

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE - ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
CÉSAR FERREIRA DE CASTRO

MONKEYPOX: UMA COMPARAÇÃO CRÍTICA DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS
FRENTE AO NOVO SURTO VIRAL

IGUATAMA- MG
2022

CÉSAR FERREIRA DE CASTRO

**MONKEYPOX: UMA COMPARAÇÃO CRÍTICA DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS
FRENTE AO NOVO SURTO VIRAL**

Artigo apresentado ao curso de
Biomedicina da Faculdade Iguatama –
FEVASF, como requisito para a obtenção
do título de bacharel em biomedicina.
Orientador: Dr. Lucas Vieira de Faria.

IGUATAMA - MG

2022

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central "Alto São Francisco"

C355m Castro, Cesar Ferreira de.

Monkeypox: uma comparação crítica dos fármacos disponíveis frente ao novo surto viral / Cesar Ferreira de Castro. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2022.

22 f.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Vieira de Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2022.

1. Monkeypox. 2. Fármacos. 3. Surto viral. I. Título.

CDU 616.959

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo - CRB6-2953

CÉSAR FERREIRA DE CASTRO

**MONKEYPOX: UMA COMPARAÇÃO CRÍTICA DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS
FRENTE AO NOVO SURTO VIRAL**

Artigo apresentado ao curso de
Biomedicina da Faculdade Iguatama –
FEVASF, como requisito para a obtenção
do título de bacharel em biomedicina.
Orientador: Dr. Lucas Vieira de Faria.

Prof. Dr. Lucas Vieira de Faria
Faculdade Iguatama - FEVASF
Orientador

Prof^ª. Esp. Rayane Gabriela Pedrosa
Faculdade Iguatama - FEVASF
Examinador 1

Prof. Esp. João Arthur de Carvalho
Faculdade Iguatama - FEVASF
Examinador 2

Iguatama, 12 de dezembro de 2022.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

BCV – Brincidofovir

FDA – Food and Drug Administration

MPXV – Monkeypox virus

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

OTPXV – Orthopoxvirus

rVIG – Imunoglobulinas recombinantes

VACV – Vaccinia virus

VIG – imunoglobulina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	METODOLOGIA	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
	REFERÊNCIAS	19

MONKEYPOX: UMA COMPARAÇÃO CRÍTICA DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS FRENTE AO NOVO SURTO VIRAL

César Ferreira de Castro¹

Dr. Lucas Vieira de Faria²

Resumo: Descoberto no final da década de 50, o Monkeypox vírus (MPXV), causador da varíola símia, pertence à família Poxviridae, mesma família da do vírus precursor da varíola humana, doença considerada como erradicada no mundo. Considerada uma zoonose endêmica da África Central e Ocidental por muito tempo ficou restrita a sua área endêmica, porém em julho de 2022 ganhou visibilidade dos principais órgãos de saúde por causar um novo surto viral em diversos países. A falta de fármacos com eficácia comprovada para uso profilático e terapêutico, motivou a elaboração deste trabalho, cujo objetivo é apresentar e comparar criticamente o potencial de uso dos fármacos disponíveis para o caso de varíola símia. Este estudo compreende uma revisão bibliográfica de forma analítica de artigos, periódicos científicos, cartilhas e livros relacionados ao tema, publicados entre 2017 e 2022, obtidos por meio de bases de dados como PubMed, SciELO, Lilacs, Periódicos CAPES, Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde (OMS), OPAS e ANVISA. Como resultado da pesquisa, foram selecionados seis fármacos, destes, duas vacinas, ACAM2000TM e IMVAMUNE[®], três medicamentos para tratamento pós-infecção — Tecovirimat, Resveratrol e Brincidofovir (BCV) — e um método terapêutico empregando imunoglobulinas recombinantes (rVIG). Ao término da análise dos trabalhos selecionados verificou-se a inexistência de vacinas e medicamentos terapêuticos específicos para o MPXV, entretanto o Tecovirimat e o ACAM2000TM apresenta resultados interessantes para o tratamento, ainda sendo o trabalho de prevenção e vigilância epidemiologia o mais importante para evitar surtos virais.

Palavras-chave: Monkeypox; Fármacos; Surto viral.

