

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

MONKEYPOX – ENTENDA A DOENÇA E A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Texto divulgado em 06/09/2022

Relatores*

Daniela Vinhas Bertolini

Flavia Jacqueline Almeida

Marcelo Otsuka

Departamento Científico de Infectologia da SPSP

Introdução

Monkeypox é uma doença causada pelo vírus *Monkeypox*, do gênero *Orthopoxvirus* e família *Poxviridae*. O nome deriva da espécie em que a doença foi inicialmente descrita em 1958.

Monkeypox é uma zoonose viral (o vírus é transmitido aos seres humanos a partir de animais), com sintomas semelhantes aos observados no passado em pacientes com varíola, embora seja clinicamente menos grave.

Com a erradicação mundial da varíola em 1980 e a subsequente interrupção da vacinação contra a mesma, a monkeypox emergiu como o *Orthopoxvirus* mais importante para a saúde pública.

A doença ocorre principalmente na África Central e Ocidental, muitas vezes nas proximidades de florestas tropicais, e tem aparecido cada vez mais em áreas urbanas. Os hospedeiros animais incluem uma variedade de roedores e primatas não humanos.

Documento Científico



Situação epidemiológica

A monkeypox foi descrita em 1958, quando dois surtos de uma doença semelhante à varíola ocorreram em colônias de macacos mantidos para pesquisa. O primeiro caso humano foi registrado em 1970 na República Democrática do Congo, durante um período de esforços intensificados para eliminar a varíola. Desde então, a monkeypox foi relatada em humanos em outros países da África Central e Ocidental. Desde 1970, casos humanos foram relatados em 11 países africanos: Benin, Camarões, República Centro-Africana, República Democrática do Congo, Gabão, Costa do Marfim, Libéria, Nigéria, República do Congo, Serra Leoa e Sudão do Sul. Em 1996-97, um surto foi relatado na República Democrática do Congo, com uma letalidade mais baixa e uma taxa de ataque mais alta do que o normal. Em 2017, a Nigéria passou por um grande surto, com mais de 500 casos suspeitos e mais de 200 casos confirmados, com uma letalidade de aproximadamente 3%. Os casos continuam sendo relatados até hoje.

Em 2003, o primeiro surto fora da África ocorreu nos Estados Unidos, com mais de 70 casos e estava relacionado ao contato com cães infectados. Monkeypox também foi relatada em viajantes da Nigéria para Israel em setembro de 2018, para o Reino Unido em setembro de 2018, dezembro de 2019, maio de 2021 e maio de 2022, para Cingapura em maio de 2019 e para os Estados Unidos em julho e novembro de 2021.

Em 15 de maio de 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada de 4 casos confirmados no Reino Unido. Em seguida, Portugal e Suécia também confirmaram casos. Os pacientes não tinham relato de viagem para área endêmica e não houve ligação entre os casos nos diferentes países. Em 1º de setembro de 2022, já foram notificados 51.163 casos em 101 países, confirmados laboratorialmente. Os países com maior número de casos notificados são: Estados Unidos, com 18.303; Espanha com 6.543, seguidos do Brasil, com 4.876 casos (Figura 1), sendo 17 óbitos registrados mundialmente até o momento.

Documento Científico

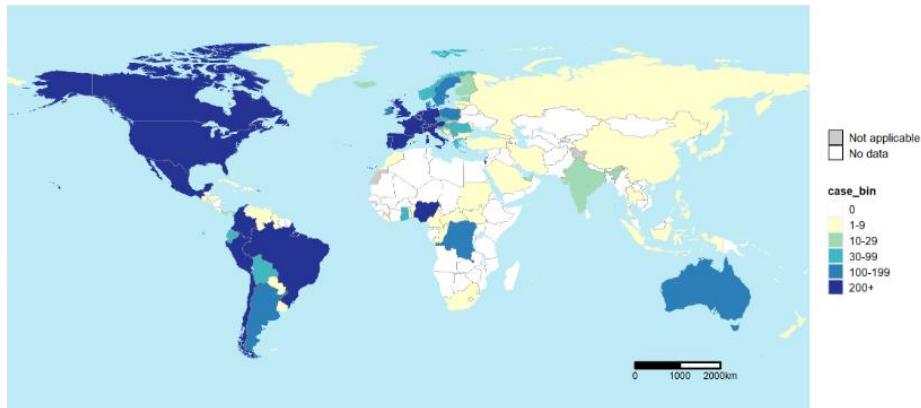


Figura 1. Casos confirmados no mundo até 1º de setembro de 2022. Fonte: OMS.

No surto atual foram observadas taxas extraordinariamente altas de transmissão de monkeypox por contato físico próximo, acometendo um número desproporcionalmente alto de homens que fazem sexo com homens (HSH), a maioria entre 30 e 39 anos.

