

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Mpox: dinâmica epidemiológica, clínica e genética

Cátia Marisa Lopes Alves

M

2025



Mpox: dinâmica epidemiológica, clínica e genética

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Cátia Marisa Lopes Alves

Estudante do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do

Porto Número mecanográfico: 201008310

Endereço eletrónico: up201008310@icbas.up.pt

Orientação: Doutora Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro

Assistente do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduada de Doenças Infecciosas do Serviço de Doenças Infecciosas, Unidade Local de Saúde de Santo António

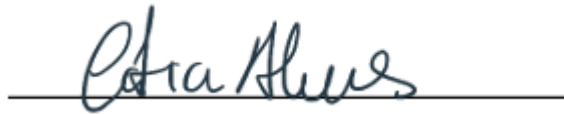
Coorientação: Professora Doutora Carolina Luísa Cardoso Lemos

Professora Associada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Investigadora Principal na Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB)- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Mpox: dinâmica epidemiológica, clínica e genética

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Cátia Alves', written over a horizontal line.

Assinatura do Estudante
Cátia Marisa Lopes Alves

A complex handwritten signature in dark ink, written over a horizontal line.

Assinatura da Orientadora
Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Caroline de', written over a horizontal line.

Assinatura da Coorientadora
Carolina Luísa Cardoso Lemos

Porto, junho de 2025

Declaração de integridade científica

Eu, Cátia Marisa Lopes Alves, com nº mecanográfico 201008310, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração desta dissertação. Durante o processo de investigação e elaboração, segui estritamente os princípios éticos e as normas académicas estabelecidas. Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 7 de junho de 2025

A handwritten signature in dark ink, reading 'Cátia Alves'. The signature is written in a cursive, flowing style. The first name 'Cátia' is written with a large, prominent 'C' and a small 'a' with a tilde. The last name 'Alves' is written with a large 'A' and a small 'v'.

Dedicatória

Para ti avô!

Tentarei, em cada doente, ser aquilo que não fui a tempo de ser para ti!

Agradecimentos

Agradeço muito à minha orientadora, Doutora Soraia Almeida, que foi incansável ao longo deste ano. Os seus conselhos, o seu rigor científico e apoio constante foram essenciais para que trabalhasse sempre para a perfeição. A sua disponibilidade e entrega foram cruciais para a elaboração desta dissertação. Infeciologia é adorada desde as aulas do quinto ano e graças ao exemplo da Doutora Soraia.

Agradeço também à minha coorientadora, Professora Doutora Carolina Lemos, por toda a atenção prestada ao longo deste ano. Professora que entrega tudo aos seus alunos, sempre disponível e preocupada, desde o início desta jornada do Mestrado Integrado em Medicina.

Agradeço à minha família, ao meu núcleo duro, que desde o primeiro dia me apoiaram. O suporte que sempre me deram ao longo destes anos foi o pilar para que pudesse chegar a este dia. Sou muito grata e sortuda pela família que tenho.

Aos meus amigos mais próximos, em especial à que o curso me deu, Jéssica, que sempre me lembrava do verdadeiro motivo para estar em Medicina, que esteve sempre comigo nos melhores e piores momentos e sempre acreditou que era capaz de concretizar mais este sonho. Obrigada minha amiga.

Resumo

Introdução: Os casos de Mpox documentados fora de África eram esporádicos e associados a viagens ou à importação de animais, altura em que se iniciou um expressivo surto em 2022 que levou a notificações de casos mundialmente. Obrigou a Organização Mundial de Saúde (OMS), em julho do mesmo ano, a declará-lo como uma Emergência de Saúde Pública. Desde então, os surtos geraram preocupações sobre a evolução genética e a adaptação do vírus com relatos de quadros clínicos atípicos. Dada a globalização (em agosto de 2024, a OMS declarou novamente a infeção por Mpox como uma Emergência de Saúde Pública) e de acordo com a máxima *One Health*, que tem como pilares a saúde humana, animal e ambiental, torna-se imperativa esta revisão.

Objetivos: O objetivo principal desta revisão bibliográfica é analisar os conhecimentos mais recentes da literatura no que diz respeito à fisiopatologia da doença causada pelo vírus Mpox, a sua evolução genética, clínica, diagnóstica e terapêutica, com a revisão da abordagem em Portugal comparando com as recomendações europeias e americanas.

Métodos: Realizar uma revisão narrativa da literatura existente, publicada e indexada na base de dados *PubMed*, abrangendo os últimos 10 anos, em inglês ou português. A pesquisa foi conduzida com base nos *Medical Subject Headings* (MeSH) e nos *subheadings* previamente mencionados. Foram também incluídas recomendações, a produção científica e os protocolos de atuação de entidades como a Direção Geral da Saúde (DGS, Portugal), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Estados Unidos da América- EUA) e *CDC Yellowbook*, *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, Europe) e OMS.

Discussão: Após a pandemia do SARS-CoV-2, o surto de 2022 de Mpox renovou o receio de uma escalada global desta doença. A disseminação mundial levou a que as principais organizações de saúde criassem protocolos para enfrentarem esta nova crise de saúde pública. Assim, comparando as diferentes diretrizes sugerem-se melhorias na atuação clínica e terapêutica. Para além disso, o estudo genómico, a vigilância epidemiológica e ações que alertem para os riscos desta doença devem

ser enfatizados dado serem fundamentais não só para definir casos mas também para o controlo dos surtos.

Conclusão: Os avanços científicos tanto na atuação clínica e terapêutica bem como na identificação de casos foram relevantes mas ainda insuficientes. É necessário esclarecer melhor a transmissibilidade do vírus Mpox em diferentes contextos e populações, realizar novos estudos genéticos que permitam desenvolver terapêuticas mais dirigidas e uma vigilância epidemiológica mundial mais sustentada. Em Portugal, as normas da DGS apenas recomendam uma vacina e não referem recomendações explícitas sobre a administração da Imunoglobulina intravenosa para *Vaccinia* (VIGIV). Uma uniformização e cooperação mundial torna-se imprescindível para conter os surtos e quiçá, a sua erradicação.

Keywords: *Monkeypox; Mpox; etiology; epidemiology; prevalence; pathology; clinical symptoms; diagnosis; genetics; mutations; pathogenic variants; Mpox modifiers; genetic susceptibility; therapy; vaccination; prevention and control;*

Abstract

Introduction: Documented mpox cases outside Africa were historically sporadic and primarily associated with travel or the importation of animals. However, a significant outbreak in 2022 led to the global reporting of cases and prompted the World Health Organization (WHO), in July of that year, to declare it a Public Health Emergency of International Concern. Since then, outbreaks have raised concerns about the genetic evolution and adaptation of the virus, with increasing reports of atypical clinical presentations. Given the globalized context and following the One Health principle, which integrates human, animal, and environmental health, this review becomes imperative (especially in light of the renewed WHO declaration of mpox as a public health emergency in August 2024).

Objectives: The main aim of this literature review is to analyze the most recent scientific knowledge regarding the pathophysiology of mpox virus infection, including its genetic, clinical, diagnostic, and therapeutic evolution. Additionally, it aims to review the Portuguese public health approach in comparison with European and American recommendations.

Methods: A narrative review was conducted based on literature published and indexed in the PubMed database over the past 10 years, in English or Portuguese. The search was guided by relevant Medical Subject Headings (MeSH) and corresponding subheadings. Guidelines, scientific publications, and operational protocols from public health agencies including the Portuguese Directorate General of Health (DGS), the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC and CDC Yellow Book), the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), and the WHO were also included.

Discussion: Following the SARS-CoV-2 pandemic, the 2022 mpox outbreak reignited concerns about the global escalation of this disease. Its worldwide spread prompted major health authorities to develop specific protocols to respond to this emerging public health crisis. Through comparative analysis of these guidelines, this review proposes improvements in clinical and therapeutic strategies. Furthermore, genomic surveillance, epidemiological monitoring, and targeted awareness

campaigns are essential not only for accurate case definition but also for effective outbreak control.

Conclusion: Although scientific progress has been made in clinical and therapeutic approaches, as well as in case identification, it remains insufficient. There is an urgent need to better understand the transmissibility of mpox in different settings and populations, to conduct further genetic studies that could lead to more targeted therapies, and to implement more robust global epidemiological surveillance. In Portugal, current DGS guidelines recommend only one vaccine and do not include specific guidance on the use of Vaccinia Immune Globulin Intravenous (VIGIV). A unified and cooperative international approach is crucial to contain outbreaks and potentially achieve eradication.

Keywords: Monkeypox; Mpox; etiology; epidemiology; prevalence; pathology; clinical symptoms; diagnosis; genetics; mutations; pathogenic variants; Mpox modifiers; genetic susceptibility; therapy; vaccination; prevention and control;

Lista de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
APOBEC3	<i>Apolipoprotein B mRNA-Editing Catalytic Polypeptide-like 3</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BSL	Laboratórios de Nível de Biossegurança
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
DsADN	ADN de dupla cadeia
EA-IND	<i>Expanded Access Investigational New Drug protocol</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPI	Equipamento de proteção individual
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFP2	<i>Filtering Face Piece class 2</i>
HSH	Homens que fazem sexo com homens
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
ID	Intradérmica
IFA	<i>Immunofluorescence assay</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
IST	Infeção sexualmente transmissível
ITR	Repetições terminais invertidas
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MOPICE	<i>Monkeypox Inhibitor of Complement Enzymes</i>
MVA-BN	Vacina de vírus <i>Vaccinia Ankara</i> vivo modificado
NGS	Sequenciação de nova geração
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORFs	<i>Open reading frame</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PHEIC	Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional
PPE	Profilaxia pós-exposição
PrEP	Profilaxia pré-exposição
RDC	República Democrática do Congo
RT-PCR	PCR em tempo real
SC	Subcutânea
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
TAAN	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
TARV	Terapêutica antirretroviral
TDAR	Teste de diagnóstico antigénico rápido
ULS	Unidade Local de saúde
UREB	Unidade de Resposta a Emergências e Biopreparação
VIGIV	Imunoglobulina intravenosa para <i>Vaccinia</i>
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Lista de abreviaturas	vii
Introdução	1
Metodologia	3
Epidemiologia	4
Evolução no Mundo.....	4
Evolução em Portugal.....	5
Etiopatogenia.....	6
Vias e período de transmissão.....	7
Patofisiologia	8
Genética e impacto nos surtos.....	10
Dados nacionais.....	13
Manifestações clínicas	16
Novas particularidades desde o surto de 2022.....	16
Diagnóstico de Mpox	18
Critérios de definição de caso: suspeito, provável e confirmado	18
Diagnóstico laboratorial	18
Diagnósticos diferenciais	20
Notificação da doença	22
Medidas Profiláticas e Tratamento da <i>Mpox</i>	23
Profilaxia pré-exposição	24
Profilaxia pós-exposição	26
1. Vacinação	26
2. Imunoglobulina.....	27
3. Vigilância clínica dos contactos.....	27
Tratamento da doença	29
Tratamento sintomático.....	29
Antivirais e terapêuticas específicas.....	29
Recomendações nacionais na abordagem clínica e terapêutica de Mpox e aplicação na prática clínica	32
Discussão das estratégias	36
Desafios futuros.....	41
Conclusão	43
Referências	45

Introdução

O vírus Mpox, responsável pela varíola dos macacos, pertence ao género *Orthopoxvirus* da família *Poxviridae*. Este género engloba outros vírus, nomeadamente o vírus da varíola (considerada erradicada, desde 1980, pela OMS).^[1]

O nome Monkeypox foi a nomenclatura usada inicialmente e foi alterado, em novembro de 2022, para Mpox para restringir o estigma e a discriminação associados ao nome primordial, principalmente em relação a indivíduos oriundos de regiões onde a doença é endémica, bem como em relação a espécies animais específicas. Tal como o nome do vírus, o nome da doença foi igualmente alterado. A OMS alterou para Mpox, ao invés de varíola dos macacos.^[2]

A Mpox é uma doença zoonótica, patogénica em humanos e em animais.^[1] Desde a sua descoberta em 1958, esta infeção permaneceu endémica com casos esporádicos em países da África Central e Ocidental. No entanto, em julho de 2022, um aumento de casos levou a que a OMS declarasse, pela primeira vez, uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional (PHEIC). Entre janeiro de 2022 a 30 de abril de 2025, foram reportados 142 229 casos confirmados, incluindo 328 óbitos em 131 países. Em Portugal foram confirmados 1225 casos, 32 casos no último ano e um total de duas mortes.^[2, 3]

Estes dados corroboram a necessidade de uma visão multidisciplinar e de colaboração internacional para o controlo da disseminação do vírus Mpox de forma eficaz com a instituição de medidas adequadas de controlo de infeção e terapêuticas para mitigação da infeção. Dada a evolução recente dos surtos e a disseminação global com aumento dos casos em populações urbanas bem como fora de zonas endémicas, com a declaração pela OMS de PHEIC em agosto de 2024, torna-se imperativa a revisão da literatura sobre a evolução deste vírus quanto à epidemiologia, apresentação clínica e evolução genética, avaliando as normas internacionais e nacionais na resposta a este desafio emergente. Esta análise permitirá compreender melhor as diferentes respostas de saúde pública e identificar oportunidades de melhoria na suspeição clínica, no diagnóstico, no

tratamento da doença e na prevenção da transmissibilidade e no desenvolvimento de surtos futuros.

Metodologia

Para concretizar a presente dissertação, realizou-se uma pesquisa bibliográfica através do motor de pesquisa PubMed, utilizando as palavras-chave supracitadas, de acordo com o MeSH do *Index Medicus*.

A janela temporal considerada para selecionar os artigos publicados foi de dez anos, 2014-2024, redigidos em inglês ou português, excluindo artigos prévios. Foi dada preferência aos artigos publicados após 2021, dado que este é um tema em constante evolução e atualização, e excluídos artigos numa língua que não a inglesa ou portuguesa e cujos temas não eram os pretendidos para esta dissertação.

