

Varíola dos Macacos

Última Atualização:
Fevereiro de 2013



**INSTITUTO FEDERAL
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil
labpatologia.concordia@ifc.edu.br
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Importância

A varíola dos macacos é uma doença viral que se assemelha a varíola humana e é adquirida a partir de animais. O vírus da varíola dos macacos é endêmico na África Ocidental e Central onde ele circula em animais com hospedeiros desconhecidos e emerge periodicamente para afetar os humanos. As consequências variam de infecções assintomáticas a doença severa e fatal. O vírus também causa doença em primatas não humanos e surtos foram vistos ocasionalmente em primatas dóceis em várias partes do mundo. O único surto de varíola dos macacos em humanos relatado fora da África ocorreu nos Estados Unidos em 2003. O vírus entrou na América do Norte por meio de roedores africanos exóticos importados como animais de estimação e se disseminou para cães-da-pradaria, os quais são altamente suscetíveis à infecção. Esse vírus infectou posteriormente aproximadamente 70 pessoas que tiveram contato com esses animais. O diagnóstico imediato da varíola dos macacos é essencial para prevenir que a doença se estabeleça fora da África. Além disso, ele deve ser distinguido da varíola, que tem sido erradicada das populações humanas, mas, é uma potencial arma bioterrorista.

Etiologia

A varíola dos macacos resulta da infecção pelo vírus da varíola dos macacos, um membro do gênero *Orthopoxvirus* da família Poxviridae (subfamília Chordopoxvirinae). Foram identificadas duas cepas do vírus da varíola dos macacos, a cepa da África Ocidental e a da Bacia do Congo. Os vírus da cepa da Bacia do Congo são mais virulentos. O vírus da varíola dos macacos está intimamente relacionado com alguns outros *orthopoxvirus* como o vírus da varíola humana e não pode ser distinguido desses outros vírus em alguns testes laboratoriais.

O vírus da varíola dos macacos não deve ser confundido com a varíola dos macacos benigna epidermal (BEMP), uma doença poxviral de primatas causada pelo vírus tanapox, um vírus não relacionado antígenicamente ao gênero *Yatapoxvirus* da família Poxviridae.

Espécies Afetadas

A gama completa de hospedeiros do vírus da varíola dos macacos é desconhecida. Espécies conhecidas de serem suscetíveis à infecção incluem vários macacos do Velho e Novo Mundo, bugios, além de uma variedade de roedores e outros pequenos mamíferos. Dois gêneros de esquilos africanos, *Funisciurus* spp. (esquilo de corda) e *Heliosciurus* spp. (esquilos do sol), tem altas taxas de soro prevalência e foram sugeridos como possíveis hospedeiros ou vetores de manutenção na África. Os esquilos do sol não pareciam ser suscetíveis no surto dos EUA, causado pelo vírus da África Ocidental, entretanto, é possível que sejam hospedeiros reservatórios somente para a cepa da Bacia do Congo. Outra possibilidade é que os esquilos africanos sejam hospedeiros acidentais. Um estudo recente em Gana (África Ocidental) encontrou evidências de exposição intermitente de orthopoxvirus em roedores do gênero *Cricetomys*, *Graphiurus* e *Funisciurus*, bem como em esquilos terrestres africanos (*Xerus* spp.), mas não implicou em qualquer espécie isolada como hospedeiro reservatório de varíola dos macacos.

Durante o surto nos EUA, várias espécies foram expostas ao vírus da varíola dos macacos da África Ocidental, muitas delas na área de importação de animais exóticos onde o carregamento de animais infectados se instalou. Os animais infectados incluíram ratos gigantes Gambianos (*Cricetomys* spp.), esquilos de corda (*Graphiurus* sp.), marmota (*Marmota monax*), porco-espinho (*Atelerix* sp.), jerboa (*Jaculus* sp.) e dois gambás (*Didelphis marsupialis* e *Monodelphis domestica*).

Cães de pradaria de cauda preta da América do Norte (*Cynomys ludovicianus*) foram facilmente infectados por esse vírus. Chinchila (*Chinchilla lanigera*) e quati (*Nasua nasua*) desenvolvem anticorpos após exposição, mas o DNA viral ou o vírus infeccioso não foi encontrado. Dois kusimanse comum (*Crossarchus obscurus*), um geneta (*Genetta genetta*) e 27 esquilos do sol (*Heliosciurus gambianus*) que estavam no embarque infectado não tiveram evidências de infecção. Infecções experimentais com o vírus da varíola dos macacos foram estabelecidas em cães de pradaria, dormice, esquilo terrestre (*Spermophilus tridecemlineatus*), ratos de algodão

Variola dos macacos

(*Sigmodon hispidus*) e rato multimatado (*Mastomys natalensis*). Acredita-se que tamanduás foram envolvidos em um surto com primatas no zoológico de Rotterdam na Holanda em 1964.

Potencial Zoonótico

Ambas as cepas do vírus da varíola dos macacos são zoonóticas.

Distribuição Geográfica

A varíola dos macacos é endêmica na África Central (Bacia do Congo) e na África Ocidental. Um surto de varíola dos macacos humano ocorreu nos EUA em 2003, mas não há evidências de que o vírus se estabeleceu na América do Norte.