Atualmente, a doença está em queda na Europa, mas mantém progressão nos países da América. Diferentemente da média global, o Brasil apresenta uma proporção relativa de casos em menores de 17 anos (133 casos, 3,3% x 0,6% no mundo) e em mulheres (297 casos, 7,3% x 1,8%) significativamente maiores. Observa-se nesse momento tendência de queda na proporção de casos em homens que fazem sexo com homens (Figura 2).

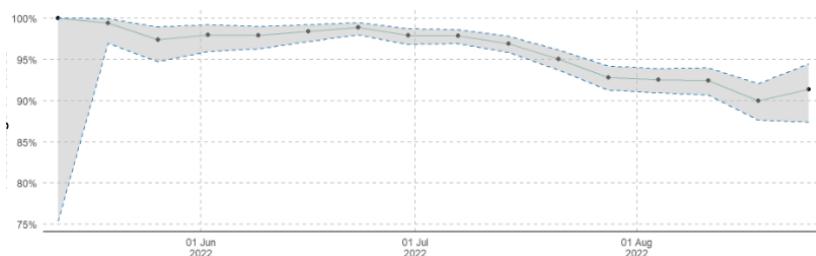


Figura 2. Proporção de casos de monkeypox em homens que fazem sexo com homens segundo a semana de notificação, até 28 de agosto de 2022.

Fonte: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/

Documento Científico



Risco de monkeypox em crianças

O primeiro caso humano diagnosticado de monkeypox foi em 1970, em uma criança do sexo masculino na República Democrática do Congo, e outros casos ocorreram desde então, predominantemente na África. Os dados limitados disponíveis de surtos anteriores sugerem que as crianças podem estar em maior risco de formas graves da doença, com complicações, incluindo sepse, encefalite e morte.

Em um surto relatado na República Democrática do Congo, com 282 pacientes, entre 1980 e 1985, 90% dos pacientes tinham menos de 15 anos. Entre os pacientes não vacinados, a letalidade foi de 11%, sendo ainda maior nas crianças mais jovens (15%).

Estudo retrospectivo de um surto nos Estados Unidos em 2003 mostrou que 71% dos casos foram em adultos. No entanto, pacientes pediátricos foram admitidos na unidade de terapia intensiva em uma taxa significativamente maior do que os adultos (50% vs 9%, $p = 0,02$) e os pacientes mais graves foram duas crianças pequenas, cujas complicações incluíram abscesso retrofaríngeo e encefalopatia.

No entanto, é importante notar que a epidemiologia da doença mudou ao longo do tempo: a idade média de apresentação evoluiu de crianças pequenas (4 anos na década de 1970) para jovens adultos (21 anos) em 2010-2019.

Um dos primeiros casos em criança foi relatado na Holanda, num menino de 10 anos, cuja fonte de transmissão foi desconhecida (Figura 3).

O agente etiológico

A doença é causada pelo vírus *Monkeypox*, um vírus de DNA de fita dupla envelopado que pertence ao gênero *Orthopoxvirus* da família *Poxviridae*. O gênero *Orthopoxvirus* também engloba a varíola e a varíola bovina.

Existem dois tipos genéticos distintos, ou "clados", do vírus: o da África Central (Bacia do Congo) e o da África Ocidental. O da Bacia do Congo demonstra maior virulência e

Documento Científico

infectividade, enquanto o clado da África Ocidental tende a ser menos grave. O clado da África Ocidental é o provável responsável por este surto atual.

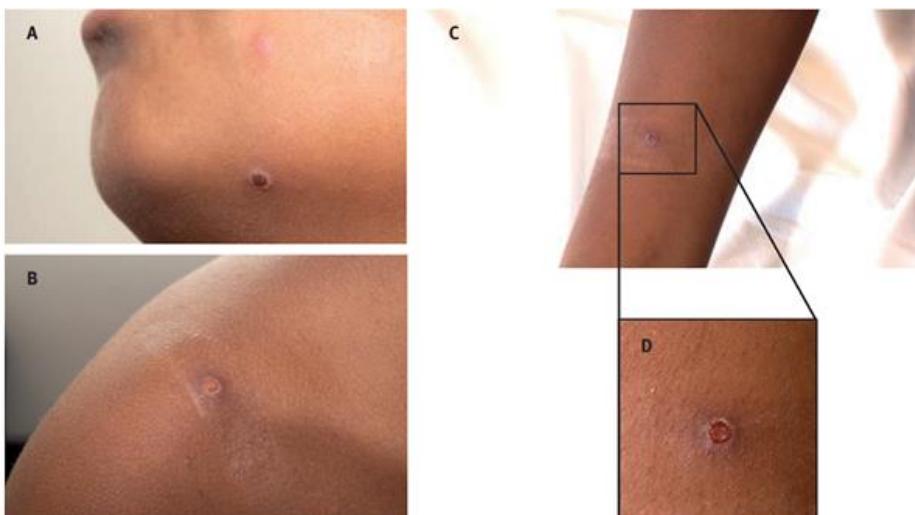


Figura 3. Lesões em paciente de 10 anos. Fonte: Euro Surveill. 2022;27(29):2200552.

