

# À procura de um tratamento para a mpox


An electron micrograph showing several large, brick-shaped virus particles with a textured surface, colored in shades of pink and purple. These particles are situated on the surface of a cell, which is rendered in a dark blue, granular texture. The background is black, highlighting the cellular and viral structures.

Imagem de microscopia eletrônica de cópias do vírus da mpox (em rosa) na superfície de uma célula (em azul) de rim de macaco

Cultivados em laboratório, miniórgãos permitiram detalhar como ocorre a infecção dos intestinos e rastrear potenciais medicamentos contra o vírus

**GUILHERME COSTA**

**A**vançou alguns passos a busca por um tratamento eficaz contra a mpox, infecção viral antes chamada de varíola dos macacos ou *monkeypox*. A partir de uma biblioteca de 240 compostos considerados seguros para uso humano, pesquisadores de seis países, dois deles do Brasil, identificaram 12 medicamentos promissores no combate ao vírus. Um desses fármacos, o quimioterápico clofarabina, aprovado nos Estados Unidos para tratar crianças com um tipo de câncer da medula óssea e do sangue, a leucemia linfoblástica aguda, sobressaiu-se aos demais e talvez possa ser avaliado isoladamente contra a mpox ou associado a outros compostos hoje usados de modo compassivo contra a doença. Os resultados desse estudo foram publicados em março na revista científica *Science Advances*.

A equipe, da qual participam o infectologista e patologista Amaro Duarte-Neto e a bióloga Ana Maria Gonçalves Dias, ambos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), chegou a essa lista depois de realizar experimentos com miniórgãos, cultivados em laboratório, que simulam algumas propriedades dos intestinos. O modelo, desenvolvido pelo próprio grupo, mostrou-se útil para testar compostos com potencial antiviral de forma mais precisa e em larga escala.

“Na biblioteca inicial, tínhamos inúmeros antivirais, antigos e novos, inclusive alguns ainda não avaliados em ensaios clínicos”, ressalta Duarte-Neto, um dos autores do artigo. “Nos testes *in vitro*, diferentes metodologias confirmaram quais desses compostos diminuíram a replicação viral. O melhor desempenho foi o da clofarabina, um quimioterápico que inibe a formação do DNA, o que é relevante porque esse é o material genético do vírus causador da mpox.”

Apesar da identificação de potenciais fármacos anti-mpox, há um caminho longo para que um ou mais deles se torne de fato um tratamento contra a doença. Os compostos selecionados ainda precisarão percorrer as etapas seguintes, que vão de testes em diferentes modelos animais a ensaios clínicos em humanos, antes que sejam aprovados para o uso contra o vírus.

Para o virologista Flávio Guimarães da Fonseca, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), os miniórgãos, que têm diferentes tipos de células, tornam-se um modelo mais preciso do que a cultura celular convencional, que trabalha com um único tipo. Eles também possibilitam ganhos ao longo da pesquisa. “Ao proporcionar um ambiente mais próximo ao encontrado no corpo, os miniórgãos permitem selecionar de modo mais eficiente os compostos com maior potencial antes de avançar para os testes pré-clínicos”, explica o pesquisador, que não parti-

cipou do estudo. Fonseca integra a Rede Vírus MCTI, iniciativa criada em 2025 pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) para fortalecer pesquisas sobre viroses emergentes e reemergentes e assessorar cientificamente o governo federal.

Nos experimentos da *Science Advances*, a equipe, liderada pelo biólogo holandês Marcel Bijvelds e pelo veterinário chinês Qiuwei Pan, ambos da Universidade Erasmus, nos Países Baixos, infectou miniórgãos do intestino com diferentes variedades do vírus da mpox. Depois, os pesquisadores trataram essas estruturas com propriedades semelhantes às dos intestinos com cada um dos 240 compostos iniciais.

Dos 12 que mostraram capacidade de inibir o vírus, dois – a anisomicina e a clofarabina – se mostraram mais potentes do que um antiviral usado como controle, o cidofovir, já testado contra outros vírus da família Poxviridae, a mesma do causador da mpox. A anisomicina diminuiu em quase 100 vezes a quantidade do agente causador da mpox e a clofarabina em cerca de 300 vezes.

