNER et al., 1988; SHCHELKUNOV et al., 2005; ICTV, 2011). Sendo estes gêneros constituídos pelas espécies descritas na tabela 1.

Tabela 1: Gêneros e espécies da subfamília *Chordopoxvirinae*.

Gênero	Espécie
<i>Avipoxvirus</i>	<i>Canarypox virus</i> <i>Fowlpox virus</i> * <i>Juncopox virus</i> <i>Mynahpox virus</i> <i>Pigeonpox virus</i> <i>Psittacinepox virus</i> <i>Quailpox virus</i> <i>Sparrowpox virus</i> <i>Starlingpox virus</i> <i>Turkeypox virus</i>
<i>Capripoxvirus</i>	<i>Goatpox virus</i> <i>Lumpy skin disease virus</i> <i>Sheeppox virus</i> *
<i>Cervidpoxvirus</i>	<i>Mule deerpox virus</i> *
<i>Crocodylidpoxvirus</i>	<i>Nile crocodilepox virus</i> *
<i>Leporipoxvirus</i>	<i>Hare fibroma virus</i> <i>Myxoma virus</i> * <i>Rabbit fibroma virus</i> <i>Squirrel fibroma virus</i>
<i>Molluscipoxvirus</i>	<i>Molluscum contagiosum virus</i> *
<i>Orthopoxvirus</i>	<i>Camelpox virus</i> <i>Cowpox virus</i> <i>Ectromelia virus</i> <i>Raccoonpox virus</i> <i>Skunkpox virus</i> <i>Taterapox virus</i> <i>Vaccinia virus</i> * <i>Variola virus</i> <i>Volepox virus</i>
<i>Parapoxvirus</i>	<i>Bovine papular stomatitis virus</i> <i>Orf virus</i> * <i>Parapoxvirus of red deer in New Zealand</i> <i>Pseudocowpox virus</i>
<i>Suipoxvirus</i>	<i>Swinepox virus</i> *
Unassigned	<i>Squirrelpox virus</i> *
<i>Yatapoxvirus</i>	<i>Tanapox virus</i> <i>Yaba monkey tumor virus</i> *

* Protótipos dos gêneros.

Fonte: ICTV, 2011.

4.1.1. Morfologia

Os membros da família *Poxviridae* apresentam partículas grandes e complexas quando comparadas com a maioria dos vírus de animais. Seu tamanho pode chegar a aproximadamente 450nm (MOSS, 2007).

Estudos realizados com o protótipo VACV, utilizando microscopia eletrônica, mostram que a partícula viral apresenta uma forma oval, semelhante a um barril ou tijolo, com dimensões de aproximadamente 360 x 270 x 250 nm e é constituído por quatro elementos principais: cerne, corpúsculos laterais, membrana e envelope. O cerne envolve o material genético viral e pode apresentar uma conformação bicôncava, unilateral côncava ou cilíndrica (Fig. 1). De cada lado do cerne há uma massa oval chamada de corpúsculo lateral (Fig. 1), cuja composição e função permanecem desconhecidas. O cerne, em forma de halter, e os corpúsculos laterais são envoltos por outra membrana lipoprotéica. Uma membrana constituída por uma bicamada lipídica, na qual está inseridas um grande número de estruturas tubulares ou globulares, com uma conformação estrutural helicoidal ou difusa, cuja função e composição química ainda estão pouco definidas (Fig. 1) (FENNER et al.,1988; MOSS, 2007; DAMON, 2007).

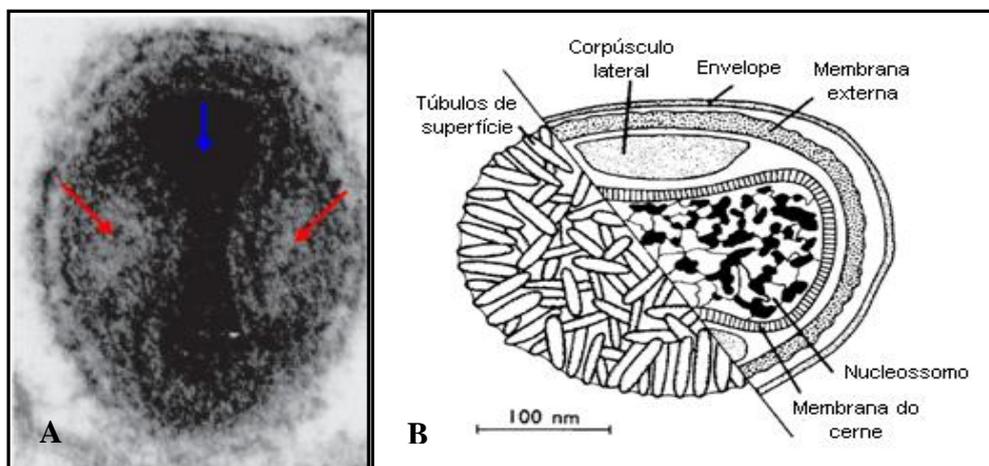


Figura 1: Estrutura do *Vaccinia virus*. (A) micrografia eletrônica mostrando ao centro (seta azul) o cerne bicôncavo e os dois corpúsculos laterais (setas vermelhas). (B) desenho esquemático da estrutura da partícula.

Fonte: FENNER et al.,1988; Harrison et al., 2004. Modificado.

4.1.2. Genoma

Os poxvírus têm o genoma constituído por uma molécula de DNA dupla-fita linear (dsDNA), com o tamanho variando de 130kbp (gênero *Parapoxvirus*) a 375kbp (gênero *Avipoxvirus*), e codifica aproximadamente 200 genes (MOSS, 2007; ICTV, 2011).

O genoma dos poxvírus é composto basicamente por uma região central conservada flanqueada por regiões terminais com alto grau de variação na composição. A região central possui genes que são essenciais para codificar proteínas para a síntese de DNA e RNA, enzimas envolvidas com metabolismo celular, montagem da partícula e proteínas estruturais. A porção terminal apresenta regiões com repetições invertidas ('Inverted Terminal Repeats' – ITRs), sequências idênticas ricas em A-T e orientadas em direção oposta no genoma (GUBSER et al, 2004; McFADDEN, 2005). Genes presentes nas ITRs são mais divergentes entre os diferentes gêneros de cordopoxvírus, espécies dentro de um mesmo gênero e linhagens da mesma espécie. Muitos destes genes são não-essenciais para a multiplicação do vírus *in vitro*, mas codificam proteínas associadas ao espectro de hospedeiros, à virulência, e a interação com o sistema imune do hospedeiro (MOSS, 2007; GUBSER et al., 2004).

Algumas das proteínas virais codificadas modulam uma ampla variedade de respostas antivirais que são desencadeadas pela infecção causada pelo vírus, e que inclui importantes vias do hospedeiro, tais como da apoptose, a indução do estado antiviral pelo interferon, cascatas de sinalização induzidas por estresse, vias de apresentação de antígenos MHC-limitadas e pró-inflamatórias (McFADDEN, 2005).

Por si só, o DNA dos poxvírus não é infeccioso, porque a RNA polimerase viral, outras enzimas e fatores transcricionais são necessários para expressar o genoma no citoplasma (DIVEN, 2001).

As duas fitas do genoma são ligadas nas porções terminais por sequências de nucleotídeos ricas em A-T, que formam estruturas denominadas alças terminais, essas regiões são altamente conservadas (Fig. 2) (MOSS, 2007).