Hospedeiro natural do vírus *Monkeypox*

Várias espécies animais foram identificadas como suscetíveis ao vírus da varíola dos macacos: espécies de esquilos, ratos, primatas não humanos e outros. Apesar do nome, é importante destacar que os primatas não humanos (macacos) podem ser acometidos pela doença, mas não são reservatórios do vírus. Ainda não se conhece totalmente a história natural do vírus da monkeypox e mais estudos são necessários para identificar o(s) reservatório(s) exato(s) e como a circulação do vírus é mantida na natureza.

Embora o reservatório seja desconhecido, os principais animais prováveis são pequenos roedores (como esquilos, por exemplo), naturais das florestas tropicais da África Central e Ocidental.

Documento Científico

Transmissão

A transmissão de animal para humano (zoonótica) pode ocorrer por contato direto com sangue, fluidos corporais, lesões cutâneas ou mucosas de animais infectados. Na África, evidências de infecção pelo vírus da varíola dos macacos foram encontradas em muitos animais. A ingestão de carne e outros produtos originários de animais infectados malcozidos é um possível fator de risco.

A transmissão de humano para humano não ocorre facilmente, sendo necessário habitualmente contato próximo ou íntimo com a pessoa infectada através de secreções respiratórias, lesões na pele ou objetos e superfícies recentemente contaminados, incluindo roupas, roupas de cama, toalhas.

A transmissão respiratória por gotículas e aerossóis geralmente necessita de contato pessoal próximo e prolongado, o que coloca os profissionais de saúde, membros da família e outros contatos próximos de casos ativos em maior risco.

A transmissão vertical pode ocorrer, desencadeando a infecção congênita, podendo levar ao aborto (Figura 4). Também é possível a contaminação durante e após o nascimento. Não foi descrita transmissão pelo leite materno.

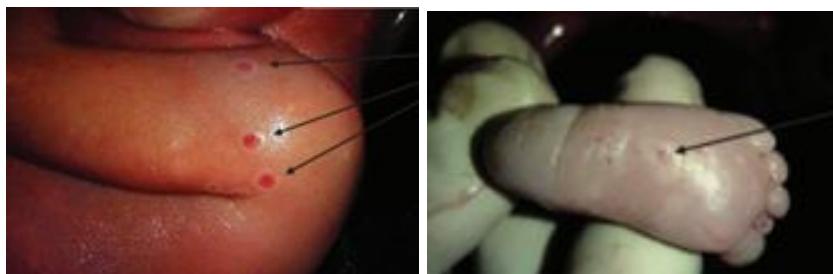


Figura 4. Lesões de monkeypox em fetos. Fonte: J Infect Dis. 2017 Oct 17;216(7):824-828.

Neste momento não está concluído, mas os casos diagnosticados sugerem que a transmissão sexual pode ser uma possibilidade, estando essa forma de transmissão ainda sob

Documento Científico



investigação. Estudos descrevem a presença do vírus no sêmen, o que corrobora essa possibilidade.

A transmissão da doença de humanos para animais de estimação pode ocorrer, podendo estes funcionarem como veículo do vírus para outros humanos.

Sinais e sintomas

O período de incubação é geralmente de 5 a 16 dias, com pico de 7 a 9 dias, podendo chegar a 21 dias, com sintomas presentes por 2 a 4 semanas. Temos observado diferenças de apresentação e evolução entre as formas clássicas da doença e as atuais manifestações encontradas.

Na forma clássica, a infecção é dividida em dois períodos:

- Período febril (dura entre 0 a 5 dias): caracterizado por febre, cefaleia intensa, linfadenopatia, fadiga, mialgia e astenia.
- Lesões cutâneas (Figuras 5 e 6): começam dentro de 1 a 3 dias, com aparecimento de lesões se iniciando em face e se espalhando por todo o corpo, de forma centrífuga, afetando a face em 95% dos casos, palmas das mãos e plantas dos pés em 75% deles, mucosas orais em 70%, genitália em 30% e conjuntiva em 20%, bem como a córnea. A erupção evolui sequencialmente, com as lesões progredindo todas ao mesmo tempo como máculas, pápulas, vesículas, pústulas e crostas, que secam e caem geralmente dentro de duas semanas. O número de lesões varia de algumas a centenas.

