

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MPOX NA EUROPA

Trabalho submetido por
Mariana Gomes de Sousa Dias
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MPOX NA EUROPA

Trabalho submetido por
Mariana Gomes de Sousa Dias
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Perpétua Gomes

Novembro de 2023

"Eu nunca falhei. Apenas encontrei 10.000 caminhos que não funcionam"

Thomas Edison

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a todos os professores e colegas que me acompanharam nestes últimos cinco anos tão marcantes da minha vida acadêmica e ainda gostaria de agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz que tornou possível a realização de um sonho que é ser farmacêutica.

À Prof. Dr.^a Perpétua Gomes, um enorme obrigada pela disponibilidade, ensinamentos transmitidos, e por ter orientado e acompanhado toda a evolução da minha tese, mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha querida mãe que esteve sempre ao meu lado, um enorme obrigada pela paciência, carinho e amor. Sem os seus ensinamentos eu não seria eu.

Ao meu querido pai, que sempre acreditou em mim e me incentivou a realizar um trabalho arduo e honesto para alcançar os meus sonhos.

Ao meu querido irmão, um enorme obrigada por toda a paciência que teve comigo nesta fase de transição.

Aos meus queridos avós, Maria Ivone e Augusto Eduardo, que sempre me deram força e apoio mesmo quando pensava ser impossível, e que, para sempre continuarão a dar.

Aos meus queridos amigos e colegas de curso Miguel, Duarte, e Maria por toda a paciência, compreensão e companheirismo durante estes cinco anos e durante esta fase da minha vida.

Queria agradecer ainda às minha melhores amigas Mónica e Carolina que me acompanham há mais de 20 anos e que são uma inspiração para mim.

E por fim, à equipa da Farmácia Cartaxo, em especial à Dr.^a Carolina, que me tem apoiado e acompanhado nestes últimos dias, onde tenho posto em prática todos os ensinamentos aprendidos.

A todos um enorme e sincero obrigada.

Resumo

A Mpox é uma zoonose, endêmica nos países da África Ocidental e Central, causada pelo vírus Monkeypox. Recentemente, no ano de 2022 foram confirmados casos em diversos países fora das áreas endêmicas, nomeadamente na Europa. A OMS declarou o surto como uma emergência de saúde pública de interesse internacional a 23 de julho de 2022, logo depois do contexto pandémico da COVID-19.

O crescente número de casos confirmados representou uma ameaça para a comunidade internacional. Assim, o presente trabalho tem como principal objetivo a realização de uma revisão bibliográfica para perceber não só o contexto geral da infeção, abordando temas como os mecanismos de infeção viral, transmissão, características clínicas, diagnóstico e tratamento, mas também o atual contexto epidemiológico europeu apresentando alguns dados atuais disponibilizados pelo ECDC e pela OMS, assim como medidas de prevenção e gestão clínica dos casos notificados na Europa.

Atualmente a infeção deixou de ser uma emergência de âmbito internacional, uma vez que o número de novos casos notificados se tem mantido reduzido. No entanto é importante perceber todas as estratégias e medidas adotadas pelos países da Europa para atingir este resultado.

Palavras-chave: Mpox; Contexto Epidemiológico Europeu; Monkeypox; Controlo e Prevenção.

Abstrat

Mpox is a zoonotic pathology, endemic in West and Central African countries, caused by the Monkeypox virus. Recently, in 2022, cases were confirmed in several countries outside the endemic areas, particularly in Europe. The WHO declared the outbreak a public health emergency of international concern on July 23, 2022, shortly after the COVID-19 pandemic.

The growing number of confirmed cases has posed a threat to the international community. Therefore, the main objective of this research is to review literature in order to understand not only the general context of the infection, covering topics such as the mechanisms of viral infection, transmission, clinical characteristics, diagnosis and treatment, but also the current European epidemiological context, presenting some current data provided by the ECDC and the WHO, as well as prevention measures and clinical management of cases reported in Europe.

Currently, the infection is no longer an international emergency, as the number of new cases reported has remained low. However, it is important to understand all the strategies and measures adopted by European countries to achieve this result.

Keywords: Mpox; European Epidemiological Context; Monkeypox; Control and Prevention.

Índice Geral

Resumo	1
Abstrat	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas	11
1. Introdução	13
2. Contexto Geral da Mpox.....	15
2.1. Virologia	15
2.2. Mecanismo de Infecção e Patogenicidade.....	18
2.3. Caracterização Clínica	21
2.3.1. Sintomatologia.....	22
2.3.2. Complicações	24
2.3.3. População de risco	25
2.4. Transmissão.....	27
2.5. Diagnóstico	29
2.6. Tratamento	32
3. Contexto Epidemiológico na Europa	39
3.1. Estratégias Preventivas	48
3.1.1. Comunicação dos Riscos e Envolvimento da Comunidade	48
3.1.2. Vacinação	50
3.2. Controlo dos Casos	54
3.2.1. Identificação de Contactos.....	54
3.2.2. Gestão dos Casos em Ambulatório.....	56
3.2.3. Gestão dos Casos Hospitalizados	57
4. Conclusão	59

5. Bibliografia.....	61
-----------------------------	-----------

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura e genoma de MPX.....	15
Figura 2: Fotografia de microscopia eletrónica de Orthopoxvirus a partir de uma biopsia da pele.....	16
Figura 3: Mecanismo de patogenicidade da infeção por Mpox	20
Figura 4: Lesões cutâneas. A) Vesículas no peito, B) erupção cutânea nas costas, C) pústula palmar e D) lesões orofaríngeas.....	23
Figura 5: Imagens da clínica do surto de Mpox de 2022. A - Pápula com pústula sobreposta e crosta; B - Conjunto de pústulas com eritema no bordo, no antebraço	23
Figura 6: Complicações. A) Paroníquia com linfangite, B) Celulite necrotizante genital e C) queilite.	24
Figura 7: Vírus de Monkeypox: hospedeiros, transmissão e manifestações clínicas....	28
Figura 8: Evolução natural da infeção por Monkeypox e testes de diagnóstico	31
Figura 9: Ciclo de Replicação do vírus de Monkeypox e mecanismo de ação do antiviral Tecovirimat.....	33
Figura 10: Componentes Principais, Objetivos e Metas do Plano Estratégico de Preparação, Prontidão e Resposta à Mpox.	40
Figura 11: Número de casos confirmados de Mpox notificados semanalmente na UE/EEE, de 22 de abril de 2022 a 4 de abril de 2023..	41
Figura 12: Distribuição dos novos casos de Mpox notificados nas 4 semanas anteriores a 6 de outubro, Região Europeia Região, TESSy, 2022-2023.	42
Figura 13: Distribuição de casos de Mpox, Região Europeia, TESSy, 2022-2023..	44
Figura 14: Distribuição por idade e género dos casos de varíola, Região Europeia, TESSy, 2022-2023.	45
Figura 15: Distribuição dos sintomas entre pessoas que referem pelo menos um tipo de sintoma.	47

Índice de Tabelas

Tabela 1: Gupos do vírus Monkeypox	17
Tabela 2: Dose recomendada em relação ao peso corporal.....	33
Tabela 3: Efeitos adversos mais comuns do Tecovirimat	34
Tabela 4: Grupos elegíveis para PPV.....	37
Tabela 5: Efeitos adversos mais comuns da vacina Imvanex.....	38
Tabela 6: Número de casos de Mpox identificados através de mecanismos do RSI e fontes oficiais públicas e comunicados ao TESSy, região europeia, 2022-2023	43
Tabela 7: Resumo das orientações sexuais relatadas entre os casos de Mpox, Região Europeia, TESSy, 2022-2023.....	46
Tabela 8: Distribuição da erupção cutânea e dos sintomas sistêmicos entre os casos que relataram pelo menos um tipo de sintoma (N=16289), Região Europeia, TESSy, 2022-2023.....	46
Tabela 9: Resumo dos outcomes e estado de VIH dos casos, Região Europeia, TESSy, 2022-2023.....	47
Tabela 10: Mês de início da implementação da vacinação, dados de 3 de março de 2023.....	51
Tabela 11: Número de doses administradas por país, dados de 3 de março de 2023....	52

Lista de Abreviaturas

BSL-2 – Segurança Biológica de nível 2
DNA – Ácido desoxirribonucleico
dsDNA – Dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico
ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EPI – Equipamento de Proteção Individual
EU/EEE – União Europeia/Espaço Económico Europeu
HSH – Homens que fazem sexo com homens
ICTV - Comité Internacional de Taxonomia de Vírus
IgG – Imunoglobulina da classe G
IgM – Imunoglobulina da classe M
IL-1 β – Interleucina-1 beta
IL-6 – Interleucina-6
IL-8 – Interleucina-8
INF- γ – Interferão gama
IST – Infecções sexualmente transmissíveis
Kg - Quilograma
mg - Miligrama
ml - Mililitro
MVA-BV – *Modified Vaccinia Ankara – Bavarian Nordic*
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPXV - *Orthopoxvirus*
PCR – Reação de polimerização em cadeia
PEPV – Vacinação preventiva pós-exposição
PPV – Vacinação preventiva pré-exposição
RDC – República Democrática do Congo
RIA - Radioimunoensaio
RNA – Ácido Ribonucleico
RSI – Regulamento Sanitário Internacional
RT-PCR – Reação de polimerização em cadeia em Tempo Real
SNP – Polimorfismos de um único nucleótido

SPRP – Plano Estratégico de preparação, prontidão e resposta

TESSy – Sistema Europeu de Vigilância

TFN- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

U. Inf – Unidades Infeciosas

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WB – *Western Blot*

1. Introdução

O Monkeypox é um vírus de grandes dimensões, de complexa morfologia e com genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA), que segundo o Comité Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) pertence ao género *Orthopoxvirus* (OPXV) da família *Poxviridea* (ICTV, 2022). Este vírus é responsável por causar a patologia conhecida como doença de Mpox ou Varíola dos Macacos.

Em 1958, este vírus foi identificado pela primeira vez, após um surto de uma doença vesicular em macacos, transportados do continente africano para um laboratório na Dinamarca (Farahat et al., 2022). No entanto, pensa-se que os principais reservatórios deste vírus sejam pequenos mamíferos roedores, tais como esquilos e ratos (Petersen et al., 2019). O primeiro caso diagnosticado em humanos foi reportado em 1970 no Zaire, atualmente República Democrática do Congo (RDC) tendo o diagnóstico ocorrido num recém-nascido do sexo masculino de nove meses (Cho & Wenner, 1973). Este vírus tornou-se assim endémico nessa região e noutras regiões geográficas do continente africano, mais concretamente na África Central e Ocidental (Bunge et al., 2022).

Várias espécies de OPXV partilham as mesmas características genéticas, e por isso, tanto a vacinação como a infeção podem conferir imunidade-cruzada contra uma outra infeção causada por outro vírus do mesmo género (Petersen et al., 2019). Assim, é possível entender que no decorrer do programa europeu de vacinação contra o vírus da varíola, a maioria da população teria imunidade contra o vírus Monkeypox (Bunge et al., 2022). Com a erradicação do vírus da varíola e com a cessação do programa de vacinação, em 1980 (Bunge et al., 2022), as novas gerações deixaram de ser imunes contra OPXV e, portanto, ao longo dos últimos anos tem-se visto um aumento crescente do número de casos originados por esta infeção emergente.

No ano de 2022, a Europa encontrava-se no epicentro do maior surto de Mpox alguma vez relatado fora das áreas endémicas (Kluge & Ammon, 2022). O primeiro caso foi relatado no Reino Unido a 13 de maio de 2022 (Vivancos et al., 2022). Aproximadamente um mês depois, 25 países europeus relataram ao *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e à Organização Mundial da Saúde (OMS) um total de 1654 casos (Kluge & Ammon, 2022). Os países da Europa que apresentaram maior número de casos reportados foram, o Reino Unido, Espanha, Portugal e Alemanha até julho de 2022 (Kumar et al., 2022).

Em resposta ao crescente número de casos, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou a vacina Imvanex (Wilck et al., 2022) e o antiviral Tecovirimat (European Medicines Agency, 2022b). No entanto ainda é necessário estabelecer estratégias de intervenção bem definidas, para garantir o controlo e a prevenção da infeção.

O presente estudo tem como objetivo principal a realização de uma revisão bibliográfica sobre o atual contexto da epidemia de Mpox vivido na Europa e reunir dados epidemiológicos essenciais e necessários para aprofundar o conhecimento sobre esta infeção emergente.

2. Contexto Geral da Mpox

2.1. Virologia

O vírus Monkeypox tem cerca de 200 a 250 nm, apresenta uma cadeia dupla de DNA (dsDNA) linear e pertence ao mesmo gênero do vírus da varíola, vaccinia, cowpox entre outros (Majie et al., 2023). Os OPXV, apresentam os maiores e mais complexos genomas de DNA e a estrutura viral é composta essencialmente pelo núcleo, corpos laterais, membrana externa e invólucro lipoproteico externo, visível na figura 1. O genoma é composto por 197 pares de quilobases (kb) (Huang et al., 2022; Karagoz et al., 2023) que codificam aproximadamente 190 proteínas que são responsáveis pela constituição das partículas virais e que modulam os processos da infecção no hospedeiro (Karagoz et al., 2023; Mitjà et al., 2023). Na figura 2 é possível observar uma fotografia de microscopia eletrônica de OPXV.

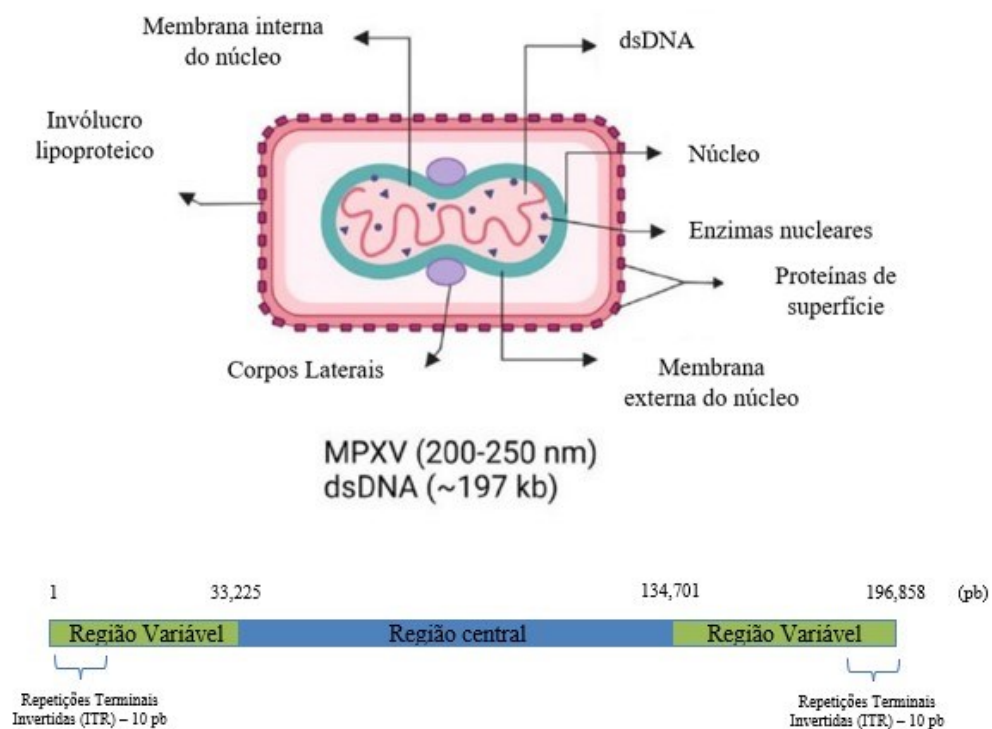


Figura 1: Estrutura e genoma de MPX. (Adaptado de Karagoz et al., 2023).