Transmissão

A transmissão do vírus da varíola dos macacos entre cães de pradaria ainda não é completamente compreendida. Nesses animais o vírus ou seus ácidos nucléicos foram encontrados em lesões de pele, urina, fezes e exsudatos orais, nasais e conjuntivais. Em casos terminais, parece estar amplamente distribuído nos tecidos. As infecções experimentais foram estabelecidas em cães de pradaria pela inoculação intranasal ou contato com fômites (cama de um animal com lesões). A transmissão por aerossóis também pode ser possível, no entanto, isso ainda não é completamente certo, uma vez que um trabalho experimental não descartou a possibilidade de contato nariz com nariz entre gaiolas. Em infecções experimentais, com cães de pradaria podem disseminar o vírus da varíola dos macacos por até 21 dias após a inoculação.

Existe pouca informação publicada sobre as rotas de transmissão em outros animais de estimação de pequeno porte. O vírus da varíola dos macacos foi encontrado na maioria dos tecidos do arganaz e evidências limitadas sugerem que alguns animais pequenos como arganaz e ratos gigantes Gambianos, podem carrear o vírus por algumas semanas à meses. DNA viral foi detectado nos tecidos, urina e fezes de um arganaz por pelo menos 6 meses, mas não foram encontrados antígenos virais quando este animal foi eutanasiado. Ainda não se sabe se esses animais transmitem o vírus.

O vírus da varíola dos macacos pode ser transmitido para as pessoas por meio de mordidas de animais, aerossóis durante o contato próximo ou por contato direto com lesões, sangue ou fluidos corporais. Na África, surtos humanos geralmente têm sido relacionados com o manejo, preparação e alimentação de animais selvagens. Nos EUA a maioria dos casos ocorreu entre pessoas que tiveram contato próximo com cães de pradaria. Algumas infecções foram aparentemente adquiridas através de arranhões e mordidas ou por meio de feridas abertas. A

transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer. Nas pessoas o vírus da varíola dos macacos foi isolado por até 18 dias após o início das erupções cutâneas. Potenciais rotas de transmissão entre pessoas incluem o contato com lesões cutâneas, fluidos corporais infectados ou transmissão por aerossóis durante contato face a face prolongado. A transmissão entre humanos parece ser relativamente ineficiente e a propagação de pessoa para pessoa não foi relatada. Até 2005 a cadeia mais longa documentada foi de quatro transmissões seriais. A mais eficiente disseminação de pessoa para pessoa com seis transmissões seriais mais tarde foi relatada a partir de um surto na República do Congo. É possível que a eficiência na transmissão difira entre os vírus.

Desinfecção

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) recomenda a desinfecção de superfícies contaminadas com 0,5% de hipoclorito de sódio ou outros desinfetantes de alto nível aprovado pela EPA. A incineração ou autoclavagem é apropriada para alguns materiais contaminados. O enterro sem descontaminação não é recomendado.

Infecções em Animais

Período de Incubação

Os períodos de incubação relatados são de 4 a 13 dias em cães de pradaria de rabo preto infectados experimentalmente, de 11 a 18 dias em 3 cães de pradaria infectados pela exposição à fômites e de 4 a 5 dias em infecções experimentais com esquilos terrestres. Em dois estudos, os macacos *fascicularis* infectados experimentalmente desenvolveram sinais clínicos em 3 a 7 dias após a exposição ao aerossol.

Sinais Clínicos

Primatas não humanos

Em primatas não humanos a síndrome predominante é uma erupção auto-limitante. Os sinais clínicos iniciais incluem febre e pápulas cutâneas de 1-4 mm que se desenvolvem para pústulas e depois para crostas. A lesão típica de varíola dos macacos tem um centro vermelho, necrótico deprimido, rodeado por hiperplasia epidérmica. Essas “crostas” podem ser vistas por todo o corpo, mas talvez sejam mais comuns na face, membros, nas palmas das mãos, na sola dos pés e cola. O número de lesões varia de poucas bolhas individuais a coalescentes extensas. As crostas sobre as pústulas eventualmente caem, deixando pequenas cicatrizes. Alguns animais têm apenas lesões cutâneas. Em casos mais graves também podem ter sinais respiratórios (tosse, descarga nasal, dispneia), anorexia, edema facial, úlceras orais ou linfadenopatia. A doença

Variola dos macacos

disseminada com lesões viscerais é incomum em infecções naturais entre primatas não humanos. Pneumonia é comum somente em macacos infectados experimentalmente via aerossóis.

A maioria dos animais infectados se recupera, entretanto, algumas fatalidades são vistas, particularmente em macacos bem jovens. As infecções assintomáticas também ocorrem.

Cães da Pradaria

Em cães da pradaria os sinais clínicos podem incluir febre, depressão, anorexia, perda de peso, descarga nasal, espirros e/ou tosse, dificuldade respiratória, diarreia, erupção cutânea nodular e úlceras orais. Durante o surto nos EUA, a blefaroconjuntivite foi geralmente o primeiro sinal. Linfadenopatia ocorreu em infecções espontâneas de cães da pradaria, mas não ocorreu em todos os animais experimentalmente infectados. Elevados níveis séricos de enzimas hepáticas também foram observados. Em cães da pradaria experimentalmente infectados, lesões cutâneas apareceram primeiro na cabeça ou extremidades, seguidas pelo tronco. No tronco e nos membros, lesões características de variola dos macacos desenvolveram-se à partir de máculas através de vesículas e pústulas antes de formar crostas. Máculas e vesículas também ocorreram na face nesse experimento, mas pústulas não foram observadas.