Documento Científico



Figura 5. Lesões cutâneas de monkeypox. Fonte: Gov. UK. Infectious Diseases Guidance. Monkeypox: background information. (2022)



Figura 6. Lesões cutâneas de monkeypox em criança.
Fonte: WHO (2022)

Documento Científico



São características das lesões serem bem circunscritas, profundas, muitas vezes com umbilicação central, associadas a dor local, sendo esse sintoma substituído por prurido na fase de crosta.

No surto atual temos observado diferenças nas manifestações, com sintomas sistêmicos podendo estar ausentes ou surgirem durante ou mesmo depois das lesões de pele. As lesões de pele têm surgido muitas vezes no possível local de penetração do vírus, sendo muito frequente a presença de lesões genitais, perianais, periorais, algumas até de aspecto acuminado, sendo também possível um comportamento assíncrono, com diferentes fases em uma mesma região, havendo descrições de pacientes com lesões únicas ou até ausentes. As lesões presentes podem confluir, podendo evoluir para úlceras de grandes proporções, havendo possibilidade de infecção secundária.

Outra diferença é a possibilidade de proctite, edema peniano e lesões uretrais, inclusive podendo evoluir essa última para quadros obstrutivos. Coinfecção com infecções sexualmente transmissíveis (IST) tem ocorrido nos adultos, especialmente nos HSH, devendo-se estar atento para outras manifestações.

O espectro da doença nas crianças não é muito conhecido. Publicações se restringem a pequenas séries de casos, geralmente focados em fatores epidemiológicos. Habitualmente, na doença clássica, as manifestações são semelhantes às observadas nos adultos. No atual surto em nosso país, não há descrições das particularidades da apresentação clínica neste grupo.

A doença em gestantes apresenta-se da mesma forma que em não gestantes, porém há um potencial de maior gravidade e relação com desfechos desfavoráveis, como aborto, natimortalidade, prematuridade e infecção congênita, com manifestações graves como hidropsia, entre outras.

A doença é geralmente autolimitada, com o período de transmissibilidade até a queda da crosta e restabelecimento da pele normal. Casos graves ocorrem mais comumente entre

Documento Científico



crianças de até 8 anos, pacientes com doenças dermatológicas como dermatite atópica e eczemas, gestantes, pacientes imunodeprimidos e estão relacionados à extensão da exposição ao vírus, estado de saúde do paciente e natureza das complicações.

As complicações da monkeypox podem incluir desidratação, infecções secundárias, broncopneumonia, sepse, encefalite (Figura 6), infecção ocular (ceratite e uveíte) com consequente perda de visão, obstrução de vias aéreas superiores pelas adenomegalias, dor intensa nas lesões, complicações genitais, anais e urológicas.

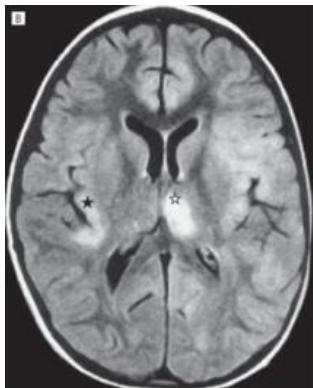


Figura 6. Encefalite por monkeypox. Fonte: IDSA, 2004.

A letalidade da monkeypox variou historicamente de 0 a 11% na população em geral e se concentra, na doença clássica, entre crianças até 8 anos, sendo habitualmente mais relacionada a encefalite e infecções secundárias. No atual surto, tem se mostrado muito baixa, havendo no Brasil até o momento dois óbitos para quase cinco mil casos confirmados.

Diagnósticos diferenciais são possíveis com várias patologias, a depender da fase de evolução das lesões, incluindo varíola, varicela, escabiose, herpes simples, herpes-zóster, sarampo, rubéola, zika, dengue, Chikungunya, impetigo, alergias, sífilis e outras IST.

Diagnóstico

Documento Científico



O diagnóstico clínico será baseado na história e no exame físico, associado à pesquisa epidemiológica. Para confirmação é indicada a reação em cadeia pela polimerase (PCR), sendo esse o método diagnóstico de escolha. As amostras diagnósticas ideais são de lesões de pele – raspado ou fluido de vesículas e pústulas e crostas secas. Na presença de dor anal ou lesão oral, é possível a coleta de swab dessas regiões (retal e orofaringe). Sempre que possível, a biópsia é uma opção. As amostras de lesão devem ser armazenadas em um tubo seco e estéril (sem meio de transporte viral) e mantidas frias.

Os *Orthopoxvirus* apresentam reação sorológica cruzada e os métodos de detecção de antígenos e anticorpos não fornecem confirmação específica para monkeypox. Portanto, estes métodos não são recomendados para diagnóstico ou investigação de casos. Além disso, pessoas que receberam a vacina para varíola humana podem apresentar resultados falsos positivos.