Após análise dessas publicações, foram identificados 40 artigos que atendiam ao pretendido, sendo os incluídos neste trabalho. Os restantes foram excluídos por não apresentarem conteúdo relevante à dissertação. Adicionalmente, foram consultadas e incluídas recomendações, produção científica e protocolos de atuação de instituições como a DGS (Portugal), CDC (Estados Unidos da América, EUA), ECDC (Europa) e OMS, num total de 22 documentos.

Epidemiologia

O vírus Mpox foi descoberto em 1958, devido a surtos que estariam a acontecer em macacos de laboratório na Dinamarca. Contudo, e apesar desta descoberta, os macacos não são o reservatório natural do vírus, sendo este os roedores e outros pequenos mamíferos. O primeiro caso humano foi registado em 1970 numa criança de nove meses de idade na República Democrática do Congo (RDC). Este caso marcou o reconhecimento desta doença como sendo uma doença zoonótica.^[1, 4, 5]

Nos últimos anos, a Mpox tem sido predominantemente reportada na África Central e Ocidental, sendo a RDC o país mais afetado. Em 2003, foi documentado um surto com 81 casos confirmados, nos EUA, tendo sido fundamentado com a importação de animais selvagens oriundos da África Central, sem que tivesse havido relatos de mortes ou contacto pessoa-pessoa durante este surto.^[4, 5]

Evolução no Mundo

Com base nos dados da OMS referentes ao período de janeiro de 2022 a 30 de abril de 2025, a evolução dos casos de Mpox apresenta variações significativas entre as diferentes regiões do mundo. Durante este período dados da OMS indicam que houve 142 229 casos confirmados de infeção por Mpox em 131 países a nível global, com 328 mortes confirmadas. Relativamente aos primeiros meses de 2025, a OMS refere 3950 novos casos em abril de 2025 a nível global, uma diminuição de 7,3% comparativamente a março de 2025 a nível global (4259 casos confirmados). Na Europa, foram relatados 29 898 casos e nove mortes desde janeiro de 2022, e em abril de 2025 foram confirmados 293 casos (corresponde a 7,4% de todos os casos confirmados pela OMS), um aumento de 1,7% face a março de 2025 (288 casos confirmados). Por outro lado, na região africana, foram documentados 35 911 casos e 135 mortes desde janeiro de 2022. Em abril de 2025 confirmaram-se 3505 casos.^[3, 4, 6]

Quanto ao continente americano este é o mais afetado desde janeiro de 2022, com um total de 68 840 casos e 152 mortes, embora tenha registado uma

tendência decrescente recente, com uma redução de 72,0% no número de casos entre abril (90 casos) e março de 2025 (322 casos). No sudeste asiático, o número total de casos é relativamente baixo (1028 casos e 14 mortes desde 2022), tendo-se registado apenas 136 casos desde maio de 2024. Contudo, entre março e abril de 2025 houve um aumento no números de casos (cerca de 83,0%) com seis casos em março e 11 casos em abril de 2025.^[3]

Evolução em Portugal

Dados mais recentes da OMS referem que desde janeiro de 2022 até 30 de abril de 2025, foram confirmados 1225 casos em Portugal, 32 casos no último ano (desde abril de 2024) e um total de duas mortes, nenhuma ocorrida no último ano.^[3]

De acordo com o Departamento de Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) desde 2022 foram identificados três surtos: o primeiro surto entre 3 de maio de 2022 e 27 de março de 2023 [956 casos, incluindo dois óbitos em doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)]; o segundo surto entre junho de 2023 e março de 2024 (241 casos) e o terceiro surto entre junho de 2024 e 30 de setembro de 2024 com 10 casos confirmados, nenhum pertencente à clade I.^[3, 7]

Até maio de 2022, os casos documentados fora de África eram esporádicos e associados a viagens ou à importação de animais, altura em que se iniciou um expressivo surto que levou a notificações de casos mundialmente. Face a isto, a OMS, em julho de 2022, declarou como PHEIC, evidenciando o potencial do vírus na transmissão generalizada, fora das regiões habituais, na qual já era endémico.^[8-10] Para além disso, no ano em que o mundo enfrentava ainda a pandemia de SARS-CoV-2 com muitas questões sem resposta, este surto por Mpox reforçou a necessidade de investigação e atualização científica sobre novas formas de transmissão e contágio deste patógeno tropical até então negligenciado.^[11]

A 14 de agosto de 2024, a OMS declara novamente PHEIC perante um número cada vez maior de países africanos afetados com um aumento expressivo da infeção por Mpox na RDC bem como o aumento de casos noutros continentes como europeu e asiático.^[5, 12, 13]

Etiopatogenia

O vírus Mpox pertence ao género Orthopoxvirus da família *Poxviridae*. Este género, além do vírus da varíola, *Smallpox*, inclui também outros vírus como *Vaccinia* (vírus usado na vacina contra a varíola) e *Cowpox* (varíola bovina que causa diminuição da produção de leite em animais lactentes, sendo caracterizada por lesões cutâneas), que infetam também o Homem provocando lesões cutâneas geralmente localizadas por contacto direto com animais infetados.^[1, 14, 15] Em circulação existem duas clades do vírus Mpox. Sabe-se que a clade I (responsável por doenças na bacia do Congo) provoca doença mais grave e apresenta uma taxa de mortalidade estimada entre 10-11%, cerca de três vezes superior quando comparada com a da clade II (responsável por casos na África Ocidental) que é de 0,1%-3%. Salienta-se que a taxa de mortalidade da clade IIb, responsável pelo surto mundial de 2022, é inferior a 0,2% em países não endémicos, com acesso a cuidados de saúde.^[12]

A clade I, apesar de ser mais virulenta, apresenta transmissão humana limitada, ocorrendo sobretudo por contacto direto com animais infetados ou em contextos de coabitação. Contudo a subclade Ib, responsável pelos surtos de 2024 na RDC, apresenta indícios de aumento da transmissão entre humanos, embora ainda não com a eficiência observada na clade IIb. Por outro lado, a clade IIa, apresenta menor virulência e não demonstra transmissão sustentada entre humanos, sendo os casos habitualmente zoonóticos. Em contraste, a clade IIb, responsável pelo surto global de 2022, evoluiu para adquirir uma transmissão sustentada exclusivamente entre humanos, particularmente por contacto íntimo e sexual. Esta clade circula predominantemente em regiões não endémicas, mas foi também introduzida em países africanos, como a África do Sul.^[1, 4, 5, 10, 14, 16-22]

Face ao aumento da sua transmissibilidade, que levou aos surtos fora de África, a investigação genómica identificou uma subdivisão das clades em Ia e Ib, IIa e IIb.(conforme referido mais à frente). Neste surto de 2022 surgiram: padrões clínicos atípicos, como ausência de lesões cutâneas típicas ou no mesmo estadio de evolução; novas vias de transmissão o que permite inferir que a clade IIb apresenta uma maior adaptação e resistência às diferentes condições. Embora a clade IIb tenha inicialmente sido identificada em áreas não endémicas, a sua transmissão exclusivamente humana permitiu que o vírus se disseminasse globalmente,

incluindo em países africanos.^[1, 10, 14] De acordo com dados recentes da OMS, o surto na África do Sul (de maio a julho de 2024) causado pela clade IIb, levou a relatos de doença severa e elevada mortalidade (cerca de 15%) em indivíduos com VIH severo (contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³) sendo a imunossupressão um fator de risco para as formas graves.^[1, 4, 5, 10, 14, 16-21, 23]

Vias e período de transmissão

A transmissão do vírus Mpox ocorre tanto de animais para humanos quanto entre humanos. No contexto zoonótico, o contacto direto com animais infetados, através de mordeduras, arranhaduras e fluidos corporais, está associado à transmissão. Apesar do isolamento do vírus em lesões cutâneas, mucosas ou sangue nos roedores (esquilo florestal; ratos da espécie *Cricetomys gambianus*, conhecido como rato-gigante-africano; entre outros roedores) e nos macacos, o reservatório animal do vírus ainda não está esclarecido. O consumo de carne de caça mal cozinhada (como o de esquilo) também é uma possível via de transmissão relatada.^[4, 15-20, 24-26]

A transmissão entre humanos ocorre predominantemente por contacto direto da pele com as lesões cutâneas/mucosas, mas também por exposição a gotículas respiratórias durante contactos próximos e prolongados (como uma viagem de avião de mais de oito horas) e contacto com fômites contaminados, como roupas de cama e objetos de uso pessoal. A transmissão vertical da mãe para o feto através da placenta também está reportada, contudo ainda não está estabelecido o risco de infeção de acordo com a idade gestacional. Entre 2007 e 2011 foram documentados quatro casos de grávidas infetadas por Mpox na RDC, onde uma gestante teve um bebé saudável, duas tiveram aborto espontâneo e outra teve morte fetal em que o feto apresentava lesões maculopapulares difusas, corroborando a transmissão vertical. Todavia, durante o surto global de 2022 não foi descrito nenhum caso. Tal facto pode, em parte, ser explicado pela maior agressividade associada à clade I comparativamente à clade II.^[21]

O contacto sexual tem sido um fator relevante nos surtos mais recentes, havendo descrição de lesões nas regiões anais e genitais. Vários estudos têm relatado alta prevalência de infeções nos homens que fazem sexo com homens (HSH), com coinfeção por VIH numa proporção significativa dos casos (36-42%).^[4, 15-21, 24] Para além disso, a identificação do vírus em amostras de esperma e

secreções vaginais de doentes infetados por Mpox apoia esta nova descoberta.^[9, 10, 18] Estas características de transmissão sexual levantaram a questão da possibilidade desta infeção ser classificada como infeção sexualmente transmissível (IST). Este tema é uma divergência contínua entre autores no entanto, na maioria dos estudos, não há adesão a esta terminologia pois a transmissão predominante durante a relação sexual é pelo contacto com lesões cutâneas.^[12, 19, 25, 26]

A transmissão por aerossóis ainda é um tema em investigação e, embora possa haver transmissão através de partículas suspensas no ar em ambientes fechados, a eficiência desse mecanismo permanece incerta. Foi relatada a transmissão em ambiente hospitalar através de contacto com lençóis contaminados e estudos demonstram que os Ortopoxvírus podem persistir depositados no meio ambiente até 56 dias, dependendo das condições de temperatura e humidade.^[5, 24]

O período de incubação do Mpox varia de cinco a 21 dias e os doentes são considerados contagiosos até que as lesões cutâneas estejam completamente cicatrizadas. Contudo, estão descritos períodos de incubação mais curtos, principalmente nos casos reportados após contacto sexual, como sexo anal ou oral.^[5, 11, 24-30]

Patofisiologia

A gravidade da Mpox pode ser influenciada por vários fatores: estirpe do vírus, via de transmissão, resposta imunitária do hospedeiro e presença de comorbilidades. Os vírus da família *Poxviridae* demonstram uma resistência elevada à secagem e uma maior tolerância à variação de temperatura e pH quando comparados a outros vírus com envelope, o que determina diretamente a sua persistência no meio ambiente. Está descrito que o vírus Mpox pode manter a viabilidade por longos períodos em superfícies. Apesar desta resistência são suscetíveis aos desinfetantes convencionais.^[5, 24]

A infeção natural por Mpox induz uma resposta imunitária protetora, mas dados recentes mostram que essa proteção não é necessariamente duradoura. Estudos clínicos e observacionais identificaram reinfeções sintomáticas com a clade IIb, que ocorreram meses após a primeira infeção, com uma mediana de cerca de 112 dias. Embora a segunda infeção tenha, em geral, menor gravidade e envolva

menos mucosas ou complicações, estes casos demonstram que a infecção prévia não garante imunidade protetora total e pode permitir reinfeções sintomáticas, especialmente em populações de risco.^[29, 31-33]

A infecção por Mpox inicia-se pela entrada do vírus no organismo que pode ocorrer através da pele não íntegra ou de mucosas, como a oral, respiratória ou retal, dependendo do modo de transmissão, infectando as mucosas e o epitélio destas primariamente, ou diretamente na pele não íntegra replicando-se em queratinócitos e fibroblastos. O vírus entra nas células humanas através de fusão celular ou endocitose. No citoplasma da célula hospedeira, há a libertação, transcrição e replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) viral formando as proteínas virais necessárias para a formação de viriões maduros (com capsídeo) e de viriões extracelulares (com envelope adicional). O primeiro sai da célula hospedeira por lise celular, enquanto o segundo sai por exocitose. Posteriormente, dissemina-se para os gânglios linfáticos locais, provocando uma viremia primária. A infecção progride com a replicação do vírus nos tecidos linfáticos, infectando outros órgãos como o baço, culminando numa viremia secundária que permite a disseminação sistémica.^[11, 15, 25, 27, 28, 34, 35] A fase de disseminação linfática corresponde ao período de infecção latente, estando os doentes, geralmente, assintomáticos. A disseminação sistémica permite ao vírus voltar a replicar-se na pele e mucosas, originando as lesões cutâneas típicas da doença e facilitando a transmissão através da saliva e outras secreções, uma vez que durante esta fase de disseminação hematogénica o vírus replica-se nos tecidos com maior tropismo (epitélio cutâneo e mucoso e em infeções mais graves, baço, fígado e pulmões).^[5, 15, 17]

Há estudos que reportam casos de infeções assintomáticas, com cerca de 1,3% e 6,5% dos doentes infectados a nunca relatarem qualquer sintoma. No entanto, ainda é limitada a informação sobre o papel destes doentes na propagação da Mpox.^[5]

A OMS classifica a infecção por Mpox em 3 fases: a fase assintomática, que corresponde ao período de incubação, a fase inicial, que corresponde ao período em que surgem os primeiros sintomas inespecíficos e a fase secundária que se caracteriza pelas lesões cutâneas, sinal típico desta patologia.^[30]