Cães da pradaria infectados podem se recuperar ou morrer. Alguns cães de pradaria experimentalmente infectados morreram de 1 a 2 semanas após a infecção sem desenvolver lesões cutâneas ou nas membranas mucosas.

Outros roedores

Pouco se sabe sobre os efeitos do vírus da variola dos macacos na maioria das espécies de roedores. Em arganazes inoculados via intranasal, os sinais clínicos foram limitados a letargia, pelos arrepiados, postura arqueada, conjuntivite e desidratação. Muitas infecções são fatais. Ratos de algodão infectados experimentalmente desenvolveram uma doença aguda com rinite, conjuntivite, dispneia, tosse e emagrecimento progressivo, frequentemente terminando em morte. Em esquilos terrestres os primeiros sinais foram anorexia e letargia. Hemorragias nasais e dispneia eram comuns com um isolado da cepa da Bacia do Congo, mas a maioria dos esquilos terrestres inoculados com a cepa da África Ocidental não apresentou hemorragias nasais e angústia respiratória ocorreu apenas nas formas terminais. Ambas as estirpes foram uniformemente fatais na dose utilizada.

Infecções fatais foram relatadas entre esquilos de corda e um rato Gambian gigante no embarque de roedores africanos exóticos aos EUA. Os sinais clínicos leves, sem sinais respiratórios e lesões cutâneas limitadas foram observados em outro rato Gambian gigante no embarque.

Alguns ratos Gambian que pareciam saudáveis eram soropositivos.

Lesões Post Mortem [Clique para ver imagens](#)

As normas recomendadas de segurança biológica para a necropsia de animais infectados foram publicadas pelo CDC (ver Fontes da internet).

Na necropsia a pele pode conter pápulas, pústulas umbilicadas com necrose central ou crostas sobre lesões cicatrizadas. As lesões cutâneas podem variar de pápulas pouco detectáveis até lesões extensas. Úlceras, erosões ou lesões com centros necróticos podem ser encontradas na boca de alguns animais. Lesões como placas brancas ou pequenos focos brancos firmes, profundamente fixado, com centro necrótico e umbilicado, foram por vezes encontrados em órgãos internos. Podem ser vistas lesões viscerais adicionais que incluem (mas não se limitam) a pneumonia necrotizante multifocal, orquite e linfadenopatia periférica. Blefaroconjuntivite é um achado comum em cães da pradaria.

Em inoculação intranasal em arganazes, as lesões macroscópicas na necropsia incluem hepatomegalia, linfadenopatia e hemorragias no trato gastrointestinal superior, cavidade nasal, vesícula biliar e cérebro. Edema pulmonar e hemorragias foram relatados em infecções experimentais em esquilos terrestres.

Testes para Diagnóstico

As lesões cutâneas características são sugestivas de variola dos macacos e a histopatologia fornece evidências de suporte. O diagnóstico pode ser confirmado com o isolamento do vírus ou ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR). O vírus da variola dos macacos pode ser recuperado de células de mamíferos e pode ser identificado usando PCR seguida de análise ou sequenciamento de polimorfismo de fragmentos de comprimento de restrição (RFLP). Ensaios específicos para variola dos macacos são disponíveis em alguns laboratórios e um microarranjo de oligonucleotídeos pode identificar o vírus rapidamente e especificamente. A PCR também pode ser realizada diretamente em amostras clínicas.

Se o animal não foi exposto a outros ortopoxvírus, o vírus da variola dos macacos pode ser diagnosticado pela detecção de vírions ortopoxvírus com microscopia eletrônica ou antígenos de ortopoxvírus pela imunohistoquímica. No entanto, o vírus específico não pode ser identificado com essas técnicas.

Soro, amostras de lesões cutâneas e suabes conjuntivais podem ser coletados de animais vivos. O vírus da variola dos macacos também foi detectado em sangue e algumas vezes em secreções orais e nasais (por exemplo, suabes orofaríngeos), urina e fezes. Na necropsia, tecidos devem

ser coletados de todos os órgãos que têm lesões. Em cães de pradaria o vírus da variola dos macacos, DNA viral ou antígenos foram detectados em lesões cutâneas, pálpebras e amostras de língua e em muitos órgãos internos incluindo pulmão, fígado, baço e linfonodos. Em arganazes, o vírus da variola dos macacos foi encontrado na maioria dos órgãos e tecidos. Um estudo sugeriu que o fígado continha quantidades particularmente maiores de vírus nessa espécie.

Tratamento

O tratamento é de suporte, mas não é aconselhável ou permitido em algumas situações. Durante o surto em 2003 nos EUA, o CDC recomendou que todos os animais com suspeita de variola dos macacos fossem eutanasiados para prevenir infecções zoonóticas e reduzir a transmissão da doença para outros animais. Primatas não humanos não são necessariamente eutanasiados durante surtos em instalações.

Controle

Notificação da Doença

Veterinários que encontrarem ou suspeitarem de variola dos macacos devem seguir suas diretrizes nacionais e/ou locais para a notificação da doença. No Brasil e nos EUA, as autoridades estaduais ou federais devem ser notificadas imediatamente.