Definições de casos de vigilância para o atual surto de monkeypox em países não endêmicos - Ministério da Saúde (Brasil):

*Caso suspeito:

- Indivíduo de qualquer idade que apresenta início súbito de lesão em mucosas E/OU erupção cutânea aguda sugestiva de monkeypox, única ou múltipla, em qualquer parte do corpo (incluindo região genital/perianal, oral) E/OU proctite (por exemplo, dor anorrectal, sangramento), E/OU edema peniano, podendo estar associada a outros sinais e sintomas.

*Caso provável:

- Caso que atende à definição de caso suspeito, apresentando um OU mais dos seguintes critérios listados abaixo, com investigação laboratorial de monkeypox não realizada ou inconclusiva e cujo diagnóstico de monkeypox não pode ser descartado apenas pela confirmação clínico-laboratorial de outro diagnóstico.

Documento Científico



- a) Exposição próxima e prolongada, sem proteção respiratória, OU contato físico direto, incluindo contato sexual, com parcerias múltiplas e/ou desconhecidas nos 21 dias anteriores ao início dos sinais e sintomas; E/OU
- b) Exposição próxima e prolongada, sem proteção respiratória, OU história de contato íntimo, incluindo sexual, com caso provável ou confirmado de monkeypox nos 21 dias anteriores ao início dos sinais e sintomas; E/OU
- c) Contato com materiais contaminados, como roupas de cama e banho ou utensílios de uso comum, pertencentes a caso provável ou confirmado de monkeypox nos 21 dias anteriores ao início dos sinais e sintomas; E/OU
- d) Trabalhadores de saúde sem uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPI) com história de contato com caso provável ou confirmado de monkeypox nos 21 dias anteriores ao início dos sinais e sintomas.

***Caso confirmado:** Caso suspeito com resultado laboratorial "Positivo/Detectável" para monkeypox vírus (MPXV) por diagnóstico molecular (PCR em Tempo Real e/ou Sequenciamento).

***Caso descartado:** Caso suspeito com resultado laboratorial "Negativo/Não Detectável" para MPXV por diagnóstico molecular (PCR em Tempo Real e/ou Sequenciamento) OU sem resultado laboratorial para MPXV E realizado diagnóstico complementar que descarta monkeypox como a principal hipótese de diagnóstico.

Tratamento

Documento Científico



O tratamento dos casos de monkeypox tem se sustentado em medidas de suporte clínico que envolvem o manejo da dor e do prurito, cuidados de higiene na área afetada e manutenção do balanço hidroeletrolítico. A maioria dos casos apresenta sintomas leves e moderados. Manifestações como lesão ocular, proctite e uretrite podem necessitar de avaliação específica nesses casos.

O prognóstico da doença depende de vários fatores, como: vacinação anterior, estado de saúde inicial, doenças concomitantes e comorbidades, entre outros.

As internações hospitalares no surto atual ocorreram principalmente para facilitar o isolamento, controlar a dor, principalmente anorretal ou orofaríngea, tratar infecção secundária de pele e partes moles ou para administrar terapias para a doença.

Os critérios de internação são instabilidade clínica, sinais de complicações, presença de mais de 100 lesões, quadro álgico severo. Além disso, populações de maior risco devem ser avaliadas com mais cautela para indicação de internação.

Até o momento, não se dispõe de medicamento aprovado especificamente para monkeypox. Entretanto, alguns antivirais demonstraram alguma atividade, entre eles tecovirimat, cidofovir e brincidofovir. Nenhum dos medicamentos possuía aprovação pelos órgãos regulatórios no Brasil.

A Anvisa aprovou a dispensa de registro para que o Ministério da Saúde importe e utilize no Brasil o tecovirimat, em 25 de agosto de 2022. A autorização se aplica à cápsula dura de 200 mg, de uso oral, prazo de validade de 84 meses e indicada para o tratamento de doenças causadas pelo *Orthopoxvirus* em adultos, adolescentes e crianças com peso mínimo de 13 kg. A medicação já está no Brasil.

O Ministério da Saúde do Brasil considera os seguintes critérios de elegibilidade para uso de tecovirimat no cenário atual:

Documento Científico



1. Paciente internado com resultado laboratorial positivo/detectável para MPXV evoluindo com a forma grave da doença, apresentando uma ou mais das seguintes manifestações clínicas:

- Encefalite - presença de alteração clínico-radiológica e/ou liquórica compatível com o acometimento de Sistema Nervoso Central - SNC;
- Pneumonite - presença de manifestação respiratória associada a alteração radiológica sem outra etiologia provável;
- Lesões cutâneas com mais de 200 erupções espalhadas pelo corpo;
- Lesão extensa em mucosa oral, limitando a alimentação e hidratação via oral;
- Lesão extensa em mucosa anal/retal, evoluindo com quadro hemorrágico e/ou infeccioso secundário à ulceração;
- Lesão ocular.