**O**s testes também ajudaram a entender por que um antiviral que foi muito usado contra a mpox parece não ser capaz de, sozinho, combater o vírus. Originalmente aprovado para tratar a varíola, o tecovirimat reduz a produção de uma proteína da superfície do vírus e impede que ele saia da célula infectada e invada outras.

Ele foi amplamente administrado de modo compassivo, quando não há alternativa terapêutica, durante o surto global ocorrido em 2022 e 2023. Testes clínicos mais recentes, no entanto, sugeriram que o impacto do tecovirimat no tempo de cura das lesões e na redução da dor foi semelhante ao de um placebo (substância inócua). Nos experimentos com miniórgãos, os pesquisadores encontraram uma possível explicação.

O tecovirimat levou a uma redução apenas modesta da quantidade de vírus da mpox nas células dos miniórgãos. No estudo da *Science Advances*, os pesquisadores sugerem que, como o tecovirimat e a clofarabina têm ações complementares (esta inibe a síntese de DNA), talvez possam ser usados em conjunto para produzirem uma ação antiviral mais potente e reduzirem o risco de resistência aos medicamentos. Antes, porém, é preciso avaliar o tempo de tratamento,

a dosagem e a via de administração, uma vez que a clofarabina pode ser tóxica para o fígado e os rins, além de afetar a produção de células sanguíneas na medula óssea.

Estudos clínicos prévios já indicavam que o vírus era capaz de infectar o intestino humano e causar lesões graves. Agora, o estudo da *Science Advances* também ajudou a conhecer melhor quais células os vírus invadem e matam. Embora os sinais mais evidentes e clássicos da mpox sejam lesões na pele – manchas vermelhas que evoluem para bolhas e crostas –, a infecção também pode causar danos no fígado, nos rins e complicações respiratórias. Em até 20% dos casos, ela provoca vômitos, diarreia e dor no reto (porção final do intestino grosso).

#### LESÕES EXTENSAS

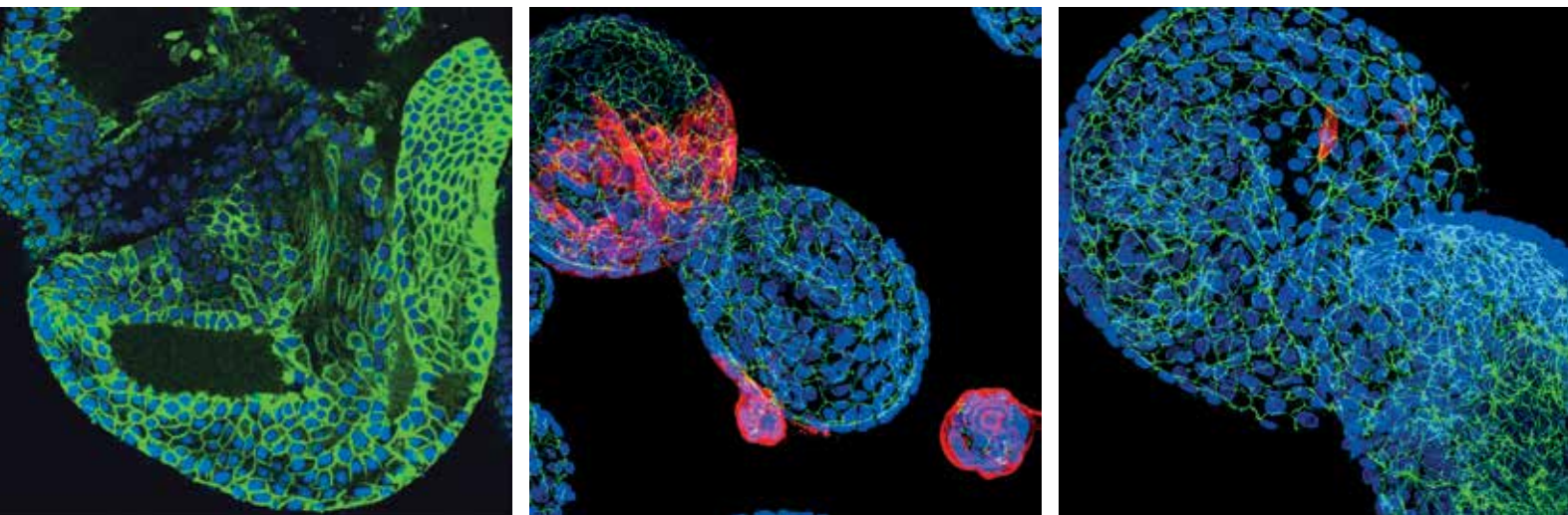
Analisando amostras dos intestinos de uma pessoa que morreu em decorrência da mpox, o grupo de Bijvelds e Pan identificou lesões extensas no cólon, com destruição de células e replicação viral ativa. Ao infectar os miniórgãos em laboratório, os pesquisadores observaram que o vírus tem predileção por infectar dois tipos de células maduras da superfície intestinal – os enterócitos, que absorvem água e nutrientes, e as células caliciformes, produtoras de muco – tanto no intestino delgado quanto no grosso. O agente da mpox também se mostrou capaz de invadir e causar a morte de células-tronco intestinais, células imaturas que originam outros tipos de células.