Prevenção

Como resultado do surto em 2003, os EUA banuiu a importação de seis tipos de roedores africanos – esquilos sol (*Heliosciurus* sp.), esquilos de corda (*Funisciurus* sp.), arganazes, ratos gigantes gambianos, porco-espinhos com cauda em escova (*Atherurus* sp.) e rato listrado (*Hybomys* sp.). Esses animais não podem mais ser importados exceto para propósito científico, de educação ou exibição, com permissão do governo. Esta proibição aplica-se a estes animais se estes forem nascidos na África ou em outro continente. Além disso, cães de pradaria não podem ser capturados na natureza para uso como animal de estimação. Exceções a restrição são permitidas, por permissão, para organizações como os zoológicos. Da mesma forma, alguns outros países e órgãos governamentais como a UE proibiu a importação de cães de pradaria dos EUA e alguns roedores da África.

Boas medidas de controle da infecção incluindo o isolamento de novos animais, ajudam na prevenção de surtos em primatas dóceis. Deve-se tomar cuidado para evitar a disseminação do vírus através de fômites. A vacinação com o vírus vacinal é protetora. Pelo fato de infecções terem sido relatadas em macacos asiáticos que foram misturados com primatas da África, essas espécies não devem ser mantidas na mesma área. Qualquer um que tenha sido exposto a variola dos macacos deve evitar o contato com animais, particularmente roedores e primatas

não humanos, para evitar a transmissão do vírus para os mesmos.

Morbidade e Mortalidade

A prevalência da infecção em primatas silvestres é desconhecida. Em um estudo, 8% dos primatas não humanos da África foram soropositivos. Poucos surtos foram relatados entre primatas de cativeiro. A taxa de morbidade geralmente é alta e a taxa de mortalidade baixa. A maioria dos animais adultos se recupera. A doença mais severa pode ser observada em animais jovens, os quais podem morrer, bem como em macacos cinomolgos, orangotangos e primatas de todas as idades infectados experimentalmente através de aerossóis. Os macacos cinomolgos desenvolveram mais sinais clínicos graves após a inoculação com o vírus da Bacia do Congo do que com a estirpe Africana Ocidental.

Os cães de pradaria parecem ser muito suscetíveis ao vírus da variola dos macacos. Taxas de mortalidade mais altas que 60% foram relatadas após a inoculação experimental. Durante o surto nos EUA, o qual foi causado por uma estirpe Africana Ocidental, alguns cães de pradaria morreram rapidamente, mas outros se recuperaram. Pouco se sabe sobre os efeitos do vírus da variola dos macacos em outros roedores, embora infecções fatais foram relatadas em alguns animais, incluindo esquilos de corda, e arganazes.

Infecções experimentais em dormices, ratos de algodão e esquilos terrestres podem resultar em uma taxa de mortalidade tão alta quanto 100%. Outros roedores podem ser relativamente resistentes. Durante o surto nos EUA, o vírus da variola dos macacos foi encontrado em um rato gigante Gambiano que morreu logo após a chegada. Outro membro dessa espécie teve uma doença muito leve e anticorpos para ortopoxvírus foram encontrados em 12 a 18 ratos gigantes Gambianos após o surto.

Infecções em Humanos

Período de Incubação

O período de incubação é de 7 a 17 dias com uma média de 12 dias na África. No surto dos EUA, o período de incubação foi de 4 a 24 dias, com uma média de 14.5 dias.

Sinais Clínicos

Em humanos a variola dos macacos assemelha-se a variola humana, entretanto, os sintomas são geralmente leves e diferentes da variola humana; os linfonodos estão normalmente aumentados. Os sintomas iniciais são parecidos com uma gripe e podem incluir mal-estar, febre, dores de cabeça, dor de garganta, mialgia, dores nas costas, fadiga e uma tosse não produtiva. A linfadenopatia geralmente afeta os linfonodos submandibulares, pós

Varíola dos macacos

auriculares, cervicais e/ou inguinais. Foram relatados em alguns casos nos EUA, náuseas, vômitos e conjuntivite. A erupção cutânea inicialmente caracterizada por máculas e pápulas se desenvolve de um a muitos dias após os sinais prodômicos. Essas lesões desenvolvem sob forma de vesículas e pústulas (*pocks*), as quais formam lesões umbilicadas, crostasas e são eventualmente disseminadas. O número de lesões cutâneas varia de menos de 25 a mais de 100. Elas são geralmente concentradas nas extremidades, mas, também podem ser observadas na cabeça e no tronco. As lesões podem se desenvolver nas membranas mucosas bem como nas palmas das mãos, solas dos pés e genitálias. Erupções coalescentes e períodos febris podem ocorrer em casos severos. Ulceração da córnea, distúrbios de coagulação, complicações respiratórias incluindo dispneia, encefalite (raramente) e falência múltipla de órgãos também foram relatadas. Embora a maioria dos pacientes sobreviva, alguns casos acabam em morte. Nos pacientes que se recuperam, a doença geralmente dura de 2 a 4 semanas e as lesões cutâneas usualmente desaparecem entre 14 a 21 dias. As cicatrizes varioliformes residuais, com lesões cutâneas com hipopigmentação e/ou hiperpigmentação, podem ser uma seqüela. As cicatrizes severas na varíola humana são raras. Também foram relatados casos subclínicos e casos muito leves.