O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) considera que o tratamento direcionado deve ser considerado nas seguintes situações:

- doença grave (por exemplo, doença hemorrágica, lesões confluentes, sepse, encefalite ou outras condições que requerem hospitalização);
- alto risco para doença grave:
- imunodeprimidos (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida, leucemia, linfoma, neoplasia, transplante de órgãos sólidos, terapia com agentes alquilantes, antimetabólitos, radiação, inibidores do fator de necrose tumoral, altas doses de corticosteroides, transplante de células-tronco hematopoiéticas há menos de 24 meses ou há mais de 24 meses, mas com doença do enxerto versus hospedeiro ou recidiva da doença, doença autoimune com imunodeficiência como componente clínico);
- crianças, particularmente pacientes com menos de 8 anos de idade;

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

- história ou presença de dermatite atópica ou outras condições esfoliativas ativas da pele (por exemplo, eczema, queimaduras, impetigo, infecção pelo vírus varicela-zóster, infecção pelo vírus herpes simplex, acne grave, dermatite grave das fraldas com extensas áreas de pele desnudada, psoríase, ou doença de Darier [ceratose folicular]);
- mulheres grávidas ou amamentando;
- complicações (por exemplo, infecção bacteriana secundária da pele; gastroenterite com náuseas/vômitos graves, diarreia ou desidratação; broncopneumonia; doença concomitante ou outras comorbidades);
- infecções aberrantes pelo MPXV, que incluem implantação accidental nos olhos, boca ou outras áreas anatômicas onde a infecção tem um risco potencial (por exemplo, genitais ou ânus).

Tecovirimat

O antiviral tecovirimat foi aprovado nos Estados Unidos, Canadá e Europa para tratamento da varíola em adultos e crianças, baseado em modelos animais experimentais. Não estão disponíveis dados sobre a eficácia do tecovirimat no tratamento de infecções por monkeypox em humanos, mas estudos usando uma variedade de espécies animais mostraram que a droga é eficaz no tratamento de doenças causadas por *Orthopoxvirus*. Em ensaios clínicos em humanos, a droga foi segura e com efeitos colaterais menores.

Em estudos com animais, o tecovirimat demonstrou diminuição da chance de morte por infecções do *Orthopoxvirus*, quando administrado no início do curso da doença. Em humanos, a eficácia foi limitada aos níveis de drogas no sangue e alguns estudos de caso. Uma série de casos de indivíduos infectados com o MPXV, que incluiu um paciente tratado com tecovirimat, sugere que a droga pode encurtar a duração da doença e a disseminação viral.

Formulações disponíveis:

- Cápsula oral (200 mg). A absorção depende da ingestão concomitante adequada de uma refeição completa e gordurosa.

Documento Científico



- Administração intravenosa (IV). O tecovirimat IV não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) e deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada ($\text{CrCl} 30\text{-}49 \text{ mL/min}$) ou leve ($\text{CrCl} 50\text{-}80 \text{ mL/min}$), bem como em pacientes pediátricos < 2 anos de idade com função tubular renal imatura.

Reações adversas:

- Oral: cefaleia (12%), náusea (5%), dor abdominal (2%) e vômito (2%). Neutropenia foi encontrada em um participante do estudo.
- IV: dor no local da infusão (73%), edema (39%), eritema (23%), e cefaleia (15%).

Populações especiais:

- Gravidez/lactação: embora o tecovirimat não tenha sido estudado em mulheres grávidas e lactantes, elas não são excluídas do tratamento se considerado apropriado após avaliação clínica cuidadosa e discussão de riscos/benefícios com o paciente usando um modelo compartilhado de tomada de decisão. Não existem dados humanos para estabelecer a presença ou ausência de risco de fetotoxicidade associado ao tecovirimat, efeito na produção de leite, presença do fármaco no leite humano e/ou efeitos em crianças amamentadas. Nenhuma fetotoxicidade foi encontrada em estudos com animais, embora o tecovirimat tenha sido detectado em pequenas quantidades no leite.