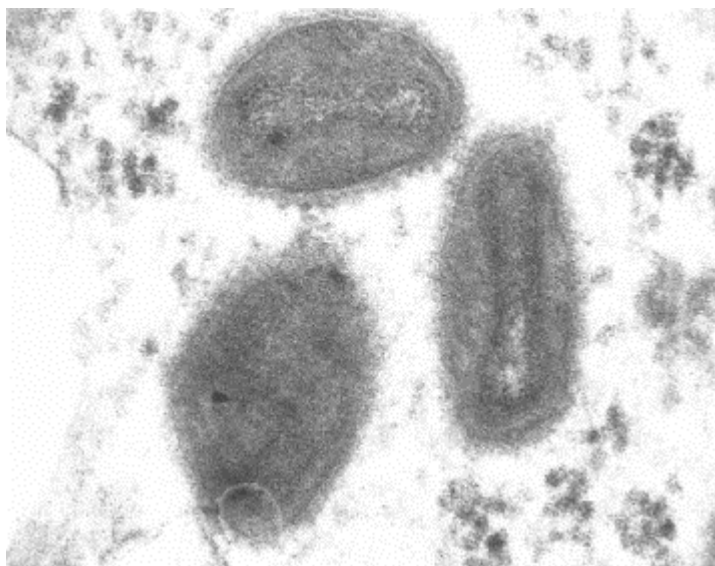


Figura 2: Fotografia de microscopia eletrônica de Orthopoxvirus a partir de uma biópsia da pele. (Adaptado de Di Giulio & Eckburg, 2004).

Foram identificados dois grandes grupos genéticos do vírus em diferentes regiões geográficas de África, que apresentam aproximadamente 0,5% de diferença nas suas sequências genéticas (Chen et al., 2005). O grupo I que apresenta uma taxa de letalidade de 10,6%, é endêmica nas regiões da África central e na Bacia do Congo. O grupo II, que apresenta uma taxa de letalidade muito inferior à anterior, de aproximadamente 3,6%, é endêmica na região da África Ocidental (tabela 1) (Hudu et al., 2023). As diferenças genômicas entre os grupos ocorrem em regiões que codificam genes de virulência diferentes o que provavelmente explica as diferenças na gravidade clínica da doença (Weaver & Isaacs, 2008). No ano de 2022, no surto fora das áreas endêmicas, foi identificada uma nova linhagem B.1, que deriva do sub-grupo IIb, assim denominado devido à estreita semelhança entre o grupo II (Happi et al., 2022; Isidro et al., 2022).

Ao contrário dos vírus de ácido ribonucleico (RNA), a dsDNA dos OPXV é muito estável, e para além disso, as enzimas DNA polimerases apresentam atividade de exonucleases de revisão (*proofreading*), que é um mecanismo de reparação do DNA, o que resulta numa baixa taxa de mutações (de uma a duas alterações de nucleótidos por ano) (Mitjà et al., 2023).

No entanto, esta nova linhagem, conhecida com B.1, apresenta uma taxa de mutação de 6 a 12 vezes superior à estimada anteriormente, uma vez que apresenta pelo menos 50 polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) (Lim et al., 2023; Mitjà et al., 2023). Estes polimorfismos conferem ao vírus uma maior adaptabilidade ao hospedeiro e dizem respeito, por exemplo, a mutações relacionadas com a proteína humana APOBEC3, que atua como um mecanismo de defesa celular do hospedeiro, introduzindo erros no genoma viral (Isidro et al., 2022). As mutações deste tipo são, portanto, indicativas de uma maior adaptabilidade viral e consequentemente de uma maior transmissibilidade entre humanos.

Tabela 1: Grupos do vírus Monkeypox. (Adaptado de Hudu et al., 2023).

Grupo	Sub-grupo	Países afetados	Taxa de Mortalidade
I	-	África Central, Camarões, Congo, Gabão, Sudão do Sul	10,6%
II	IIa	Libéria, Nigéria, Serra Leoa, Camarões, Costa do Marfim	3,6%
	IIb	Responsável pelos surtos de Mpox em 2022	

2.2. Mecanismo de Infecção e Patogenicidade

O vírus de Mpox pode ser transmitido pela via aérea ou pela via subcutânea (Cho & Wenner, 1973) e tanto a via de entrada, como grupo genético do vírus podem afetar as diferentes manifestações clínicas. Quando transmitido por via aérea, no trato respiratório, o vírus deposita-se infectando as células do epitélio da nasofaringe e da orofaringe, e em contacto com a epiderme, o vírus infecta células como queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais (Mitjà et al., 2023).

Quando ocorre a inoculação, as células apresentadoras de antígeno do sistema imunitário, como os macrófagos, células dendríticas, e na pele as células de Langerhans, migram até ao local da inoculação e transportam os antígenos virais até aos nódulos linfáticos (Majie et al., 2023; Mitjà et al., 2023). De seguida, já nos nódulos linfáticos, as partículas virais entram nas células por endocitose e libertam o dsDNA no citoplasma.

No citoplasma da célula linfáticas, o DNA viral replica-se e seguem-se os processos de transcrição e tradução em etapas sucessivas para formar as proteínas necessárias para constituição do vírus. No final deste processo, o novo material genético é envolvido no invólucro e os viriões são libertados para circulação. (Kaler et al., 2022). É neste período (período de incubação) que ocorre a primeira virémia (Mitjà et al., 2023). Posteriormente, as novas partículas virais atingem outros órgãos de maior dimensão como o fígado e o baço, onde ocorre uma replicação viral mais intensa, resultando na segunda virémia (período prodrómico), na qual surge a primeira fase da sintomatologia clínica. Existindo já uma maior carga viral em circulação, o vírus dissemina-se para a pele, local onde surgem as lesões características da patologia, e para outros órgãos (pulmões, rins principalmente) (Kumar et al., 2022; Mitjà et al., 2023). O esquema da figura 3 ilustra de forma simples o mecanismo da patogenicidade da infecção. Nesta fase, é possível verificar não só a presença do vírus no citoplasma dos queratinócitos, mas também, simultaneamente, que o infiltrado lifocitário presente nas lesões cutâneas é predominantemente constituído por células T CD4⁺ e CD8⁺ (Agrati et al., 2023).

De um ponto de vista imunológico, a infecção causada por Mpox induz uma resposta imunitária humoral e celular que restringe a replicação viral e, para além disso, induz imunidade a longo prazo nos doentes recuperados ou vacinados contra a varíola. (Karem et al., 2007; Zaack et al., 2023).

A resposta imunitária humoral, após a infecção natural ou após a vacinação, consiste na produção de imunoglobulinas da classe M (IgM) e G (IgG) contra antígenos específicos de OPXV, pelas células B de memória. As IgM são indicadoras de infecção recente e as IgG conferem proteção a longo prazo contra o desenvolvimento de doença severa ou no caso de reinfeção (Karem et al., 2007). Apesar das IgG produzidas pelas células B persistirem em circulação durante décadas, após 20 anos, apenas 50% da população vacinada apresenta, anticorpos neutralizantes contra os OPXV. Por isso, é possível perceber que a imunidade conferida pela vacina contra o vírus de Monkeypox pode diminuir ao longo do tempo (Mitjà et al., 2023).

A resposta imunitária celular é caracterizada por uma rápida expressão de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ efetores, seguida de uma diminuição ao longo do tempo que tende a normalizar após 12-20 dias desde o início dos sintomas (Agrati et al., 2023). Os linfócitos T específicos contra os OPXV diferenciam-se em linfócitos T-*helper* 1 que induzem a produção de citocinas como interferão-gama (INF- γ), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), Fator de Necrose Tumoral alfa (TFN- α), entre outras, capazes de neutralizar as células infectadas (Agrati et al., 2023; Hammarlund et al., 2008). No entanto, apesar das células T persistirem em circulação por mais de 50 anos, não conferem necessariamente, uma proteção robusta contra o vírus (Mitjà et al., 2023).

Um estudo realizado em primatas não-humanos previamente imunizados contra OPXV, indicou que a resposta das células B é essencial para proteção contra a infecção, no entanto, também verificou que a diminuição de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ tem um impacto menor no que toca à proteção contra a doença (Edghill-Smith et al., 2005), ou seja, a resposta humoral é mais eficaz na proteção contra a infecção do que a resposta celular.

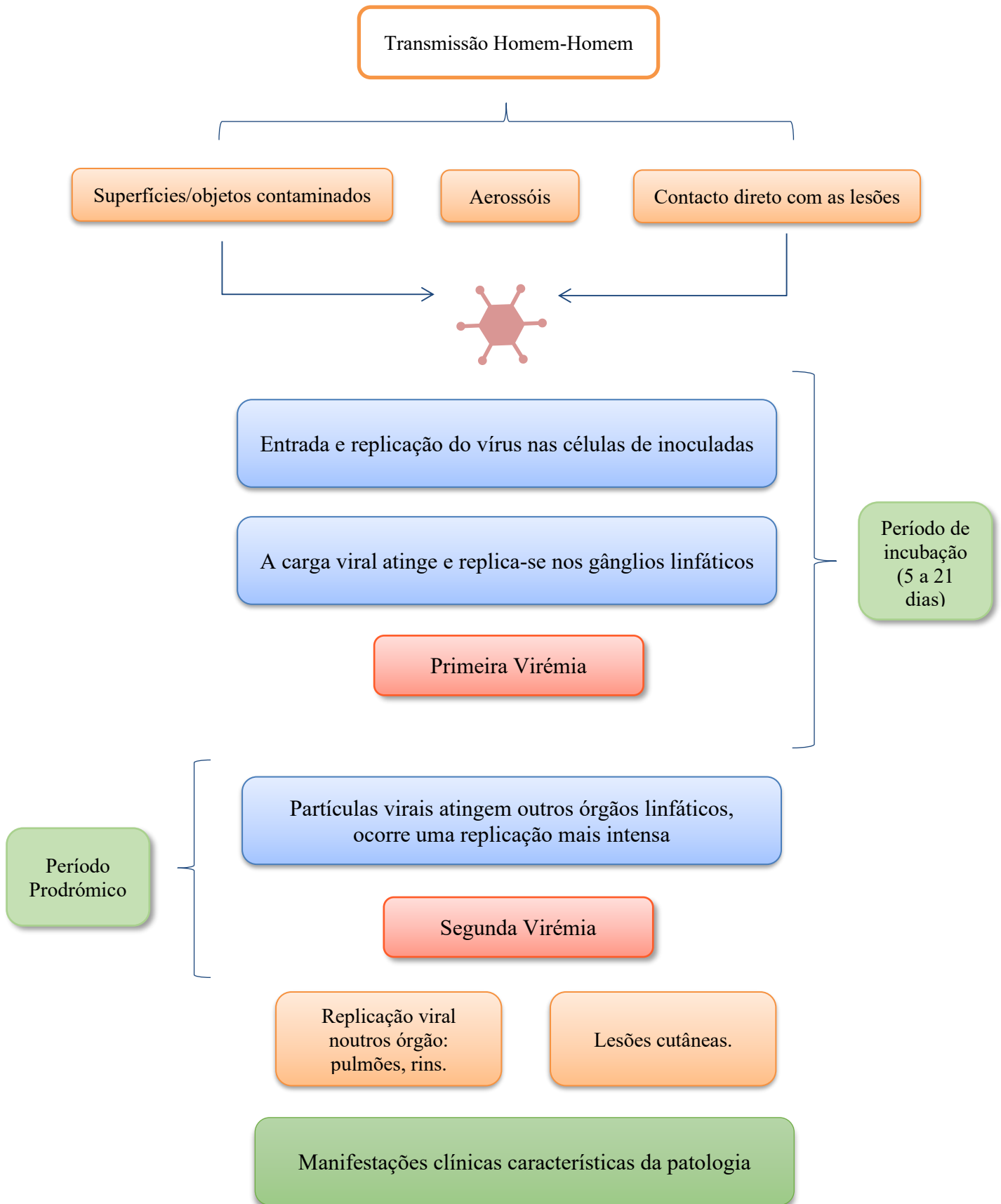


Figura 3: Mecanismo de patogenicidade da infecção por Mpox. (Adaptado de Kaler et al., 2022).

2.3. Caracterização Clínica

De acordo com estudos realizados na África Central e Ocidental, o período de incubação da infeção é geralmente entre 5 e 21 dias (Isidro et al., 2022; World Health Organization, 2023) e a duração dos sintomas pode variar entre 2 e 5 semanas (Petersen et al., 2019; Wilson et al., 2014). Embora a recuperação possa ocorrer em poucas semanas, existem dados que indicam que as complicações e as sequelas graves são mais comuns nos indivíduos não vacinados contra a varíola do que nos vacinados (74% vs 39,5%) (Wilson et al., 2014). Ainda não é possível afirmar se de facto ocorre uma diminuição concreta da imunidade conferida pela vacina da varíola ao longo do tempo. No entanto existem estudos que indicam que a vacina contra a varíola apresenta uma eficácia na ordem dos 85% na prevenção da infeção (Damon, 2011). Assim, é importante verificar o estado de vacinação de qualquer pessoa exposta a este vírus. (Phillip R. Pittman et al., 2022).

Até à data, a maior parte das mortes notificadas nas áreas endémicas, ocorreu em crianças e em indivíduos imunocomprometidos – em portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) mal controlado (Ogoina et al., 2020; Wilson et al., 2014; Yinka-Ogunleye et al., 2019). Segundo um estudo coorte realizado num hospital na RDC (Phillip R. Pittman et al., 2022), no qual participaram 216 pessoas, ocorreu um total de 3 mortes que corresponderam a doentes com idade inferior a 12 anos. Quando comparados com os sobreviventes, os pacientes com doença fatal não só apresentavam valores mais elevados de carga viral como também maior número de contagem de lesões cutâneas e valores mais elevados de transaminases (AST – aspartato aminotransferase e ALT – alanina aminotransferase) à data da admissão.

Estes estudos são fundamentais para que ocorra uma melhor caracterização clínica da patologia, e consequentemente, uma melhor abordagem preventiva no que toca a eventos mais raros tais como os surtos ocorridos fora das áreas endémicas, nomeadamente na Europa em 2022.

2.3.1. Sintomatologia

Após o período de incubação, a doença de Mpox pode causar uma grande variedade de sinais e sintomas. A fase inicial geralmente apresenta uma duração de 1 a 5 dias, e uma sintomatologia inespecífica (Farahat et al., 2022). Os sintomas mais frequentes podem incluir febre, arrepios, cefaleias, astenia, mialgias e linfadenopatia. Nesta fase, a linfadenopatia é o sintoma que diferencia a doença de Mpox da varíola, (Phillip R. Pittman et al., 2022).

Numa segunda fase, inicia-se o aparecimento das erupções cutâneas, 1 a 3 dias após a diminuição da febre (Adler et al., 2022; Damon, 2011; Shchelkunova & Shchelkunov, 2022). As lesões cutâneas começam por surgir na face e na mucosa oral, e em seguida espalham-se para o resto do corpo, incluindo o tronco, as áreas anogenitais, zona perianal, as palmas das mãos e dos pés (Mitjà et al., 2023; Petersen et al., 2019). O tamanho das lesões pode variar de 0,5 a 1 centímetro de diâmetro (Brown & Leggat, 2016) e a contagem do número total de lesões não ultrapassa as 100, podendo persistir até aproximadamente 4 semanas (Mitjà et al., 2023). Dependendo do grau de gravidade, as lesões podem evoluir gradualmente de máculas, pápulas, vesículas, pústulas podendo causar dor e/ou prurido (Titanji et al., 2022).