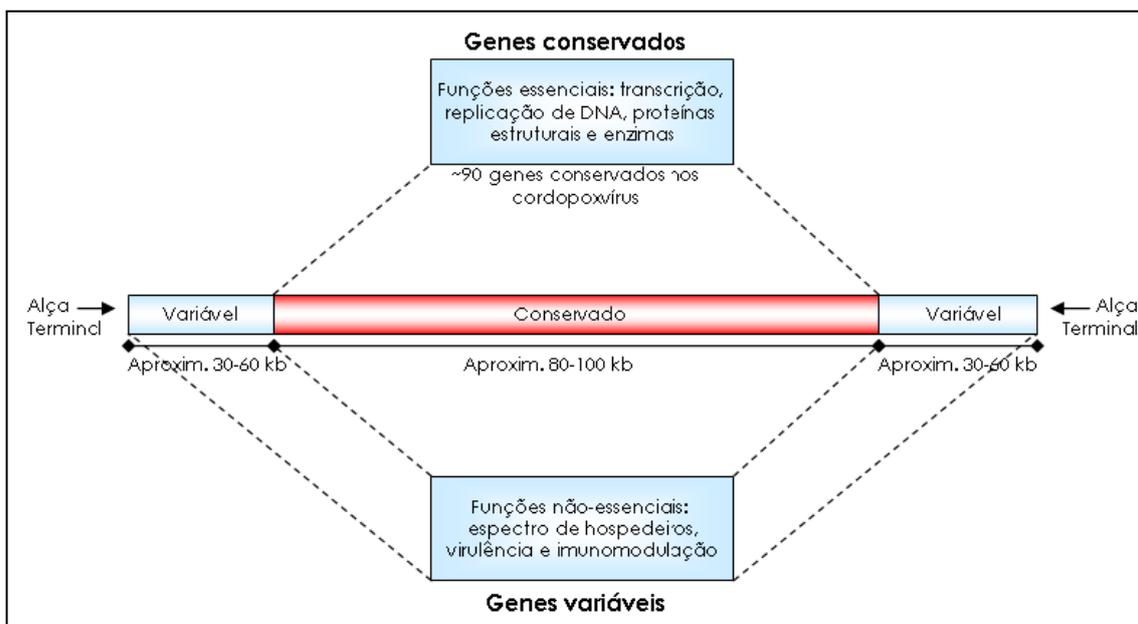


Figura 2: Representação esquemática do genoma dos poxvírus, quanto às características estruturais e funcionais. Na região central, encontram-se genes altamente conservados. Nas regiões terminais invertidas (ITRs), encontram-se genes variáveis. Nas extremidades das ITRs, encontram-se as alças terminais.

Fonte: Smith & McFadden, 2002. Modificado.

4.1.3. Ciclo de Multiplicação

A multiplicação dos poxvírus ocorre no citoplasma da célula hospedeira, o que difere da maioria dos vírus de DNA, pois estes normalmente se multiplicam no núcleo. É um processo controlado em sua maioria por fatores codificados pelo vírus, o que lhe confere uma autonomia replicativa em relação à célula hospedeira (DAMON, 2007). Estes vírus apresentam quase todos os elementos essenciais para sua multiplicação, como uma enzima RNA polimerase dependente de DNA, fatores transcricionais de genes precoces, enzima de metilação, poli A polimerase, nucleotídeo fosfohidrolase I (NPH I) e topoisomerase, todas diretamente envolvidas na síntese e modificação do mRNA (MOSS, 2006; DAMON, 2007).

O ciclo de multiplicação dos poxvírus se inicia com a adsorção viral à célula hospedeira, porém pouco se sabe sobre esse processo, e quais os receptores celulares e ligantes virais estão envolvidos (DAMON, 2007).

A penetração do vírus na célula pode ocorrer por fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática celular ou por endocitose mediada por receptor e acidificação. Ambas as vias podem ser usadas dependendo do tipo de partícula viral e tipo celular envolvidos neste processo (MOSS, 2006).

Após a liberação do cerne no citoplasma celular, ocorre a ativação dos fatores transcricionais de genes precoces por enzimas presentes no cerne, que codificam principalmente proteínas de imunomodulação e dão início a síntese de mRNA viral controlada por promotores virais precoces. Em seguida, ocorre um desnudamento secundário, que libera o DNA viral no citoplasma, onde ele pode funcionar como um molde para a replicação de novas cópias do DNA viral. Processos subsequentes de transcrição intermediária e tardia ocorrem, originando proteínas estruturais. Ao contrário da transcrição precoce, o que se acredita ser exclusivamente controlado por alguns fatores viral que são encapsidados no interior do núcleo, as fases intermediária e tardia requerem fatores de transcrição do hospedeiro que contribuem para um processo eficiente da expressão de genes virais (GUBSER et al., 2004; McFADDEN, 2005; DAMON, 2007).

Simultâneo ao acúmulo de produtos de genes tardios, a morfogênese ocorre dando origem às partículas do tipo IMV (vírus maduros intracelulares), que representam mais de 90% da progênie viral. Os IMVs eventualmente migram via microtúbulos para o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi para formar os IEVs (vírus envelopados intracelulares). Esta forma perde um de seus envelopes se funde com a membrana celular para formar os CEVs (vírus envelopados associados à célula), o qual é propelido em direção às células vizinhas por caudas de actina, ou é liberado como partículas do tipo EEVs (vírus envelopados extracelulares). Acredita-se que as formas CEV e EEV são importantes na disseminação célula-célula, enquanto a forma IMV contribui, provavelmente, para a disseminação do vírus após a morte celular e a ruptura da membrana na fase tardia (McFADDEN, 2005).

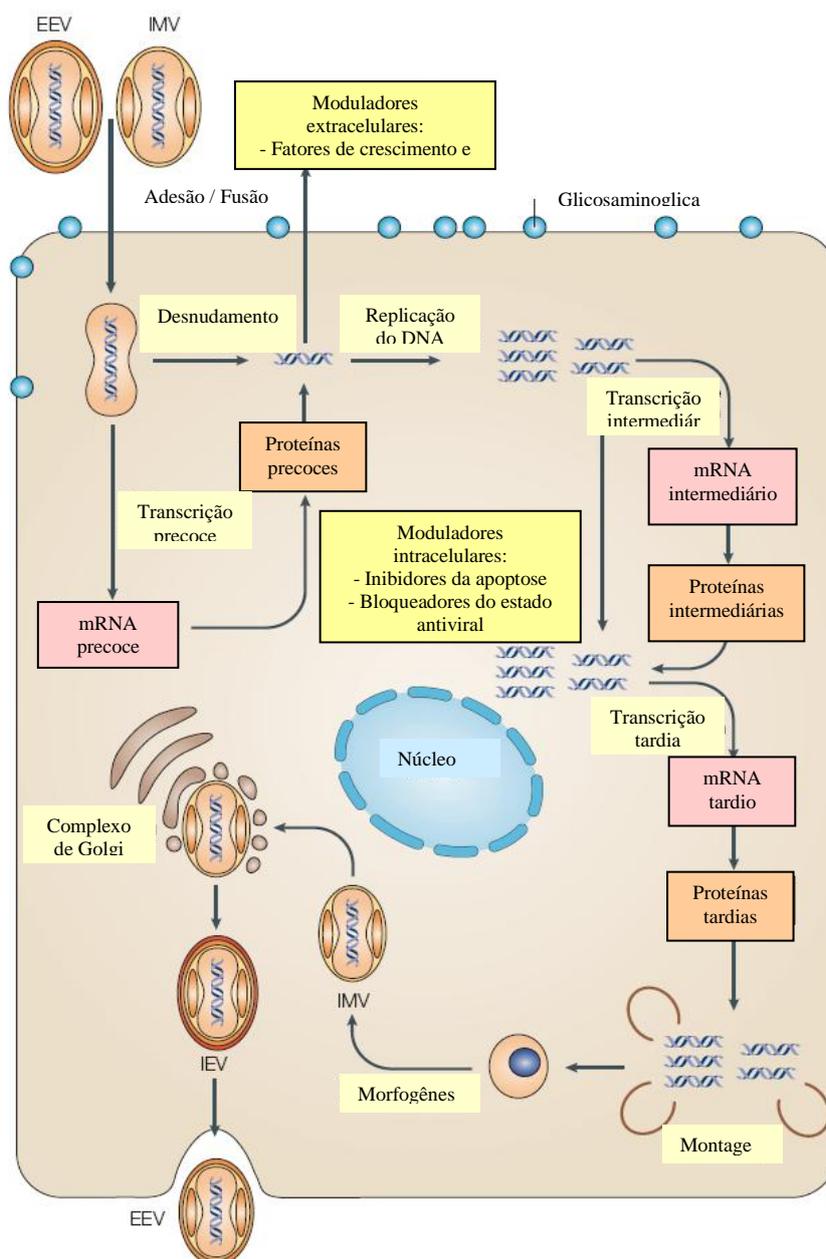


Figura 3: Diagrama esquemático do ciclo de multiplicação viral dos poxvírus.
Fonte: McFadden, 2005. Modificado.