O surto de varíola dos macacos em 2003 nos EUA que foi causado pela estirpe da África Ocidental, diferiu em alguns aspectos da descrição clássica da doença na África. A maioria das pessoas nos EUA tiveram uma forma relativamente leve da doença com linfadenopatia menos marcada do que a relatada na África, relativamente poucas lesões e um curso auto-limitante. Em muitos pacientes as lesões cutâneas foram localizadas e confinadas às extremidades; erupções cutâneas generalizadas foram raras. Algumas pústulas tinham erupções eritematosas proeminentes e essas erupções não foram observadas nos casos africanos, possivelmente devido à maioria das pessoas afetadas terem a pele escura. Nos EUA as lesões cutâneas algumas vezes ocorreram aparentemente no local da inoculação, o qual era uma mordida ou arranhão, antes dos sinais sistêmicos desenvolverem-se. As lesões de pele normalmente cicatrizaram sem lesões despigmentadas nesse surto. Dois casos foram relatados em crianças. Uma criança desenvolveu encefalite, complicação que havia sido relatada somente uma vez. A outra criança teve lesões generalizadas incluindo lesões na orofaringe e severa linfadenopatia cervical e tonsilar que causou dificuldade para respirar e engolir. Um adulto desenvolveu complicações como ceratite e úlcera corneal, e recebeu transplante de córnea. Pacientes com outros sintomas de varíola dos macacos e evidências imunológica da exposição ao vírus, mas sem lesões de pele, foram descritos nesse surto. Todos os pacientes se recuperaram.

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Testes para Diagnóstico

A varíola dos macacos pode ser diagnosticada se as características das lesões cutâneas estão presentes e se existe um histórico de exposição. Os testes para isolar o vírus ou identificar seus ácidos nucléicos ou antígenos são similares aos usados em animais. Em humanos os vírus da varíola dos macacos podem ser encontrado nas lesões cutâneas (por exemplo, em cicatrizes ou material de vesículas), garganta ou suabes da nasofaringe. Sorologia também pode ser útil. O soro de fases de convalescência pode ser testado para IgM específico de ortopoxvírus com um ensaio imunoenzimático (ELISA) se as lesões tiverem cicatrizado. Reações cruzadas entre ortopoxvírus incluindo o vírus da varíola humana e o vírus da varíola dos macacos pode ocorrer em testes sorológicos. A possibilidade de exposição a ortopoxvirus ainda não conhecidos também complica a interpretação da sorologia em áreas endêmicas. Pode ser usado vírus neutralização com adsorção cruzada ou ensaios da inibição da hemaglutinação, bem como Westernblotting para distinguir as reações entre o vírus da varíola dos macacos e o vírus da varíola humana, embora alguns desses ensaios nem sempre sejam fáceis de interpretar. Um ELISA específico pode detectar anticorpos de vírus da varíola dos macacos em pessoas vacinadas para varíola humana, segundo relato de literatura.

Tratamento

O tratamento da varíola dos macacos é principalmente de suporte. O fármaco antiretroviral cidofovir tem sido promissor *in vitro* e em estudos com animais, mas a sua eficácia contra o vírus da varíola dos macacos em humanos é desconhecida. Os efeitos tóxicos deste medicamento também devem ser considerados. A eficácia da imunoglobulina vacinal (que foi usada para tratar a varíola) ainda é desconhecida.

Prevenção

A vacinação contra a varíola, particularmente quando recente, parece conceder alguma proteção contra o vírus da varíola dos macacos e tem sido recomendada para alguns grupos de alto risco de exposição. A vacinação pós-exposição também parece ser útil. A população em geral não está vacinada atualmente em áreas endêmicas da África. Qualquer consideração da vacinação de rotina em pessoas saudáveis deve avaliar os riscos e custo, bem como os benefícios para essa população. Em algumas pessoas, incluindo aquelas com imunodeficiência severa nas células T podem não ser recomendável a vacina contra a varíola.

Como uma medida de rotina preventiva, deve-se tomar o cuidado para tratar e cobrir as lesões cutâneas quando se trabalha com primatas não humanos ou outros animais que

Varíola dos macacos

podem ser hospedeiros para o vírus da varíola dos macacos. Os procedimentos de controle de infecção como boa higiene, lavagem frequente das mãos, desinfecção de superfícies e equipamentos e o uso de equipamentos de proteção individuais (EPIs) são importantes durante o contato com animais suspeitos de ter o vírus da varíola dos macacos. Necropsias devem ser realizadas em laboratórios com biossegurança nível 2, usando uma cabine de segurança biológica certificado classe II. A pessoa que realiza a necropsia deve ter sido vacinada recentemente para varíola e usar EPIs. Qualquer pessoa que tenha estado em contato com uma suspeita de varíola dos macacos deve entrar em contato com o sistema de saúde imediatamente. As autoridades da saúde (por exemplo, o departamento de saúde local ou estadual) também devem ser informadas.

Isolar os pacientes infectados, medidas eficientes de controle da infecção e vacinação são úteis para prevenir a transmissão de pessoa para pessoa. Os indivíduos infectados são considerados contagiosos a partir de um dia antes da erupção cutânea e até 21 dias após os sinais iniciais (ou até que todas as crostas tenham sido destacadas e suabes de garganta sejam negativos para PCR). Uma vez que a variedade de hospedeiros do vírus da varíola dos macacos é incerta, os indivíduos infectados também devem limitar seu contato com qualquer animal doméstico, particularmente espécies conhecidas por serem suscetíveis.

Morbidade e Mortalidade

Foram notificadas taxas de letalidade de 0% a 33% durante os surtos de varíola dos macacos na África. Estirpes do vírus da Bacia do Congo (África Central), como as encontradas na República Democrática do Congo (RDC), parecem causar uma doença mais grave que a cepa da África Ocidental. Em uma recente vigilância da RDC, a taxa de letalidade foi de aproximadamente 10 a 17%. O maior risco de morte é em crianças pequenas. O vírus da varíola dos macacos parece ser menos grave em pessoas que foram vacinadas para varíola, embora a proteção possa diminuir com o tempo.