Numa fase final, as erupções cutâneas dão origem a uma crosta que posteriormente acaba por secar e cair, com regeneração do epitélio cutâneo (Titanji et al., 2022). Nas figuras 4 e 5 é possível observar as lesões cutâneas, características da patologia.

É importante realçar ainda que nos casos referentes aos surtos de 2022, as manifestações clínicas e evolução natural da infeção sofreram algumas alterações. Nomeadamente períodos de incubação inferiores (entre 4 e 8 dias), os sintomas prodrómicos surgiram numa fase posterior ao aparecimento das lesões e por norma, a contagem do número de lesões não ultrapassou as 20 (ECDC, 2023b).



Figura 4: Lesões cutâneas. A) Vesículas no peito, B) erupção cutânea nas costas, C) pústula palmar e D) lesões orofaríngeas. (Adaptado de Mailhe et al., 2023)



Figura 5: Imagens da clínica do surto de Mpox de 2022. A - Pápula com pústula sobreposta e crosta; B - Conjunto de pústulas com eritema no bordo, no antebraço. (Adaptado de Peterson et al., 2023).

2.3.2. Complicações

As complicações graves da patologia podem incluir pneumonia, sépsis, infecção ocular com perda de visão, desidratação e complicações neurológicas como encefalopatias (Wilson et al., 2014).

No surto de 2022, foram identificadas outras complicações graves que requerem intervenção em meio hospitalar, e incluem casos esporádicos de miocardite, epiglote, celulite (Mailhe et al., 2023) e perfuração da parede rectal com abscesso associado em doentes com proctite. Também ocorrem outras complicações, como proctalgia, disfagia, úlceras ou lesões com infecção bacteriana secundária, entre outras complicações evidenciado na figura 6 (Patel et al., 2022; Thornhill et al., 2022).

As complicações da infecção e o número de pessoas hospitalizadas são eventos raros e, portanto, na maioria dos casos a infecção é autolimitada. Os internamentos ocorreram principalmente com o objetivo de isolar os doentes infetados, controlar de forma adequada a dor provocada pelas lesões e combater as infeções secundárias (ECDC, 2023b).



Figura 6: Complicações. A) Paroníquia com linfangite, B) Celulite necrotizante genital e C) queilite. (Adaptado de Mailhe et al., 2023)

2.3.3. População de risco

Nas áreas endémicas, os principais fatores de risco associados à infeção por Mpox incluem viver em áreas florestais (sobretudo em locais onde habitam outros animais como esquilos), viver em conjunto com uma pessoa infetada, ser do sexo masculino e ter idade inferior a 15 anos (Rimoin et al., 2010).

Durante o surto de 2022, pensa-se que a principal via de transmissão da infeção foi o contacto próximo com as lesões através da atividade sexual, como tal todas as pessoas que apresentem um comportamento sexual de risco, como por exemplo, ter múltiplos parceiros sexuais, são consideradas grupo de risco (ECDC, 2023b). Para além disso, a doença é significativamente mais prevalente em pessoas do sexo masculino, e em indivíduos que se identificam como homossexuais, bissexuais ou outros homens ou pessoas transgéneras que fazem sexo com homens. (Thornhill et al., 2022). Ainda assim, é necessário desenvolver estudos futuros para se compreender melhor o impacto da orientação e comportamentos sexuais e do género biológico, na definição de grupos de risco (Mitjà et al., 2023).

As pessoas que têm contacto próximo com pessoas infetadas, incluindo os profissionais de saúde, membros do agregado familiar, parceiros sexuais, profissionais do sexo e pessoas que trabalhem em estabelecimentos de práticas sexuais, também apresentam maior risco de infeção (ECDC, 2023b).

Nos países africanos, os grupos com maior risco de desenvolverem doença grave são crianças, mulheres grávidas, e indivíduos imunocomprometidos, incluindo pessoas com infeção por VIH não controlada (Huhn et al., 2005; Mbala et al., 2017; Ogoina et al., 2020). No entanto, não se registaram complicações da doença, nos poucos casos ocorridos em crianças e mulheres grávidas nos surtos fora das áreas endémicas. (Aguilera-Alonso et al., 2022; Mbala et al., 2017).

Tendo em conta que a manifestação clínica característica da infeção por Mpox são as erupções cutâneas, as pessoas com doença dermatológica grave, como por exemplo pessoas com dermatite atópica, também apresentam uma maior probabilidade de desenvolver complicações associadas às lesões e por isso também são consideradas como grupo de risco (Cices et al., 2023; European Medicines Agency, 2023a)

Os indivíduos imunocomprometidos, nomeadamente portadores de VIH, representam 38% a 50% dos casos Mpox no mundo (ECDC, 2023b; Mitjà et al., 2023). Durante o surto de 2022, várias pessoas com VIH com contagens de células T CD4⁺ inferiores a 200 células por mililitro (ml), apresentaram manifestações graves, e foram ainda notificadas mortes relativas a este grupo. No entanto, o risco de doença grave em pessoas com VIH parece variar em função do seu estado imunológico, ou seja, pessoas com carga viral indetetável não parecem ter um risco acrescido nem parecem manifestar complicações da infeção por Mpox (Tarín-Vicente et al., 2022; Thornhill et al., 2022).

2.4. Transmissão

A infecção causada pelo vírus pode ocorrer por transmissão animal-homem ou transmissão homem-homem (Cho & Wenner, 1973; Kaler et al., 2022), como é possível perceber na figura 7. Apesar do vírus ter sido isolado a partir de roedores e de alguns animais não-primatas como pequenos esquilos e ratos, o seu reservatório natural continua desconhecido. Assim, é possível que, tanto os humanos como os primatas não-humanos, sejam hospedeiros acidentais do vírus (Mitjà et al., 2023).

A transmissão animal-homem acontece pela exposição não-invasiva aos animais infetados, como por exemplo através do toque e da caça, ou pelo contacto direto, através da mordida, arranhão na pele, ou através do consumo de carne contaminada (Gong et al., 2022).

A transmissão homem-homem pode ocorrer através de secreções respiratórias, contacto direto com as lesões, transmissão vertical, percutânea, sexual e através de objetos e superfícies contaminadas (Huang et al., 2022).

A transmissão pela via respiratória ocorre quando grandes quantidades de gotículas contaminadas se depositam na mucosa oral e nasal (Hakim & Widyaningsih, 2023). Atividades que resultam na suspensão de material seco das lesões cutâneas no ar, também podem representar um risco e devem ser evitadas, como por exemplo, sacudir lençóis ou roupas (World Health Organization, 2022f).

A transmissão vertical pode ocorrer uma vez que o vírus é capaz de atravessar a barreira placentária e provocar aborto espontâneo ou infecção congénita no feto (Mbala et al., 2017; World Health Organization, 2022f).

Assim, o vírus pode propagar-se através do contacto próximo (cara-a-cara) e íntimo (pele com pele) entre indivíduos infetados, e a transmissão é facilitada caso existam, por exemplo, pequenas lesões no epitélio cutâneo dos indivíduos saudáveis durante a atividade sexual (Mitjà et al., 2023; World Health Organization, 2022f). Como já foi referido anteriormente, nos surtos de 2022, as principais vias de transmissão do vírus foi o contacto sexual e contacto direto com as lesões cutâneas, ou seja, todas as atividades que incluam um contacto próximo e íntimo (Huang et al., 2022).

É importante referir ainda, que o período infeccioso pode variar, mas que por norma os doentes podem transmitir a infeção desde o início dos sintomas até à fase em que ocorre a recuperação total das lesões cutâneas com a formação de uma nova camada de pele.

No entanto, alguns estudos sugerem que alguns doentes podem ser infecciosos antes do início dos sintomas, assim, é necessário monitorizar e procurar evidência científica mais robusta neste campo (Ward et al., 2022; World Health Organization, 2022f).

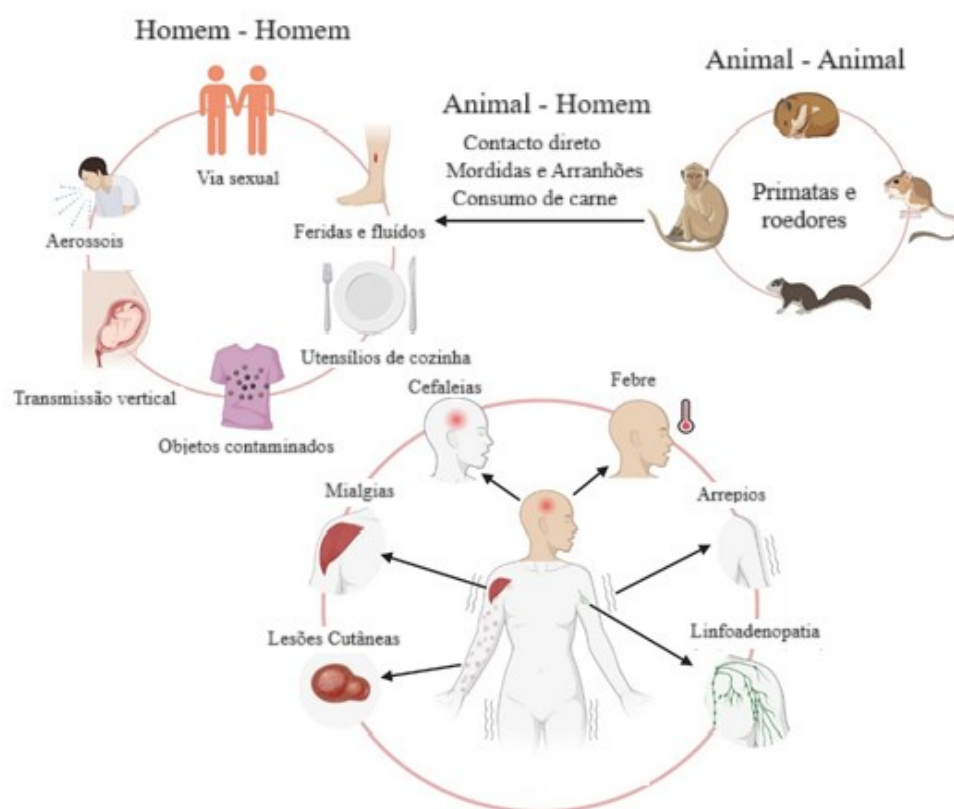


Figura 7: Vírus de Monkeypox: hospedeiros, transmissão e manifestações clínicas. (Adaptado de Zhou & Chen, 2023).

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da Mpox é feito com base em achados clínicos e epidemiológicos e é confirmado através de testes de amplificação de DNA, nomeadamente testes de Reação de polimerização em cadeia (PCR) convencionais ou em tempo real (RT-PCR) (Brown & Leggat, 2016; Petersen et al., 2019; Shchelkunova & Shchelkunov, 2022).

Segundo a OMS, o diagnóstico deve ser realizado em pessoas que apresentem fatores de risco de natureza epidemiológica, tais como o contacto próximo nos 21 dias anteriores ao início dos sintomas, com um caso diagnosticado; pertencer a comunidades ou grupos sociais onde existe propagação viral intensa; ter múltiplos parceiros ou parceiros ocasionais nos 21 dias anteriores ao início dos sintomas; e que apresentem manifestações clínicas, tais como, episódios agudos de erupções cutâneas sem explicação prévia, localizadas na mucosa da conjuntiva, oral, genital e anorretal; em pessoas que apresentam linfadenopatia ou inflamação na região anal (proctite); e em doentes que apresentem sintomas semelhantes aos da gripe após exposição de alto risco (World Health Organization, 2022c, 2022f).

O vírus é detetável em diferentes materiais biológicos, por isso, a colheita pode ser realizadas através de exsudados retais e genitais, esfregaços das vesículas cutâneas e das mucosas oral ou nasofaríngea e de materiais biológicos como o sangue (sangue total, plasma, soros), líquido seminal, urina e fezes (Lim et al., 2023; Peiro-Mestres et al., 2022).

No entanto, o tipo de amostra recomendado pela OMS, para confirmação laboratorial do diagnóstico, é o material da lesão cutânea. As colheitas são realizadas através do esfregaço ou exsudado da superfície da lesão ou das crostas. Para garantir uma colheita adequada do DNA viral, é importante que o esfregaço seja efetuado vigorosamente, uma vez que as lesões podem conter material sólido que dificulta a colheita. Assim, a colheita das amostras deve ser realizada através da passagem de uma zaragatoa em várias lesões, caso existam. No entanto, não devem ser misturadas lesões, crostas e fluidos vesiculares no mesmo tudo (CDC, 2022).

As amostras devem ser refrigeradas a temperaturas entre 2°C e 8°C ou congeladas a temperaturas iguais ou inferiores -20°C, no prazo de 1 hora após a colheita. Se a realização dos testes de diagnóstico exceder 7 dias após a colheita, as amostras devem ser armazenadas a temperaturas iguais ou inferiores -20°C. Recomenda-se que o armazenamento de amostras a longo prazo (igual ou superior a 60 dias após a colheita) seja a -70°C. Se conservado em ambiente escuro e fresco, o DNA viral é relativamente estável, ainda assim devem ser evitados ciclos de congelamento-descongelamento, uma vez que podem diminuir a qualidade das amostras (World Health Organization, 2022d).

Os testes serológicos também podem ser utilizados para apoiar o diagnóstico, principalmente se não for possível recolher amostras a partir das vesículas (Huang et al., 2022). A avaliação serológica é útil, não só para o suporte do diagnóstico, mas também para avaliar a seroprevalência e o estado da imunidade da população. No entanto, a serologia do Mpox não é amplamente utilizada nos laboratórios de diagnóstico uma vez que existe uma disponibilidade limitada de antígenos específicos do vírus e para além disso, existe uma elevada reatividade serológica cruzada entre os OPXV (Lim et al., 2023). Os testes serológicos baseiam-se em diversas técnicas imunológicas que incluem ensaios como o *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), *Western Blot* (WB) e o radioimunoensaios (RIA), entre outros, que seguem o princípio da ligação específica antígeno-anticorpo (Zhou & Chen, 2023).

Na maioria dos casos, o ensaio mais utilizado é o ELISA, onde são detetados e quantificados os anticorpos da classe IgM e IgG. Os anticorpos da classe IgM, são indicadores de infeção aguda, surgem assim que as lesões cutâneas aparecem, e aumentam durante aproximadamente 2 semanas. Após este período, a concentração plasmática vai diminuindo ao longo do tempo, sendo que ainda podem ser detetados um ano após a infeção. Já os anticorpos da classe IgG também surgem rapidamente, após o início das erupções cutâneas, a sua concentração plasmática aumenta durante aproximadamente 6 semanas, e vai diminuindo ao longo do tempo. No entanto, podem ser detetados durante décadas após a infeção (Huang et al., 2022; Karem et al., 2005).

Através da figura 8 é possível entender a evolução natural da infecção assim como os testes de diagnóstico anteriormente abordados.