Atualmente, utiliza-se uma nomenclatura para as partículas virais dos poxvírus proposta por MOSS (2006), em que os vírus maduros intracelulares (IMV) foram classificados como vírus maduros (MV), por possuírem uma única membrana formada por uma bicamada lipídica; os vírus envelopados intracelular (IEV), por apresentarem um envelope composto por duas membranas que envolvem o MV, foram denominados de vírus envelopados (WV). Já, as partículas EEV e CEV, por ocorrerem fora da célula, foram

denominadas vírus extracelulares (EV), podendo apresentar dois envelopes extras (Fig. 4).

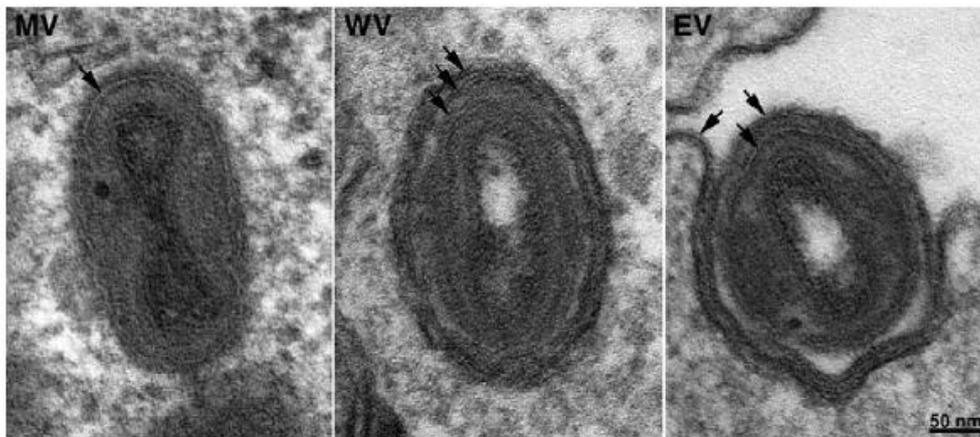


Figura 4: Micrografia eletrônica de transmissão das formas MV, WV e EV do *Vaccinia virus*. As setas apontam: no painel a esquerda, uma membrana única do MV; no painel central, uma membrana e outros dois envelopes extras envolvendo a membrana do WV; e, no painel a direita, um envelope externo se fundido com a membrana citoplasmática.

Fonte: Moss, 2006.

4.2. Gênero *Orthopoxvirus*: Características gerais

De acordo com o ICTV (2011), o gênero OPV é constituído por 10 espécies, sendo que quatro delas são capazes de causar infecções em humanos. O membro deste grupo taxonômico que causa doença mais grave é o VARV, agente causador da varíola humana, considerada erradicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1980 (BLUT et al., 2010).

Todavia, outros OPV, como CPXV, VACV, MPXV, podem também infectar humanos (LAPA et al., 2002; NAGASSE-SUGAHARA et al., 2004). Algumas espécies possuem um amplo espectro de hospedeiros enquanto outras infectam poucas ou somente uma espécie (LAPA, 2002). A tabela 2 apresenta as espécies deste gênero, seus hospedeiros naturais e sua distribuição geográfica.

Tabela 2: *Orthopoxvirus*, seus hospedeiros naturais e distribuição geográfica.

<i>Orthopoxvirus</i>	Hospedeiros naturais	Distribuição geográfica
<i>Variola virus</i>	Humanos	Doença erradicada
<i>Cowpox virus</i>	Bovinos, roedores silvestres, gato doméstico, humanos	Europa, Ásia
<i>Monkeypox virus</i>	Macacos, roedores silvestres, humanos	África, América do Norte (surto em 2003)
<i>Racconpox virus</i>	Guaxinins, camundongos, gato doméstico	América do Norte
<i>Volepox virus</i>	Roedores	América do Norte
<i>Skunkpox virus</i>	Gambás	América do Norte
<i>Taterapox virus</i>	Gerbils	África
<i>Vaccinia virus</i>	Bovinos, búfalos, humanos, roedores peridomiciliares e silvestres e macacos	Brasil e Índia
<i>Camelpox virus</i>	Camelos	Ásia e África
<i>Ectromelia virus</i>	Roedores (camundongos)	Europa

Fonte: Buller & Palumbo, 1991; Nagasse-Sugahara et al, 2004; Emerson et al., 2009; Evgin et al., 2010; Blut et al, 2010; ICTV, 2011. Modificado.

4.3. Infecções humanas por *Orthopoxvirus*

Conforme mencionado anteriormente, as principais espécies de OPV que causam doença em humanos são o VARV, que anterior a sua erradicação, causava a varíola, responsável por um grande número de mortes no mundo ao longo da história da humanidade; o VACV, que foi usado na vacina que levou a erradicação da varíola, e que atualmente causa infecções exantemáticas no Brasil e Índia; o CPXV, que predomina em roedores selvagens e felinos na Europa, causando eventualmente infecções zoonóticas; e o MPXV, causador de uma zoonose viral grave, endêmica em algumas regiões do continente africano (GIULIO & ECKBURG, 2004; KURTH et al., 2009; WOLFS et al., 2002).

O VARV apresenta o ser humano como seu único hospedeiro natural conhecido. A palavra varíola é derivada do latim *varius*, que significa

'maculado', esta nomeação faz alusão às lesões máculo-papulares no corpo do hospedeiro (Fig. 5). Registros de casos de varíola datam de aproximadamente 3000 anos, quando foram descobertos corpos mumificados apresentando lesões típicas da doença. Por volta de 1520 d.C., nos primeiros anos que sucederam as grandes navegações, exploradores espanhóis introduziram a varíola nas Américas e esta doença foi provavelmente um dos principais fatores que auxiliaram os espanhóis na conquista dos povos Astecas e Incas, uma vez que estes povos não possuíam, em teoria, imunidade contra os OPVs. A varíola foi responsável pela morte de mais de 500 milhões de pessoas só no século 20. Desta forma, a OMS instituiu em meados do século XX um programa para erradicação da varíola, que consistia na vacinação em massa em regiões endêmicas. Assim, em 1980 a varíola humana foi declarada erradicada do planeta. Hoje, os únicos locais no mundo que mantêm estoques do VARV, é o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em Atlanta, Geórgia, EUA, e o Centro de Pesquisa de Virologia e Biotecnologia/Vetor do Estado em Koltsovo, na Rússia, ambos colaboradores da OMS (WHO, 2008).



Figura 5: Garoto com lesões na face provocadas pelo *Variola vírus*.

Disponível em <<http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/smallpox-images/smallpox3.htm>>
data de acesso 31 de outubro de 2012.

O MPXV foi o descoberto em 1958, quando foi isolado de lesões de macacos em cativeiro e o primeiro caso humano foi identificado no Zaire em 1970. Este vírus causa uma doença zoonótica e pode também ser transmitida de humano para humano através do contato direto ou indireto com sangue, fluídos corporais e material oriundo das lesões provocadas pelo vírus (Fig. 6)

(BUDERUS & ZINTH, 2012). Estudos recentes demonstram que boa parte da população de vilarejos africanos apresentam anticorpos anti-OPV, e em alguns relatos de caso um alto índice de letalidade foi observado. Uma marcante e importante diferença clínica entre o vírus da varíola e o MPXV, é que o MPXV pode causar nódulos linfáticos na região do pescoço e virilha. Um fato marcante na história recente do MPXV aconteceu em 2003 nos EUA, quando este vírus foi transmitido para humanos através de contato direto com roedores africanos importados de forma inadvertida. Mais de 70 veterinários e funcionários de pet-shop foram acometidos. Investigações epidemiológicas demonstraram que roedores africanos transmitiram o vírus para cães da pradaria nos EUA, durante o transporte e estocagem dos animais, e posteriormente estes cães da pradaria foram responsáveis pela maioria das transmissões zoonóticas (GIULIO & ECKBURG, 2004).



Figura 6: Criança africana com lesões sistêmicas provocadas por *Monkeypox virus*.

Fonte: Giulio & Eckburg, 2004.