Na África, o vírus da varíola dos macacos é geralmente visto em populações rurais, particularmente em crianças. A maioria dos casos ocorrem entre pessoas que vivem em áreas de bastante florestas ou próximas a estas, onde se acredita que o vírus seja endêmico em animais. As infecções tendem a ocorrer após o contato com pequenos mamíferos selvagens, que são capturados para alimentação e outros motivos. No passado, pensou-se que a varíola dos macacos era uma doença rara, entretanto, dados recentes da Bacia do Congo parecem desafiar essa suposição. A vigilância ativa conduzida na RDC entre 1981 e 1986 indicou uma incidência de menos de 1 caso por 10.000 habitantes. Em contrapartida, a incidência média anual na RDC foi de 5,5 casos para 10.000 habitantes (760 casos)

durante a vigilância ativa de 2005 a 2007. Os programas de vigilância passiva reportaram 215 possíveis casos de varíola dos macacos ao Ministério da Saúde da RDC entre 1998 e 2002 e 88 foram posteriormente confirmados por testes laboratoriais. Casos esporádicos e surtos também foram relatados em países vizinhos. Como a maioria desses casos ocorreram em pessoas jovens nascidas após o término da vacinação para varíola, alguns autores sugerem que a diminuição da imunidade pode estar contribuindo para um aumento na taxa de prevalência. Outros fatores sociais (como por exemplo, mudanças resultantes da pobreza ou da guerra) que aumentam a exposição dos hospedeiros reservatórios também são plausíveis.

As informações atuais sobre a varíola dos macacos em moradores da África Ocidental são limitadas. Não foram relatados surtos recentemente em áreas endêmicas, no entanto, acredita-se que esse vírus cause a doença mais suave que a cepa da Bacia do Congo e casos podem ser subestimados. Em um estudo recente realizado em Gana, foram encontrados anticorpos contra ortopoxvírus em 36% dos jovens que não tinham sido vacinados contra a varíola e viviam perto da floresta onde a varíola dos macacos é endêmica. Esses indivíduos frequentemente entraram nessas florestas mas não relataram nenhuma doença anterior sugestiva de varíola dos macacos. Devido a dificuldade de se distinguir anticorpos dos vários ortopoxvírus, o estudo não pode excluir a sensibilidade com outros ortopoxvírus desconhecidos circulantes na área. Outro estudo relatou evidências sorológicas da recente exposição ao ortopoxvírus entre jovens não vacinados na Serra Leoa.

O surto da varíola dos macacos nos EUA foi causado pela estirpe do vírus da África ocidental. Nesse surto todos os casos humanos foram associados ao contato direto com cães da pradaria domésticos e não com roedores africanos, embora alguns dos últimos animais tivessem títulos virais elevados. Os tipos de interações ambientais com diferentes tipos de animais de estimação podem ter contribuído para esse fenômeno (acredita-se que um caso foi originalmente adquirido a partir de um coelho, mas os testes realizados pelo Centros de Controle e Prevenção de Doenças dizem que o coelho não foi infectado).

Setenta e duas infecções humanas foram relatadas nesse surto com 37 confirmações laboratoriais. A maioria dos casos clínicos foram relativamente leve. A doença grave ocorreu em duas crianças como resultado de encefalite ou varíola dos macacos generalizada, mas nenhuma morte foi relatada. A disponibilidade de instalações avançadas de saúde e bons cuidados de apoio, além de uma boa nutrição e ausência de doenças concomitantes podem ter contribuído para a taxa de sobrevivência. A rota da inoculação também pode contribuir para os diferentes sinais clínicos ou severidade:

Varíola dos macacos

algumas pessoas da África podem ser infectadas por ingestão durante a preparação dos alimentos.

Situação no Brasil

Ao nosso conhecimento, a enfermidade nunca foi registrada no Brasil. Por se tratar de uma enfermidade exótica, ela é de notificação obrigatória imediata quando há suspeita ou confirmação laboratorial.

Fontes da Internet

- Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).
Monkeypox
<http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/index.htm>
- CDC diretrizes de necrópsias para animais
<http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/necropsy.htm>*
- Notícias e Apoio ao Centro Nacional de Pesquisa sobre primatas do Wisconsin
<http://www.primate.wisc.edu/wprc/news.html>
- Organização Mundial da Saúde. Monkeypox
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs161/en/>

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia. O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2013. *Varíola dos macacos*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