“Nossos parceiros desenvolveram os organoides intestinais e nós fizemos um trabalho de imunohistoquímica que mostrou a presença do vírus da mpox no interior de macrófagos [um tipo de célula de defesa], em células epiteliais, em vários tipos de células da parede intestinal”, detalha Duarte-Neto. Ele explica que o vírus se torna especialmente agressivo e afeta vários tipos celulares em pacientes com

**Na epidemia de 2022-2023, o padrão de transmissão passou a ser via contato sexual**

## Ferramenta para rastrear fármacos

As imagens mostram, da esquerda para a direita, um miniórgão de intestino saudável, com diferentes tipos de células (*em verde, com núcleo em azul*); um infectado por exemplares do vírus da mpox (*áreas em rosa*); e um tratado com clofarabina, que elimina a infecção



contagem baixa de linfócitos T CD4, células de defesa orquestradoras da resposta imune, como ocorre em pessoas infectadas pelo vírus HIV que desenvolvem a Aids.

Na epidemia de 2022-2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou que a transmissão do vírus ocorreu predominantemente por contato sexual, com alta prevalência entre homens que faziam sexo com homens e tinham múltiplos parceiros ou parceiros desconhecidos. O padrão chamou a atenção porque representava uma mudança na forma de infecção decorrente do comportamento humano. Até então o vírus se espalhava principalmente por contato com animais ou com lesões de pele das pessoas infectadas.

“A transmissão por contato sexual foi simplesmente uma nova via de infecção. O vírus continua desenvolvendo seu ciclo replicativo de sempre”, afirma a virologista Clarissa Damaso, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que estuda poxvírus há 40 anos e não participou do estudo atual. Ela explica que a gravidade dos casos associados à transmissão sexual tem relação direta com a quantidade de vírus que entra no organismo. Diferentemente do contato com a pele, a transmissão por sexo expõe as mucosas a uma quantidade muito maior do patógeno devido à abrasão intensa durante o ato sexual. Além disso, o vírus replica-se naturalmente nesses tecidos, razão pela qual já era esperado que causasse lesões na mucosa intestinal.

Conter a doença depende de enfrentar um desafio que vai além da ciência. Para Fonseca,

da UFMG, o estigma social associado à transmissão sexual de mpox se tornou um obstáculo epidemiológico concreto, uma vez que pessoas infectadas tendem a esconder a doença, dificultando o controle da transmissão. “É importante manter o tema em evidência para que as pessoas permaneçam atentas”, afirma.

**P**arte desse esclarecimento passa pelo acesso a informações práticas sobre a transmissão. O uso de preservativo, por exemplo, é recomendado, embora não impeça sempre a infecção. Também se deve evitar o contato com a pele em qualquer região do corpo onde houver lesões. Testar pacientes para infecção por HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis é essencial, uma vez que pessoas com o sistema imune comprometido tendem a desenvolver formas mais graves da doença. Nesses casos, iniciar o tratamento antirretroviral o mais rapidamente possível pode ser determinante para evitar o agravamento da mpox.

Neste ano, até 9 de março, o Brasil havia registrado 140 casos confirmados de mpox, além de 9 prováveis e 539 suspeitos, segundo dados do Ministério da Saúde. No surto de 2022-2023, houve no país 11.406 casos confirmados e 15 mortes. Do total acumulado desde aquele ano, 92% dos pacientes são do sexo masculino. ●

O artigo científico consultado para esta reportagem está listado na versão on-line.