Genética e impacto nos surtos

O vírus Mpox apresenta um genoma composto por ADN de dupla cadeia (dsADN), com aproximadamente 197 kb codificando cerca de 180 proteínas. A sua estrutura morfológica é caracterizada por uma forma oval, com um diâmetro de 200-250 nm, e contém um nucleocapsídeo envolto por partículas lipídicas. O genoma do vírus Mpox apresenta uma organização similar a outros Orthopoxvírus, sendo composto por uma região central altamente conservada, que codifica proteínas envolvidas na replicação e transcrição viral como a proteína VP37, e regiões terminais mais variáveis, associadas ao tropismo do hospedeiro e à modulação da resposta imune^[1, 2, 11, 12, 34]

O vírus Mpox era classificado em duas grandes clades filogenéticas: a clade da Bacia do Congo (África Central) e a clade da África Ocidental. Esta divisão foi posteriormente revista pela nova taxonomia do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), que formalizou a nomenclatura em clade I (antigo Bacia do Congo) e clade II (antigo África Ocidental). As diferenças genómicas entre os vírus das clades I e II localizam-se, em grande parte, em regiões que codificam genes de virulência cruciais, o que provavelmente contribui para as distintas manifestações clínicas observadas entre ambas.^[1, 2, 11, 12]

A clade I apresenta também duas subclades, Ia e Ib. Esta subdivisão ocorreu a partir de estudos genómicos desde o surto em 2023 na RDC, principalmente na província de Kivu do Sul, na cidade mineira de Kamituga.^[36] A clade Ia circula endemicamente em países da África Central, com alguns casos de transmissão zoonótica e limitada transmissão inter-humana. A clade Ib, no entanto, surgiu mais recentemente na RDC e apresenta transmissão sustentada de pessoa para pessoa. O surto de Mpox na RDC e noutros países africanos de 2024 foi associado à disseminação da clade Ib, com genomas virais apresentando aproximadamente 201 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), além de múltiplas inserções, deleções e mutações estruturais. Um achado importante, em modelos animais de infeção pelo vírus Mpox, foi a deleção completa do gene OPG032 (C3L) nas amostras do surto na RDC, que codifica uma proteína reguladora da via do complemento, *Monkeypox Inhibitor of Complement Enzymes* (MOPICE), cuja função é inibir a ativação desta cascata imunitária. A sua deleção no vírus da clade I resultou numa redução significativa da morbidade e mortalidade. No caso da clade II este gene está

ausente. Para além desta diferença, é também referido que a clade I apresenta o fator de virulência BR-203 completo (relacionada com a capacidade de impedir a apoptose de células do hospedeiro infetadas), ao contrário da clade II que possui este fator incompleto. Dentro da clade II, foram descritas duas subclades: IIa e IIb. A subclade IIa foi raramente isolada em humanos e a maioria das suas sequências provêm de reservatórios animais. Já a subclade IIb demonstra maior adaptabilidade ao hospedeiro humano. Esta divisão em duas subclades da clade II assim como a descoberta das sublinhagens (referidas posteriormente) foi reconhecida após o surto mundial em 2022. [1, 11, 12, 18, 21, 34]

A análise estrutural do genoma do vírus Mpox revelou a presença de aproximadamente 190 genes e 187 *open reading frame* (ORFs), distribuídos entre a região central e os terminais do genoma. Enquanto a região central é altamente conservada e responsável por funções essenciais do ciclo viral, os terminais genómicos apresentam elevada variabilidade nas regiões de repetições terminais invertidas (ITR), estando associados à modulação imunológica e ao alcance do hospedeiro. Acredita-se que as mutações frequentes nestas zonas, através de deleções, duplicações ou recombinações, sejam os principais mecanismos responsáveis pela rápida adaptabilidade dos Ortopoxvírus a diferentes hospedeiros, ou seja, é uma doença zoonótica mas também com transmissão inter-humana. Esta instabilidade genómica nestas regiões permite ao vírus modular a expressão de fatores que interferem com vias como o interferão, o complemento e a apoptose, facilitando a evasão imunitária e a persistência da infeção. Estudos de seleção natural indicaram que a maioria dos genes do vírus Mpox está sob seleção purificadora (ou seja, a maioria do genoma do Mpox está estável, pois as mutações são eliminadas), com exceção de 12 genes que exibem razão dN/dS > 1 em algumas comparações entre clades, sugerindo seleção positiva (ou seja, mutações que alteram proteínas e que conferem alguma vantagem ao vírus são mantidas, como mutações que favorecem a resistência ao sistema imunológico do hospedeiro). Dentre desses, os genes OPG002, OPG023, OPG027 e OPG031 destacam-se por estarem envolvidos na resistência à resposta imunológica do hospedeiro, o que indica que o vírus Mpox está a evoluir para uma melhor evasão ao sistema imune. [1, 5, 12, 26, 27, 34]

A recombinação genética também desempenha um papel relevante na evolução do vírus. Estudos indicam que 73,3% dos eventos de recombinação ocorrem nas regiões variáveis do genoma, potencialmente contribuindo para a

adaptação do vírus a novos hospedeiros e para a sua persistência epidemiológica.^[12]

A clade IIb tem quatro linhagens: A.1, A.1.1, A.2 e B.1, que inclui os genomas do vírus Mpox do surto global de 2022.^[12, 21, 34]

A linhagem B.1, predominante no surto de 2022, demonstrou uma taxa de substituição nucleotídica de seis a 12 vezes superior às linhagens isoladas entre 2018 e 2019, sugerindo uma evolução acelerada do vírus. Foram identificados 46 SNPs específicos da linhagem B.1, sendo que 24 mutações não sinónimas interferem diretamente com proteínas envolvidas na interação com o hospedeiro. Entre elas, destacam-se as mutações de aminoácidos D209N, P722S e M1741I na glicoproteína B21R, que contém epítomos imunogénicos que são alvo de anticorpos. Além disso, foi observada uma forte assinatura mutacional associada à ação da enzima *Apolipoprotein B mRNA-Editing Catalytic Polypeptide-like 3* (APOBEC3), com substituições de nucleótidos: GA > AA e TC > TT, acontecimentos que modificam a interação com o hospedeiro, favorecendo a infecção e transmissão. O impacto funcional destas mutações ainda não está completamente elucidado, mas a elevada taxa de mutação pode contribuir para explicar o surgimento repentino e a maior transmissibilidade do vírus Mpox em regiões não endémicas.^[1, 12, 21, 29, 34, 35]

A identificação de sequências genéticas conservadas no vírus Mpox, na região central do genoma do vírus, tem sido fundamental para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico molecular e terapêutico. Quanto aos métodos de diagnóstico, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), os testes baseiam-se principalmente na detecção de regiões altamente conservadas dos genes envolvidos na replicação viral, como o gene da polimerase de ADN (E9L) e o gene da hemaglutinina (A27L). Além disso, a sequenciação de nova geração (NGS) permite a caracterização completa do genoma viral, facilitando a diferenciação entre linhagens e a monitorização de mutações associadas à virulência e à resistência a antivirais.^[12, 26, 27, 29]

No contexto terapêutico, várias proteínas virais essenciais foram identificadas como potenciais alvos terapêuticos. Entre elas, destacam-se: ADN polimerase viral (E9L) e helicase (D5R), ambas fundamentais para a replicação do genoma viral e alvo de fármacos que inibem a síntese de ADN viral; proteína VP37 codificada pelo gene F13L, envolvida na formação da membrana do vírion, sendo um alvo do tecovirimat, antiviral aprovado para o tratamento da infecção por Mpox;

inibidores da via de maturação viral, como aqueles que interferem com a ação das proteínas envolvidas na montagem do vírus (como a A34R- a sua ausência ou disfunção reduz drasticamente a infeciosidade; F13L; L1R- anticorpo monoclonal contra L1R mostrou neutralização eficaz- importante na imunidade e possível alvo terapêutico), têm sido explorados em estudos experimentais.^[12, 27, 29, 34, 35]

A caracterização genética do vírus Mpox também pode contribuir para a vigilância da resistência antiviral, particularmente no caso do tecovirimat e do brincidofovir (cujo alvo é a ADN polimerase viral), cujas mutações em genes específicos, como F13L e E9L, podem reduzir a eficácia do tratamento.^[12, 27, 29, 34, 35]

Atualmente, a clade IIb do vírus Mpox, particularmente a sublinhagem B.1, tem sido associada a um número crescente de mutações que conferem resistência ao antiviral tecovirimat. As mutações específicas observadas, como no gene F13L, estão associadas a esta resistência e foram predominantes nas amostras analisadas. Estudos indicam que, até 2022, aproximadamente 1% dos pacientes tratados com tecovirimat desenvolveram resistência ao medicamento. É importante destacar que mutações associadas a resistências podem surgir em qualquer clade do vírus Mpox. Para além disso, a identificação de mutações na enzima APOBEC3 nesta linhagem permite inferir sobre possíveis origens para o surto do vírus Mpox, uma vez que ajuda a explicar a adaptabilidade do vírus em diferentes ambientes e hospedeiros. No entanto, o surto na RDC de 2024 alerta para novas mutações na clade Ib, nomeadamente a enzima MOPICE, sendo que esta clade é associada a quadros clínicos mais agressivos e a uma maior taxa de mortalidade, e mutações nesta enzima demonstraram uma redução na morbi e mortalidade.^[12, 30, 34]

Assim, a genómica desempenha um papel essencial para o acompanhamento da evolução do vírus, na personalização das abordagens terapêuticas e no desenvolvimento de novas estratégias antivirais sendo necessário mais estudos para que haja respostas.

Dados nacionais

Portugal foi um dos países mais afetados pelo surto global de Mpox em 2022, mantendo também um papel central na segunda vaga registada em 2023 (contrastando com a maioria da Europa). Dois estudos recentes permitiram uma

análise aprofundada dos perfis epidemiológico, clínico e genético destes eventos, permitindo identificar semelhanças, diferenças e implicações para o futuro.^[28, 35]

Os surtos de 2022 e 2023 apresentaram várias semelhanças. Ambos ocorreram durante os meses de verão, período associado ao aumento do turismo, participação em festivais e eventos que favorecem contactos interpessoais próximos, especialmente entre HSH. Em termos clínicos e epidemiológicos, os dois surtos partilharam características importantes, incluindo uma predominância de casos em homens jovens (idade entre os 20-55 anos, com predominância entre os 30-39 anos nos dois estudos-44,1% em 2022 e 39,7% em 2023), maioritariamente HSH (96,5% em 2022; 98,3% em 2023), uma elevada proporção de coinfeção por VIH (42,9% em 2022; 43,3% em 2023) e uma transmissão maioritariamente por via sexual (95,2% em 2022; 89,1% em 2023), associada a redes sexuais internacionais, de acordo com os dados epidemiológicos recolhidos durante a anamnese. Os sintomas clínicos e a gravidade geral da doença foram similares entre as duas vagas. Além disso, ambos os estudos destacaram limitações comuns na resposta da saúde pública, nomeadamente a escassez de dados de rastreio de contactos, histórico de viagens e informação detalhada sobre comportamentos sexuais, o que dificultou o controlo epidemiológico, não só nacional como cruzamento de informação internacional.^[28, 35]

Contudo, os surtos diferiram em aspetos importantes. Em 2022 a redução da transmissão foi atribuída principalmente a mudanças comportamentais na população-alvo. Outro aspeto diferenciador foi a gravidade da clínica: os indivíduos vacinados em 2023 apresentaram menor gravidade de doença em comparação com os não vacinados, reforçando o papel protetor da vacinação. Em termos genéticos, observou-se também uma diferença relevante, com o surto de 2022 associado à linhagem B.1, enquanto o surto de 2023 foi dominado pela sublinhagem C.1.1, uma variante distinta, provavelmente introduzida a partir da Ásia (sublinhagem identificada nos surtos de 2022 e 2023 em alguns países asiáticos como Japão e China) e subsequentemente disseminada localmente. Este ponto evidencia a evolução viral entre os dois surtos, com Portugal a registar uma substituição da linhagem dominante. O surto de 2023 foi menor em número absoluto de casos, sugerindo um impacto positivo da imunidade adquirida pela infeção anterior e da vacinação (15,3% dos vacinados (17 de 111 doentes): 88,2% em contexto preventivo e no contexto do surto; 5,9% pós-exposição; 5,9% na infância, em 1976).^[28, 35]

A análise integrada destes surtos demonstra que, apesar da redução na gravidade e na dimensão da segunda vaga, o risco de novas epidemias permanece elevado. Este risco é potenciado pela manutenção de redes sexuais internacionais ativas, especialmente entre HSH com alta atividade sexual, pela possibilidade de introdução de novas linhagens ou clades mais virulentas, como a clade I atualmente em circulação na RDC com disseminação para países vizinhos não endémicos, e pelas dificuldades persistentes na vigilância genómica, dada a escassez de sequências disponibilizadas por muitos países, o que compromete o rastreio mundial da evolução viral.^[28, 35]

Os modelos matemáticos utilizados estimaram que o grupo de HSH com alta atividade sexual contribui de forma desproporcional para a transmissão, até 120 vezes mais do que grupos de baixa atividade sexual. Estes modelos indicaram ainda que pequenas alterações no comportamento deste grupo podem originar novas ondas epidémicas com magnitudes variáveis. A nível genético, a deteção de sequências idênticas entre casos portugueses e asiáticos, bem como a integração de sequências de outros países europeus no subcluster português (duas sublinhagens identificadas no estudo de 2022)[35]²⁶, indicam fenómenos de importação e exportação viral, reforçando o papel de Portugal como elo nas cadeias internacionais de transmissão.^[28, 35]

A evolução dos surtos de Mpox em Portugal entre 2022 e 2023 evidencia assim uma dinâmica genética ativa do vírus, marcada pela introdução e estabelecimento de novas sublinhagens (de B.1 para C.1.1) e potenciais exportações para outros países. A vigilância genómica revelou-se essencial para identificar estas trocas intercontinentais e monitorizar a evolução viral, mas permanece insuficiente a nível europeu e mundial. Estes dados reforçam a necessidade de expandir o sequenciamento genómico sistemático, integrar dados genéticos com informação epidemiológica e comportamental atualizada, e promover uma vigilância adaptada às redes sexuais internacionais e às novas dinâmicas ecológicas do vírus.