Referências

- Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydiosis, rickettsioses and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Poxes of monkeys; p. 235-45.
- American Veterinary Medical Association [AVMA]. Monkeypox background [online]. AVMA; 2003 Jun. Available at: <http://www.avma.org/pubhlth/monkeypox/default.asp>.* Accessed 30 June 2003.
- Armed Forces Institute of Pathology [AFIP]. Case I – 952287 (AFIP 2554549. AFIP Wednesday slide conference – No. 14. AFIP; 1997 Jan. Available at: <http://www.afip.org/vetpath/WSC/WSC96/96wsc14.htm>.* Accessed 30 Jun 2003.
- Armed Forces Institute of Pathology [AFIP]. Department of Infectious and Parasitic Diseases. Monkeypox. AFIP; 2003 Jul. Available at: <http://www.afip.org/Departments/infectious/mp/index.html>.* Accessed 1 July 2003.
- Baskin GB. Pathology of nonhuman primates [online]. Primate Info Net. Wisconsin Primate Research Center; 2002 Feb. Available at: <http://www.primate.wisc.edu/pin/pola6-99.html>.* Accessed 7 Jun 2003.
- Baxby D. Poxviruses. In: Baron S, editor. Medical microbiology. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch069.htm>.* Accessed 27 June 2003.
- Bernard SM, Anderson SA. Qualitative assessment of risk for monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1827-33.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/ListadoDoencasAnimaisDenotificacaoObrigatoria.pdf>. Acesso em 5 maio 2019.
- Brown University. Monkeypox. Laboratory primate newsletter. 1997 Jul;36(3) Available at: <http://www.brown.edu/Research/Primate/lpn36-3.html#pox>.* Accessed 30 Jun 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Basic information about monkeypox [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/factsheet.htm>. Accessed 2 Feb 2013.

Variola dos macacos

- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Considerations for selection and prioritization of animal specimens for laboratory testing [online]. CDC; 2003 Jun. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/labsubmissionguid.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim case definition for animal cases of monkeypox [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/animalcasedefinition.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance for necropsy and animal specimen collection for laboratory testing [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/necropsy.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Monkeypox infections in animals: updated interim guidance for persons who have frequent contact with animals (pet owners, pet shop owners and employees, animal rescuers, animal handlers, and animal control officers [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/animalhandlers.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Monkeypox infections in animals: updated interim guidance for veterinarians [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/animalguidance.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Monkeypox in animals: The basics for people who have contact with animals [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/animalbasics.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(23):537-40.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Multistate outbreak of monkeypox - Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(24):561-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Multistate outbreak of monkeypox - Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(25):589-90.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Updated interim CDC guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of an outbreak of monkeypox infections [online]. CDC; 2008 Sept. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.htm>. Accessed 2 Feb 2013.
- Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, Schriever J, Buck C, Wang C, Lefkowitz EJ, Esposito JJ, Harms T, Damon IK, Roper RL, Upton C, Buller RM. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology.* 2005;340(1):46-63.
- Cohen J. Is an old virus up to new tricks? *Science.* 1997;277(5324): 312-3.
- Department of Health and Human Services (HHS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA). Control of communicable diseases; restrictions on African rodents, prairie dogs, and certain other animals. Interim final rule. *Federal Register.* 2003 Nov 4; 68 (213): 62353-62369. Available at: <http://edocket.access.gpo.gov/2003/03-27557.htm>. Accessed Jan 3 2011.
- Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(1):15-25.
- Dubois ME, Slifka MK. Retrospective analysis of monkeypox infection. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4):592-9.
- European Commission. Monkey Pox virus: Commission bans the import prairie dogs and rodents that could carry the disease. Press release Middyay Express 16 June 2003. Available at: http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/press/press291_en.pdf. Accessed 2003.
- Formenty P, Muntasir MO, Damon I, Chowdhary V, Opoka ML, Monimart C, Mutasim EM, Manuguerra JC, Davidson WB, Kareem KL, Cabeza J, Wang S, Malik MR, Durand T, Khalid A, Rioton T, Kuong-Ruay A, Babiker AA, Karsani ME, Abdalla MS. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1539-45.
- Gispén R, Verlinde JD, Zwart P. Histopathological and virological studies on monkeypox. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1967;21(2):205-16.
- Guarner J, Johnson BJ, Paddock CD, Shieh WJ, Goldsmith CS, Reynolds MG, Damon IK, Regnery RL, Zaki SR; Veterinary Monkeypox Virus Working Group. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):426-31.