O CPXV, causador da varíola bovina, é recorrentemente isolado durante surtos exantemáticos registrados na Europa Oriental. Apesar do nome, a doença causada por CPXV no gado é relativamente rara. Dados recentes mostraram que menos de 1% do gado inglês apresenta anticorpos anti-OPV. Os reservatórios de CPXV são roedores silvestres, dos gêneros *Chletrionomys*, *Microtus* e *Apodemus*. Estudos recentes demonstram uma relação direta entre a prevalência deste vírus e a taxa de reprodução destas espécies de roedores. Outras espécies de roedores são hospedeiras de CPXV, incluindo

camundongos do gênero *Mus* e ratos do gênero *Rattus*. Estes animais estão, em sua maioria, diretamente associados com os casos exantemáticos observados nos últimos anos, envolvendo felinos, humanos, animais de zoológico e de circo (Fig. 7) (WOLFS et al., 2002; KURTH et al., 2009).



Figura 7: Lesões causadas por *Cowpox virus*. A) lesão ulcerada no queixo. B) nódulos ulcerados no lábio superior e pálpebra inferior esquerda, lesões na pálpebra direita, edema e eritema do lado direito da face.

Fonte: Kurth et al., 2009; Wolfs et al., 2002.

O VACV é também um membro bem conhecido do gênero *Orthopoxvirus*, porque ele de fato foi o 'vírus vivo' usado na vacina contra varíola. Ele pode causar erupções na pele, febre, e mialgia, semelhante ao VARV, mas geralmente de forma localizada e não letal (Fig. 8). O VACV não está limitado a infecções humanas. Outros animais representam hospedeiros deste vírus, incluindo bovinos, búfalos, camundongos peridomiciliares, macacos e roedores silvestres. Há pesquisas atuais abordando o uso de amostras de VACV atenuadas como vetores de vacinas para outros vírus e agentes infecciosos (BUDERUS & ZINTH, 2012). Além disso, como enfatizado anteriormente, surtos exantemáticos envolvendo bovinos e humanos vêm ocorrendo de forma sistemática desde 1999 no Brasil e na Índia casos de infecções vem sendo registrados desde 1934, causando impactos econômicos e de saúde pública (SINGH, 2007).

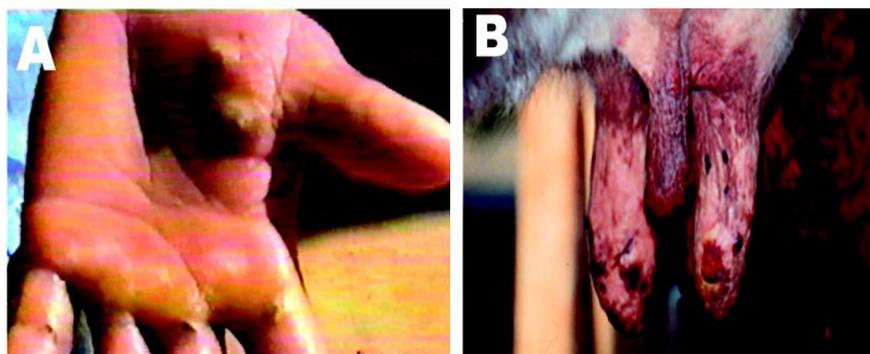


Figura 8: Lesões causadas pelo *Vaccinia virus*. A) mão de um ordenhador. B) tetos de uma vaca.

Fonte: Trindade et al., 2003.

4.4. *Monkeypox virus*

4.4.1. Características do *Monkeypox virus*

MPXV é um membro da família *Poxviridae*, gênero OPV. Este vírus causa uma doença zoonótica, isso o difere do vírus da varíola que acomete somente humanos. A doença causada pelo MPXV é encontrada em áreas remotas da África Ocidental e Central, e é uma importante questão de saúde pública nestas áreas, pois causa infecções em seres humanos devido à exposição a animais infectados ou tecido de animais infectados. O MPXV é considerado um agente viral emergente. Os sintomas clínicos podem ser semelhantes aos da varicela (causado pelo *Varicela zoster virus*), e estes sintomas podem causar dificuldades em diagnosticar os casos com base somente nos sintomas e sinais clínicos (DUBOIS & SLIFKA, 2008; ESTEP et al, 2011).

Em macacos a doença é caracterizada por erupções generalizadas na pele, desenvolvendo pápulas no tronco, face, palmas e solas. As pápulas posteriormente evoluem para vesículas e crostas, que geralmente regridem após cerca de 10 dias após o desenvolvimento das erupções na pele. A gravidade da doença varia em relação às espécies hospedeiras. As investigações epidemiológicas demonstraram que o vírus é endêmico em esquilos e outros roedores em florestas tropicais da África (ESSBAUER et al, 2010).

Uma análise genômica comparativa entre o VARV e o MPXV, demonstrou que a região central do genoma do MPXV codifica enzimas essenciais e é 96,3% idêntica ao do VARV. No entanto, as regiões terminais do genoma do MPXV, que codificam fatores de virulência, diferem substancialmente. Estudos mostraram que o MPXV é uma espécie distinta, que evoluiu de um ancestral dos *Orthopoxvirus* de forma independente do VARV (GIULIO & ECKBURG, 2004).

Antes do surto de 2003 de MPXV nos EUA, todos os casos haviam ocorrido apenas na África Central e Ocidental e na Europa Central. A grande maioria dos casos foi na República Democrática do Congo (RDC), país da África Central, onde o vírus é endêmico. A forma mais branda da doença com menor letalidade e transmissibilidade entre humanos, foi registrada em isolados da África Ocidental, quando comparadas com a doença que ocorre na África Central. A taxa de letalidade na África Central na década de 1980 foi de cerca de 10% em indivíduos não vacinados, por outro lado não houve mortes nos casos ocorridos na África Ocidental. Estes achados sugerem que existem diferenças na virulência das linhagens de MPXV da África Ocidental e Central (WEAVER & ISAACS, 2008).

4.4.2. Aspectos históricos

MPXV foi descrito pela primeira vez causando uma doença exantemática em macacos em cativeiro de um zoológico de Copenhagen em 1957 (Revisado por ESSBAUER et al., 2010).

Em 1970, foi descrito o primeiro caso humano na região equatorial da República Democrática do Congo (RDC) que se desenvolveu como uma síndrome clínica semelhante à varíola, em uma área onde a transmissão do VARV havia sido interrompida. Entre 1970 e 1980, um total de 59 casos de MPXV em humano foi detectado em Camarões, Costa do Marfim, Libéria, Nigéria, Serra Leoa e RDC. Após 1992, a OMS informou a suspeita de um surto de MPXV na população que vivia em Katoko-Kombe, sub-região Sankuru, na RDC (HEYMANN, 1998).

Em 1996/1997, 2001-2004, surtos re-emergentes de MPXV foram observados na região da RDC. Em 2003, o MPXV foi introduzido acidentalmente nos EUA através do contrabando de roedores infectados

importados de Gana. Os roedores tinham sido transportados e mantidos com cães da pradaria nativos que mais tarde seriam distribuídos como animais de estimação. Entretanto, o MPXV dos EUA apresentou uma baixa virulência não sendo letal, com um total de 81 casos notificados (GIULIO & ECKBURG, 2004). Isso demonstra que a doença não está confinada em países da África, mas pode ocorrer em outras áreas do mundo (ESSBAUER et al., 2010). Uma das explicações para a baixa virulência da amostra de MPXV norte-americana foi proposta após a análise de genes relacionados com a inibição do sistema do complemento, que se apresentaram não-funcionais na amostra que causou o surto nos EUA. Em 2005, médicos do hospital do programa Médicos Sem-Fronteiras da França (MSF-F), em Bentuin, Estado Unido, Sudão, relataram vários casos suspeitos de pacientes com lesões vesículo-pustulares generalizadas semelhantes às lesões causadas por MPXV. Amostras biológicas foram coletadas e enviadas ao CDC, onde foi confirmada a infecção (FORMENTY et al, 2010).

4.4.3. Infecção humana por *Monkeypox virus*

Conforme mencionado, os primeiros casos de infecção por MPXV em humano foi relatado na década de 1970 nos países da África Ocidental e Central. Isto ocorreu quando o VARV, o agente causador da varíola, já tinha sido erradicado nessas regiões. As iniciativas da OMS resultaram em uma intensa campanha de investigação das doenças exantemáticas no período de 1970 a 1986 (Fig. 9). Estas investigações demonstraram que o agente etiológico era de fato o MPXV, com uma taxa de letalidade de 10-17%. Após a campanha da OMS poucos casos de doença causada por MPXV foram relatados até 1996. Todavia, em 1996/1997 e 2001- 2004, grandes surtos de MPXV em humanos foram relatados na RDC (HEYMAN, 1998; CDC, 2003A; WHO, 2009).