A experiência portuguesa demonstra que a imunidade prévia, seja por infeção ou vacinação, pode reduzir a gravidade e a transmissibilidade da doença, mas não elimina o risco de novas epidemias, sobretudo face à evolução genética contínua do vírus e à potencial emergência de variantes mais virulentas.

Manifestações clínicas

Na sua forma clássica, a fase inicial da doença, que dura geralmente entre um e cinco dias, é caracterizada por sintomas prodrômicos como febre, cefaleias, mialgias, artralgias, astenia e, de forma distintiva, linfadenopatia, mais frequentemente na região submandibular, cervical e na região inguinal, que podem ser dolorosas (sintoma que permite diferenciar a infecção por Mpox dos restantes vírus do mesmo género).^[10, 25, 37] Entre um a três dias após a febre, surgem erupções cutâneas que evoluem de máculas para pápulas (que variam de 0,5 a 1 cm de diâmetro), vesículas e pústulas umbilicadas (variando de 0,5 a 2 cm de diâmetro) e culminam com a formação de crostas e descamação, num processo que pode durar entre duas e quatro semanas. O número de lesões (na forma clássica) é variável, estando correlacionado com a severidade da doença: uma a 25 como leve; 26 a 100 como moderada; 101 a 250 como grave; mais de 250 como muito grave. As palmas e plantas são habitualmente afetadas em casos com lesões extensas e disseminadas. As lesões das mucosas podem ser bastante dolorosas e, em casos mais graves, pode levar à perfuração, por exemplo, da parede retal. Evidências científicas relatam que a dor causada nas lesões mucocutâneas é um dos motivos mais frequentes que levam à hospitalização do doente infetado por vírus Mpox.^[5, 8, 10, 16, 26, 27, 37-39]

Novas particularidades desde o surto de 2022

Padrões clínicos atípicos foram observados no surto mundial iniciado em 2022, incluindo lesões iniciais localizadas nas áreas genital/anal e mucosas, como a boca, bem como a apresentação de sintomas inespecíficos antes ou simultaneamente ao aparecimento de lesões cutâneas. Além disso, novas complicações clínicas, como proctite grave, foram descritas e associadas à transmissão sexual.^[4, 5, 10, 12, 15-17, 37]

A transmissibilidade do vírus Mpox inicia-se com o surgimento de qualquer sintoma ou lesão cutânea e persiste até à completa resolução das crostas e seu desaparecimento. No entanto, estudos recentes descrevem que alguns doentes podem ser contagiosos um dia antes de experienciarem qualquer sintoma prodrômico, principalmente aqueles em que os pródromos estão ausentes ou a lesão cutânea os antecede.^[12, 21] A clade IIb, predominante nos surtos globais

recentes, geralmente provoca uma doença autolimitada, com recuperação espontânea dentro de duas a quatro semanas. No entanto, infecções pela clade I estão associadas a formas mais graves e a maior mortalidade. O prognóstico da infecção por Mpox depende de algumas variáveis: estado vacinal prévio, doenças concomitantes ou comorbilidades.^[12, 25, 26]

Independentemente da clade, o risco de complicações graves, como infecção bacteriana secundária da pele e tecidos moles, como celulite, sépsis, pneumonia, complicações cardíacas como miocardite (descrito apenas um caso desde o surto de 2022, sendo uma complicação rara- 0,4%)^[40] e encefalite é maior em indivíduos imunodeprimidos, incluindo pessoas com infecção por VIH não tratado ou com contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³, crianças e mulheres grávidas.^[1, 4, 12, 17, 25, 37]

Estas complicações da infecção por Mpox não estão diretamente relacionadas com a infecção primária do vírus mas sim como consequência da mesma. Está dependente de fatores de risco do doente, como o estado imunitário prévio, comportamentos de risco, carga viral e agressividade da clade, sendo ainda um tópico em investigação.^[12, 34, 37, 41-43]

Diagnóstico de Mpox

Critérios de definição de caso: suspeito, provável e confirmado

A epidemiologia, a anamnese e a suspeição clínica são fundamentais para a identificação e notificação dos casos o mais precocemente possível.^[5, 41, 44]

Para a definição de caso, é importante conhecer os critérios epidemiológicos. De acordo com o CDC, é um caso suspeito de Mpox quando surge um novo *rash* característico ou apresenta um dos critérios epidemiológicos antes 21 dias do início da doença: viajou para uma área com evidência de transmissão sustentada de pessoa para pessoa ou onde o vírus Mpox é endêmico; ou relata ter tido contacto com uma pessoa com Mpox confirmada, provável ou suspeita; ou teve contacto próximo ou íntimo presencial com indivíduos pertencentes a uma rede social que está atualmente com casos de Mpox; ou teve contacto com um animal selvagem morto ou vivo, ou com um animal exótico de uma espécie endêmica da África Central/Ocidental, ou utilizou um produto derivado desses animais e tem alta suspeição clínica de infeção por Mpox.^[5, 41, 44, 45]

Considera-se um caso provável quando não há suspeita de outra exposição recente a outros Orthopoxvírus e apresenta diagnóstico laboratorial por detecção de ADN de vírus Mpox em exsudado ou nas crostas das lesões cutâneas/mucosas, em exsudado orofaríngeo ou ano-retal, por detecção do vírus Mpox através de imuno-histoquímica/microscopia eletrónica ou de análises serológicas de IgM detetável para Orthopoxvírus ou aumento de quatro vezes a titulação de IgG, na ausência de vacinação contra a varíola ou infeção por Mpox ou outros Orthopoxvírus.^[5, 41, 44, 45]

Quanto ao caso confirmado, este demonstra a presença inequívoca de vírus Mpox por métodos laboratoriais, tanto ADN viral como isolamento do vírus em cultura.^[5, 41, 44, 45]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de Mpox não pode ser realizado apenas com base na história clínica. Este deve sempre apoiar-se numa anamnese completa, tendo como pilares a epidemiologia e os achados clínicos. Contudo é essencial a confirmação

laboratorial através de métodos moleculares, nomeadamente os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN).^[1, 4, 5, 10, 14, 16, 19, 21]

O diagnóstico deve ser considerado em doentes que apresentem critérios de definição de caso. Suspeitar sempre aquando da presença de erupção cutânea aguda de causa desconhecida, incluindo lesões nas mucosas da orofaringe, pénis, vagina ou região anorretal; em doentes com proctite e/ou linfadenopatia; e naqueles que manifestem sintomas gripais após uma exposição de elevado risco.^[1, 4, 5, 10, 14, 16, 18, 21]

O teste de referência recomendado pela OMS é a PCR, especialmente a PCR em tempo real (RT-PCR), devido à sua elevada sensibilidade (91-100%), quando comparada com a PCR convencional. Este exame pode ser complementado pela sequenciação genética, que permite uma análise epidemiológica mais detalhada, nomeadamente a identificação de clades virais. Para garantir um diagnóstico preciso, é fundamental correlacionar os resultados laboratoriais com os dados clínicos e epidemiológicos do doente.^[1, 4, 5, 10, 14, 16, 18, 19, 21, 42-44]

As amostras mais adequadas para deteção do vírus Mpox são as provenientes de lesões cutâneas, incluindo exsudado, crostas e esfregaços vigorosos da superfície das lesões. Sempre que possível, devem ser obtidas múltiplas amostras de diferentes lesões. Caso não existam lesões cutâneas, podem ser utilizados esfregaços orofaríngeos ou retais, embora um resultado negativo nestes não exclua a infeção. Após a colheita, se ultrapassarem as três horas, as amostras devem ser refrigeradas enquanto não são processadas ou enviadas para o centro de referência. Métodos serológicos, como a deteção de IgM e IgG por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou por *immunofluorescence assay* (IFA), após cinco a oito dias respetivamente, apresentam limitações devido à reatividade cruzada com outros Ortopoxvírus e, portanto, não são recomendados para diagnóstico primário, mas podem ser úteis para estudos epidemiológicos retrospectivos.^[1, 4, 5, 10, 16, 19, 21]

Podem também ser usados para diagnóstico, amostras adicionais de biópsias de pele. Histologicamente, a infeção por Mpox é semelhante às dos outros Ortopoxvírus com identificação de degeneração balonizante dos queratinócitos, espongiose acentuada, edema e inflamação aguda. No entanto, podem ser úteis para diferenciar de outras patologias como a varicela e herpes simplex com atingimento cutâneo, uma vez que o local de replicação destes vírus é no núcleo, o que leva à identificação de inclusões intranucleares (inclusões de Cowdry tipo A),

enquanto que no vírus Mpox a replicação viral é citoplasmática com a presença de inclusões citoplasmáticas (inclusões de Guarnieri).^[1, 4, 5, 10, 16, 21, 25, 46]

A OMS, CDC e a DGS recomendam que os testes de diagnóstico sejam realizados exclusivamente em laboratórios devidamente equipados e por técnicos treinados, garantindo a segurança e a fiabilidade dos resultados. O manuseamento de amostras suspeitas deve ocorrer, no mínimo, em laboratórios de biossegurança nível 2 (BSL-2), enquanto o processamento do vírus vivo requer instalações de biossegurança nível 3 (BSL-3). Para confirmar a infeção por Mpox, segue-se um protocolo de validação em que um teste PCR genérico para Ortopoxvírus positivo exige um segundo teste de PCR com primers específicos para o vírus Mpox ou sequenciamento genético. Em casos suspeitos onde os resultados de PCR sejam negativos, a serologia pode auxiliar na avaliação epidemiológica, mas não deve substituir os métodos moleculares.^[5, 14, 16, 44, 47]

A qualidade e o controlo laboratorial são fundamentais para evitar falsos negativos, os quais podem ser causados por falhas na extração do ADN, má conservação das amostras ou erros técnicos. Para minimizar estes riscos, devem ser utilizados controlos positivos e negativos, bem como protocolos rigorosos para evitar contaminação. A OMS recomenda ainda a partilha de dados genéticos entre laboratórios e países, de forma a melhorar a vigilância epidemiológica e a resposta global à infeção.^[1, 4, 5, 16, 44]

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial da Mpox é desafiador devido à semelhança clínica com várias doenças virais e não virais. Doenças como varicela (vírus *Varicella-zoster*) e a varíola são frequentemente confundidas com a Mpox. A varíola, apesar de erradicada desde 1980 a nível mundial, pela possibilidade de bioterrorismo é tida em consideração, apresentando lesões todas no mesmo estadió ao contrário da infeção por Mpox. A presença de linfadenopatia é um fator distintivo importante, sendo comum na Mpox mas ausente na varicela e na varíola. O diagnóstico diferencial mais importante é a varicela grave com lesões nas palmas das mãos e plantas dos pés. A varicela tem distribuição cefalocaudal, tende a afetar predominantemente o tronco e apresenta lesões superficiais que evoluem rapidamente para crostas em 24 horas. Já as lesões da Mpox concentram-se no

rosto, extremidades e genitais e, para além disso, as lesões podem não estar todas no mesmo estadio evolutivo como na varicela.^[10, 16, 42, 48]

Há também quadros em que alguns doentes com odinofagia e disfagia podem apresentar faringite ulcerativa ou amigdalite. A presença destes sintomas, associada a um teste de diagnóstico antigénico rápido (TDAR) negativo para *Streptococos* do grupo A, pode sugerir Mpox como uma possível causa.^[10, 16, 21, 42]

Embora a infeção por vírus Mpox seja frequentemente autolimitada, algumas manifestações clínicas exigem investigação complementar dirigida, com o objetivo de detetar precocemente complicações e orientar o tratamento. A escolha dos exames deve ser orientada pela apresentação clínica e pela gravidade do quadro, como por exemplo hemoculturas e culturas de exsudado de lesões cutâneas para deteção de sobreinfeção bacteriana da pele, punção lombar e ressonância magnética cerebral no caso da encefalite.^[21, 48]

O diagnóstico diferencial é ainda mais complexo em doentes sem lesões cutâneas típicas. A evidência de alguns casos de proctite causada por vírus Mpox sem erupção cutânea desde o surto de 2022, alertou para a possível transmissão sexual deste vírus. Nestes casos, a retossigmoidoscopia pode revelar sinais de inflamação e friabilidade na mucosa. No entanto, além de ser difícil distinguir Mpox de outras IST (dos infetados por Mpox, cerca de 63% tinham diagnóstico prévio de IST e 18,5% diagnóstico concomitante de IST) através da inspeção da área genital, na maior parte dos casos este procedimento endoscópico não é realizado por causa da dor intensa que os doentes apresentam.^{[8, 35]^{8,26}} Por estas razões, nestes doentes é imperativo a realização de PCR em esfregaços retais para confirmação diagnóstica. Caso haja suspeita de perfuração da parede retal, a ressonância magnética retal deve ser efetuada para auxiliar o diagnóstico e terapêutica.^[1, 4, 5, 10, 14, 16, 21, 48]

Dada a inespecificidade dos sintomas e a sobreposição com outras doenças, o diagnóstico laboratorial é fundamental para a confirmação da infeção por Mpox. A aplicação de técnicas de biologia molecular em amostras de lesões é o método mais sensível e específico, sendo crucial para diferenciar Mpox de outras doenças com manifestações clínicas semelhantes.^[42, 48]

Notificação da doença

A Mpox tornou-se uma doença de notificação obrigatória em muitos países, onde a OMS, CDC e ECDC incentivam os países a declará-la de forma obrigatória (países africanos, europeus, asiáticos e EUA). Em Portugal, desde 2022, a DGS tornou a Mpox uma doença de declaração obrigatória no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE). Este procedimento é essencial para que seja despoletado todo o processo de vigilância epidemiológica pelas Autoridades de Saúde Pública permitindo um melhor controlo da transmissão da doença na comunidade.^[1, 4, 5, 16, 44]