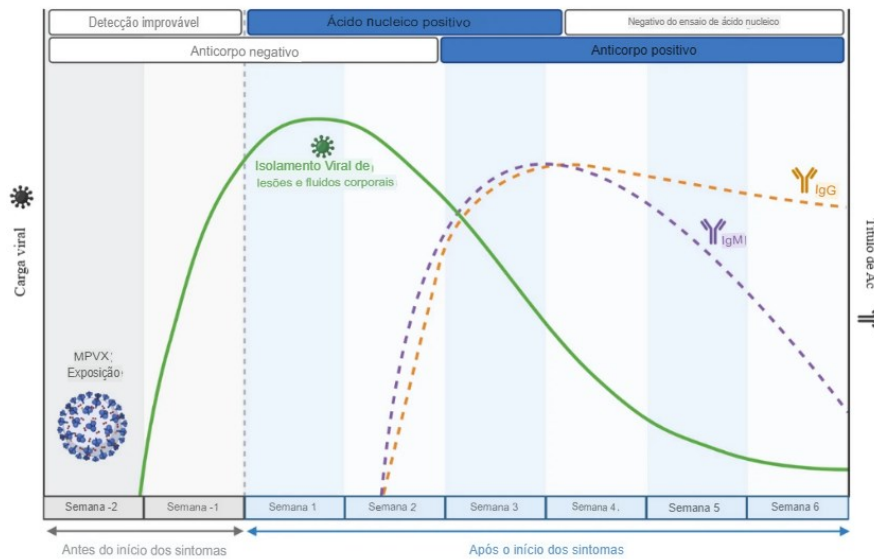


Figura 8: Evolução natural da infecção por Monkeypox e testes de diagnóstico. (Adaptado de Zhou & Chen, 2023)

A OMS recomenda que os testes de diagnóstico que envolvam a manipulação de amostras possivelmente contaminadas (PCR ou testes serológicos, entre outros) sejam realizados seguindo uma abordagem baseada na avaliação do risco. Com efeito, para manipular as amostras, os laboratórios devem apresentar os requisitos de segurança biológica de nível 2 (BSL-2), e ainda aplicar medidas de contenção mais rigorosas (com base na avaliação de risco) como: manusear amostras biológicas em câmaras de segurança biológica de classe I ou de preferência de classe II, utilizar o equipamento de proteção individual (EPI) adequado, evitar procedimentos que possam gerar aerossóis, entre outras (World Health Organization, 2022d).

É de realçar ainda que um diagnóstico precoce promove uma melhor gestão clínica dos sintomas e, mais importante, promove uma melhor compreensão e adoção de medidas de prevenção e contenção como por exemplo o isolamento social, necessárias para conter a transmissão do vírus.

2.6. Tratamento

O tratamento ou a vacinação estão indicados para indivíduos infetados que apresentem concomitantemente outra patologia grave (pessoas imunocomprometidos e/ou com doença dermatológica grave), que pertençam a grupos de risco (profissionais de saúde, entre outros) ou ainda que apresentem complicações graves das manifestações clínicas (Huang et al., 2022). Na maioria dos casos, o tratamento é sintomático e pode incluir fármacos como anti-histamínicos orais para aliviar o prurido, anestésicos tópicos para controlar a dor provocada pelas lesões e antibióticos, em caso de infeção secundária (Mitjà et al., 2023). Atualmente, existe apenas um fármaco e uma vacina autorizados pela EMA, disponíveis para o tratamento e prevenção da doença de Mpox. Em 2022, foram aprovados o antiviral Tecovirimat SIGA e a vacina Imvanex (European Medicines Agency, 2022a).

O antiviral contém 200 miligramas (mg) de Tecovirimat por cápsula e é indicado para o tratamento de infeções virais, que incluem a varíola, cowpox e Mpox em adultos e crianças com um peso corporal de pelo menos 13 quilogramas (Kg). Este medicamento inibe a atividade da proteína VP37, que se encontra na superfície viral e que é codificada por um gene altamente conservado pelos membros do género OPXV. Assim, o Tecovirimat bloqueia a interação da proteína VP37 com os seus recetores, o que vai impedir a formação de viriões competentes com invólucro na saída da célula, necessários para a disseminação do vírus no organismo, como é perceptível na figura 9 (European Medicines Agency, 2023e; Siegrist & Sassine, 2023).

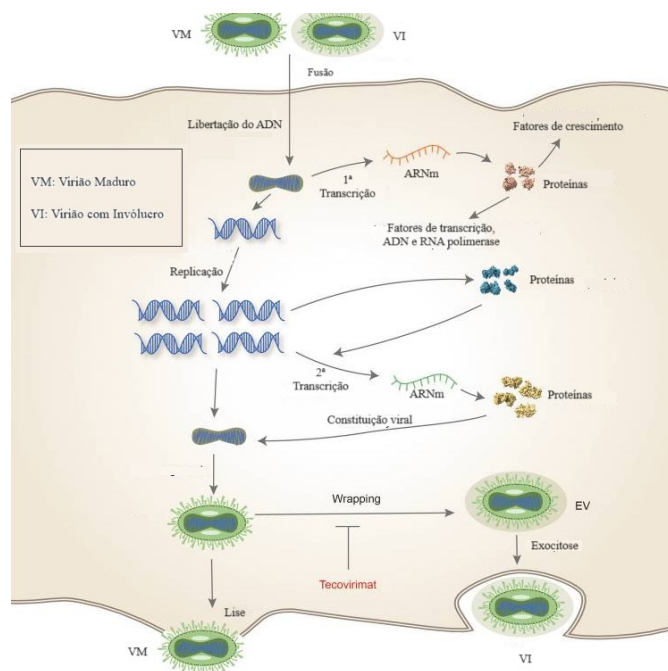


Figura 9: Ciclo de Replicação do vírus de Monkeypox e mecanismo de ação do antiviral Tecovirimat. (Adaptado de Huang et al., 2022)

As doses recomendadas do medicamento estão descritas na Tabela 2, de acordo com o peso corporal.

Tabela 2: Dose recomendada em relação ao peso corporal. (Adaptado de (European Medicines Agency, 2023e))

Peso corporal	Posologia	Número de cápsulas
De 13 Kg a menos de 25 Kg	200 mg a cada 12 horas durante 14 dias	Uma cápsula de Tecovirimat 200mg
De 25 Kg a menos de 40 Kg	400 mg a cada 12 horas durante 14 dias	Duas cápsulas de Tecovirimat 200mg
De 40 Kg a menos de 120 Kg	600 mg a cada 12 horas durante 14 dias	Três cápsulas de Tecovirimat 200mg
120 Kg ou mais	600 mg a cada 8 horas durante 14 dias	Três cápsulas de Tecovirimat 200mg

Segundo a EMA, a efetividade deste medicamento, foi avaliada com base em estudos em animais infetados com a dose letal de OPXV e em estudos de farmacodinâmica e farmacocinética em animais e humanos. Nos estudos em animais infetados com dose letal de OPXV, verificou-se que o tratamento com Tecovirimat apresentou uma taxa de sobrevivência de 80% a 100%, quando era iniciado 4 ou 5 dias após o início da infecção; nenhum animal do grupo de placebo sobreviveu; e que a taxa sobrevivência reduziu para 50% quando o tratamento é iniciado 6 dias após o início da infecção (European Medicines Agency, 2023d). Outros estudos, realizados em primatas não humanos, também demonstraram que o tratamento com tecovirimat provocou uma diminuição significativa da carga viral e do número de lesões cutâneas (Huang et al., 2022; Huggins et al., 2009).

Relativamente à segurança deste medicamento, foi avaliada em pessoas não infetadas, no entanto espera-se que os efeitos secundários do Tecovirimat SIGA sejam idênticos nas infetadas e que, para além disso, sejam considerados aceitáveis. Na tabela 3 estão descritos os efeitos secundários mais comuns do medicamento de acordo com a frequência.

Tabela 3: Efeitos adversos mais comuns do Tecovirimat. (Adaptado de European Medicines Agency, 2023e)

Classes de Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleias	Tonturas
Doenças Gastrointestinais	-	Dor Abdómen superior Mal-estar Abdominal Diarreia Náuseas Vômitos

Por conseguinte, a EMA concluiu que os benefícios do Tecovirimat SIGA são superiores aos riscos. Outro dado importante é que não existem outros medicamentos autorizados para o tratamento de infeções por OPXV, que embora sejam raras, podem ser fatais. Assim, o Tecovirimat SIGA foi autorizado em "circunstâncias excecionais", devido ao facto de não ter sido possível reunir dados científicos mais completos uma vez que se trata, ainda assim, de uma doença rara (European Medicines Agency, 2023d). Assim sendo, este medicamento está sujeito a monitorização adicional que permitirá a rápida identificação de novas informações de segurança (European Medicines Agency, 2023e).

A vacina Imvanex foi aprovada primeiramente em 2013 pela EMA para imunização ativa contra a varíola (ECDC, 2023b). No ano de 2022, a EMA autorizou a sua utilização para proteção contra a infeção por Mpox (European Medicines Agency, 2023b). Esta é uma vacina viva (ou atenuada) não replicante de terceira geração e está disponível sobre a forma de suspensão para injeção subcutânea. Um dose tem 0,5 ml que contém não menos de 5×10^7 Unidades infecciosas (U.Inf) do vírus Vaccinia vivo produzida a partir da estirpe modificada do Vírus Vaccinia Ankara – Bavarian Nordic (MVA-BN) e é indicada para conferir proteção contra infeções virais que incluem a varíola, a varíola dos macacos e a doença causada pelo vírus Vaccinia em adultos (European Medicines Agency, 2023c).

O vírus Vaccinia presente na Imvanex não tem a capacidade de se replicar nas células humanas e, como tal, há uma menor probabilidade de causar efeitos secundários, quando comparada com vacinas de gerações mais antigas. Por conseguinte, a imunização com a Imvanex será benéfica para os indivíduos que não podem receber vacinas que contenham vírus replicadores, como é o caso dos doentes com um sistema imunitário debilitado (European Medicines Agency, 2023b).

A administração da vacina segue um regime de duas doses, sendo que a segunda deve ser administrada pelo menos 28 dias após a primeira dose, em indivíduos não vacinados anteriormente contra a varíola (European Medicines Agency, 2023b).

Aquando da autorização, os dados de estudos em seres humanos e animais sugeriram que uma única dose da vacina pode conferir uma proteção rápida contra OPXV, e que a segunda tem como objetivo principal prolongar a durabilidade da proteção (European Medicines Agency, 2023b). Deste modo, é recomendada a administração de uma dose única de reforço para indivíduos previamente vacinados com vacinas de gerações anteriores à Imvanex. No entanto, ainda não existam dados que demonstrem qual o momento adequado para a administração da dose de reforço (European Medicines Agency, 2023c).

O perfil de segurança da Imvanex demonstrou-se favorável, uma vez que apresenta efeitos secundários ligeiros a moderados. É importante referir ainda, que as vacinas de gerações mais antigas como a ACAM2000, apresentam efeitos secundários significativos e, por isso, não são autorizadas pela EMA (ECDC, 2023b).

Atualmente, existem na Europa duas estratégias de vacinação, que têm como principais objetivos a prevenção e a diminuição de riscos: a vacinação preventiva primária (pré-exposição) (PPV) e a Vacinação preventiva pós-exposição (PEPV) (European Medicines Agency, 2023a).

A PPV diz respeito à vacinação de indivíduos como um risco elevado de exposição ao vírus, descritos na tabela 4. No entanto, a PPV não deve ser considerada em indivíduos com risco de desenvolverem doença grave como por exemplo, em crianças, mulheres grávidas e em indivíduos imunodeprimidos (ECDC, 2023b).

Tabela 4: Grupos elegíveis para PPV. (Adaptado de European Medicines Agency, 2023).

Grupos com elevado risco de exposição com indicação para PPV	
	• Homens homossexuais, bissexuais, homens ou pessoas transgénero que fazem sexo com homens
	• Trabalhadores de estabelecimentos de práticas sexuais
	• Trabalhadores do sexo
	• Profissionais de saúde (como o pessoal dos laboratórios que realiza as colheitas)

A PEPV refere-se à imunização ativa contra o Mpox de pessoas que tiveram um contacto próximo com um caso diagnosticado de modo a evitar o aparecimento da doença ou atenuar a gravidade dos sintomas. No entanto, no que diz respeito à gestão da distribuição das vacinas para PEPV deve ser dada prioridade aos contactos que apresentam uma maior probabilidade de desenvolver doença grave se forem infetados, tais como crianças, mulheres grávidas e indivíduos imunocomprometidos, tendo sempre como base uma avaliação prévia do risco-benefício em cada caso, uma vez que não existem dados suficientes relativos à segurança da vacina neste grupo populacional (ECDC, 2023b; European Medicines Agency, 2023c).

Por fim, a EMA concluiu que Imvanex é tão eficaz quanto outras vacinas convencionais contra a varíola a desencadear uma resposta imunitária com produção de anticorpos contra OPXV. Contudo, apresenta um perfil de segurança melhorado com efeitos secundários ligeiros a moderados (European Medicines Agency, 2023b) assim, a EMA concluiu que os benefícios de Imvanex são superiores aos seus riscos. Na tabela 5 estão descritos os efeitos secundários mais comuns provocados pela vacina.

Tal como o tecovirimat, a Imvanex foi autorizada em “circunstâncias excecionais”, devido ao facto de não ter sido possível obter informação completa sobre a vacina, uma vez que se trata de uma doença rara. Assim sendo, esta vacina também está

sujeita a monitorização adicional que permitirá a rápida identificação de novas informações de segurança (European Medicines Agency, 2023c).

Tabela 5: Efeitos adversos mais comuns da vacina Imvanex (adaptado de European Medicines Agency, 2023b)

Classes de Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças Gastrointestinais	Náuseas.	Diarreia; Vómitos.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia.	Dor nas extremidades; Artralgia.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Eritema no local de injeção; Edema no local de injeção; Induração no local de injeção; Prurido no local de injeção; Fadiga.	Calafrios/Arrepios; Nódulo no local de injeção; Descoloração no local de injeção; Hematoma no local de injeção; Calor no local de injeção.
Exames complementares de diagnóstico	-	Aumento da temperatura corporal; Pirexia.

3. Contexto Epidemiológico na Europa

A 13 de maio de 2022, foi notificado no Reino Unido o primeiro caso de Mpox não relacionado com viagens a países endêmicos. A situação epidemiológica europeia evoluiu rapidamente, e os países com maior número de casos diagnosticado eram o Reino Unido, Espanha, Alemanha e Portugal. Aproximadamente um mês depois (a 15 de junho), 25 países de toda a Europa notificaram ao ECDC e à OMS um total de 1654 casos (Kluge & Ammon, 2022).

No dia 23 julho de 2022, após a segunda reunião como os peritos que integram o Comité de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), o diretor-geral da OMS declarou o novo surto causado pelo vírus de Monkeypox, como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional, que é o nível mais elevado de alarme da OMS, ao abrigo do direito internacional (World Health Organization, 2022).

Até ao momento anteriormente referido, as principais barreiras no combate à epidemia, encontrada pelas organizações (ECDC e OMS) foram o acesso ao diagnóstico e o acesso às vacinas e terapêuticas, devido à escassez dos recursos (Kluge & Ammon, 2022). No entanto, a OMS publicou o Plano Estratégico de preparação, prontidão e resposta (SPRP) à Mpox, que esteve em vigor desde julho de 2022 a junho de 2023. O SPRP visa a implementação de medidas de saúde pública onde a OMS presta apoio aos Estados Membros, através de cinco componentes (5C) interdependentes (figura 10) fundamentais para travar eficazmente o surto. Estas cinco medidas devem ser implementadas e facilitadas de forma coordenada através de uma resposta multidisciplinar a nível mundial e nacional. Assim, o plano deve ser dirigido pelas autoridades nacionais de cada país, integrar as comunidades e aproveitar os meios e os recursos de cada local. Estas cinco componentes são fundamentais para uma resposta eficaz ao surto e devem ter em conta os princípios básicos da equidade e inclusão (World Health Organization, 2022b).