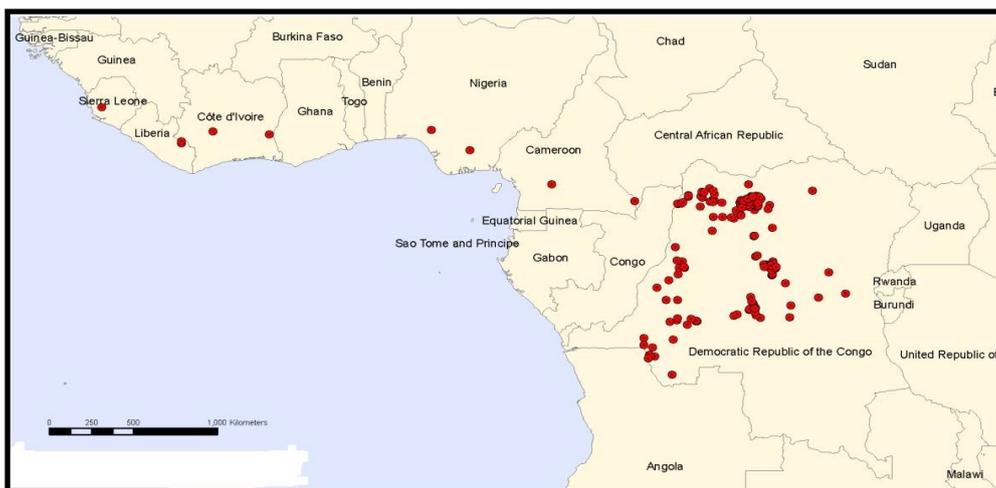


Figura 9: Distribuição geográfica de casos de Monkeypox virus na África, período de 1970-1986.

Fonte: OMS (WHO), 2009.

A definição de muitos casos inespecíficos no surto de 1996/1997 e investigações laboratoriais intensificadas levaram à conclusão de que a varicela pode ter sido responsável por muitos casos atribuídos ao MPXV, devido às semelhanças clínicas (HEYMAN, 1998).

4.4.4. Epidemiologia do agente

A epidemiologia do MPXV difere significativamente da epidemiologia do VARV. Dois isolados do vírus geneticamente distintos foram descritos, com parâmetros clínicos e epidemiológicos também aparentemente distintos. Dos primeiros casos relatados de MPXV humano em 1970 até início de 2011, somente casos esporádicos foram relatados em regiões de floresta na África Ocidental e Central (incluindo Camarões, República Africana Central, Gabão, Costa do Marfim, Libéria, Nigéria e Serra Leoa) e grandes surtos identificados somente na RDC (GIULIO & ECKBURG, 2004; DAMON, 2007).

A maioria dos casos identificados indica que a doença foi adquirida a partir de uma exposição presumida a um animal, e somente 28% dos casos foram descritos como transmissão de pessoa-para-pessoa. A taxa de letalidade foi observada em cerca de 10% em pessoas que não receberam a vacina contra a varíola, e a maioria dos óbitos e manifestações mais graves da doença foram observadas em crianças menores de 5 anos de idade (DAMON, 2007).

No fim da década de 1980, a vigilância sob a doença diminuiu após estudos epidemiológicos de re-emergências, que demonstraram baixa

probabilidade de transmissão da doença entre humanos, mesmo com a redução da imunidade geral na África Central após o fim da campanha de vacinação da OMS. Este fato, associado com a circulação silvestre do vírus, poderia estar associado com a manutenção e atual re-emergência do vírus na África (DAMON, 2007).

Todavia, no surto de MPXV registrado na RDC em 1996, estudos epidemiológicos demonstraram que o contato entre humanos, incluindo aqueles de segundo e terceiro grau, apresentou notável importância para a disseminação da doença, diferentemente do observado em surtos anteriores. Este fato foi também atribuído ao maior percentual de pessoas completamente susceptíveis ao vírus, em decorrência da interrupção da vacinação anti-variolica. Além disso, dados epidemiológicos mostram que a maioria dos casos ocorreu em população mais idosa, crianças e adultos jovens. A letalidade da doença observada foi menor que a observada nos surtos de 1981 a 1986. Isto provavelmente ocorreu porque um número baixo de crianças foi acometido, e pela contabilização equivocada de casos de varicela (DAMON, 2007; HUTSON & DAMON, 2010).

A mais longa cadeia de transmissão entre humanos documentada para MPXV apresenta apenas cinco gerações. Modelos estocásticos utilizados em estudos preditivos envolvendo a transmissão entre humanos de MPXV indicaram que é altamente improvável que o MPXV se mantenha permanentemente em comunidades humanas, sem o “auxílio” de reservatório e hospedeiros silvestres (GIULIO & ECKBURG, 2004).

4.4.5. Transmissão, Sinais e Sintomas clínicos

Segundo a OMS (WHO, 2009) a infecção por MPXV é resultado do contato direto com o sangue, fluídos corporais ou lesões de animais infectados. Na África, infecções em humanos têm sido relatadas através do contato com macacos, esquilos ou ratos gigantes da Gâmbia infectados. A transmissão secundária entre humanos é resultado do contato direto com excreções do trato respiratório, com lesões de pele de uma pessoa infectada ou com objetos recentemente contaminados. A transmissão via partículas respiratórias tem sido relatada. A transmissão pode ocorrer também por via placentária (monkeypox congênito).

A maioria dos dados clínicos sobre o MPXV humano vem de investigações de surtos na África Central e Ocidental. Estudos realizados em meados dos anos 1980 mostraram que o período de incubação ocorre de 10 a 14 dias e o período de contágio ocorre durante a primeira semana da erupção. Uma sintomatologia prodrômica de 2 dias, manifestada por febre e mal-estar, ocorre na maioria dos pacientes antes do desenvolvimento da erupção. Além disso, linfadenopatia acentuada ocorre em muitos pacientes entre 1 a 2 dias antes do início da erupção cutânea. Esta condição é um achado clínico significativo para distinguir a infecção por MPXV (HUTSON & DAMON, 2010).

Cerca de 90% dos pacientes infectados com MPXV desenvolve linfadenopatia, que pode ser unilateral ou bilateral e ocorre na submandibular, cervical, pós-auricular, axilar, ou gânglios linfáticos inguinais, ou qualquer combinação destes. A erupção típica na pele começa com lesões maculopapulares de 2-5 mm de diâmetro. Relatos de surtos na África sugerem que a erupção torna-se generalizada na distribuição na maioria dos casos, espalhando-se em um padrão de centrífuga, mas alguns casos apresentam uma erupção cutânea centrípeta, semelhante ao da varicela. As lesões típicas na pele progridem de pápula, vesícula, pústula e crosta ao longo de um período de 14-21 dias, antes de descamação e despigmentação deixando cicatrizes (Fig. 10). Nenhuma forma hemorrágica de MPXV foi descrita em seres humanos (GIULIO & ECKBURG, 2004; HUTSON & DAMON, 2010). Na figura 11 podemos ver de forma esquemática a patogênese do MPXV.

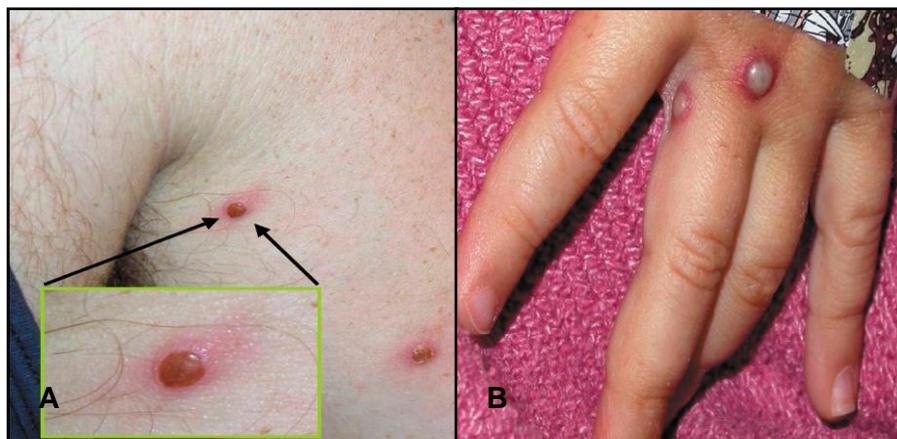


Figura 10: Lesões causadas por Monkeypox virus em humanos durante o surto de 2003 nos EUA. A) lesões no tórax de um homem adulto. B) lesões adjacentes ao sítio primário de inoculação em uma criança. **Fonte:** GIULIO & ECKBURG, 2004. Modificado.