- Crianças: tecovirimat foi usado em uma criança de 28 meses sem efeitos adversos atribuídos ao medicamento, mas nenhum estudo clínico foi feito em populações pediátricas. O monitoramento da função renal é recomendado em pacientes pediátricos < 2 anos de idade, devido a preocupações teóricas de que a imaturidade renal nessa idade pode resultar em maior exposição de hidroxipropil- β -ciclodextrina, um ingrediente do tecovirimat IV. Estudos em animais mostraram potencial para nefrotoxicidade em níveis de exposição muito altos de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Cidofovir

Documento Científico



Cidofovir é um medicamento antiviral aprovado pelo FDA para o tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Não há dados disponíveis sobre a eficácia do cidofovir no tratamento de casos humanos de monkeypox. No entanto, mostrou-se eficaz contra *Orthopoxvirus* em estudos *in vitro* e em animais. Não se sabe se uma pessoa com infecção grave por monkeypox se beneficiará do tratamento com cidofovir, embora seu uso possa ser considerado nesses casos. O uso é limitado pelo perfil de toxicidade, principalmente nefrotoxicidade.

Brincidofovir

O brincidofovir, um análogo oral do cidofovir, é um medicamento antiviral que foi aprovado pelo FDA em 2021 para o tratamento da doença da varíola humana em pacientes adultos e pediátricos, incluindo neonatos. Não há dados disponíveis sobre a eficácia do brincidofovir no tratamento de casos de monkeypox. No entanto, mostrou-se eficaz contra *Orthopoxvirus* em estudos *in vitro* e em animais.

O brincidofovir pode ter um perfil de segurança melhorado em relação ao cidofovir: toxicidade renal grave ou outros eventos adversos não foram observados durante o tratamento de infecções por citomegalovírus com brincidofovir em comparação com o tratamento com cidofovir.

Entretanto, o brincidofovir, quando usado no tratamento de três adultos com varíola no Reino Unido em 2018, causou elevação dos níveis de alanina aminotransferase que levaram à sua descontinuação.

Imunoglobulina Intravenosa da Vaccinia (VIGIV)

A VIGIV é uma preparação de imunoglobulina hiperimune a partir do sangue de indivíduos vacinados com vacina contra a varíola e é licenciada pelo FDA para o tratamento de complicações devido à vacinação vaccinia, incluindo eczema vaccinatum, vaccinia

Documento Científico



progressiva, vaccinia generalizada grave, infecções por vaccinia em indivíduos que têm problemas de pele e infecções aberrantes induzidas pelo vírus vaccinia (exceto em casos de ceratite isolada).

Não estão disponíveis dados sobre a eficácia da VIGIV no tratamento da infecção pela monkeypox. No entanto, os profissionais de saúde podem considerar seu uso em casos graves.

Além disso, a VIGIV pode ser considerada para uso profilático em uma pessoa exposta com imunodeficiência grave na função das células T, para a qual a vacinação contra a varíola após exposição ao vírus da varíola dos macacos é contraindicada.

Prevenção

Com base nas formas de transmissão, as principais medidas de prevenção são reforço de higiene geral, incluindo lavagem de mãos e limpeza de superfícies, assim como uso de máscaras. Identificar, diagnosticar e isolar os doentes também são importantes formas de prevenção da disseminação da doença pela comunidade. Contatos próximos com doentes devem ser monitorados por 21 dias, não havendo necessidade de isolamento desses.

Profissionais da saúde devem usar EPIs adequados (luvas, aventais impermeáveis, máscaras cirúrgicas) durante atendimento de casos suspeitos ou confirmados, recomendação que se aplica também à equipe de laboratório do local.

Vacinação

A vacinação contra a varíola humana provavelmente fornece um grau de proteção cruzada na prevenção da monkeypox. Dados anteriores da África sugerem que as vacinas contra a varíola humana podem ser até 85% eficazes na prevenção da infecção por monkeypox.

Documento Científico



Historicamente, uma das vacinas mais utilizadas na campanha de erradicação da varíola humana foi a Dryvax™, considerada de primeira geração, muito reatogênica, com possibilidade de eventos adversos cardíacos, especialmente em populações imunodeprimidas.

A segunda geração de vacinas contra varíola humana é a ACAM2000, versão atenuada da vacina Dryvax™. Possui o vírus *Vaccinia* vivo, sendo possíveis ainda eventos adversos, especialmente cardíacos, como miocardite, inviabilizando seu uso principalmente em pacientes imunodeprimidos, gestantes, crianças, cardiopatas e pessoas com eczemas. Reações sérias e ocasionalmente fatais são descritas com a vacina.

As mais novas opções, consideradas de terceira geração, são as vacinas de vírus vivo *Vaccinia Ankara* modificada MVA-BN (Modified *Vaccinia Ankara*, do laboratório Bavarian Nordic, na Dinamarca) não replicantes, sendo, portanto, mais seguras. Estão licenciadas desde 2013 pela Agência Europeia de Medicamentos com nome Imvanex™, sendo denominada Imvamune™ no Canadá e Jynneos™ nos Estados Unidos, onde foi aprovada em 2019 para prevenção da monkeypox, sendo recomendada para indivíduos com risco ocupacional de exposição ao *Orthopoxvirus*. Por ser não replicante, é possível sua utilização em imunossuprimidos e teoricamente em gestantes. É administrada por via subcutânea, em duas doses, com intervalo de 28 dias.