¹ Aluno do curso de Biomedicina da Faculdade de Iguatama. E-mail: cfcbiomedico@gmail.com

² Professor do curso de Biomedicina da Faculdade de Iguatama. E-mail: lvf2090@gmail.com

MONKEYPOX: A CRITICAL COMPARISON OF AVAILABLE DRUGS AGAINST THE NEW VIRAL OUTBREAK

César Ferreira de Castro¹

Dr. Lucas Vieira de Faria²

Abstract: Discovered in the late 1950s, Monkeypox virus (MPXV), which causes smallpox, belongs to the Poxviridae family, the same family as the precursor virus of smallpox, a disease considered to be eradicated in the world. Considered an endemic zoonotic of Central and West Africa for a long time, it was restricted to its endemic area, but in July 2022 it gained visibility from the main health agencies for causing a new viral outbreak in several countries. The lack of drugs with proven efficacy for prophylactic and therapeutic use motivated the elaboration of this work, whose objective is to present and critically compare the potential use of available drugs in the case of smallpox. This study comprises an analytical bibliographic review of articles, scientific journals, booklets and books related to the topic, published between 2017 and 2022, obtained through databases such as PubMed, SciELO, Lilacs, CAPES Periodicals, Ministry of Health, Organization World Health Organization (WHO), PAHO and ANVISA. As a result of the research, six drugs were selected, of which two vaccines, ACAM2000™ and IMVAMUNE®, three drugs for post-infection treatment — Tecovirimat, Resveratrol and Brincidofovir (BCV) — and a therapeutic method using recombinant immunoglobulins (rVIG). At the end of the analysis of the selected works, it was verified the lack of vaccines and specific therapeutic drugs for MPXV, however Tecovirimat and ACAM2000™ presents interesting results for the treatment, still the work of prevention and epidemiological surveillance is the most important to avoid viral outbreaks.

Keywords: Monkeypox; drugs; Viral outbreak.

¹ Aluno do curso de Biomedicina da Faculdade de Iguatama. E-mail: cfcbiomedico@gmail.com

² Professor do curso de Biomedicina da Faculdade de Iguatama. E-mail:lvf2090@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Descoberto na Dinamarca no final da década de 50, o Monkeypox vírus (MPXV) inicialmente foi responsável por um surto de uma doença com sintomas semelhantes à varíola humana em primatas não humanos mantidos para a realização de pesquisas. Pertencente à família Poxviridae, que abrange um grupo de vírus que infectam tanto animais vertebrados, entre os quais o homem, quanto invertebrados, como as borboletas, o MPXV, pertence à espécie *Vaccinia vírus*, inserida no gênero Orthopoxvirus (OTPXV), mesma espécie do vírus causador da varíola humana, o Smallpox vírus, doença hoje considerada como extinta no mundo desde a década de 80, quando houve o encerramento da vacinação mundial (NAKAZAWA et al., 2015; MAULDIN et al., 2020).

Estudos epidemiológicos constataram que diversas espécies de animais poderiam atuar como reservatório do MPXV, tendo sido encontrado até o momento em esquilos, ratos, camundongos listrados e primatas. Porém dados sobre como ocorre a persistência do vírus na natureza, fatores climáticos e ecológico que podem influenciar no quadro epidemiológico é escasso, havendo a necessidade de mais estudos para entendimento das relações patógeno-hospedeiros (RADONIĆ et al., 2014; HUTSON et al., 2007).

A incompreensão sobre reservatórios animais específicos para o MPXV ocorre também sobre o modo de transmissão do vírus entre animais e humanos. A literatura cita a ocorrência de transmissão do vírus pelo contato direto e indireto com aerossol, sangue, fluidos corporais, lesões de pele ou mucosa de animais infectados. Há também registros da transmissão viral por meio da ingestão de carne de pequenos animais silvestres infectados com o MPXV em locais onde a população é caracterizada com baixa renda e há necessidade de complementação da alimentação com proteína proveniente da caça (QUINER et al., 2017; SKLENOVSKÁ et al., 2018).

De acordo com a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2022) a transmissão do MPXV entre humanos pode ocorrer devido o contato com secreções respiratórias infectadas, lesões de pele de uma pessoa infectada ou com objetos e superfícies contaminadas. Este mesmo autor relata que o contato físico próximo, ou seja, contato íntimo é caracterizado como um fator de risco observado na transmissão de casos nos países não endêmicos, porém a transmissão sexual nunca foi descrita, sendo necessários estudos para melhor entendimento deste modo de transmissão.

Ainda sobre o modo de transmissão do MPXV, Kisalu et al. (2017) em seu estudo sobre a infecção de grávidas pelo MPXV na RDC relatou a ocorrência de transmissão vertical do vírus, onde a intensidade de acometimento do feto é proporcional ao estágio de infecção da mãe. Kalthan et al. (2018) em seu estudo conclui que o aumento nos casos de infecção pelo MPXV nas áreas endêmicas está relacionada a interrupção da vacinação contra varíola no início dos anos 80, onde houve um declínio da imunidade protetora adquirida. Este mesmo estudo aponta um aumento no número de casos entre a população que nunca recebeu doses de imunizante contra o vírus da varíola, ou seja, grupos etários mais jovens.