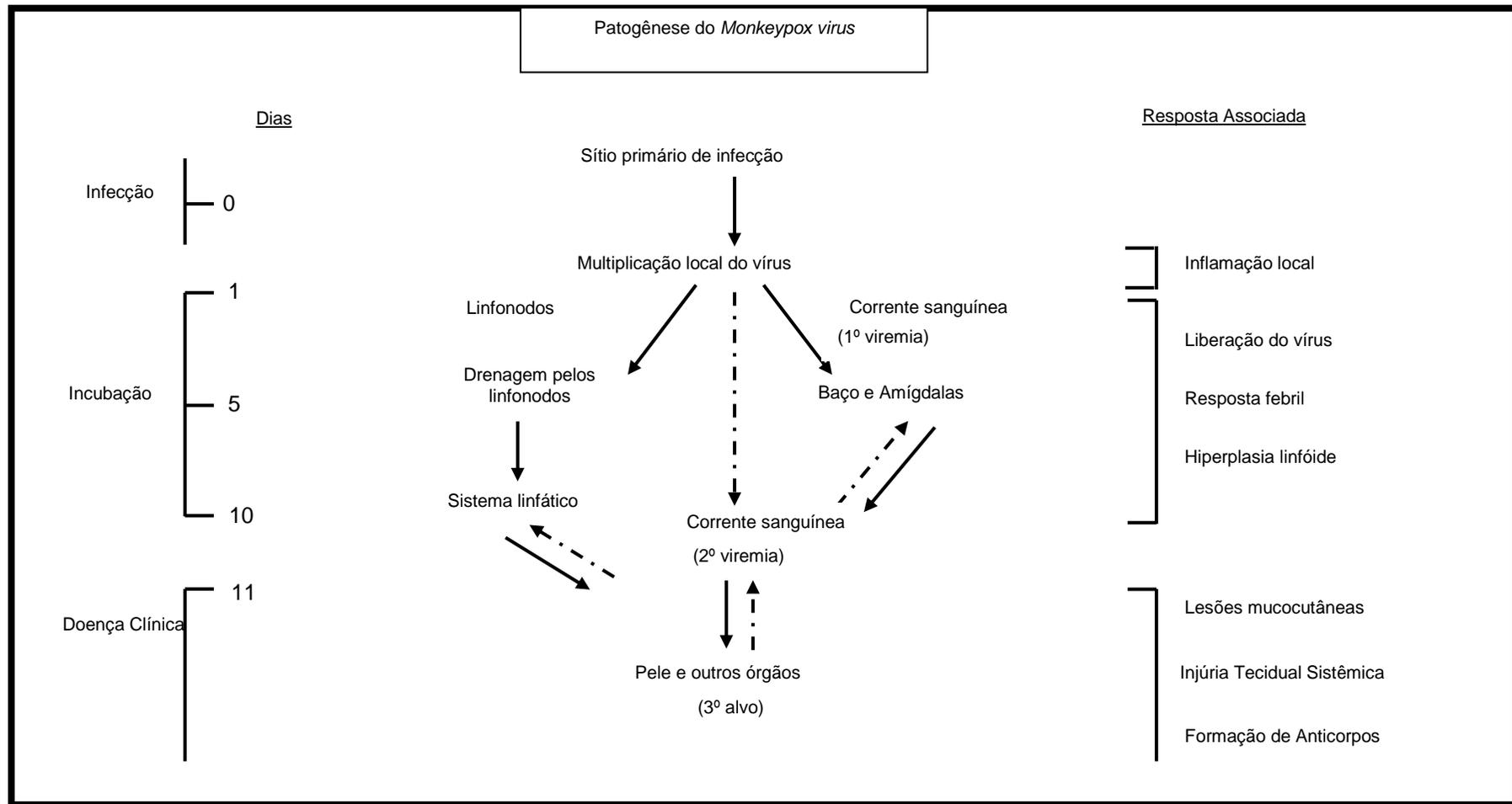


Figura 11: Desenho esquemático da patogênese do *Monkeypox virus*. Modelo baseado nos dados obtidos de infecção intramuscular em macacos *Cynomolgus* por MPXV.

Fonte: Cho & Wenner, 1973. Modificado.

4.4.6. Diagnóstico

Todos os casos suspeitos de MPXV em humanos devem ser imediatamente comunicados ao departamento de saúde local. Embora as características clínicas possam ser úteis na diferenciação entre infecções por diferentes poxvírus e outras causas de erupções vesículo-pustulares, a confirmação laboratorial é necessária para o diagnóstico definitivo. Amostras adequadas para ensaios de diagnóstico incluem tecido cutâneo e sangue, e espécimes adicionais podem ser solicitadas pelo departamento de saúde pública regional (CDC, 2003A).

No mínimo, duas amostras de um mesmo espécime clínico, crostas ou vesículas, devem ser coletadas em recipientes estéreis separados, utilizando uma agulha estéril ou bisturi para remover as lesões. A base da vesícula deve ser vigorosamente esfregada com um algodão estéril, e o material aplicado a uma lâmina de microscópio limpo e seco ao ar. O material esfregado não deve ser armazenado em meios de transporte, porque a diluição pode afetar os resultados de futuros testes. O material deve ser armazenado em gelo seco ou a -20°C durante o transporte para o CDC (ou laboratório de referência nacional equivalente) para testes de diagnóstico adicional. As amostras que potencialmente contém o MPXV devem ser manuseadas com as práticas de Nível de Biossegurança 2 (NB-2) (CDC, 2003A).

Outras amostras clínicas a serem considerados para o diagnóstico incluem biópsia do tecido da pele e do sangue. Lesões de pele do paciente retirada por biópsia podem ser processadas para análise histopatológica futura e microscopia eletrônica. Histopatologicamente, as lesões do MPXV são indistinguíveis das de varíola, com necrose do estrato basal, da papila dérmica adjacente, e do estrato espinhoso. Estruturas semelhantes a corpos de Guarnieri podem ser vistos no citoplasma das células epidérmicas infectadas. A microscopia eletrônica de lesões mostra abundantes partículas grandes, em forma de tijolo no citoplasma das células epidérmicas, no entanto, por este método não é possível diferenciar as espécies de OPV. Embora o isolamento do vírus no sangue seja possível, especialmente durante o período prodrômico virêmico, faltam dados sobre o uso de culturas de sangue para isolamento do MPXV (GIULIO & ECKBURG, 2004).

Atualmente, o CDC está usando cultura de células ou isolamento em membrana corio-alantóide, juntamente com ensaios baseados no DNA para o diagnóstico da infecção por OPV. Testes baseados em DNA, tais como PCR seguido de sequenciamento, são os métodos mais precisos disponíveis para a identificação e confirmação da espécie (CDC, 2003A; GIULIO & ECKBURG, 2004).

A sorologia para antígenos do MPXV é difícil de ser realizada por causa da estreita relação antigênica com outros OPVs. Vários métodos sorológicos estão disponíveis, incluindo um teste neutralização do vírus, com soros de referência hiperimunes, um ensaio de inibição da hemaglutinação utilizando eritrócitos de frango, e detecção de anticorpos específicos virais. A sensibilidade destes testes varia (50-95%), no entanto, os testes sorológicos não são tão precisos para o diagnóstico de infecção aguda (GIULIO & ECKBURG, 2004).

4.4.7. Tratamento e prevenção

Em 1968, pesquisadores relataram pela primeira vez que macacos poderiam ser imunizados contra o MPXV utilizando o *Vaccinia virus* como imunógeno (GIULIO & ECKBURG, 2004). Em uma análise posterior de 215 casos de MPXV humano (209 confirmados laboratorialmente), os pesquisadores sugeriram que a vacinação prévia contra a varíola, conforme definido pela presença de cicatriz vacinal, conferiu proteção de 85% contra o MPXV (GIULIO & ECKBURG, 2004). Atualmente, o CDC recomenda vacinação pré-exposição ao MPXV para pesquisadores de campo, veterinários e profissionais de saúde que estão investigando ou cuidam de pacientes com suspeita de infecção por MPXV e que não têm contraindicações à vacinação (CDC, 2003A; GIULIO & ECKBURG, 2004).