Principais componentes	Objetivos	Meta
C1 Coordenação de Emergência - Apoio à resposta de emergência a nível mundial, através de orientações técnicas e mobilização de recursos; - Apoiar as autoridades nacionais na criação ou no reforço dos mecanismos de coordenação em matéria de saúde pública, seguindo a abordagem “Uma só saúde”.	Quebrar a cadeia de transmissão homem-homem, principalmente entre os grupos de maior risco de exposição	
C2 Vigilância Colaborativa - Apoiar as autoridades nacionais a assegurar a vigilância, a investigação epidemiológica e o rastreio dos contactos (incluindo as comunidades mais afetadas e os contactos com animais) e tirar partido das abordagens e aprendizagens da pandemia da COVID-19; - Promover a sequenciação genómica e a realização de testes de diagnóstica em todas as regiões da OMS; fornecer capacidades de diagnóstico (envio de kits).	Proteger os grupos de com maior risco de desenvolverem doença severa	
C3 Proteção Comunitária Sensibilizar e capacitar as comunidades mais afetadas de modo promoverem e adotarem medidas de proteção.	Minimizar a transmissão zoonótica do vírus	
C4 Cuidados seguros e escaláveis - Apoiar a coordenação e aplicação efetiva da gestão de casos/clínica e monitorização regular da disponibilidade e capacidade dos serviços de saúde, nomeadamente, cuidados primários, serviços de saúde sexual, cuidados intensivos; - Apoiar os países na aplicação de medidas adequadas de controlo para controlar a transmissão da doença em contextos comunitário e de cuidados de saúde.		
C5 Contramedidas e Pesquisa Melhorar o acesso a produtos médicos efetivos e impulsionar uma agenda de investigação transversal.		

Figura 10: Componentes Principais, Objetivos e Metas do Plano Estratégico de Preparação, Prontidão e Resposta à Mpox. (Adaptado de Word Health Organization, 2022)

Desde maio de 2022, que o vírus tem vindo a propagar-se para outras partes do mundo, em especial na Europa onde o risco de infeção era na altura, considerado elevado (Euronews, 2022). A 30 de Setembro de 2022, os casos confirmados de Mpox notificados no Sistema Europeu de Vigilância (TESSy) pelos países da União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE) representavam quase um terço (29,7%) do total de casos notificados à OMS (68 267 casos) e até 11 de outubro do ano passado, 29 países da UE/EEE notificaram 20 455 casos confirmados de Mpox, incluindo 4 mortes (ECDC, 2023a).

O número de casos notificados semanalmente, atingiu o seu pico em julho de 2022 e a partir desse momento observou-se um decréscimo gradual (figura 11), devido provavelmente, a vários fatores que incluem o empenho na comunicação dos riscos e o envolvimento da comunidade, aumento da imunidade da população e por fim, devido a uma diminuição dos grandes eventos culturais e sociais que ocorrem no verão, como diversos festivais, que são frequentados por um grande número de pessoas (ECDC, 2022c). Com efeito, a 11 de maio de 2023, o diretor-geral da OMS declarou o fim da emergência de âmbito internacional uma vez que desde dezembro de 2022 que se tinha observado um decréscimo contínuo no número de casos reportados semanalmente (ECDC, 2023a).

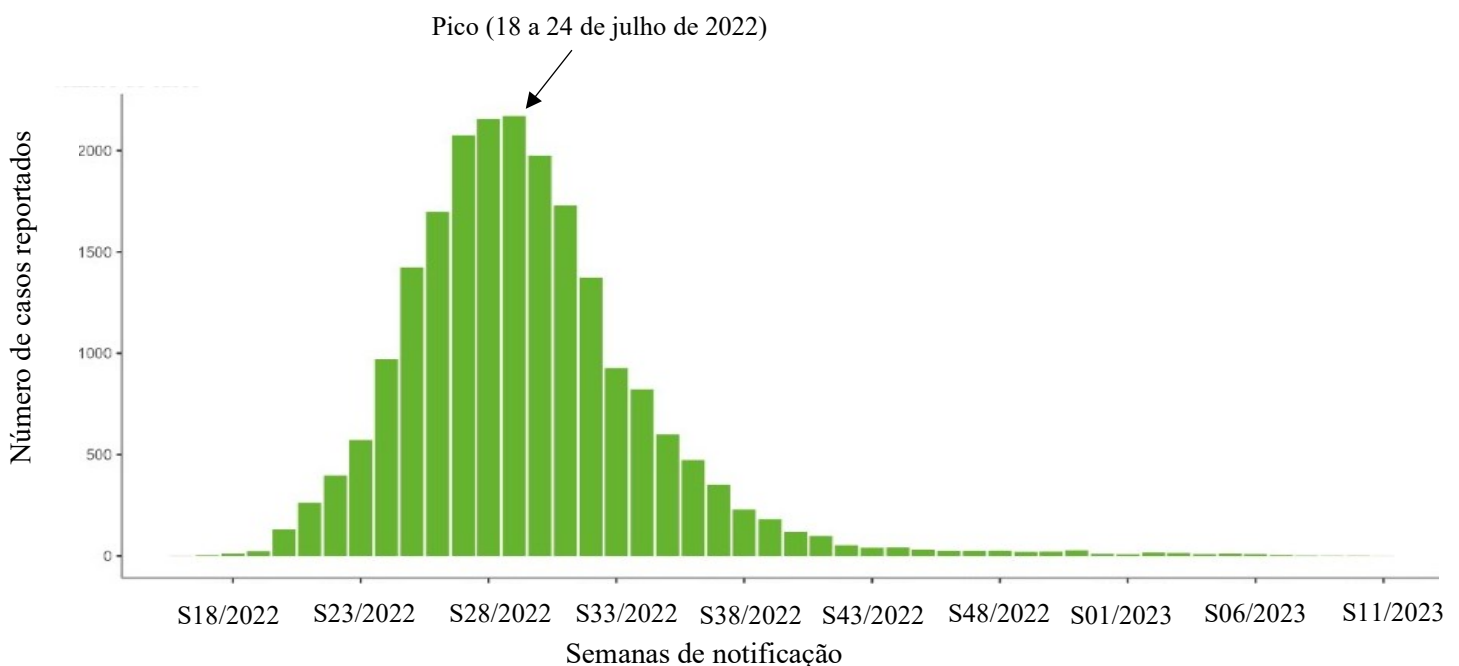


Figura 11: Número de casos confirmados de Mpox notificados semanalmente na UE/EEE, de 22 de abril de 2022 a 4 de abril de 2023. (Adaptado de ECDC, 2023a).

O ECDC e a OMS publicaram em conjunto diversos Boletins de Vigilância da Mpox na Europa. Através do último Boletim publicado a 9 de outubro de 2023 é possível perceber vários aspetos demográficos e epidemiológicos desta doença que tem vindo a dar diversas preocupações a nível de saúde pública fora das áreas endémicas, em especial na Europa. Assim todos os dados (mapa, gráficos e tabelas) que serão apresentados ao longo deste capítulo dizem respeito ao Boletim de Vigilância da Mpox na Europa publicado pelo ECDC e pela OMS a 9 de outubro de 2023 (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023).

De acordo com o documento é possível observar que até 6 de outubro de 2023 foram confirmados um total de 26 229 casos identificados através de mecanismos do RSI, de fontes públicas oficiais e do TESSy, em 45 países e áreas de toda a região europeia. Nas últimas 4 semanas anteriores à data anteriormente referida, foram identificados um total de 175 novos casos de Mpox em 13 países/áreas destacados no mapa da figura 12. Foram ainda comunicados ao ECDC e ao Gabinete Regional da OMS para a Europa através do TESSy, dados baseados em casos relativos a 26 101 casos notificados até 6 de outubro de 2023. O total do número de casos registados nos diferentes meios de notificação estão descritos na tabela 6 e os países/áreas que notificaram novos casos nas últimas 4 semanas estão destacados a negrito e apresentados no mapa da figura 12. Também é possível observar na figura 13 a incidência da infeção e o número de novos casos ocorridos na Região da Europa.

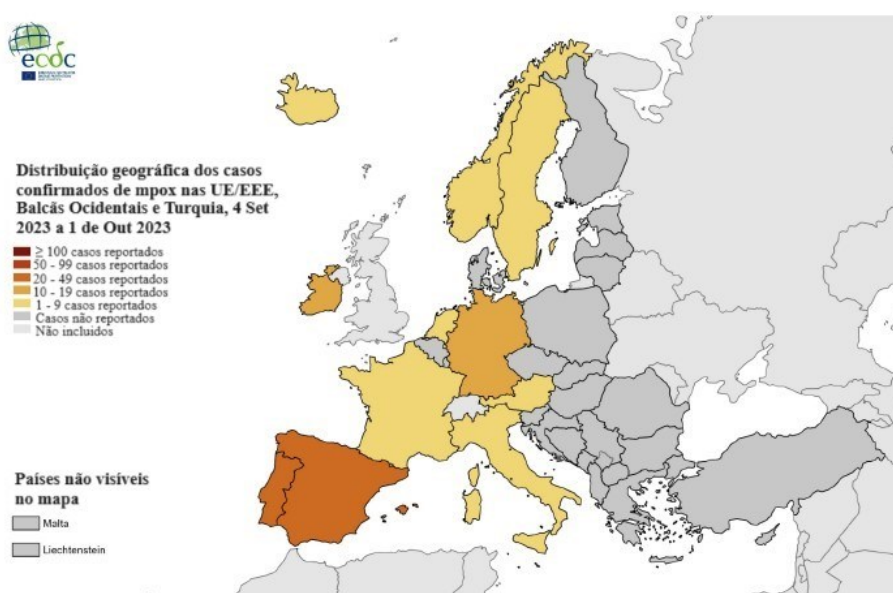


Figura 12: Distribuição dos novos casos de Mpox notificados nas 4 semanas anteriores a 6 de outubro, Região Europeia Região, TESSy, 2022-2023. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

Tabela 6: Número de casos de Mpox identificados através de mecanismos do RSI e fontes oficiais públicas e comunicados ao TESSy, região europeia, 2022-2023 (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023).

País/área	Nº de novos casos identificados através do RSI, fontes públicas oficiais e do TESSy nas últimas 4 semanas ISO	Nº de casos cumulativos identificados através do RSI, fontes públicas oficiais e do TESSy	Nº de casos cumulativos identificados através do TESSy
Espanha	46	7611	7611
França	8	4158	4158
Reino Unido	28	3805	3754
Alemanha	13	3707	3688
Países Baixos	7	1274	1274
Portugal	41	1091	1071
Itália	5	963	963
Bélgica	0	795	795
Suiça	5	559	559
Áustria	2	330	330
Suécia	4	264	264
Israel	0	263	235
Irlanda	10	239	239
Polónia	0	217	217
Dinamarca	0	198	198
Noruega	5	100	100
Grécia	0	88	88
Hungria	0	80	80
República Checa	0	71	71
Luxemburgo	0	59	59
Eslovénia	0	47	47
Roménia	0	47	47
Finlândia	0	42	42
Sérvia	0	40	40
Malta	0	34	34
Croácia	0	33	33
Islândia	1	17	17
Eslováquia	0	14	14
Turquia	0	12	12
Estónia	0	11	11
Bósnia e Herzegovina	0	9	9
Gibraltar	0	6	5
Bulgária	0	6	6
Letónia	0	6	6
Chipre	0	5	5
Lituânia	0	5	5
Ucrânia	0	5	5
Andorra	0	4	4
Mónaco	0	3	0
Geórgia	0	2	2
Federação russa	0	2	0
Montenegro	0	2	0
República da Moldávia	0	2	2
Gronelândia	0	2	0
São Marino	0	1	1
Total	175	26229	26101

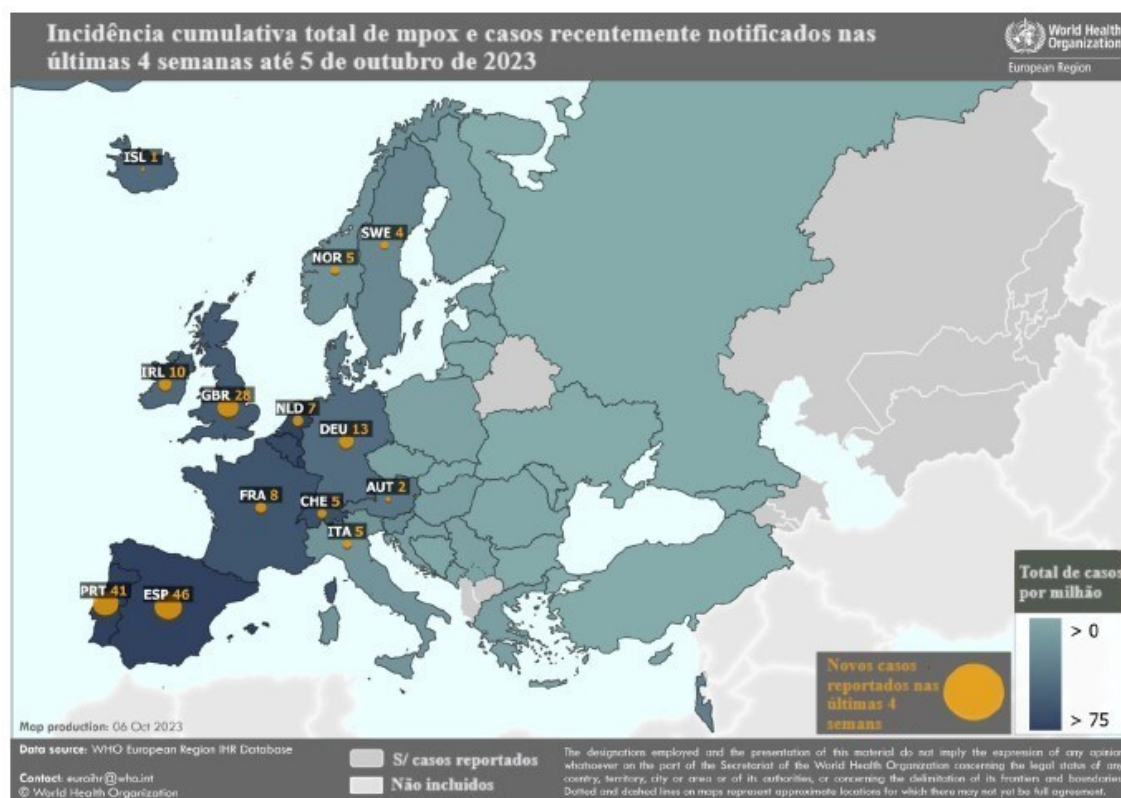


Figura 13: Distribuição de casos de Mpox, Região Europeia, TESSy, 2022-2023. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023).

Relativamente aos aspetos demográficos, conclui-se através dos dados registados no TESSy que a infeção ocorre, na maioria dos casos, em pessoas do sexo masculino (98%) e de idades entre os 31 e os 40 anos (39%) (gráfico 1) e que dos 11 431 casos do sexo masculino com orientação sexual conhecida, 96% identificam-se como homens que fazem sexo com homens (HSH) (tabela 7). É importante realçar ainda que aquando do registo na plataforma do TESSy, o género de 14 casos foi declarado como *Outro*, e portanto esses dados não estão representados na figura 14, e para além disso, ficou por perceber o género de 50 casos e a idade de 31 casos, com efeito esses dados também não estão representados.