Medidas Profiláticas e Tratamento da *Mpox*

Desde a erradicação da varíola, atualmente a infecção por Orthopoxvirus mais comum em humanos é a causada por vírus Mpox. Como referido anteriormente, devido às semelhanças antigénicas com o vírus da varíola, as vacinas desenvolvidas contra este conferem proteção cruzada para o vírus Mpox e outros Orthopoxvirus. A vacinação contra a varíola levou à erradicação mundial oficial da doença em 1980, resultante de um programa de vacinação em massa, instituído pela OMS, de 1959 a 1980. No entanto, em alguns países com menos recursos económicos esta estratégia não estava a ser bem sucedida passando a adotar uma outra abordagem com a identificação, isolamento dos casos de varíola e vacinação destes e dos seus contactos. Estas intervenções permitiram desenvolver um programa de vigilância e notificação de casos realçando a sua importância no controlo de surtos infecciosos. Atualmente mais de 70% da população mundial nunca recebeu esta vacina, apresentando uma elevada suscetibilidade a infeções por Orthopoxvirus.^[10, 12, 15, 18, 25]

A duração da proteção conferida pela vacina contra a varíola face à infecção por Mpox ainda não é totalmente conhecida. No entanto, estudos revelam que indivíduos vacinados contra a varíola demonstraram que as respostas dos anticorpos contra o vírus da *Vaccinia* podem manter-se estáveis no sangue durante várias décadas. A vacinação aplica-se tanto para a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), bem como para a Profilaxia Pós-Exposição (PPE). Na PPE, a vacinação é recomendada o mais precocemente possível, sendo o ideal até quatro dias após a exposição.^[10, 12, 15, 18, 25, 42, 48]

A transmissão do vírus Mpox pode ser significativamente reduzida através da adoção de medidas preventivas rigorosas. O isolamento de indivíduos infetados ou de casos suspeitos/prováveis é uma das principais estratégias para conter a propagação do vírus. Indivíduos diagnosticados devem permanecer em precauções de contacto até que todas as lesões estejam completamente cicatrizadas, já sem crosta, conforme referido anteriormente.^[10, 15, 44]

A utilização adequada do equipamento de proteção individual (EPI) pelos profissionais de saúde na abordagem aos casos suspeitos, prováveis ou confirmados de Mpox é fundamental. Isso inclui o uso de bata, luvas, proteção ocular, máscara cirúrgica (filtering face piece class 2- FFP2, aquando da realização

de procedimentos geradores de aerossóis) e a higienização adequada das mãos.^[15, 40, 43]

Adicionalmente, os doentes devem evitar o contacto com animais que possam servir de hospedeiros do vírus. Em áreas endémicas, recomenda-se que as populações evitem a interação com animais selvagens, vivos ou mortos, bem como com materiais potencialmente contaminados. A promoção da higiene pessoal, incluindo a lavagem frequente das mãos, é uma medida eficaz na prevenção da transmissão do vírus. Essa prática deve ser incentivada especialmente após o contacto com indivíduos infetados ou com objetos possivelmente contaminados.^[15, 25, 42, 48]

Profilaxia pré-exposição

A vacinação tem um papel crucial na prevenção da infeção por Mpox, nomeadamente na PrEP. Estudos indicam que a vacina contra a varíola confere uma proteção cruzada de aproximadamente 85% contra a infeção por Mpox.^[12, 21, 48, 49]

No que diz respeito às vacinas, existem três gerações de desenvolvimento tecnológico. Todavia, apenas as vacinas da segunda e terceira gerações estão aprovadas. As duas vacinas usadas para a prevenção de Ortopoxvírus são: ACAM2000® (aprovada nos EUA) e JYNNEOS® (aprovada nos EUA e na Europa com nomes comerciais diferentes: comercializada como JYNNEOS® nos EUA, IMVANEX® na Europa e IMVAMUNE® no Canadá, vacina de vírus *Vaccinia Ankara* vivo modificado (MVA-BN), não replicativo, de terceira geração contra o vírus da varíola).^[12, 21, 48, 49]

A vacina MVA-BN é a única aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) desde 2019, e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) desde 2022, para a prevenção de Mpox. Estudos recentes demonstram que duas doses, 0,5mL subcutânea (SC) cada, separadas por 28 dias, confere uma proteção significativa com uma eficácia estimada em 82%. Em alternativa, o fracionamento de uma dose, 0,1mL intradérmica (ID), igualmente em duas doses separadas por 28 dias, foi usado e teve o objetivo de minimizar a carência internacional destas vacinas no contexto de PHEIC, com estudos a demonstrarem eficácia não inferior na prevenção da infeção.^[50, 51] Perante o surto mundial, vários países europeus adotaram um regime misto de administração, via SC e/ou ID, tanto na PrEP como na PPE. A via ID apresenta um maior risco de efeitos secundários no local da

administração como eritema, edema, tumefação e hipopigmentação. Para além disso, esta via de administração está contraindicada na população pediátrica, grávidas independentemente da idade gestacional e doentes em situação de imunossupressão grave como doentes a realizarem quimioterapia para neoplasia de órgão sólido há menos de seis meses; infeção por VIH sem tratamento ou com contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³; transplante de órgão sólido. Por conseguinte, havendo garantias de doses suficientes, as entidades de saúde internacionais, nomeadamente a ECDC e CDC, dão preferência ao uso da via SC. Em contraste com a DGS, a norma nacional privilegia a administração por via ID ficando a via SC reservada aos grupos específicos referidos anteriormente.^[1, 4, 5, 10, 12, 45-49, 51-53]

A vacina MVA-BN apresenta um perfil de segurança superior à ACAM2000[®], que é associada a um risco maior de efeitos adversos, incluindo miocardite, pericardite, encefalite e reações cutâneas dolorosas no local da administração. Esta última vacina pertence à segunda geração e é uma vacina viva atenuada com capacidade replicativa celular. Ao contrário da anterior, é administrada apenas uma dose através da técnica de “scarification” usando uma agulha bifurcada e está contraindicada em doentes imunodeprimidos, indivíduos com distúrbios cutâneos, como a dermatite atópica, doentes com patologia cardíaca, crianças, grávidas ou durante a amamentação. A vacina ACAM2000[®], aprovada pela FDA para a prevenção da varíola não foi administrada durante o surto de 2022 de Mpox pelo que não há evidência para a sua utilização, a não ser perante um pedido especial sob um protocolo de acesso alargado para investigação de novos medicamentos nos EUA (*Expanded Access Investigational New Drug (EA-IND) protocol*).^[1, 4, 5, 10, 12, 21, 45-47, 49-52, 54]

Há ainda uma terceira vacina aprovada apenas no Japão, a LC16m8, cujo nome comercial é LC16 KMB[®], derivada da vacina contra o vírus *Vaccinia*, de terceira geração. É uma vacina viva atenuada e, de acordo com a classificação da OMS, é classificada como minimamente replicativa. Perante os surtos de 2022 e de 2024 a OMS autorizou a sua utilização como PrEP contra a Mpox em crianças com mais de um ano de idade em contexto de surto e em pessoas com elevado risco de exposição ao vírus Mpox.^[4, 12, 18, 48, 54, 55]

A OMS e a DGS, segundo a norma 006/2022, atualizada a 21 de novembro de 2024, recomendam a vacinação pré-exposição com a vacina MVA-BN para indivíduos assintomáticos, sem diagnóstico prévio de infeção por Mpox, com idade

superior ou igual a 18 anos, com risco elevado de contacto com o vírus, incluindo profissionais de laboratório que manuseiam Ortopoxvírus, profissionais de saúde que lidam com casos de Mpox e indivíduos com histórico de exposição em contextos de alto risco, como HSH com múltiplos parceiros ou com parceiros sexuais ocasionais, com histórico de IST nos últimos seis meses, pessoas envolvidas em sexo comercial bem como funcionários de espaços onde se pratique sexo em grupo ou sexo anónimo, pessoas em programa de profilaxia pré-exposição para o VIH e veterinários ou profissionais de vida selvagem que viagem em trabalho para áreas endémicas da doença onde os animais podem estar infetados (África Central e Ocidental). São também consideradas as pessoas com antecedentes de vacinação contra a varíola mas depende do seu estado vacinal: se incompleto- uma dose, pelo menos 28 dias após a dose prévia; se completo- não há necessidade de vacinação. Relativamente aos grupos de risco anteriormente mencionados, os dados de segurança e eficácia da vacina são escassos, alertando a norma de orientação da DGS que se os benefícios forem superiores aos riscos da infeção, a vacinação pré-exposição ou pós-exposição deve ser considerada, mediante prescrição médica.^[48, 49, 51-54, 56]

A vacinação em massa durante o surto de Mpox bem como a vacinação da população em geral, não é aconselhada pela OMS. A empresa dinamarquesa *Bavarian Nordic* é atualmente o principal fornecedor mundial da vacina MVA-BN, adquirida pela Comissão Europeia, e distribuída aos Estados-Membros, incluindo Portugal, sendo administrada em locais definidos nas unidades hospitalares.^[48, 49, 51-54, 56]

Profilaxia pós-exposição

1. Vacinação

De acordo com as normas internacionais, a via de administração preferencial da vacina MVA-BN é SC. Deve ser administrada até quatro dias após a exposição para uma prevenção eficaz. Se administrada entre quatro e 14 dias após a exposição, pode não prevenir a infeção, mas pode reduzir o risco de desenvolver a doença ou atenuar a gravidade dos sintomas. Também se recomenda considerar a administração da vacina numa perspetiva estratégica de PPE mesmo após 14 dias da exposição, especialmente para indivíduos com maior risco de *outcomes* adversos, como doentes com imunossupressão significativa, a realizar terapêutica imunossupressora, como quimioterapia, ou com infeção por VIH. Em caso de

surtos, onde o fornecimento de vacinas pode estar comprometido, deve ser assegurada a vacinação na PPE a grupos de risco, como grávidas, crianças, imunodeprimidos como coinfectados por VIH com contagens de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³ igualmente por via SC.^[4, 5, 10, 18, 25, 45, 48, 49, 51, 52, 54, 56]

Quanto às pessoas que tenham completado o esquema vacinal com duas doses na PrEP e que venham a ser expostos a um caso de Mpox não necessitam de receber uma nova vacinação na PPE. Nestes casos, recomenda-se a vigilância ativa de sintomas durante um período de 21 dias após a última exposição. Por outro lado, indivíduos que entrem em contacto com um caso de Mpox após a administração da primeira dose e antes da segunda devem manter o plano de vacinação, recebendo a segunda dose na data inicialmente prevista, se permanecerem assintomáticos. A vacinação com MVA-BN reduz significativamente o risco de infeção por Mpox, mas não impede totalmente a ocorrência de novas infeções. Em 2023, múltiplos surtos registaram infeções em pessoas vacinadas, incluindo doentes com as duas doses, com uma mediana de 219 dias desde a vacinação. A vacina continua, contudo, a oferecer proteção eficaz contra a doença grave, não havendo casos de hospitalização entre os vacinados. A evidência atual sugere que a imunidade vacinal diminui ao longo do tempo e que indivíduos vacinados podem continuar a transmitir o vírus, justificando a necessidade de vigilância contínua e possível reforço vacinal, sendo recomendado pela OMS o reforço entre dois a cinco anos para grupos de elevado risco de exposição, como profissionais de laboratório que manuseiam Ortopoxvírus e indivíduos com histórico de exposição em contextos de alto risco como referido anteriormente.^[31-33, 47, 57]

2. Imunoglobulina

A administração da imunoglobulina intravenosa para *Vaccinia* (VIGIV) (6000 U/kg IV; 9000 a 24000 U/kg IV em casos refratários ao tratamento inicial de suporte/sintomático e com recurso a antivirais) pode ser considerada para indivíduos imunodeprimidos que não podem receber a vacina, como em doentes com imunossupressão severa e Mpox grave ou disseminado, bem como para reduzir possíveis efeitos secundários da vacinação com vírus vivo, mesmo que atenuado.^{[1,}

15, 17, 26, 34, 48, 51, 52, 54, 56]

3. Vigilância clínica dos contactos

Relativamente aos contactos devemos monitorizar de forma adequada e diária o aparecimento de sintomas e sinais sugestivos de Mpox. Durante 21 dias

estes não têm restrição nas suas atividades de vida diárias. Contudo é aconselhado frisar as medidas de higiene das mãos e etiqueta respiratória, evitar o contacto com imunodeprimidos, crianças e grávidas, não doar órgãos/tecidos/sangue, evitar o contacto sexual com outras pessoas, bem como viagens longas de modo a ser mais fácil e rápido o isolamento se houver o aparecimento de sintomas/sinais durante este período de vigilância para não constituir um risco de saúde pública.^[5, 38, 44, 45, 48]

Segundo a OMS, um contacto que desenvolva sintomas prodrômicos ou linfadenopatia deve ser isolado e submetido a uma avaliação clínica detalhada, com particular atenção à presença de erupção cutânea. Na ausência de lesões cutâneas ou nas mucosas visíveis, pode ser realizada a colheita de amostras para teste por PCR a partir de esfregaços orofaríngeos, anais ou retais. No entanto, a interpretação destes resultados exige precaução: um resultado positivo é fortemente indicativo de infeção por vírus Mpox, mas um resultado negativo não exclui de forma definitiva o diagnóstico. Assim, um teste PCR positivo, mesmo na ausência de lesões, deve ser classificado como caso confirmado. Por outro lado, um resultado negativo implica a necessidade de vigilância clínica contínua, com monitorização ativa durante os cinco dias subsequentes, visando a deteção precoce de qualquer erupção cutânea. Caso surjam lesões cutâneas ou mucosas, o indivíduo deve ser novamente isolado, considerado como caso provável, e devem ser colhidas amostras diretamente das lesões para confirmação laboratorial. Se não ocorrerem manifestações cutâneas, o contacto pode retomar a monitorização apenas da temperatura corporal, mantendo-se o seguimento até completar o período de 21 dias após a exposição.^[45]

Tratamento da doença

Tratamento sintomático

Atualmente, não existem tratamentos específicos aprovados para a infeção por Mpox. A abordagem terapêutica assenta principalmente no alívio sintomático. O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e as condições subjacentes do doente.^[3, 11, 24, 37, 39, 47, 58]

O controlo da dor é uma prioridade, visto que há descrição de dor intensa devido às lesões cutâneas e linfadenopatias. Analgésicos como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são recomendados para casos leves, contudo pode haver necessidade de terapêutica com opioides por dor intensa, como no caso da proctite grave.^[5, 10, 14, 21, 42, 48]

O tratamento de lesões cutâneas pode incluir o uso de emolientes e anti-histamínicos orais para alívio do prurido. Para lesões orais, está aconselhado e descrito o uso local de soluções anestésicas ou gel de lidocaína pois podem proporcionar alívio sintomático.^[5, 10, 14, 21, 42, 48]

No caso do tratamento de disfunção orgânica, em contexto de sépsis, o doente deve ser mantido em isolamento de contacto com tratamento de suporte hemodinâmico imediato com fluidoterapia, antibioterapia empírica caso tenha suspeita de sobreinfeção bacteriana após colheita de produtos microbiológicos e inibição antiviral específica- tecovirimat (se disponível) ou em casos de Mpox mais severo ou refratário, administrar a VIGIV (na Europa, apenas o tecovirimat está aprovado).