Com base na descoberta de que a vacinação contra a varíola pós-exposição ao *Variola virus*, é eficaz na prevenção ou melhora da doença, o CDC recomenda a vacinação pós-exposição para pessoas que tiveram contato há menos de 4 dias com o MPXV (CDC, 2003B; GIULIO & ECKBURG, 2004).

Cidofovir é um agente antiviral de amplo espectro com atividade in vitro contra quase todos os vírus de DNA, incluindo MPXV. Embora este fármaco

tenha demonstrado atividade *in vivo* contra ortopoxvíroses em animais, incluindo os seres humanos, não existem dados publicados disponíveis sobre sua eficácia para o tratamento de infecções humanas por MPXV. O CDC afirma que o uso de Cidofovir pode ser considerado em casos graves de infecção por MPXV. Uma vez que possui importantes efeitos tóxicos, no entanto, Cidofovir não deve ser utilizado para a profilaxia (CDC, 2003A; GIULIO & ECKBURG, 2004).

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia da imunoglobulina anti-vaccinia (VIG) no tratamento de complicações por MPXV. Uso de VIG pode ser considerado em casos graves de MPXV humano, embora não existam dados sobre os benefícios associados ao seu uso neste contexto. VIG pode ser considerado para a profilaxia de pessoas com a imunidade celular gravemente comprometida, para os quais a vacinação contra a varíola é contraindicada (CDC, 2003A; GIULIO & ECKBURG, 2004; HUTSON & DAMON, 2010).

A vacina contra a varíola é a melhor maneira para prevenir o desenvolvimento dos sinais causados por *Monkeypox virus* em alguém que foi recentemente exposto. O CDC estabeleceu alguns critérios para o uso da vacina (Fig. 12) (MASKALYK, 2003).

Pessoas que devem receber a vacina para prevenção contra MPXV

- Pessoas que estão investigando casos de infecções por MPXV em animais ou humanos (ex.: profissionais de saúde pública e controle de animais).
- Profissionais de saúde que estão cuidando de pacientes infectados, que foram solicitadas para cuidar de pacientes infectados, ou que tenham tido contato com pacientes infectados nos últimos quatro dias (a vacinação deve ser considerada até 14 dias após a exposição).
- Qualquer pessoa que teve contato direto com alguém com lesões na pele causadas por MPXV nos últimos quatro dias (a vacinação deve ser considerada em até 14 dias após a exposição).
- Qualquer pessoa (incluindo cirurgiões veterinários e técnicos) que tiveram contato direto nos últimos quatro com animal infectado após o dia 13 de abril de 2003, em áreas infectadas nos EUA (a vacinação deve ser considerada até 14 dias após a exposição).
- Profissionais de laboratório que manipulou amostras clínicas que podem estar contaminadas com MPXV.

Pessoas que não podem receber a vacina mesmo após exposição ao MPXV

- Pessoas com o sistema imune deprimido não pode ser vacinado, mesmo se eles tiverem sido expostos ao vírus (tratamento de câncer, transplantados, HIV positivo, doenças auto-imune e em tratamento para doenças auto-imune e outras doenças que deprimem o sistema imune).
- Pessoas alérgicas a tratamento com látex, ou a vacina, ou a algum dos componentes (polimixina B, estreptomicina, clortetraciclina e neomicina).
- Indivíduo que tenha sido exposto ao MPXV nos últimos 14 dias, incluindo crianças menores de 1 ano, mulheres grávidas e pessoas com doença de pele.

Figura 12: Critérios para a utilização da vacina contra varíola para a prevenção de *Monkeypox virus*.

Fonte: Maskalyk, 2003. Modificado

4.5. *Monkeypox virus* X Erradicação da Varíola

Desde que a varíola foi erradicada durante os anos 1970, uma nova infecção por OPV humano foi descoberta, causada pelo MPXV. O termo 'monkeypox' é um equívoco, pois evidências sugerem que roedores, e não macacos são reservatórios naturais (GIULIO & ECKBURG, 2004).

O MPXV foi o único poxvírus observado a causar infecção semelhante à varíola durante o programa de erradicação. Entretanto, os estudos no Zaire mostraram evidências de que, naquela ocasião, o MPXV era uma zoonose rara que não poderia ser mantida indeterminadamente pela transmissão seriada entre humanos, devido a vacinação contra a varíola humana ter sido capaz de modificar de forma importante a resposta do hospedeiro aos OPVs (FENNER, 1988).

Casos de infecções por MPXV foram observados na África, Europa e Estados Unidos. O aumento dos casos de infecções observados está associado, acima de tudo, devido ao fato de que, após a descontinuidade da vacinação contra o VARV, a população não-vacinada está exposta a outros OPVs, estando assim desprotegida contra os mesmos (BLUT, 2010).

5. METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma revisão integrativa, que GANONG (1987) afirma ser parte valiosa do processo de criar e organizar um corpo da literatura, e que deve ter os mesmos níveis de clareza, rigor e replicação das pesquisas primárias. Esta escolha viabiliza a caracterização do conhecimento produzido com relação às infecções causadas por poxvírus, proposto como objetivo desse estudo.

A população de estudo incluiu os artigos sobre a etiologia das infecções causadas por poxvírus na literatura nacional e internacional indexada nos bancos de dados PUBMED (United States National Library of Medicine National Institutes of Health) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online), utilizando os descritores: poxvírus, *Orthopoxvirus*, *Monkeypox virus*; e material obtido na Biblioteca do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram artigos que responderam à variável de interesse: poxvírus que causam infecções em humanos, principalmente a espécie *Monkeypox virus*, publicados posteriormente ao ano de 2000. Dentre as publicações também foram analisadas aquelas de período anterior a 2000 quando se tratavam de referências de valor significativo para o tema em estudo. Foram considerados também todos os tipos de delineamentos.

6. CONCLUSÃO

Após o levantamento e leitura dos artigos da base de dados, foi observado que o MPXV é um importante OPV causador de infecções zoonóticas. Pela sua importância e re-emergência, sua transmissão deve ser mais detalhadamente estudada, com ênfase para controle e prevenção da doença deste vírus. A re-introdução de métodos de vacinação não deve ser descartada, e hoje é uma realidade em alguns grupos de pesquisa que trabalham com esses vírus, como no CDC em Atlanta (EUA), além de militares norte-americanos.

Das lições a serem aprendidas com o surto de MPXV nos EUA em 2003, talvez duas se destaquem. A primeira é que não podemos continuar ignorando que o vírus tem o potencial de circulação fora das regiões endêmicas. E em segundo lugar, as políticas governamentais, incluindo aquelas relativas ao comércio de animais silvestres, devem ser repensadas especificamente em relação aos métodos de controle de patógenos. A busca por conhecimentos científicos e o aumento no aporte de investimentos na saúde pública mundial representam possíveis maneiras de se evitar que novos surtos de MPXV ocorram em áreas não-endêmicas (GIULIO & ECKBURG, 2004).

REFERÊNCIAS

Abrahão, J.S. et al. Bovine Vaccinia Outbreaks: Detection and Isolation of Vaccinia Virus in Milk Samples. **Foodborne Pathogens and Disease**. v. 6, n. 9, p. 1141-1146, 2009.

Blut, A. Orthopox Viruses: Infections in Humans. **Transfus Med Hemother**. v. 37, p. 351-364, 2010.

Buderus, Lyndsey; Zinth, Ian. Disponível em: <<http://orthopoxviruses.wordpress.com>> April 15, 2011. Data de acesso: 03 de julho de 2012.

Buller, R.M.L; Palumbo, G.J. Poxvirus Pathogenesis. **Microbiological Reviews**. v. 55, n. 1, p. 80-122, mar. 1991.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services. **Smallpox Vaccine and Monkeypox** . 9 de julho de 2003, p. 1-2. Disponível em: <<http://www.cdc>. > Data de acesso: 05 de julho de 2012. - A

Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em: <<http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/smallpox-images/smallpox3.htm>> Data de acesso: 31 de outubro de 2012. - B

Cho, Cheng T.; Wenner, Hernert A. Monkeypox Virus. **Bacteriological Reviews**, vol. 37, n. 1, p. 1-18, mar. 1973.