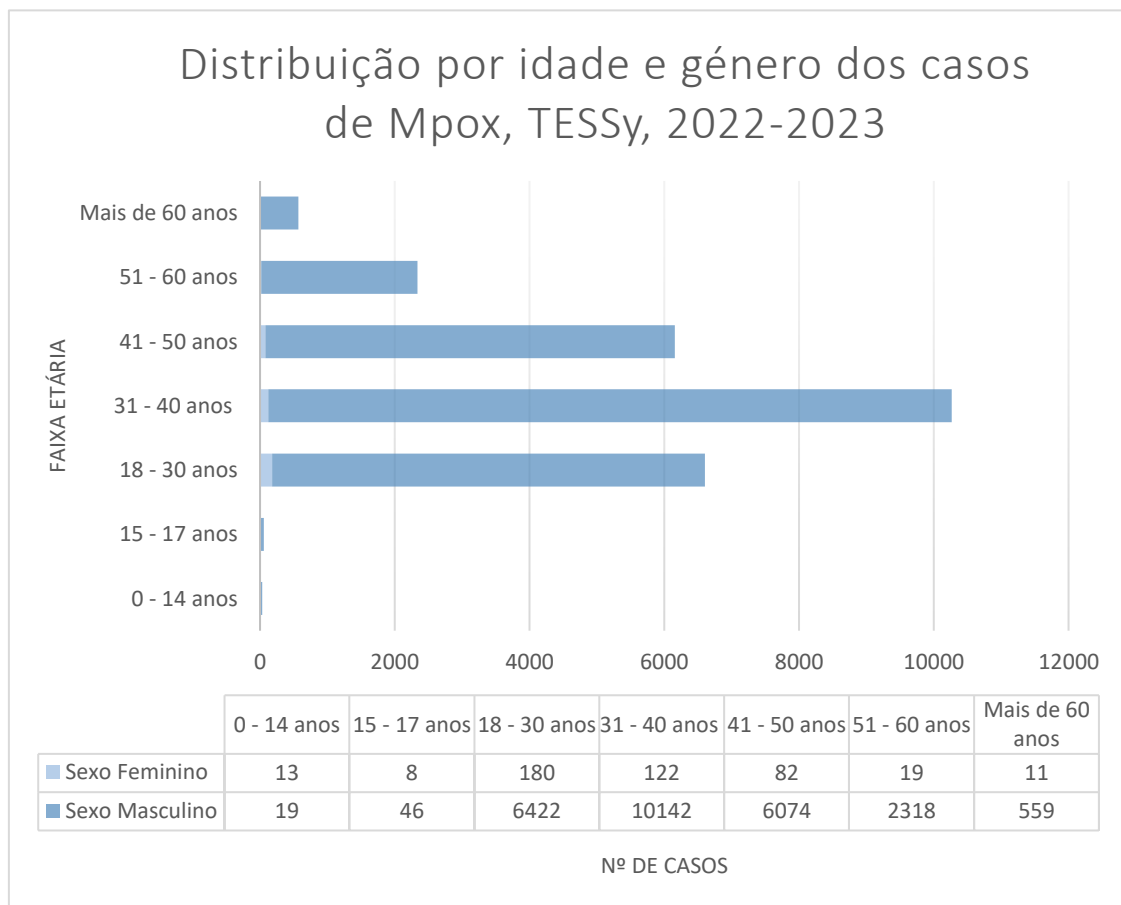


Figura 14: Distribuição por idade e género dos casos de varíola, Região Europeia, TESSy, 2022-2023. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

Tabela 7: Resumo das orientações sexuais relatadas entre os casos de Mpox, Região Europeia, TESSy, 2022-2023. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

Orientação sexual	Contagem (%)
HSH	10 958 (42,8%)
Bissexual	136 (0,5%)
Heterossexual	337 (1,3%)
Desconhecido ou indeterminado	2 858 (11,2%)
Não comunicado	11 313 (44,2%)
Total	25 602 (100%)

Através do documento, ainda foi possível realizar a descrição clínica da infecção. No que diz respeito à sintomatologia, sabe-se através da tabela 8, que 96% apresentaram erupções cutâneas e que 68% apresentaram sintomas sistêmicos (como febre, arrepios, cefaleias, astenia, mialgias), entre outros sintomas, que estão representados na figura 15. Foram ainda hospitalizados 835 casos (7%), 8 pessoas foram admitidas na unidade de cuidados intensivos, registaram-se até ao momento 7 mortes e relativamente aos indivíduos com VIH positivo, 38% apresentaram infecção por Mpox (tabela 9). O ECDC e a OMS foram ainda informados de 5 casos de exposição profissional a fluidos corporais durante a recolha de amostras.

Tabela 8: Distribuição da erupção cutânea e dos sintomas sistêmicos entre os casos que relataram pelo menos um tipo de sintoma (N=16289), Região Europeia, TESSy, 2022-2023. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

Qualquer tipo de erupção cutânea	Sintomas sistêmicos	Contagem (%)
Ausente	Ausente	145 (0,9%)
Ausente	Presente	586 (3,6%)
Presente	Ausente	5 110 (31,4%)
Presente	Presente	10 448 (64,1%)
Total	-	16 289 (100%)

Tabela 9: Resumo dos *outcomes* e estado de VIH dos casos, Região Europeia, TESSy, 2022-2023.
(Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

	Sim	Não	Total
Admitido na UCI	8 (0,1%)	7 203 (99,9%)	7 211 (100%)
Hospitalizado	835 (6,7%)	11 673 (93,3)	12 508 (100%)
Óbidos	7 (0,0%)	18 231 (100%)	18 238 (100%)
VIH-positivo	4 125 (38,0%)	6 734 (62,0%)	10 859 (100%)

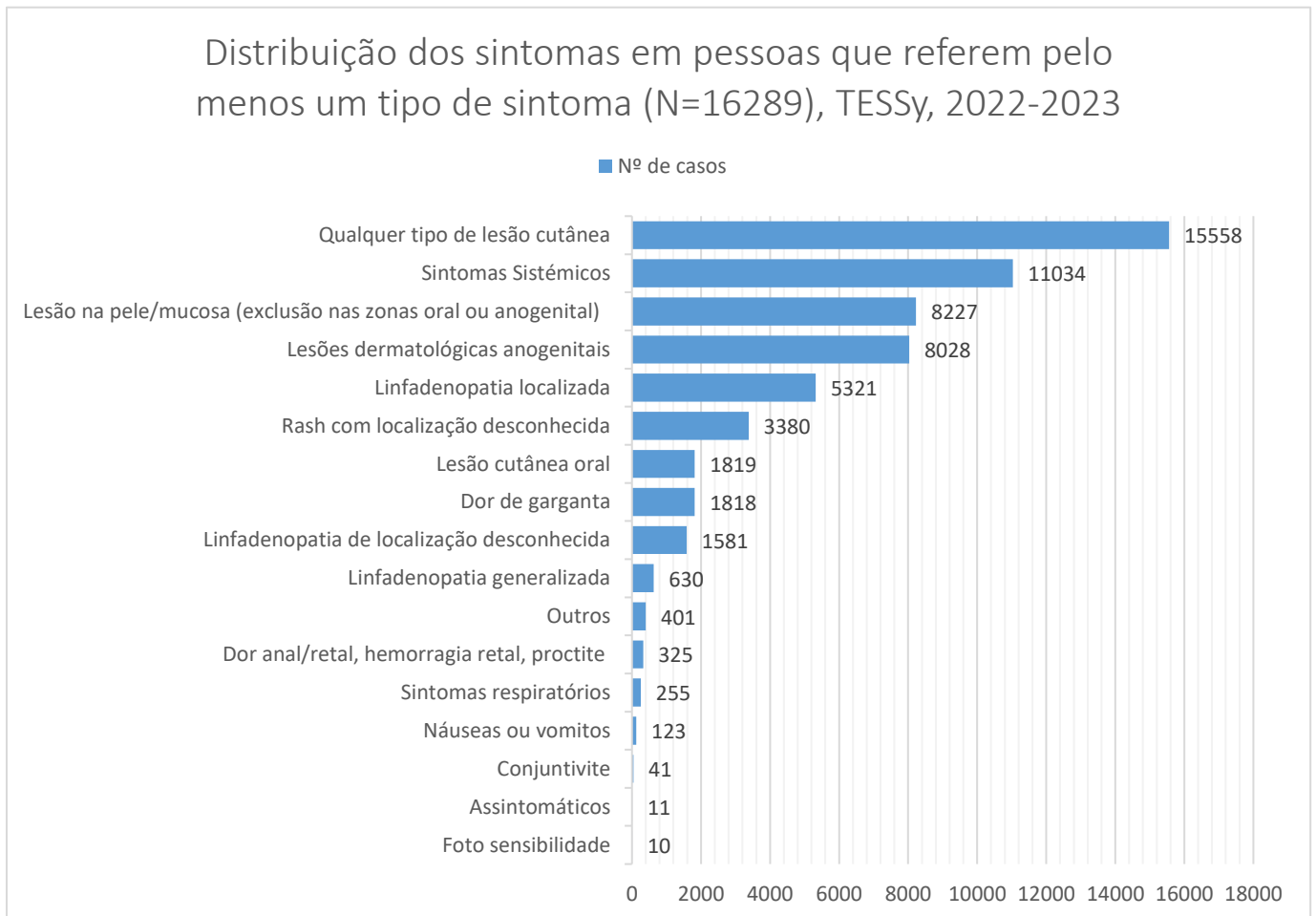


Figura 15: Distribuição dos sintomas entre pessoas que referem pelo menos um tipo de sintoma. (Adaptado de ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023)

3.1. Estratégias Preventivas

3.1.1. Comunicação dos Riscos e Envolvimento da Comunidade

As estratégias de comunicação dos riscos e de envolvimento da comunidade são uma componente fundamental de qualquer resposta a um surto e promovem melhores resultados no controlo das infeções - testes de diagnóstico, rastreio de contactos, isolamento de casos, vacinação e mudança de comportamentos. Envolver as comunidades mais afetadas num plano de comunicação dos riscos é essencial para alterar os comportamentos de risco. Deste modo, os países da UE/EEE, com o apoio do ECDC e do Gabinete Regional da OMS para a Europa, devem estabelecer orientações que apoiem a divulgação das principais informações acerca do vírus (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2022).

Assim, os parceiros comunitários (como organizações da sociedade civil, organizadores de eventos, público em geral e profissionais de saúde) assim como os meios de comunicação, sites e redes sociais oficiais das autoridades de saúde nacionais apresentam um papel fundamental no que toca à comunicação eficaz e atempada, adaptada ao público-alvo, para transmitirem as principais mensagens de prevenção e promoção da saúde, para evitar a desinformação e ajudar a melhorar o conhecimento da população sobre a infeção promovendo a adesão às medidas de proteção (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2022).

Várias iniciativas de promoção da saúde e contra a Mpox foram realizadas por toda a Europa, que envolveram o apoio de organizações às autoridades de saúde nacionais (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2022). Dou especial destaque para uma iniciativa que ocorreu em Portugal, o projeto *Services to Tackle the Outbreak in Portugal* (STOP), gerido pelo Grupo de Ativistas em Tratamento (GAT) que teve como principal objetivo divulgar junto da comunidade informações de saúde e de prevenção da infeção através de serviços digitais, e ainda a elaboração de uma linha de ajuda para triagem de casos (rastreio e vacinação) que deu apoio ao sistema nacional de saúde português. Esta iniciativa decorreu durante o mês de setembro de 2022 a agosto de 2023 (GAT Portugal, 2022).

É importante referir ainda, que o estigma e a discriminação de alguns grupos são uma barreira no que diz respeito à resposta ao surto uma vez que podem ter um impacto negativo na procura de cuidados de saúde (ECDC, 2023a).

3.1.2. Vacinação

Desde o início do surto, que a vacinação foi considerada uma medida complementar às intervenções primárias de saúde pública, no entanto a vacinação em massa contra a Mpox não é recomendada pelas autoridades de saúde (ECDC, 2023a). Como já foi referido em capítulos anteriores, a única vacina aprovada na Europa é a Imvanex e atualmente existem duas estratégias de vacinação, a vacinação preventiva primária (pré-exposição) (PPV) e a vacinação preventiva pós-exposição (PEPV).

Habitualmente administram-se 0,5 ml por via subcutânea. Mas devido à elevada procura motivada pelo aumento de casos e devido ao número limitado de doses da vacina disponíveis na Europa, a EMA emitiu considerações que possibilitaram a utilização da vacina através da administração intradérmica, sendo que a dose administrada é um quinto da dose anteriormente admitida (0,1 ml). Assim existe uma melhor gestão e rentabilização do número de doses disponíveis na Europa, mantendo a sua eficácia e efetividade (European Medicines Agency, 2023a).

Em abril de 2023, o ECDC publicou o documento *“Public health considerations for Mpox in EU/EEA countries”* (ECDC, 2023a) que aborda algumas considerações epidemiológicas da infeção por Mpox, nomeadamente dados sobre vacinação na Europa. Através desse documento é possível perceber o estado de vacinação da população europeia desde o início do surto, até março de 2023. Assim, os dados presentes nas tabelas 10 e 11 foram recolhidos e apresentados pelo ECDC nesse documento, sendo possível perceber o mês de início da vacinação nos diferentes países (tabela 10) e o número total de doses administradas, por país (tabela 11).

Tabela 10: Mês de início da implementação da vacinação, dados de 3 de março de 2023. (Adaptado de ECDC, 2023b)

Mês do início da vacinação	País
Maio de 2022	França
Junho de 2022	Alemanha, Irlanda, Espanha
Julho de 2022	Áustria, Bélgica, Islândia, Países Baixos, Portugal, Suécia
Agosto de 2022	Croácia, Chipre, Dinamarca, Itália, Letónia, Luxemburgo, Malta, Noruega e República Checa
Setembro de 2022	Estónia, Finlândia, Eslovénia
Outubro de 2022	Hungria, Polónia
Novembro de 2022	-
Dezembro de 2022	Liechtenstein
Janeiro de 2023	-
Fevereiro de 2023	-
Não iniciado	Bulgária, Grécia, Lituânia, Eslováquia

Foram administradas até ao momento anteriormente referido um total de 336 976 doses da vacina em 25 países da EU/EEE e os países com maior número de doses administradas foram França com 148 685 doses (44%), Alemanha com 57 605 doses e Espanha com 33 026 (10%) destacados a negrito na Tabela 11.

Tabela 11: Número de doses administradas por país, dados de 3 de março de 2023 (ECDC, 2023a)

País	Nº total de doses administradas
Áustria	2 436
Bélgica	7 698
Croácia	372
Chipre	17
República Checa	357
Dinamarca	9 121
Estónia	9
Finlândia	2 170
França	148 685
Alemanha	57 605
Hungria	394
Islândia	598
Irlanda	7 657
Itália	25 805
Letónia	101
Liechtenstein	15
Luxemburgo	1 320
Malta	2
Países Baixos	29 792
Noruega	1 574
Polónia	261
Portugal	2 891
Eslovénia	509
Espanha	33 026
Suécia	4 557
Total	336 976

Através de uma análise geral do documento, foi possível concluir que as estratégias de vacinação PPV e PEPV devem ser combinadas, devido não só as limitações no fornecimento da vacina, como também devem ser centradas nos indivíduos com maior risco de exposição ao vírus e nos contactos próximos dos casos diagnosticados; as decisões sobre as estratégias de vacinação e os grupos elegíveis para vacinação devem depender do contexto epidemiológico de cada país e por fim, que a vacinação não substitui as outras medidas de proteção, e por isso, é importante que as pessoas infetadas evitem os contactos próximos (ECDC, 2023a).

3.2. Controlo dos Casos

3.2.1. Identificação de Contactos

A identificação de contactos deve ser iniciada o mais rapidamente possível depois da confirmação de um caso positivo para Mpox, no entanto se a confirmação laboratorial ainda não estiver disponível, a notificação dos contactos também deve ser considerada para os casos prováveis. A infecciosidade está diretamente relacionada com o desenvolvimento de erupções cutâneas (mesmo que o seu número seja muito pequeno) no entanto, os doentes que apresentem sintomas prodrómicos também apresentam capacidade de transmitir o vírus (Antinori et al., 2022). Com efeito, o período infeccioso é considerado desde o começo dos sintomas prodrómicos até as crostas das lesões secarem e caírem, com total regeneração da pele. Caso não sejam comunicados sintomas prodrómicos, que foi bastante frequente durante o surto de 2022, considera-se como início do período infeccioso o dia anterior ao aparecimento das lesões (Titanji et al., 2022).