Antivirais e terapêuticas específicas

Dentro das terapêuticas farmacológicas disponíveis, a FDA aprovou, desde o surto de 2022, a utilização de antivirais usados previamente no tratamento da varíola para o tratamento da infeção por Mpox, uma vez que pertencem ao mesmo género partilhando características patogénicas.^[1, 5, 10]

O tecovirimat (também designado por TPOXX ou ST-246), via oral ou endovenosa, é o mais amplamente utilizado sob protocolos de acesso expandido,

e o único autorizado pelo ECDC na Europa para o tratamento de infeções por Mpox.^[5, 21, 59, 60] Quanto ao seu mecanismo de ação, inibe a proteína VP37, sequência que é conservada nos Ortopoxvírus, impedindo a disseminação intercelular do vírus uma vez que interfere com o seu processo de maturação, impossibilitando o seu envolvimento e libertação das células do hospedeiro, pois impede a formação do envelope. Pode ser administrado em doentes com comorbilidades importantes, como imunodeprimidos, nomeadamente coinfectados por VIH com contagens de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³, transplantados de órgão sólido, doentes com patologia maligna com ou sem terapêutica imunossupressora, indivíduos com patologias que afetem a barreira cutânea como a dermatite atópica, bem como em crianças, grávidas e durante a amamentação. Vários estudos têm demonstrado que este fármaco é bem tolerado, sendo reportados como efeitos secundários mais comuns as náuseas e cefaleias (≥2%). Quanto à sua eficácia, há evidência de que o tecovirimat é eficaz em modelos animais mas estudos sobre a sua eficácia nos humanos são ainda escassos. No entanto, perante um EA-IND, a FDA autoriza a sua administração a grupos de risco quando o tratamento sintomático não é suficiente.^[1, 5, 12, 15, 17, 21, 44, 51, 54, 59-61] Recentemente, dois estudos clínicos avaliaram a eficácia do tecovirimat no tratamento da Mpox. O estudo STOMP (iniciado em setembro de 2022, publicado em dezembro de 2024), realizado nos EUA e noutros países com surto pela clade II, concluiu que o tecovirimat foi seguro, mas não reduziu o tempo de resolução das lesões nem melhorou o controlo da dor em adultos com doença ligeira a moderada. De forma semelhante, o estudo PALM007, realizado na RDC (iniciado em outubro de 2022, publicado em abril de 2025), avaliou o tecovirimat em adultos e crianças com infeção por Mpox pela clade I. Os resultados indicaram que o fármaco não acelerou a resolução das lesões comparativamente ao placebo, embora tenha sido bem tolerado.^[60]⁵² A dose de administração depende do peso corporal e da via de administração: 600 mg PO a cada 12 horas; endovenoso: 3 kg a < 35 kg: 6 mg/kg a cada 12 horas; 35 kg a < 120 kg: 200 mg a cada 12 horas; > 120 kg: 300 mg a cada 12 horas, e a duração do tratamento é de 14 dias, devendo ser iniciado até cinco dias do início da doença.^[12, 21, 48, 51, 52, 54, 56]

Outros antivirais, aprovados pela FDA, incluem o cidofovir (administração tópica ou endovenosa, aprovado para o tratamento da retinite por citomegalovírus em doentes com infeção por VIH) e o brincidofovir (TEMBEXA®, administração oral), inibidores da ADN polimerase viral, sendo este último um pró-fármaco do primeiro,

desenvolvido para um melhor perfil de segurança renal e maior biodisponibilidade. O cidofovir tópico tem demonstrado benefícios na redução do tempo de cura das lesões cutâneas embora as evidências clínicas até à data ainda sejam escassas. O uso de cidofovir administrado por via oral no tratamento da infeção por Mpox é limitado, pelos seus principais e importantes efeitos secundários como nefrotoxicidade e interações medicamentosas com anti-retrovirais, nomeadamente em doentes coinfectados por VIH sob terapêutica antirretroviral (TARV). No que concerne ao brincidofovir, as alterações da função hepática com o aumento das concentrações plasmáticas das aminotransferases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), e os efeitos gastrointestinais, apesar de mais seguro de que o cidofovir, leva a que o seu uso seja consoante um pedido especial sob um EA-IND, não havendo ainda aprovação pela EMA, na União Europeia. [1, 5, 12, 15, 17, 48, 51, 52, 54, 56]

A VIGIV, IgG, é uma globulina hiperimune, purificada e extraída do plasma de indivíduos vacinados com o vírus *Vaccinia* com elevados títulos neutralizantes. O ideal são dadores recentemente vacinados com ACAM2000® pois é uma vacina com capacidade replicativa. Além de poder ser usada na PPE, pode ser considerada como complemento nos casos graves da infeção ou imunodeprimidos graves, embora a sua eficácia ainda não esteja totalmente estabelecida. A sua administração não tem ainda uma janela temporal indicada, contudo estudos reforçam que deve ser administrada o mais precocemente possível após o aparecimento de sintomas ou complicações da vacinação com *Vaccinia* ou da infeção grave por Mpox. [1, 5, 15, 17, 48, 51, 52, 54, 56]

Recomendações nacionais na abordagem clínica e terapêutica de Mpox e aplicação na prática clínica

Em Portugal, e com relevância para a abordagem da doença do vírus Mpox, existem, emitidas pela DGS, a Orientação nº 04/2022, de 31 de maio de 2022, para a abordagem de casos de infeção humana por Mpox, e a Norma nº 006/2022, de 12 de julho de 2022, atualizada a 21 de novembro de 2024, para a Vacinação contra Mpox. Ainda sobre doenças de notificação obrigatória na plataforma de apoio ao SINAVE, da qual faz parte a varíola, existe o Despacho n.º 1150/2021, de 28 de janeiro.

Posto isto, é fundamental conhecer a metodologia para a abordagem de um caso de Mpox, tanto em Portugal como a nível mundial. Esse plano deve incluir a avaliação do caso, a confirmação diagnóstica, o tratamento, a notificação, a investigação epidemiológica, a documentação e a revisão das medidas de prevenção e controlo da infeção.

De acordo com a DGS, os critérios para definição de casos são e à semelhança do CDC/ECDC/OMS:

Caso suspeito: uma pessoa que seja contacto, nos últimos 21 dias antes do início dos sintomas, de um caso provável ou confirmado de infeção por Mpox e que apresente um ou mais dos seguintes sinais/sintomas: febre de início súbito ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), astenia, mialgia, dorsalgia, cefaleia; OU uma pessoa que apresente: exantema (macular, papular, vesicular ou pustular generalizado ou localizado) e/ou queixas ano-genitais (incluindo úlceras), de início súbito, desde 1 de janeiro de 2022, não explicadas por outros diagnósticos diferenciais; E podendo coexistir com: Um ou mais dos seguintes sinais/sintomas: febre de início súbito ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), astenia, mialgia, dorsalgia, cefaleia, adenomegalia.^[44]

Caso provável: indivíduo que apresente um exantema (macular, papular, vesicular ou pustular), generalizado ou localizado, não justificável por outra etiologia, e/ou lesões ou queixas a nível ano-genital, incluindo úlceras. E um ou mais dos seguintes critérios: seja contacto, nos últimos 21 dias antes do início dos sintomas, de um caso provável ou confirmado de infeção por Mpox; identificação como homossexual, bissexual ou homem que tem sexo com homens; múltiplos parceiros/parceiros casuais nos últimos 21 dias antes do início dos sintomas;

resultado positivo para infecção por Orthopoxvirus (exclui detetado ADN de Mpox por RT-PCR e/ou sequenciação numa amostra biológica); níveis serológicos detetáveis de IgM para Orthopoxvirus ou aumento de quatro vezes da titulação de IgG em amostras recentes, na ausência de vacinação recente contra varíola ou infecção por Mpox e sem outra exposição conhecida a Orthopoxvirus.^[44]

Caso confirmado: considera-se caso confirmado de infecção por Mpox se for detetado ADN por RT-PCR e/ou sequenciação numa amostra biológica.^[44]

De acordo com a Orientação nº 04/2022 a deteção de um caso possível, provável ou confirmado de infecção pelo vírus Mpox exige a colheita de produtos biológicos e a implementação das medidas profiláticas propostas na norma, bem como a notificação obrigatória da doença no SINAVE sempre que haja investigação laboratorial para Mpox independentemente do resultado, devendo ser desencadeada de imediato a identificação de contactos e ainda serem referenciados os contactos elegíveis para vacinação, de acordo com a Norma nº 006/2022. A notificação deve ser iniciada pelo clínico e completada pela autoridade de saúde.^[53]

De acordo com a norma da DGS, os produtos biológicos recolhidos para diagnóstico laboratorial de casos suspeitos ou prováveis são: uma zaragatoa com exsudado da ferida ou fluído vesicular ou pustular; uma zaragatoa orofaríngea se lesões orais ou antes um a quatro dias do aparecimento do exantema, ambas as amostras em meio de transporte viral; duas amostras de sangue em tubo de gel para colheita de soro (cinco mL), destinado à realização de testes serológicos. Devem ser colhidas duas amostras: uma durante a fase aguda da doença e outra durante a fase de convalescença (entre duas a quatro semanas após o início da fase aguda) usadas apenas como complemento ao diagnóstico por RT-PCR para apoiar investigações futuras; por fim, se justificado, de acordo com a clínica, uma zaragatoa ano-retal em meio de transporte viral. Para a colheita, os profissionais de saúde envolvidos devem usar o EPI adequado à via de transmissão. Sendo o Mpox considerado um microorganismo de risco biológico 3, as amostras biológicas devem estar em tripla embalagem, à temperatura ambiente até três horas após a recolha, ou caso se excedam as três horas, devem ser refrigeradas entre 4°-10° C. O diagnóstico laboratorial deverá ser realizado, preferivelmente, na Unidade de Resposta a Emergências e Biopreparação (UREB) do INSA, laboratório de referência nacional, mediante requisição médica; caso o diagnóstico tenha sido noutra

laboratório, devem ser enviadas à UREB do INSA todas as amostras positivas ou inconclusivas para infeção por Mpox para sequenciação genómica.^[53]

Quanto às medidas profiláticas, a vacina utilizada em Portugal é de terceira geração, contra a varíola – a vacina MVA-BN, conhecida como IMVANEX® na Europa, administrada por via ID ou SC. A Orientação define a sua utilização na PrEP e PPE, sendo que a via de administração difere. Em Portugal, através de uma Autorização de Utilização Excecional concedida pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), a vacina é administrada em locais bem definidos nas Unidades Locais de Saúde (ULS) e que potencialmente identificam pessoas elegíveis para a vacinação, como consultas/serviços de doenças infecciosas ou de consulta de saúde sexual; consultas de PrEP para doentes com infeção por VIH, nos serviços de cuidados de saúde primários, entre outros.^[46]⁴³ A DGS tem uma lista publicada dos locais na qual pode ser efetuada a vacinação para Mpox, com 24 locais no norte do país, oito locais no centro, 17 na região de Lisboa e Vale do Tejo, quatro no Alentejo, dois no Algarve e uma delegação de saúde em cada arquipélago da Madeira e dos Açores.^[62]

Na PrEP é recomendada a via ID (dose 0,1mL), duas doses separadas por 28 dias na ausência de vacinação contra a varíola; pessoas com antecedentes de vacinação contra a varíola: depende do esquema vacinal, como referido no capítulo da PrEP. Para serem elegíveis para a vacinação como PrEP, devem ser pessoas com idade ≥ 18 anos, assintomáticas, com risco acrescido de Mpox e que não tenham sido previamente diagnosticadas com esta doença. Como fator de risco acrescido são definidos comportamentos sexuais de risco, quer em viagens quer como funcionários de espaços onde se pratique sexo em grupo; diagnóstico de IST nos últimos seis meses; pessoas em programa de PrEP para a infeção por VIH; veterinários e profissionais de vida selvagem que viajem em trabalho para áreas endémicas onde se sabe que os animais estão infetados; bem como profissionais de saúde em contacto direto com pessoas infetadas ou envolvidos na recolha e análise de amostras biológicas suspeitas. Nos grupos de risco anteriormente referidos a via de administração recomendada é a via SC.^[53]

Na PPE, a norma da DGS refere que a vacinação é prioritária e urgente. A via de administração recomendada é SC (dose de 0,5 mL). O esquema vacinal preconizado é semelhante ao da PrEP, incluindo as pessoas com história de vacinação contra a varíola, mas com uma particularidade. Na PPE além de um dos fatores decisores do esquema ser a situação do esquema vacinal da pessoa, outro

parâmetro importante inclui o potencial de exposição continuada ou intermitente nas pessoas sem história de vacinação contra a varíola. Neste caso, se houver potencial de exposição preconiza-se duas doses, separadas por pelo menos 28 dias, enquanto que se não houver potencial de exposição continuada ou intermitente está recomendada a administração de uma única dose da vacina.^[46] Para efeitos de PPE, a vacinação deve ser dirigida a indivíduos sem sintomas, que tenham tido contacto direto com um caso confirmado de Mpox e que não tenham sido previamente diagnosticados com a infeção. Esta deve ocorrer o mais precocemente possível, estando aconselhada nos primeiros quatro dias, podendo ser administrada até 14 dias após a exposição, se o caso ao qual foi exposto tenha conhecimento de diagnóstico provável ou confirmado ou diagnóstico prévio e a pessoa se mantiver assintomática para a infeção por Mpox.^[53]

Discussão das estratégias

A emergência e reemergência de casos de Mpox em diferentes regiões do mundo, com particular destaque para o surto global iniciado em 2022, trouxe novos desafios à prática clínica, à saúde pública e às estruturas de vigilância e resposta. A identificação de pontos de convergência e divergência entre as normas nacionais e internacionais permite fundamentar propostas de melhoria dirigidas à abordagem dos casos, diagnóstico, vigilância, abordagem terapêutica e estratégias de prevenção em Portugal, promovendo um alinhamento com os padrões internacionais.