Embora não seja licenciada especificamente para a prevenção da monkeypox, esta vacina tem sido usada em resposta a surtos anteriores e ao atual.

A vacina Jynneos™ não foi testada especificamente em crianças, mas já foi utilizada nos Estados Unidos, sem relatos de eventos adversos até o momento. Estudos usando o mesmo MVA-BN como parte de vacinas combinadas para Ebola envolveram crianças, mostrando bom perfil de segurança.

Existem duas estratégias possíveis para a vacinação. A profilaxia pré-exposição, realizada com 1 a 2 doses de vacinas de terceira geração (a depender dos estoques na região) e a profilaxia pós-exposição, realizada com a mesma vacina, aplicada após o contato com caso

Documento Científico



de monkeypox, em dose única, com o objetivo de abortar o surgimento da infecção (se feita até o 4º dia após o contato) ou diminuir os sintomas (se realizada entre o 5º e o 14º dia após a exposição).

Estudos estão em andamento para o desenvolvimento de outras vacinas de terceira geração, assim como de novas drogas antivirais específicas para monkeypox, ainda sem previsão de término. Orientar a população sobre as medidas de proteção e prevenção é fundamental, já que nosso arsenal terapêutico e de imunizantes ainda é bastante restrito contra a doença.

A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.

Referências

1. WHO. Monkeypox. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
2. WHO. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. 21 May 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2022-DON385>
3. WHO. 2022 Monkeypox Outbreak: Global Trends. Produced on 01 September 2022. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de Contingência Nacional para Monkeypox. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública: COE Monkeypox. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/coes/monkeypox/plano-de-contingencia/plano-de-contingencia/view>

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

5. Long B, Koyfman A, Gottlieb M, Liang SY, Carius BM, Chavez S, Brady WJ. Monkeypox: A focused narrative review for emergency medicine clinicians. *Am J Emerg Med.* 2022 Aug 20;61:34-43.
6. Tyler KL. *Archives of Neurology* 66(9):1065-74 doi:10.1001/archneurol.2009.189.
7. Focosi D, Novazzi F, Baj A, Maggi F. Monkeypox: An international epidemic. *Rev Med Virol.* 2022 Aug 27:e2392. doi: 10.1002/rmv.2392.
8. Huang YA, Howard-Jones AR, Durrani S, Wang Z, Williams PC. Monkeypox: A clinical update for paediatricians. *J Paediatr Child Health.* 2022 Aug 18.
9. UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. Updated May 2022 v6.6. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077678/Recommendations-for-use-of-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident.pdf
10. Petersen E et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin N Am* 33 (2019): 1027-1043.
11. Boletim Epidemiológico de Monkeypox nº 9. file:///C:/Users/Acer/Downloads/be_especial_monkeypox_9%20(1).pdf
12. <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>
13. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of Infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *The Lancet*, vol 22, issue 9, P1267-1269, september 01, 2022 (Published Online August 2, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00513-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00513-8)).
14. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, Osborne JC, Rampling T, Beadsworth MB, Duncan CJ, Dunning J, Fletcher TE, Hunter ER, Jacobs M, Khoo SH, Newsholme W, Porter D, Porter RJ, Ratcliffe L, Schmid ML, Semple MG, Tunbridge AJ,

Documento Científico



Wingfield T, Price NM; NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. Lancet Infect Dis. 2022 Aug;22(8):1153-1162.

15. Center for Diseases Control. Monkeypox. Information For Healthcare Professionals. Disponível em: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/index.html>
16. Manejo Monkeypox. 6^a edição (05/08/2022). Diretoria Técnica. Hospital Albert Einstein.
17. Gov.UK. Infectitous Diseases. Guidance. Monkeypox: background information. London; 8 Set 2018 [atualizado em 9 Ago 2022, citado em 9 Ago 2022]. Disponível em: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox#clinical-features>.
18. World Health Organization (WHO). Home. Health topics. Monkeypox. Geneva; c2022 [citado em 9 Ago 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/monkeypox/#tab=tab_1.

*Relatores:

Daniela Vinhas Bertolini

Infectopediatra. Coordenadora da Pediatria do CRT IST/Aids - Programa Estadual de IST/Aids de São Paulo.

Flavia Jacqueline Almeida

Infectopediatra. Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Marcelo Otsuka

Mestre pela Santa Casa de São Paulo. Vice-Presidente do Departamento de Infectologia da SPSP. Coordenador do Comitê Materno-Infantil da SBI.