Os tipos de contacto que devem ser prioritários para efeitos da sua identificação são os parceiros sexuais, os membros do agregado familiar, profissionais de saúde que entram em contacto com um caso sem EPI adequado e outros contactos físicos de duração prolongada. Estes contactos devem ser notificados assim que possível e esclarecidos sobre o risco de desenvolverem infeção, sobre a sintomatologia e evolução da infeção, bem como sobre os locais de realização de testes de diagnóstico e sobre as estratégias de vacinação e tratamento. Para além disso, devem ser seguidas todas as recomendações das autoridades de saúde que aconselham a (ECDC, 2022a):

- Práticas de higienização adequada das mãos e medidas de etiqueta respiratória;
- Monitorização dos sintomas e informar os serviços de saúde caso estes se manifestem;
- Abstenção de atividades sexuais durante 21 dias depois do contacto;
- Evitar o contacto com grupos populacionais de risco como, imunocomprometidos, crianças e mulheres grávidas durante os 21 dias após o contacto;
- Evitar o contacto próximo com animais durante 21 dias depois do contacto.

Vários países como o Reino Unido, Irlanda, Alemanha, Portugal e Espanha realizaram orientações sobre a identificação de contactos que foram disponibilizadas publicamente nos sites oficiais das autoridades de saúde.

A identificação dos contactos dos casos deve ser efetuada com discrição e sensibilidade, seguindo as boas práticas implementadas para a gestão dos contactos das infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), portanto é de extrema importância respeitar o princípio básico da confidencialidade (Tiplica et al., 2015).

A rápida identificação e gestão dos casos e de possíveis contactos tem como principal objetivo evitar a propagação do vírus e quebrar a cadeia de transmissão. No surto de 2022, o vírus propagou-se principalmente entre HSH que tem múltiplos parceiros, no entanto existe um potencial de transmissão entre outros grupos populacionais, por isso a adoção das medidas recomendadas são ações muito importantes para que ocorra um controlo bem-sucedido do surto (ECDC, 2022d).

Tendo em conta que o vírus apresenta um período de incubação relativamente elevado (aproximadamente 21 dias) (Miura et al., 2022) e um período de sintomatologia inespecífica, o rastreio de contactos é essencial para evitar a propagação do vírus. A identificação e notificação atempada dos contactos facilita ainda, o acesso ao diagnóstico precoce e às medidas de prevenção como a vacinação e de tratamento. Além disso também é uma mais-valia no que toca à identificação de eventos de risco e de grupos populacionais mais afetados (Morales et al., 2023; Titanji et al., 2022).

Apesar de tudo, a identificação dos contactos tem sido um verdadeiro desafio para as autoridades nacionais de saúde pública dos países da EU/EEE uma vez que existem múltiplos contactos sexuais anónimos, recursos humanos limitados com experiência nesta infeção e principalmente porque existem questões de estigmatização, nomeadamente nos grupos mais afetado, como é o caso dos HSH (ECDC, 2022a).

3.2.2. Gestão dos Casos em Ambulatório

Os casos diagnosticados de Mpox que não exijam intervenções hospitalares devem mesmo assim, evitar o contacto próximo com outras pessoas e caso apresentem um número elevado de lesões cutâneas ou sintomas respiratórios devem fazer isolamento em casa ou num local seguro. Mais do que qualquer outra manifestação, as lesões cutâneas são as que apresentam maior concentração do vírus. Assim, as pessoas que apresentam erupções cutâneas devem manter-se em isolamento até que as lesões estejam completamente curadas e até que não apresentem sintomas sistémicos (World Health Organization, 2022a).

O isolamento dos casos em ambulatório não é obrigatório caso apresentem um número muito reduzido de lesões localizadas em áreas onde possam ser cobertas pelo vestuário, desde que cumpram todas as medidas recomendadas pelas autoridades de saúde (lesões bem cobertas, práticas de higiene rigorosa das mãos, usar máscara cirúrgica bem ajustada), quando ocorrer um contacto próximo com pessoas (ECDC, 2023b).

Todos os casos devem ser aconselhados a realizarem outras medidas de contenção, como por exemplo (ECDC, 2022d; UK Health Security Agency, 2023):

- evitar a partilha de objetos e utensílios de uso pessoal, vestuário, roupa da cama ou outros têxteis, como toalhas;
- lavar o vestuário e outros têxteis como a roupa de cama ou toalhas separadamente, com água quente e detergentes habituais a temperatura superior ou igual a 60°C;
- garantir que as superfícies dos espaços domésticos comuns sejam higienizadas e desinfetadas regularmente e adequadamente com desinfetantes com cloro e deixar secar ao ar;
- abster-se de relações sexuais até à recuperação total dos sintomas;
- evitar o contacto próximo com crianças, mulheres grávidas e indivíduos com défice imunológico.

Após a recuperação total dos sintomas, os casos anteriormente diagnosticados devem usar preservativo nas 12 semanas seguintes como medida de segurança extra (ECDC, 2023a).

3.2.3. Gestão dos Casos Hospitalizados

De acordo com os dados do ECDC, o número de casos que desenvolveram doença grave na Europa são raros e as mortes reportadas estão relacionadas principalmente com indivíduos que se encontram num estado imunocomprometido e/ou comorbidades associadas (ECDC, 2023a). As complicações da infeção incidem principalmente em infeções bacterianas secundárias, pneumonia, miocardite, encefalite, queratite entre outras, como já foi referido em capítulos anteriores (Mailhe et al., 2023). No entanto, a ocorrência de complicações deve reforçar a monitorização de casos em ambulatório para que haja uma deteção atempada dos casos que podem desenvolver doenças graves e facilitar o acesso ao tratamento adequado (tecovitimat) em meio hospitalar.

Os doentes hospitalizados devem permanecer em isolamento de contactos e de gotículas, em quartos individuais com casa de banho privativa. Quando levados para fora do quarto, os doentes utilizar uma máscara cirúrgica bem ajustada e as lesões devem estar completamente cobertas pelo vestuário. No que toca às visitas, estas devem ser limitadas (ECDC, 2023a). Na maioria dos casos não é necessário um tratamento especial do ar ou isolamento por pressão negativa, a não ser que os doentes tenham necessidade de tratamentos específicos capazes de gerar de aerossóis como, nebulização ou oxigenoterapia nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva (Cices et al., 2023).

Os profissionais de saúde que estão envolvidos no diagnóstico e no tratamento dos doentes devem utilizar o EPI adequado, que inclui a utilização de luvas descartáveis, avental ou bata de manga comprida impermeável de utilização única, máscara cirúrgica ou respirador de partículas bem ajustados (FFP2 ou equivalente) e proteção ocular (óculos ou viseiras) (ECDC, 2022b). A forma como o EPI é colocado e retirado requer atenção e cuidado, e é importante garantir a higienização das mãos nos momentos apropriados, especialmente após a conclusão da remoção (World Health Organization, 2022e).

Mundialmente, o número de casos notificados por profissionais de saúde em contexto de trabalho foi reduzido (5 casos na EU/EEE), sendo que na sua maioria ocorreram na sequência de ferimentos acidentais com objetos cortantes durante a colheita de amostras (ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2023).

No caso de ocorrer exposição viral, deve ser feita, aos profissionais de saúde, uma avaliação dos riscos para perceber se a PEPV é recomendada para evitar o desenvolvimento de infeção grave e além disso, devem auto-monitorizar-se durante 21 dias após a exposição para detetar eventuais sintomas característicos da infeção (ECDC, 2022b).

4. Conclusão

No ano de 2022, a Europa e o resto do mundo enfrentavam um novo surto causado pelo vírus de Monkeypox, logo depois do fim da pandemia da COVID-19. Este vírus foi então responsável por causar a patologia conhecida por Mpox ou varíola dos macacos, que infeta não só seres humanos como também outros primatas não humanos, esquilos, roedores e outros animais.

Apesar de pertencer ao mesmo género, este vírus apresenta uma taxa de mortalidade bastante inferior à do vírus da varíola, e como tal apesar de ter provocado milhares de infeções em todo o mundo, o número de mortes registadas foi significativamente reduzido.

Em julho de 2022, a Europa encontrava-se no pico do número de casos reportados semanalmente, e nesse mesmo ano, registou um total de casos de aproximadamente um terço dos casos reportados mundialmente. Com efeito, foi necessária uma intervenção mundial coordenada e multidisciplinar para conter o surto.

As medidas de controlo adotadas pelos países da Europa e rápida adaptação das organizações de saúde (ECDC e OMS) foram essenciais para responder de forma eficaz ao surto. Assim, a resposta ao surto centrou-se no diagnóstico precoce e nas medidas de prevenção (vacinação PPV e PEPV) e tratamento (tecovirimat) eficazes, no envolvimento da comunidade para alterar comportamento de risco, na gestão clínica adequada de casos diagnosticados e na gestão de contactos de risco para quebrar as cadeias de transmissão do vírus.

No entanto, foi um verdadeiro desafio para as autoridades de saúde dos países europeus adotarem todas estas medidas de controlo uma vez que havia falta de profissionais de saúde com experiência profissional na infeção e a maioria dos casos notificados ocorreram em grupos sociais que muitas vezes são marginalizados e por isso, por questões de estigmatização, tanto o diagnóstico atempado como a identificação dos contactos foram processos de difícil alcance.

Atualmente, o surto deixou de ser uma emergência de âmbito internacional uma vez que se tem observado um declínio constante do número de casos notificados, no entanto, é importante reforçar a ideia de que os grupos de maior risco, como por exemplo os HSH, podem ser vacinados contra o vírus antes de uma eventual exposição, reduzindo o risco de contrair a infecção.

Por fim, é importante realçar que a comunidade científica e as organizações de saúde devem estar alertas para prevenir epidemias futuras e continuarem a reunir esforços para compreender melhor eventuais infecções emergentes elaborando planos de controlo de novos surtos, contribuindo com respostas eficazes, como aconteceu no decorrer do ano de 2022 com o surto de Mpox.

5. Bibliografia

- Adler, H., Gould, S., Hine, P., Snell, L. B., Wong, W., Houlihan, C. F., Osborne, J. C., Rampling, T., Beadsworth, M. B., Duncan, C. J., Dunning, J., Fletcher, T. E., Hunter, E. R., Jacobs, M., Khoo, S. H., Newsholme, W., Porter, D., Porter, R. J., Ratcliffe, L., ... Hruby, D. E. (2022). Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8), 1153–1162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
- Agrati, C., Cossarizza, A., Mazzotta, V., Grassi, G., Casetti, R., De Biasi, S., Pinnetti, C., Gili, S., Mondì, A., Cristofanelli, F., Lo Tartaro, D., Notari, S., Maffongelli, G., Gagliardini, R., Gibellini, L., Aguglia, C., Lanini, S., D'Abramo, A., Matusali, G., ... Antinori, A. (2023). Immunological signature in human cases of monkeypox infection in 2022 outbreak: an observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(3), 320–330. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00662-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00662-4)
- Aguilera-Alonso, D., Alonso-Cadenas, J. A., Roguera-Sopena, M., Lorusso, N., Miguel, L. G. S., & Calvo, C. (2022). Monkeypox virus infections in children in Spain during the first months of the 2022 outbreak. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 6(11), e22. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00250-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00250-4)
- Antinori, A., Mazzotta, V., Vita, S., Carletti, F., Tacconi, D., Lapini, L. E., D'Abramo, A., Cicalini, S., Lapa, D., Pittalis, S., Puro, V., Capparuccia, M. R., Giombini, E., Gruber, C. E. M., Garbuglia, A. R., Marani, A., Vairo, F., Girardi, E., Vaia, F., ... Vergori, A. (2022). Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance*, 27(2), 2200421. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421/CITE/PLAINTEXT>
- Brown, K., & Leggat, P. A. (2016). Human monkeypox: Current state of knowledge and implications for the future. In *Tropical Medicine and Infectious Disease* (Vol. 1, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed1010008>
- Bunge, E. M., Hoet, B., Chen, L., Lienert, F., Weidenthaler, H., Baer, L. R., & Steffen, R. (2022). The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16(2), e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>

- CDC. (2022, September 20). *Guidelines for Collecting and Handling Specimens for Mpox Testing*. CDC. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/prep-collection-specimens.html>
- Chen, N., Li, G., Liszewski, M. K., Atkinson, J. P., Jahrling, P. B., Feng, Z., Schriewer, J., Buck, C., Wang, C., Lefkowitz, E. J., Esposito, J. J., Harms, T., Damon, I. K., Roper, R. L., Upton, C., & Buller, R. M. L. (2005). Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*, 340(1), 46–63. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.05.030>
- Cho, C. T., & Wenner, H. A. (1973). Monkeypox Virus. *Bacteriological Reviews*, 37(1), 1–18. <https://journals.asm.org/journal/br>
- Cices, A., Prasad, S., Akselrad, M., Sells, N., Woods, K., Silverberg, N. B., & Camins, B. (2023). Mpox Update: Clinical Presentation, Vaccination Guidance, and Management practice points. *Cutis*, 111(4), 197–202. <https://doi.org/10.12788/cutis.0745>
- Damon, I. K. (2011). Status of human monkeypox: Clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.014>
- ECDC. (2022a). *Considerations for contact tracing during the monkeypox outbreak in Europe*. ECDC. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-for-Contact-Tracing-MPX_June%202022.pdf
- ECDC. (2022b). *Monkeypox infection prevention and control guidance for primary and acute care settings*. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-infection-prevention-and-control-guidance-primary-and-acute-care>
- ECDC. (2022c). *Monkeypox multi-country outbreak – second update, 18 October 2022*. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Monkeypox-multi-country-outbreak-second-update.pdf>
- ECDC. (2022d). *Monkeypox multi-country outbreak Key messages - 23 May 2022*. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Monkeypox-multi-country-outbreak.pdf>
- ECDC. (2023a). *Public health considerations for mpox in EU/EEA countries*. ECDC. <https://doi.org/10.2900/79332>

- ECDC. (2023b, July 1). *Factsheet for health professionals on mpox (monkeypox)*. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
- ECDC/WHO Regional Office for Europe. (2022). *Risk communication and community engagement approaches during the monkeypox outbreak in Europe, 2022*. ECDC/WHO Regional Office for Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-Risk-communication-community-engagement-monkeypox-outbreak-Europe.pdf>
- ECDC/WHO Regional Office for Europe. (2023). *Mpox, Joint Epidemiological overview, 09 October 2023*. ECDC/WHO Regional Office for Europe. <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>
- Edghill-Smith, Y., Golding, H., Manischewitz, J., King, L. R., Scott, D., Bray, M., Nalca, A., Hooper, J. W., Whitehouse, C. A., Schmitz, J. E., Reimann, K. A., & Franchini, G. (2005). Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. *Nature Medicine*, 11(7), 740–747. <https://doi.org/10.1038/nm1261>
- Euronews. (2022, July 23). *OMS declara varíola dos macacos como emergência sanitária global*. <https://pt.euronews.com/2022/07/23/oms-declara-variola-dos-macacos-como-emergencia-sanitaria-global>
- European Medicines Agency. (2022a). *Mpox (monkeypox) - European Medicines Agency*. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/mpox-monkeypox>
- European Medicines Agency. (2022b). *Tecovirimat Siga, (tecovirimat)*. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecovirimat-siga-epar-medicine-overview_en.pdf
- European Medicines Agency. (2023a). *EU Risk Management Plan Imvanex® (Smallpox and Mpox vaccine modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN®) (live attenuated, non-replicating))*. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/imvanex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- European Medicines Agency. (2023b). *Imvanex - European Medicines Agency*. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>
- European Medicines Agency. (2023c). *IMVANEX, Common name – modified vaccinia ankara virus*. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_en.pdf