Quanto à abordagem ao doente suspeito ou confirmado com Mpox e comparando as normas nacionais e internacionais, de um modo geral, estas estão em conformidade. No entanto, há pontos na atuação clínica que podem ser melhorados. Na colheita de amostras biológicas além da investigação de Mpox, as organizações internacionais recomendam a colheita simultânea de produtos biológicos para diagnóstico diferencial de outras IST (ex.: sífilis, herpes simples, gonorreia), dado o elevado número de coinfeções descritas nos surtos recentes.^[8]

^{35]} A DGS ainda não integra esta prática de forma sistemática nas suas orientações, sendo importante no contexto atual.

Realtivamente ao isolamento no domicílio (conforme descrito anteriormente), a DGS recomenda o isolamento até que todas as lesões estejam cicatrizadas, com queda das crostas e reepitelização total, em conformidade com a OMS, ECDC e CDC. A norma portuguesa salienta a importância da higienização rigorosa do ambiente doméstico, uso de máscara em contacto com coabitantes e separação de utensílios pessoais. Contudo, as diretrizes internacionais vão além ao fornecerem orientações específicas para: gestão de resíduos domésticos e cuidados com roupas e superfícies contaminadas (ECDC, CDC)^[3, 35, 42, 52]; conduta para profissionais de saúde no domicílio (OMS)^[41, 44, 51]; avaliação das condições habitacionais antes de permitir o isolamento domiciliário (ECDC).^[3, 42, 52] Estas práticas visam garantir que o isolamento é viável e seguro, sobretudo em populações vulneráveis ou em contexto de habitação precária. A DGS assume implicitamente que o domicílio é adequado, sem prever alternativas quando não é viável o isolamento no domicílio, como estruturas comunitárias de isolamento que

ficassem destinadas para estes casos em situações de emergência de saúde pública, evitando internamentos em unidades hospitalares de forma desnecessária.

Na abordagem ao doente suspeito ou confirmado, outro ponto a desenvolver seria no tratamento recomendado pela DGS, que apresenta uma abordagem conservadora. Recomenda apenas medidas de suporte (controlo da dor, febre, hidratação e prevenção de complicações como a sobreinfecção bacteriana), sem referência à utilização de antivirais aprovados, como o tecovirimat. Por sua vez, o CDC apresenta indicações clínicas detalhadas para a terapêutica com tecovirimat, em especial nos casos graves, como doença disseminada, imunocomprometidos, grávidas e crianças. No entanto a sua utilização é regida pelo EU-IND. O ECDC e a OMS também referem a possibilidade do antiviral, mas sublinham que o acesso é limitado na maioria dos contextos europeus, devendo ser considerado caso a caso, através de protocolos de uso compassivo.

Comparando as normas quanto à PrEP e PPE do Mpox, no que concerne à PrEP as diretrizes nacionais estão em linha com recomendações internacionais no que concerne aos critérios de elegibilidade para esta (referidos anteriormente).

A OMS, ECDC, CDC e a DGS recomendam igualmente a administração da vacina MVA-BN como PrEP em populações com risco aumentado, sublinhando a importância da vacinação dirigida a comunidades vulneráveis, especialmente quando existem cadeias ativas de transmissão, ou quando o acesso ao diagnóstico e ao isolamento precoce é limitado.

Relativamente ao esquema vacinal, todas as entidades recomendam duas doses da vacina MVA-BN administradas por via SC, com um intervalo de 28 dias. Em cenários de escassez vacinal, a OMS, ECDC e CDC admitem a utilização da via ID com dose reduzida como forma de fracionamento, maximizando a cobertura. A DGS, por outro lado, privilegia a administração por via ID na PrEP, sendo a administração por via SC reservada para grupos de risco. Uma sugestão de melhoria na abordagem profilática dos casos e contactos próximos seria quanto à duração da proteção conferida pela vacina. Na norma da DGS não está clara esta informação ao contrário das recomendações da OMS. Seria importante estar explícito de que ainda é desconhecida a duração da mesma sendo que a imunidade máxima conferida pela vacina aprovada em Portugal é atingida após duas semanas do esquema vacinal completo.^[21, 44, 53, 54]

A implementação da PrEP em Portugal tem sido reativa e dependente de situações de surto localizado. A operacionalização da PrEP em Portugal continua a depender de referenciação clínica e avaliação individual, sem a implementação de estratégias ativas de rastreio comportamental, campanhas comunitárias de sensibilização ou envolvimento sistemático de serviços de saúde sexual e organizações da sociedade civil; elementos que são fortemente recomendados pelo ECDC e CDC para maximizar o impacto preventivo. Além disso, a norma nacional não especifica critérios de monitorização da cobertura vacinal nos grupos elegíveis, nem inclui indicadores para auditoria ou avaliação de impacto, o que limita a capacidade para o ajuste dinâmico da estratégia.

As recomendações para administração da PPE variam ligeiramente entre as diferentes entidades referidas. No que respeita ao intervalo temporal, todas as normas internacionais recomendam a administração da vacina idealmente até quatro dias após a exposição, podendo ser considerada até ao 14º dia, sobretudo se o indivíduo for assintomático e tiver tido uma exposição de alto risco. Esta orientação visa maximizar a eficácia preventiva da vacina, que tende a diminuir significativamente após este período. Em relação à vacina utilizada, todas as autoridades recomendam a vacina MVA-BN, uma vacina sem capacidade replicativa com bom perfil de segurança. A vacina ACAM2000®, replicativa, é reservada nos EUA para contextos militares ou situações específicas, não sendo recomendada em contexto civil na Europa. A DGS apenas menciona a MVA-BN como vacina de eleição, sem referência a alternativas em caso de escassez. Uma outra lacuna identificada nas normas da DGS é a ausência de recomendações explícitas sobre a administração da VIGIV como alternativa ou complemento à vacinação. A OMS, ECDC e CDC recomendam considerar a VIGIV em indivíduos imunodeprimidos, grávidas, lactentes ou quando a vacinação está contraindicada. Nestes casos, a VIGIV pode ser administrada até 14 dias após a exposição, embora com evidência limitada sobre a sua eficácia específica para Mpox. Outro aspeto diferenciador diz respeito à monitorização dos contactos após a administração da PPE. Enquanto a DGS promove uma vigilância passiva (monitorização de sintomas durante 21 dias e notificação do caso confirmado ou suspeito por parte do profissional de saúde), as normas da OMS, ECDC e CDC encorajam abordagens mais proativas, incluindo sistemas de vigilância ativa como inquéritos epidemiológicos dirigidos e rastreios direcionados a grupos de risco como HSH, pessoas com múltiplos parceiros ou frequentadores de locais onde se pratique sexo em grupo

ou anónimo, pessoas assíduas de aplicações de encontros e um contacto regular com autoridades de saúde. Esta abordagem mais passiva pode comprometer a eficácia da resposta nacional, sobretudo em surtos associados a redes sociais específicas, onde a identificação rápida de contactos exige articulação entre os serviços de saúde pública, serviços de infeciologia e estruturas comunitárias.

Para além disso, um outro ponto a esclarecer a nível nacional, seria saber o estado vacinal para a varíola no âmbito da campanha de erradicação da doença antes de 1980. Segundo a OMS estes são candidatos, sendo elegíveis, à vacinação PrEP ou PPE independentemente de terem sido abrangidos pelo programa de erradicação global da varíola. Em Portugal a vacinação depende se tem o esquema vacinal completo ou incompleto.^[21, 44, 53, 54]

Por fim, quanto ao risco de infeção em Portugal e a nível mundial, é importante a manutenção da vigilância epidemiológica e consciencialização da população e dos profissionais de saúde para a existência de novos casos, principalmente com clínica atípica devido à evolução genómica do vírus e, consequentemente, novas vias de transmissão. Sendo esta infeção endémica em regiões africanas, após o surto de 2022 novas investigações foram iniciadas trazendo para a comunidade médica e científica novos dados que permitem ajudar a identificar mais precocemente os novos casos.

Tanto as normas de orientação clínica da DGS como as recomendações da OMS estão praticamente sobreponíveis, fruto, em parte, da pouca investigação que até à data existe e da disseminação relativamente recente deste vírus.

O papel dos viajantes na globalização do vírus e da doença é significativo, contribuindo para a sua expansão para regiões anteriormente não afetadas.^[15] A mobilidade internacional, especialmente para eventos que envolvem contato físico próximo, nomeadamente sexual ou de grandes dimensões, pode facilitar a propagação do vírus entre diferentes populações e regiões. Embora não haja uma "crise" formalmente declarada no âmbito do "turismo sexual" relacionada com a Mpox, eventos internacionais e viagens têm sido associados à disseminação do vírus. A OMS expressou preocupação de que infeções possam aumentar em regiões onde as pessoas participam em festivais durante o verão, o que inclui destinos populares para comportamentos de risco. Estes factos ressaltam a importância de medidas preventivas específicas para trabalhadores do sexo e para aqueles envolvidos em comportamentos de risco através da sensibilização e literacia sobre

os riscos associados ao vírus Mpox e IST e diminuir o estigma associado ao trabalho sexual de modo a que estas pessoas possam aceder aos serviços de saúde sem qualquer tipo de preconceito.

É também relevante que as unidades hospitalares estejam sensibilizadas para a doença e criem protocolos de atuação bem definidos e estruturados, de fácil acesso, quer no âmbito da prevenção, quer da gestão de possíveis casos de Mpox com necessidade de cuidados médicos diferenciados.

Desafios futuros

Os desafios atuais incluem esclarecimento das novas vias de transmissão associadas a quadros clínicos com apresentações atípicas e que exigem um maior conhecimento e sensibilização para a suspeição e identificação precoces de novos casos.

Alguns países têm enfrentado dificuldades na implementação da vacinação para PPE em contactos próximos de casos de Mpox, o que tem resultado no desperdício de doses de vacina. Entre os principais desafios identificam-se a dificuldade em rastrear contactos desconhecidos, localizar e acompanhar indivíduos dentro do período de 14 dias necessário para a elegibilidade à PPE, e a escassez de recursos para o rastreio e a implementação da vacinação. Nesses contextos, as autoridades de saúde podem considerar a administração da vacinação em regime de PrEP como alternativa à PPE.^[4, 21, 54]

Mesmo quando a vacinação não pode ser disponibilizada devido a restrições no fornecimento, a barreiras regulamentares, dificuldades logísticas, restrições temporais ou preocupações com a segurança, a vigilância de contactos continua a ser uma estratégia essencial para identificar indivíduos em risco e imprescindível para interromper cadeias de transmissão. Além disso, é crucial investigar exposições passadas que possam ter contribuído para a infeção. A monitorização de sintomas nos contactos e o isolamento precoce de casos recém-diagnosticados permanecem medidas fundamentais para conter a propagação da doença, especialmente tendo em conta a apresentação clínica atípica observada em muitos casos recentes. Atualmente, com o turismo e a imigração, cada vez mais há importação de casos e disseminação da infeção.^[4, 21, 54]

A administração ID da vacina MVA-BN demonstrou ter eficácia não inferior à via SC, permitindo aumentar até cinco vezes o número de doses disponíveis. No entanto, esta via de administração está associada a uma elevada reatividade local, frequentemente resultando em marcas visíveis e prolongadas no local da injeção, o que pode acentuar o estigma entre os vacinados e é dependente de profissionais com experiência na realização da técnica. A *EMA Emergency Task Force* emitiu um parecer considerando aceitável o uso da administração ID da vacina MVA-BN no contexto do surto e da escassez significativa de vacinas, embora tenha destacado

que os efeitos adversos locais podem representar um fator de preocupação na aceitação da vacinação.^[4, 21, 54]

A escassez de vacinas e a distribuição não equitativa das mesmas é outro flagelo mundial determinado pela capacidade económica dos países. Seria importante o desenvolvimento de novas vacinas ou em maior quantidade face à emergência do diagnóstico.

A evolução no estudo do genoma do Mpox com a identificação de mutações importantes que permitem justificar, em parte, a maior adaptabilidade a novos hospedeiros bem como a sua resistência e permanência em ambientes diferentes aos dos países onde é endémico, permitirá o desenvolvimento de novas terapêuticas mais eficazes. Como referido, foram identificadas mutações chave nas regiões terminais do genoma, por exemplo, a deleção no vírus da clade I do gene que codifica a proteína MOPICE, e mutações na enzima APOBEC3 da clade IIb. Para além disso, novas terapêuticas estão a ser desenvolvidas com base na evolução genética como é o caso do anticorpo monoclonal contra L1R mostrou neutralização eficaz, sendo esta proteína importante na imunidade, e por conseguinte, um possível alvo terapêutico.^[1, 11, 12, 18, 21, 34]

As mutações identificadas permitem igualmente adaptar e melhorar os métodos de diagnóstico, como a RT-PCR, de modo a identificarem estirpes com alterações genómicas que até então não eram identificadas, o que leva a um subdiagnóstico com aumento de falsos negativos e, consequentemente, uma maior dificuldade em conter novos surtos. Será fulcral a genómica neste contexto e a vigilância contínua do vírus e diferentes clades em circulação para identificação e monitorização em tempo real das mutações.