Costa, R.V.C. **Estudo Clínico-Epidemiológico de Surtos de Poxvirose Bovina e Humana na Região Sul do Estado do Rio de Janeiro**. 2008. p. 1-2. Dissertação (Mestrado em Microbiologia). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Seropédica – RJ.

Damon, I.K. Poxviridae: Poxviruses. In: FIELDS, B.N. et al. (Eds.). **Virology**. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2007, 5 ed., cap. 75, p. 2948-2975.

Disponível em: <<http://www.poxvirus.org>> Data de acesso: 20 de maio de 2012.

Diven, D.G. An overview of poxviruses. **J. Am. Acad. Dermatol.** v. 44, n. 1, p. 1-16, 2001.

Donatele, D.M.; Travassos, C.E.P.F.; Leite, J.A.; Kroon, E.G. Epidemiologia da poxvirose bovina no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo. v. 44, n. 4, p. 275-282, 2007.

Dubois, Melissa E.; Slifka, Mark K. Retrospective Analysis of Monkeypox Infection. **Emerging Infectious Diseases.** v. 14, n. 4, p. 592-599, apr., 2008.

Emerson, G.L. et al. The Phylogenetics and Ecology of the Orthopoxviruses Endemic to North America. **PLoS ONE.** v. 4, n. 10, p. 1-7, oct., 2009.

Essbauer, Sandra; Pfeffer, Martin; Meyer, Hermann. Zoonotic poxviruses. **Veterinary Microbiology.** v. 140, p. 229-236, 2010.

Estep, Ryan D. et al. Deletion of the Monkeypox Virus Inhibitor of Complement Enzymes Locus Impacts the Adaptive Immune Response to Monkeypox Virus in a Nonhuman Primate Model of Infection. **Journal of Virology.** v. 85, n. 18, p. 9527-9542, sept., 2011.

Evgin, L. et al. Potent Oncolytic Activity of Raccoonpox Virus in the Absence of Natural Pathogenicity. **Molecular Therapy.** v. 18, n. 5, p. 896-902, may, 2010.

Faria, D. B. **Utilização de Poxvirus Oncolíticos como Ferramenta Terapêutica contra o Cancer.** 2009. p. 3. Monografia (Especialização em Microbiologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG.

Fenner, F. et al. *Variola virus* and other *Orthopoxviruses*. In: **Smallpox and its Eradication.** World Health Organization. 1988. cap.2. p 70 – 119. <http://whqlibdoc.who.int/smallpox/9241561106.pdf>.

Formenty, P. et al. Human Monkeypox Outbreak Caused by Novel Virus Belonging to Congo Basin Clade, Sudan, 2005. **Emerging Infectious Diseases.** v. 16, n. 10, p. 1539-1545, oct., 2010

Ganong, L.H. Integrative reviews of nursing research. **Res. Nurs Health**, v.10, p.1-11, feb., 1987

Giulio, Daniel B Di; Eckburg, Paul B. Human monkeypox: an emerging zoonosis. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 4, p. 15-25, jan., 2004.

Gubser, C.; Hue, S.; Kellam, P.; Smith, G.L. Poxvirus genomes: a phylogenetic analysis. **Journal of General Virology**. v. 85, p. 105–117, 2004.

Harrison et al. Discovery of antivirals against smallpox. **PNAS**. v. 101, n. 31, p. 11178-11192, aug 3, 2004.

Herder, V. et al. Poxvirus infection in a cat with presumptive human transmission. **Veterinary Dermatology**. 22, 220–224, 2011.

Heymann, David L; Szczeniowski, Mark; Esteves, Karin. Re-emergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years. **British Medical Bulletin**. v. 54, n. 3, p. 693-702, 1998.

Hutson, Christina L.; Damon, Inger K. Monkeypox Virus Infections in Small Animal Models for Evaluation of Anti-Poxvirus Agents. **Viruses**. v. 2, p. 2763-2776, 2010.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES – ICTV. Disponível em: <<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011>> Acesso em 15 de julho de 2012.

Iyer, L.M.; Aravind, L.; Koonin, E.V. Common Origin of Four Diverse Families of Large Eukaryotic DNA Viruses. **Journal of Virology**. v. 75, n. 23, p. 11720-11734, dec., 2001.

Kurth, A. et al. Cowpox Virus Outbreak in Banded Mongooses (*Mungos mungo*) and Jaguarundis (*Herpailurus yagouaroundi*) with a Time-Delayed Infection to Humans. **PLoS ONE**. v. 4, n. 9, p. 1-10, sep. 2009.

Lapa, S. et al. Species-Level Identification of Orthopoxviruses with an Oligonucleotide Microchip. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 40, n. 3, p. 753-757, mar., 2002.

Lewis-Jones, S. Zoonotic poxvirus infections in humans. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 17: 81-89, 2004.

Maskalyk, J. Monkeypox Outbreak Among Pet Owners. **Journal Association Medical Canadian**. v. 169, n. 1, p. 44-45, jul., 2003.

McFadden, G. Poxvirus Tropism. **Nature Reviews: Microbiology**. v. 3, p. 201-213, mar, 2005.

Moss, B. Poxvirus entry and membrane fusion. **Virology**. 344 (2006) 48– 54

Moss, B. Poxviridae: The Viruses and Their Replication. In: FIELDS, B.N. et al. (Eds.). **Virology**. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2007, 5 ed, cap. 74, p. 2906-2945.

Nagasse-Sugahara, T.K. et al. Human Vaccinia-like virus Outbreaks in São Paulo and Goiás States, Brazil: Virus Detection, Isolation and Identification. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. v. 46, n. 6, p. 315-322, nov./dec., 2004.

Reynolds, M.G. et al. A Silent Enzootic of an Orthopoxvirus in Ghana, West Africa: Evidence for Multi-Species Involvement in the Absence of Widespread human Disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 82(4),p. 746–754, 2010.

Schatzmayr, H.G. et al. Infecções humanas causadas por poxvirus relacionados ao vírus vaccinia no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 42, n. 6, p. 672-676, nov-dez, 2009.

Shchelkunov, S.N.; Marennikova, S.S.; Moyer, R.W. Classification of poxviruses and brief characterization of the genus *Orthopoxvirus*. In: **Orthopoxviruses pathogenic for humans**. Springer Science: New York. p. 11-18, 2005.

Simonetti, B.R. **Detecção de vírus semelhante ao vaccinia em bovinos no estado do Rio de Janeiro e estudo da atividade antiviral dos derivados oxoquinolínicos**. 2009. p. 19-48. Dissertação (Mestrado em Neuroimunologia). Universidade Federal Fluminense. Niterói-RJ.

Singh, R.K. et al. Buffalopox: an emerging and re-emerging zoonosis. **Animal Health Research Reviews**. v.8, n.1, p. 105-114, 2007.

Smith, G.L.; McFadden, G. Smallpox: anything to declare? **Nat Rev Immunol.** v.2, n.7, p.521-527, 2002.

Stott, J. L. Poxviridae. In: HIRSH, D. C.; ZEE, Y. C. **Microbiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 340-344.

Suzan-Monti, M.; La Scola, B.; Raoult, D. Genomic and evolutionary aspects of Mimivirus. **Virus Res.** 2006 (117):145–155.

Trindade, G.S. et al. Araçatuba Virus: A Vaccinialike Virus Associated with Infection in Humans and Cattle. **Emerging Infectious Diseases.** v. 9, n. 2, p. 155-160, feb., 2003.

Weaver, Jessica R.; Isaacs, Stuart N. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. **Immunol Rev.** v. 225, p. 96-113, oct., 2008.

Wolfs, T.F.W. et al. Rat-to-Human Transmission of Cowpox Infection. **Emerging Infectious Diseases.** v. 8, n. 12, p. 1495-1496, dec., 2002.

World Health Organization - WHO. **Microbiological Hazards.** In: Guidelines for Safe Recreational-water Environments Final Draft for Consultation - Swimming Pools, Spas and Similar Recreational-water Environments. cap. 3, v. 2, p. 1-29, aug., 2000.

World Health Organization - WHO. **Recommendations concerning the distribution, handling and synthesis of Variola virus DNA.** p. 1-3, may, 2008.