- European Medicines Agency. (2023d). *Tecovirimat SIGA*. EMA.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#authorisation-details-section>
- European Medicines Agency. (2023e). *Tecovirimat SIGA - European Medicines Agency*. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_pt.pdf
- Farahat, R. A., Sah, R., El-Sakka, A. A., Benmelouka, A. Y., Kundu, M., Labieb, F., Shaheen, R. S., Abdelaal, A., Abdelazeem, B., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Garout, M. A., León-Figueroa, D. A., Pachar, M., Suárez, J. A., Ramirez, J. D., Paniz-Mondolfi, A., Rabaan, A. A., ... Rodriguez-Morales, A. J. (2022). Human monkeypox disease (MPX). In *Infezioni in Medicina* (Vol. 30, Issue 3, pp. 372–391). EDIMES Edizioni Medico Scientifiche. <https://doi.org/10.53854/liim-3003-6>
- GAT Portugal. (2022). *STOP (Services to Tackle the Outbreak in Portugal)*.
https://www.gatportugal.org/projetos/stop-services-to-tackle-the-outbreak-in-portugal-human-monkeypox-virus-infection-mpox_22
- Gong, Q., Wang, C., Chuai, X., & Chiu, S. (2022). Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. In *Virologica Sinica* (Vol. 37, Issue 4, pp. 477–482). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.006>
- Hakim, M. S., & Widyaningsih, S. A. (2023). The recent re-emergence of human monkeypox: Would it become endemic beyond Africa? In *Journal of Infection and Public Health* (Vol. 16, Issue 3, pp. 332–340). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.01.011>
- Hammarlund, E., Dasgupta, A., & et al. (2008). Monkeypox virus evades antiviral CD4 and CD8 T cell responses by suppressing cognate T cell activation contributed new reagents/analytic tools; E. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(38), 14567–14572. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.0800589105>
- Happi, C., Adetifa, I., Mbala, P., Njouom, R., Nakoune, E., Happi, A., Ndodo, N., Ayansola, O., Mboowa, G., Bedford, T., Neher, R. A., Roemer, C., Hodcroft, E., Tegally, H., O'Toole, Á., Rambaut, A., Pybus, O., Kraemer, M. U. G., Wilkinson, E., ... de Oliveira, T. (2022). Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biology*, 20(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001769>

- Huang, Y., Mu, L., & Wang, W. (2022). Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01215-4>
- Hudu, S. A., Alshrari, A. S., Al Qtaitat, A., & Imran, M. (2023). VP37 Protein Inhibitors for Mpox Treatment: Highlights on Recent Advances, Patent Literature, and Future Directions. *Biomedicines* 2023, Vol. 11, Page 1106, 11(4), 1106. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11041106>
- Huggins, J., Goff, A., Hensley, L., Mucker, E., Shamblin, J., Wlazlowski, C., Johnson, W., Chapman, J., Larsen, T., Twenhafel, N., Karem, K., Damon, I. K., Byrd, C. M., Bolken, T. ' C., Jordan, R., & Hruby, D. (2009). Nonhuman Primates Are Protected from Smallpox Virus or Monkeypox Virus Challenges by the Antiviral Drug ST-246. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(6), 2620–2625. <https://doi.org/10.1128/AAC.00021-09>
- Huhn, G. D., Bauer, A. M., Yorita, K., Graham, M. B., Sejvar, J., Likos, A., Damon, I. K., Reynolds, M. G., & Kuehnert, M. J. (2005). Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(12), 1742–1751. <https://doi.org/10.1086/498115>
- ICTV. (2022). *Virus Taxonomy*. <https://ictv.global/taxonomy>
- Isidro, J., Borges, V., Pinto, M., Sobral, D., Santos, J. D., Nunes, A., Mixão, V., Ferreira, R., Santos, D., Duarte, S., Vieira, L., Borrego, M. J., Nuncio, S., de Carvalho, I. L., Pelerito, A., Cordeiro, R., & Gomes, J. P. (2022). Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nature Medicine*, 28(8), 1569–1572. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>
- Kaler, J., Hussain, A., Flores, G., Kheiri, S., & Desrosiers, D. (2022). Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.26531>
- Karagoz, A., Tombuloglu, H., Alsaeed, M., Tombuloglu, G., AlRubaish, A. A., Mahmoud, A., Smajlović, S., Ćordić, S., Rabaan, A. A., & Alsuhaimi, E. (2023). Monkeypox (mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis. In *Journal of Infection and Public Health* (Vol. 16, Issue 4, pp. 531–541). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.003>

- Karem, K. L., Reynolds, M., Braden, Z., Lou, G., Bernard, N., Patton, J., & Damon, I. K. (2005). Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: Use of immunoglobulin m enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 north American outbreak. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12(7), 867–872.
<https://doi.org/10.1128/CDLI.12.7.867-872.2005>
- Karem, K. L., Reynolds, M., Hughes, C., Braden, Z., Nigam, P., Crotty, S., Glidewell, J., Ahmed, R., Amara, R., & Damon, I. K. (2007). Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clinical and Vaccine Immunology*, 14(10), 1318–1327.
<https://doi.org/10.1128/CDLI.12.7.867-872.2005>
- Kluge, H., & Ammon, A. (2022). Monkeypox in Europe and beyond - tackling a neglected disease together. In *Eurosurveillance* (Vol. 27, Issue 24). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200482>
- Kumar, N., Acharya, A., Gendelman, H. E., & Byraredy, S. N. (2022). The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *Journal of Autoimmunity*, 131, 102855. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102855>
- Lim, C. K., Roberts, J., Moso, M., Liew, K. C., Taouk, M. L., Williams, E., Tran, T., Steinig, E., Caly, L., & Williamson, D. A. (2023). Mpox diagnostics: Review of current and emerging technologies. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 95, Issue 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.28429>
- Mailhe, M., Beaumont, A.-L., Thy, M., Le Pluart, D., egol ene Perrineau, S., Houhou-Fidouh, N., ene Deconinck, L., Bertin, C., Marie Ferr, V., Cortier, M., ementine De La Porte Des Vaux, C., Phung, B.-C., Mollo, B., elanie Cresta, M., Bouscarat, F., Choquet, C., Descamps, D., Ghosn, J., Lescure, F.-X., ... Peiffer-Smadja, N. (2023). Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 29, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.012>
- Majie, A., Saha, R., & Sarkar, B. (2023). The outbreak of the monkeypox virus in the shadow of the pandemic. In *Environmental Science and Pollution Research* (Vol. 30, Issue 17, pp. 48686–48702). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26098-y>

- Mbala, P. K., Huggins, J. W., Riu-Rovira, T., Ahuka, S. M., Mulembakani, P., Rimoin, A. W., Martin, J. W., & Muyembe, J. J. T. (2017). Maternal and Fetal Outcomes among Pregnant Women with Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Infectious Diseases*, 216(7), 824–828.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix260>
- Mitjà, O., Ogoïna, D., Titanji, B. K., Galvan, C., Muyembe, J. J., Marks, M., & Orkin, C. M. (2023). Monkeypox. In *The Lancet* (Vol. 401, Issue 10370, pp. 60–74). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02075-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02075-X)
- Miura, F., van Ewijk, C. E., Backer, J. A., Xiridou, M., Franz, E., de Coul, E. O., Brandwagt, D., van Cleef, B., van Rijckevorsel, G., Swaan, C., van den Hof, S., & Wallinga, J. (2022). Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Eurosurveillance*, 27(24), 2200448.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200448/CITE/PLAINTEXT>
- Morales, L. M., del Buey, J. F. B., García, M. A., Largo, N. C., Juliá, A. N., Torres, M. C. V., Bueno, S. J., Peña, A. A., Montalbán, E. G., Martínez, J. Í., Colón, M. A., & Arnáez, A. A. (2023). Post-exposure vaccine effectiveness and contact management in the mpox outbreak, Madrid, Spain, May to August 2022. *Eurosurveillance*, 28(24). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200883>
- Ogoïna, D., Iroezindu, M., James, H. I., Oladokun, R., Yinka-Ogunleye, A., Wakama, P., Otiike-Odibi, B., Usman, L. M., Obazee, E., Aruna, O., & Ihekweazu, C. (2020). Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 210–214. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa143>
- Patel, A., Bilinska, J., Tam, J. C. H., Da Silva Fontoura, D., Mason, C. Y., Daunt, A., Snell, L. B., Murphy, J., Potter, J., Tuudah, C., Sundramoorthi, R., Abeywickrema, M., Pley, C., Naidu, V., Nebbia, G., Aarons, E., Botgros, A., Douthwaite, S. T., Van Nispen Tot Pannerden, C., ... Nori, A. (2022). Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *The BMJ*, 378. <https://doi.org/10.1136/BMJ-2022-072410>
- Peiro-Mestres, A., Fuertes, I., Camprubi-Ferrer, D., Marcos, M. A., Vilella, A., Navarro, M., Rodríguez-Elena, L., Riera, J., Catala, A., Martínez, M. J., & Blanco, J. L. (2022). Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022.

- Eurosurveillance*, 27(28). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>
- Petersen, E., Kantele, A., Koopmans, M., Asogun, D., Yinka-Ogunleye, A., Ihekweazu, C., & Zumla, A. (2019). Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 33, Issue 4, pp. 1027–1043). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>
- Phillip R. Pittman, James W. Martin, Placide Mbala Kingebeni, & Jean-Jacques Muyembe Tamfum et al. (2022). Clinical characterization of human monkeypox infections in the Democratic Republic of the Congo. *MedRxiv*, 17(4). <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22273379>
- Rimoin, A. W., Mulembakani, P. M., Johnston, S. C., Lloyd Smith, J. O., Kisalu, N. K., Kinkela, T. L., Blumberg, S., Thomassen, H. A., Pike, B. L., Fair, J. N., Wolfe, N. D., Shongo, R. L., Graham, B. S., Formenty, P., Okitolonda, E., Hensley, L. E., Meyer, H., Wright, L. L., & Muyembe, J. J. (2010). Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(37), 16262–16267. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1005769107/-/DCSUPPLEMENTAL/PNAS.201005769SI.PDF>
- Shchelkunova, G. A., & Shchelkunov, S. N. (2022). Smallpox, Monkeypox and Other Human Orthopoxvirus Infections. In *Viruses* (Vol. 15, Issue 1). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/v15010103>
- Siegrist, E. A., & Sassine, J. (2023). Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 76, Issue 1, pp. 155–164). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac622>
- Tarín-Vicente, E. J., Alemany, A., Agud-Dios, M., Ubals, M., Suñer, C., Antón, A., Arando, M., Arroyo-Andrés, J., Calderón-Lozano, L., Casañ, C., Cabrera, M., Descalzo, V., Folgueira, D., García-Pérez, J. N., Gil-Cruz, E., González-Rodríguez, B., Gutiérrez-Collar, C., Hernández-Rodríguez, Á., López-Roa, P., ... Mitjà, O. (2022). *Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study*. 661. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01436-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01436-2)

- Thornhill, J. P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison, L. B., Palich, R., Nori, A., Reeves, I., Habibi, M. S., Apea, V., Boesecke, C., Vandekerckhove, L., Yakubovsky, M., Sendagorta, E., Blanco, J. L., Florence, E., Moschese, D., Maltez, F. M., ... Orkin, C. M. (2022). Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine*, 387(8), 679–691. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2207323>
- Tiplica, G. S., Radcliffe, K., Evans, C., Gomberg, M., Nandwani, R., Rafila, A., Nedelcu, L., & Salavastru, C. (2015). 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(7), 1251–1257. <https://doi.org/10.1111/JDV.13181>
- Titanji, B. K., Tegomoh, B., Nematollahi, S., Konomos, M., & Kulkarni, P. A. (2022). Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infectious Diseases*, 9. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac310>
- UK Health Security Agency. (2023). *Mpox (monkeypox): background information*. GOV.UK. <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>
- Vivancos, R., Anderson, C., Blomquist, P., Balasegaram, S., Bell, A., Bishop, L., Brown, C. S., Chow, Y., Edeghere, O., Florence, I., Logan, S., Manley, P., Crowe, W., McAuley, A., Shankar, A. G., Mora-Peris, B., Paranthaman, K., Prochazka, M., Ryan, C., ... Saavedra-Campos, M. (2022). Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Eurosurveillance*, 27(2). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422>
- Ward, T., Christie, R., Paton, R. S., Cumming, F., & Overton, C. E. (2022). Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: Contact tracing study. *The BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073153>
- Weaver, J. R., & Isaacs, S. N. (2008). Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. In *Immunological Reviews* (Vol. 225, Issue 1, pp. 96–113). <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00691.x>
- Wilck, M. B., Seaman, M. S., Baden, L. R., Walsh, S. R., Grandpre, L. E., Devoy, C., Giri, A., Kleinjan, J. A., Noble, L. C., Stevenson, K. E., Kim, H. T., & Dolin, R. (2022). Safety and immunogenicity of modified vaccinia ankara (ACAM3000): Effect of dose and route of administration. *Journal of Infectious Diseases*, 201(9), 1361–1370. <https://doi.org/10.1086/651561>

- Wilson, M. E., Hughes, J. M., McCollum, A. M., & Damon, I. K. (2014). Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*, 58(2), 260–267.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit703>
- World Health Organization. (2022). *Strategic Preparedness, Readiness and Response Plan Monkeypox*. WHO.
- World Health Organization. (2023, April). *Mpox (monkeypox)*. WHO.
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
- World Health Organization. (2022a). *Clinical Management and Infection prevention and control for Monkeypox: interim rapid response guidance*.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/355798/WHO-MPX-Clinical_and_IPC-2022.1-eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. (2022b). *Emergency Appeal: Monkeypox*.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/monkeypox/who-emergency-appeal-monkeypox_july-2022-june-2023.pdf?sfvrsn=3eeafea2_1&download=true
- World Health Organization. (2022c, May). *Surveillance, case investigation and contact tracing for Monkeypox: Interim guidance 22 May 2022*.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354486>
- World Health Organization. (2022d, May). *Testes laboratoriais do vírus da varíola dos macacos*. WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354488>.
- World Health Organization. (2022e, May 21). *Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries*. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
- World Health Organization. (2022f, December 22). *Surveillance, case investigation and contact tracing for mpox (monkeypox): interim guidance, 22 December 2022*.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Surveillance-2022.4>
- Yinka-Ogunleye, A., Aruna, O., Dalhat, M., Ogoina, D., McCollum, A., Disu, Y., Mamadu, I., Akinpelu, A., Ahmad, A., Burga, J., Ndoreraho, A., Nkunzimana, E., Manneh, L., Mohammed, A., Adeoye, O., Tom-Aba, D., Silenou, B., Ipadeola, O., Saleh, M., ... Satheshkumar, P. S. (2019). Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(8), 872–879. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30294-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30294-4)
- Zaack, L. M., Lamers, M. M., Verstrepen, B. E., Bestebroer, T. M., van Royen, M. E., Götz, H., Shamier, M. C., van Leeuwen, L. P. M., Schmitz, K. S., Alblas, K., van

- Efferen, S., Bogers, S., Scherbeijn, S., Rimmelzwaan, G. F., van Gorp, E. C. M., Koopmans, M. P. G., Haagmans, B. L., GeurtsvanKessel, C. H., & de Vries, R. D. (2023). Low levels of monkeypox virus-neutralizing antibodies after MVA-BN vaccination in healthy individuals. *Nature Medicine*, 29(1), 270–278.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02090-w>
- Zhou, Y., & Chen, Z. (2023). Mpox: a review of laboratory detection techniques. In *Archives of virology* (Vol. 168, Issue 8, p. 221). NLM (Medline).
<https://doi.org/10.1007/s00705-023-05848-w>