- Hutson CL, Carroll DS, Gallardo-Romero N, Weiss S, Clemmons C, Hughes CM, Salzer JS, Olson VA, Abel J, Karem KL, Damon IK. Monkeypox disease transmission in an experimental setting: prairie dog animal model. *PLoS One*. 2011;6(12):e28295.
- Hutson CL, Lee KN, Abel J, Carroll DS, Montgomery JM, Olson VA, Li Y, Davidson W, Hughes C, Dillon M, Spurlock P, Kazmierczak JJ, Austin C, Miser L, Sorhage FE, Howell J, Davis JP, Reynolds MG, Braden Z, Karem KL, Damon IK, Regnery RL. Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state US outbreak. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(4):757-68.
- Hutson CL, Olson VA, Carroll DS, Abel JA, Hughes CM, Braden ZH, Weiss S, Self J, Osorio JE, Hudson PN, Dillon M, Karem KL, Damon IK, Regnery RL. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 2):323-33.
- International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]. Universal virus database [online]. Available at: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> Accessed 2013.
- Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, Glidewell J, Ahmed R, Amara R, Damon IK. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(10):1318-27.
- Khodakevich L, Szczeniowski M, Manbu–ma–Disu JZ, Marennikova S, Nakano J, Messinger D. The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. *Trop Geogr Med*. 1987;39(2): 115–22.
- Kile JC, Fleischauer AT, Beard B, Kuehnert MJ, Kanwal RS, Pontones P, Messersmith HJ, Teclaw R, Karem KL, Braden ZH, Damon I, Khan AS, Fischer M. Transmission of monkeypox among persons exposed to infected prairie dogs in Indiana in 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1022-5.
- Langohr IM, Stevenson GW, Thacker HL, Regnery RL. Extensive lesions of monkeypox in a prairie dog (*Cynomys* sp). *Vet Pathol*. 2004;41(6):702-7.
- Learned LA, Reynolds MG, Wassa DW, Li Y, Olson VA, Karem K, Stempora LL, Braden ZH, Kline R, Likos A, Libama F, Moudzeo H, Bolanda JD, Tarangonia P, Boumandoki P, Formenty P, Harvey JM, Damon IK. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(2):428-34.
- Lewis MW, Graham MB, Hammarlund E, Hanifin J, Slifka MK. Monkeypox without exanthem. *N Engl J Med*. 2007 ;356(20):2112-4.
- Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, Davidson W, Galloway R, Khristova ML, Reynolds MG, Zhao H, Carroll DS, Curns A, Formenty P, Esposito JJ, Regnery RL, Damon IK. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol*. 2005;86(Pt 10):2661-72.
- Macneil A, Abel J, Reynolds MG, Lash R, Fonnier R, Kanneh LD, Robert W, Lungay VK, Goba A, Moses LM, Damon IK, Karem K, Bausch DG. Serologic evidence of human orthopoxvirus infections in Sierra Leone. *BMC Res Notes*. 2011;4:465.
- Nakazawa Y, Emerson GL, Carroll DS, Zhao H, Li Y, Reynolds MG, Karem KL, Olson VA, Lash RR, Davidson WB, Smith SK, Levine RS, Regnery RL, Sammons SA, Frace MA, Mutasim EM, Karsani ME, Muntasir MO, Babiker AA, Opoka L, Chowdhary V, Damon IK. Phylogenetic and ecologic perspectives of a monkeypox outbreak, southern Sudan, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(2):237-45.
- Nalca A, Livingston VA, Garza NL, Zumbun EE, Frick OM, Chapman JL, Hartings JM. Experimental infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) with aerosolized monkeypox virus. *PLoS One*. 2010;5(9). pii: e12880.
- Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, Whitehouse CA. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1765-71.
- Rand MS. Zoonotic diseases [online]. Institutional Animal Care and Use Committee, University of California, Santa Barbara. Available at: <http://www.research.ucsb.edu/connect/pro/disease.html>. * Accessed 30 June 2003.
- Reynolds MG, Carroll DS, Olson VA, Hughes C, Galley J, Likos A, Montgomery JM, Suu-Ire R, Kwasi MO, Jeffrey Root J, Braden Z, Abel J, Clemmons C, Regnery R, Karem K, Damon IK. A silent enzootic of an orthopoxvirus in Ghana, West Africa: evidence for multi-species involvement in the absence of widespread human disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(4):746-54.
- Reynolds MG, Cono J, Curns A, Holman RC, Likos A, Regnery R, Treadwell T, Damon I. Human monkeypox. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):604-5
- Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends Microbiol*. 2012;20(2):80-7.

Variola dos macacos

- Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, Conover CS, Huhn G, Davis JP, Wegner M, Croft DR, Newman A, Obiesie NN, Hansen GR, Hays PL, Pontones P, Beard B, Teclaw R, Howell JF, Braden Z, Holman RC, Karem KL, Damon IK. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(9):1332-9.
- Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kivalu NK, Kinkela TL, Blumberg S, Thomassen HA, Pike BL, Fair JN, Wolfe ND, Shongo RL, Graham BS, Formenty P, Okitolonda E, Hensley LE, Meyer H, Wright LL, Muyembe JJ. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(37):16262-7.
- Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 9):2266-71.
- Sale TA, Melski JW, Stratman EJ. Monkeypox: an epidemiologic and clinical comparison of African and US disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006 55(3):478-81.
- Sbrana E, Xiao SY, Newman PC, Tesh RB. Comparative pathology of North American and central African strains of monkeypox virus in a ground squirrel model of the disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(1):155-64.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2004. Newcastle disease. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.14_NEWCASTLE_DIS.pdf. Accessed 17 Jan 2016.
- Yates VJ, Dorothy EF, Henderson BW Jr. Isolation of Newcastle disease virus from a calf. *J Am Vet Med Assoc.* 1952;120:149-50.
- Zhu W, Dong J, Xie Z, Liu Q, Khan MI. 2010. Phylogenetic and pathogenic analysis of Newcastle disease virus isolated from house sparrow (*Passer domesticus*) living around poultry farm in southern China. *Virus Genes* 40:231-5.
- Schoeb TR. Diseases of laboratory primates. Diseases of laboratory animals II. Part 1: Viral diseases [online]. University of Alabama at Birmingham; 1989-1990. Available at: <http://netvet.wustl.edu/species/primates/primate1.txt>. Accessed 27 Jul 2009.
- Schultz DA, Sagartz JE, Huso DL, Buller RM. Experimental infection of an African dormouse (*Graphiurus kelleni*) with monkeypox virus. *Virology.* 2009;383(1):86-92.
- Tesh RB, Watts DM, Sbrana E, Siirin M, Popov VL, Xiao SY. Experimental infection of ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*) with monkeypox virus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(9):1563-7.
- Xiao SY, Sbrana E, Watts DM, Siirin M, da Rosa AP, Tesh RB. Experimental infection of prairie dogs with monkeypox virus. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4):539-45.
- Zauch GM, Jahrling PB, Geisbert TW, Swearingen JR, Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab. Invest.* 2001; 81: 1581-1600.

*Link defunct as of 2013

*Link extinto a partir de 2016