Conclusão

A compreensão das diferentes vias de transmissão é fundamental para a formulação de protocolos eficazes de prevenção e controlo, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer a transmissibilidade em diferentes contextos e populações.

Ainda que a maioria das notificações recentes à OMS continuem a provir de países africanos, a distribuição geográfica dos casos registados até março de 2025 evidencia a persistência de Mpox em todas as regiões da OMS. Esta disseminação reflete a circulação contínua do vírus pertencente à clade IIb, a par de um número crescente de deteções da clade Ib dentro e fora do continente africano. Tendo em conta a elevada suscetibilidade imunológica da população mundial, surtos que não sejam prontamente controlados e nos quais a transmissão entre humanos não seja eficazmente interrompida mantêm-se como uma ameaça real de transmissão comunitária sustentada. Esta situação representa um risco acrescido para os grupos populacionais mais vulneráveis.

A imunossupressão é um fator de risco para formas graves, podendo contribuir para a adaptação do vírus ao hospedeiro humano e aumentar a transmissão sustentada da doença. Desta forma, a compreensão dos mecanismos de transmissão e da interação entre o vírus e o sistema imunitário, assim como a sua evasão à imunidade do hospedeiro, é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de controlo e prevenção da infeção. A genética e a vigilância epidemiológica assumem um papel de extrema importância não só para a identificação precoce de novos surtos como também para a sua contenção através de novos conhecimentos genómicos e terapêuticos.

A maioria destes sinais e sintomas podem ser observados em muitas outras patologias virais e não virais, sendo por vezes difícil para os profissionais de saúde, que não estão familiarizados com doenças que podem mimetizar a Mpox, diferenciá-la de outras doenças virais, bacterianas entre outras. Por estas razões, o diagnóstico laboratorial e maior sensibilização para a doença é de extrema importância, investindo na formação dos profissionais de saúde e melhorando a literacia da população em geral.

A realização de campanhas de sensibilização nas ULS, através de panfletos, por exemplo, ou também através de entrevistas televisivas por especialistas da área, como infeciologia (pois na atualidade os meios de comunicação social são

fundamentais para a literacia em saúde) poderão ser uma mais valia para a desinformação da população.

Em resumo, a genética do Mpox revela um vírus em contínua adaptação, com variações significativas entre as suas clades e linhagens. O surto de Mpox em Portugal evidenciou particularidades epidemiológicas e genéticas relevantes. A identificação de mutações específicas associadas à virulência e transmissibilidade, bem como a influência de processos seletivos e recombinação genómica, são fundamentais para a monitorização da evolução do Mpox e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes.

Para além da importância na uniformização das normas nacionais e internacionais no controlo da infeção por Mpox, a relevância de investigações futuras torna-se ainda mais evidente quando enquadrada na abordagem *One Health*, sublinhando a necessidade de estratégias que integrem a saúde humana, animal e ambiental por forma a obtermos uma vigilância e resposta eficazes contra a Mpox, uma doença zoonótica em evolução.

Referências

1. Karagoz, A., et al., *Monkeypox (mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis*. Journal of infection and public health, 2023. **16**(4): p. 531-541.
2. Organization, W.H., *2022-24 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends*. 2025.
3. Organization, W.H. *Global Mpox Trends*. 2025 [cited 2025 01/05/2025]; Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#sec-global.
4. Organization, W.H., *Weekly Epidemiological Record*. 2024: p. 429-456.
5. Control, E.C.f.D.P.a., *Factsheet for health professionals on mpox*. 2024.
6. Bunge, E.M., et al., *The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review*. PLoS neglected tropical diseases, 2022. **16**(2): p. e0010141.
7. IPST. *Atualização Alerta 16/2024 - mpox (03/10/2024)*. 2024 02-05-2025]; Available from: <https://riscogeografico.ipst.pt/alerta/1942>.
8. Campoy, J.-F.O., et al. *A retrospective and comparative analysis of suspected and confirmed Monkeypox virus-infected patients*. in *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2024. Elsevier.
9. Ipinimo T. M Adeniyi, I.O.E., P. E. Dan-Ugbomoiko, O. S, *Monkeypox outbreak -Is this another pandemic?* Nigerian Journal of Parasitology, 2023. **44**.
10. Long, B., et al., *Monkeypox: A focused narrative review for emergency medicine clinicians*. The American Journal of Emergency Medicine, 2022. **61**: p. 34-43.
11. Letafati, A. and T. Sakhavarz, *Monkeypox virus: A review*. Microbial pathogenesis, 2023. **176**: p. 106027.
12. Cabanillas, B., et al., *Monkeypox 2024 outbreak: Fifty essential questions and answers*. Allergy, 2024. **79**(12): p. 3285-3309.
13. Centers for Disease Control and Prevention, C. *Clade I Mpox in Children in Africa and Expectations for Transmission in the United States*. 2025 02/05/2025]; Available from: <https://www.cdc.gov/mpox/php/data-research/clade-i-mpox-in-children-in-africa-and-potential-impacts-on-children-in-the-united-states.html>.
14. Zhou, Y. and Z. Chen, *Mpox: a review of laboratory detection techniques*. Archives of virology, 2023. **168**(8): p. 221.
15. Tajudeen, Y.A., et al., *Monkeypox: A review of a zoonotic disease of global public health concern*. Health Promotion Perspectives, 2023. **13**(1): p. 1.
16. Altindis, M., E. Puca, and L. Shapo, *Diagnosis of monkeypox virus—An overview*. Travel medicine and infectious disease, 2022. **50**: p. 102459.

17. Lu, J., et al., *Mpox (formerly monkeypox): Pathogenesis, prevention and treatment*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023. **8**(1): p. 458.
18. Alakunle, E., et al., *A comprehensive review of monkeypox virus and mpox characteristics*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024. **14**: p. 1360586.
19. Lim, C.K., et al., *Mpox diagnostics: review of current and emerging technologies*. Journal of Medical Virology, 2023. **95**(1): p. e28429.
20. Krishna, S., et al., *Monkeypox (Mpox): Diagnosis and Emerging Challenges*. The Yale Journal of Biology and Medicine, 2024. **97**(4): p. 529.
21. Oriol Mitjà, D.O., Boghuma K Titanji, *Monkeypox*, Lancet, Editor. 2022.
22. Andrei, G. and R. Snoeck, *Differences in pathogenicity among the mpox virus clades: impact on drug discovery and vaccine development*. Trends in Pharmacological Sciences, 2023. **44**(10): p. 719-739.
23. Centers for Disease Control and Prevention, C. *Mpox - South Africa*. 2024 20/04/2025]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON525>.
24. Organization, W.H., *Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: interim rapid response guidance, 10 June 2022*, in *Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: interim rapid response guidance, 10 June 2022*. 2022.
25. Rahmani, E., et al., *Monkeypox: a comprehensive review of virology, epidemiology, transmission, diagnosis, prevention, treatment, and artificial intelligence applications*. Archives of Academic Emergency Medicine, 2024. **12**(1): p. e70.
26. Araf, Y., et al., *Insights into the transmission, host range, genomics, vaccination, and current epidemiology of the monkeypox virus*. Veterinary Medicine International, 2024. **2024**(1): p. 8839830.
27. Majie, A., R. Saha, and B. Sarkar, *The outbreak of the monkeypox virus in the shadow of the pandemic*. Environmental Science and Pollution Research, 2023. **30**(17): p. 48686-48702.
28. Cordeiro, R., et al., *Viral genetics and transmission dynamics in the second wave of mpox outbreak in Portugal and forecasting public health scenarios*. Emerging Microbes & Infections, 2024. **13**(1): p. 2412635.
29. Ndodo, N., et al., *Distinct monkeypox virus lineages co-circulating in humans before 2022*. Nature medicine, 2023. **29**(9): p. 2317-2324.
30. Chard, A.N., *Risk of Clade II Mpox Associated with Intimate and Nonintimate Close Contact Among Men Who Have Sex with Men and Transgender Adults - United States, August 2022–July 2023*. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2024. **73**.
31. Van Leeuwen, L.P., et al., *Orthopoxvirus-specific antibodies wane to undetectable levels 1 year after MVA-BN vaccination of at-risk*

- individuals, the Netherlands, 2022 to 2023*. Eurosurveillance, 2024. **29**(38): p. 2400575.
32. Hazra, A., et al., *Mpox in people with past infection or a complete vaccination course: a global case series*. The Lancet Infectious Diseases, 2024. **24**(1): p. 57-64.
 33. Wu, J. and X. Zhang, *Exploring monkeypox virus antibody levels: insights from human immunological research*. Virology Journal, 2025. **22**(1): p. 1-11.
 34. Yi, X.-M., et al., *The monkeypox virus-host interplays*. Cell Insight, 2024: p. 100185.
 35. Borges, V., et al., *Viral genetic clustering and transmission dynamics of the 2022 mpox outbreak in Portugal*. Nature Medicine, 2023. **29**(10): p. 2509-2517.
 36. Vakaniaki, E.H., et al., *Sustained human outbreak of a new MPXV clade I lineage in eastern Democratic Republic of the Congo*. Nature medicine, 2024. **30**(10): p. 2791-2795.
 37. Al-Dabbagh, J., et al., *The dermatological manifestations and differential diagnosis of monkeypox: A narrative review*. Medicine, 2024. **103**(44): p. e40359.
 38. Long, B., et al., *Mimics of Monkeypox: considerations for the emergency medicine clinician*. The American Journal of Emergency Medicine, 2023. **65**: p. 172-178.
 39. Centers for Disease Control and Prevention, C., *Signs and Symptoms of Mpox*, CDC, Editor. 2024.
 40. Luengo Pérez, S., et al., *Myocarditis in a young male affected with monkeypox infection: a case report*. European Heart Journal-Case Reports, 2023. **7**(5): p. yta211.
 41. Centers for Disease Control and Prevention, C., *Mpox Case Definitions*, CDC, Editor. 2024.
 42. Petersen, E., et al., *Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention*. Infectious disease clinics of North America, 2019. **33**(4): p. 1027.
 43. Qu, J., et al., *A comparative evaluation of three diagnostic assays for the detection of human monkeypox*. Viruses, 2024. **16**(8): p. 1286.
 44. Saúde, D.G.d., *Abordagem de casos de infecção humana por vírus Monkeypox (VMPX)* R. Portuguesa, Editor. 2022.
 45. Organization, W.H., *Vigilância, investigação de casos e rastreio de contactos para mpox (varíola dos macacos)- Orientações provisórias*, W.H. Organization, Editor. 2024.
 46. Moltrasio, C., et al., *Monkeypox: a histopathological and transmission electron microscopy study*. Microorganisms, 2023. **11**(7): p. 1781.
 47. Centers for Disease Control and Prevention, C. *Biosafety Laboratory Guidance for Handling and Processing Mpox Specimens*. 2024 [cited 2025 01/05/2025]; Available from: <https://www.cdc.gov/mpox/hcp/laboratories/biosafety.html>.

48. Gupta, A.K., et al., *Differential diagnosis, prevention, and treatment of mpox (monkeypox): a review for dermatologists*. American Journal of Clinical Dermatology, 2023. **24**(4): p. 541-556.
49. Zucker, J., *CROI 2023: epidemiology, diagnosis, and management of mpox*. Topics in Antiviral Medicine, 2023. **31**(3): p. 510.
50. Frey, S.E., et al., *Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects*. Vaccine, 2015. **33**(39): p. 5225-5234.
51. Centers for Disease Control and Prevention, C. *Vaccine for Mpox Prevention in the United States*. 2024; Available from: <https://www.cdc.gov/mpox/hcp/vaccine-considerations/index.html>.
52. Control, E.C.f.D.P.a., *Risk assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries*. 2024.
53. Saúde, D.G.d., *NORMA- Vacinação contra mpox*, R. Portuguesa, Editor. 2024.
54. Organization, W.H., *Vaccines and immunization for monkeypox: interim guidance, 24 August 2022*, in *Vaccines and immunization for monkeypox: interim guidance, 24 August 2022*. 2022.
55. Organization, W.H. *WHO adds LC16m8 mpox vaccine to Emergency Use Listing*. 2024 [19/05/2025]; Available from: <https://www.who.int/news/item/19-11-2024-who-adds-lc16m8-mpox-vaccine-to-emergency-use-listing>.
56. Deputy, N.P., et al., *Vaccine effectiveness of JYNNEOS against mpox disease in the United States*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(26): p. 2434-2443.
57. Organization, W.H., *MVA-BN (Modified Vaccinia Ankara–Bavarian Nordic) smallpox and mpox vaccine: interim guidance, 27 November 2024*. 2024.
58. Organization, W.H., *Mpox: Multi-country External Situation Report*. 2025.
59. Agency, E.M., *Summary of product characteristics- Tecovirimat* E.M. Agency, Editor. 2022.
60. Centers for Disease Control and Prevention, C. *Tecovirimat (TPOXX) for Treatment of Mpox*. 2025 [cited 2025 19/05/2025]; Available from: <https://www.cdc.gov/mpox/hcp/clinical-care/tecovirimat.html>.
61. Control, C.f.D. and Prevention, *Expanded access ind protocol: Use of tecovirimat (tpoxx®) for treatment of human non-variola orthopoxvirus infections in adults and children*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. doi, 2022. **10**(14787210.2020): p. 1819791.
62. Saúde, D.G.d., *Locais de Vacinação Mpox*, R. Portuguesa, Editor. 2025.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