Considerada uma zoonose endêmica da África Central e Ocidental, o primeiro caso registrado de infecção humana pelo MPXV foi confirmado na República Democrática do Congo na década de 70, ocorrendo o longo das cinco décadas após a confirmação deste primeiro caso, relatos de infecções intermitentes e esporádicas de monkeypox nas regiões endêmicas. Somente após a confirmação, em 2003, de animais infectados com o MPXV nos Estados Unidos que esta zoonose ganhou uma importância médica relevante mundialmente (PETERSEN et al., 2019).

A sintomatologia da monkeypox é semelhante à apresentada na varíola humana causada pelo Smallpox vírus, porém com uma virulência inferior quando compara a esta. O MPXV possui um período de incubação entre 5 a 21 dias divididos em duas fases. Na primeira fase, de 0 a 5 dias, após a infecção podem aparecer sintomas como febre, cefaleia, mialgia, astenia intensa e adenopatia, sendo esta última, uma característica importante para diferenciação no diagnóstico de monkeypox de outra infecção com sintomas semelhantes, como varicela e sarampo. A segunda fase é caracterizada pelo surgimento de erupções cutâneas, sintoma característico da varíola (BRASIL, 2022).

As erupções podem aparecer de 1 a 3 dias após o início da febre, afetando primeiramente o rosto e depois se espalhando pelo corpo, evoluindo sequencialmente de máculas para pápulas, vesículas, pústulas e crostas, após 10 a 14 dias estas crostas caem (TITANJI et al., 2022).

No período de 1º de janeiro a 13 de novembro de 2022, foram confirmados 79.411 casos de infecção pelo MPXV em laboratórios sendo relatadas 50 mortes decorrentes a infecção em 110 países/territórios/áreas nas regiões atuantes da OMS. No quadro geral o número de novos casos semanais relatados globalmente diminuiu 17% em comparação entre as semanas epidemiológicas 45 (7 a 13 de novembro) e 44

(31 de outubro a 6 de novembro), sendo observado um diminuição de 20% de casos na Região das Américas. Na semana epidemiológica 45 da OMS, o Brasil teve o segundo maior número acumulado de casos (n= 9,606) entre 10 países analisados, obtendo o destaque de ser o país que mais apresentou novos casos na semana 45 (OMS, 2022).

Os achados epidemiológicos pela OMS (2022) salientam que o atual surto de infecção pelo MPXV afeta principalmente homens com idade média de 34 anos (96,9%), indivíduos de orientação sexual que se identificam como bissexuais, gays e homens que mantêm relações sexuais com outros homens, com principal meio de transmissão o contato com a pele e mucosa durante as atividades sexuais (86,2%).

Com relação à sintomatologia, os órgãos de saúde, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (2022) e a OMS (2022), mencionam que dentre todos os sintomas característicos da infecção por MPXV, o mais relatado é o aparecimento das erupções, aparecendo em 85,5% dos casos contabilizados, apresentando lesões nas mucosas e muitas vezes localizadas na região genital ou perianal, assim como nos olhos e boca. De acordo como relatório de situação epidêmica publicada pela OPAS (2022) “as lesões podem aparecer em diferentes estágios de progressão e foi observado que a erupção pode se desenvolver antes dos sintomas prodrômicos ou constitucionais típicos (como febre e fadiga)”.

Diante do aumento no número de casos de infectados por MPXV, houve a necessidade de estabelecer protocolos, muitos deles de forma emergencial, para contenção da epidemia do MPXV. Os principais órgãos mundiais de saúde como a OMS, OPAS e a ANVISA, salientam a necessidade essencial do uso de medidas de prevenção e controle de infecção, não apresentando protocolos oficiais do uso de medicamentos para o tratamento da varíola (BRASIL, 2022; OMS, 2022; OPAS, 2022).

Ainda sob os efeitos causados pela disseminação do vírus SARS-COV-2 no mundo entre 2019 e 2022, o medo de uma nova pandemia viral assola o planeta. Neste contexto, este artigo apresenta uma revisão sistemática sobre os métodos de prevenção e tratamento da monkeypox, abordando temas como sua virulência e transmissibilidade, tratamentos e vacinação.

2 METODOLOGIA

Este estudo compreende uma revisão bibliográfica de forma analítica, procurando descrever cada elemento constitutivo do assunto e sua relação com o todo. Os resultados deste trabalho, apresentados de forma qualitativa, foram provenientes de uma revisão de artigos, periódicos científicos, cartilhas e livros relacionados ao tema, obtidos por meio das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, Lilacs, Periódicos CAPES.

Para a amostragem foi realizado uma busca por publicações entre 2017 e 2022, utilizando as seguintes palavras chaves: Monkeypox, terapia, terapêutica, vacinação, antiviral, vacina, therapy, therapeutics, vaccinating, vaccine. Foram excluídos os trabalhos com pouca representatividade científica, trabalhos onde não foram tratados dados de interesse científico, trabalhos cujos objetivos estabelecidos não foram corretamente alcançados e trabalhos repetidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nos bancos de dados rendeu um total de 96 publicações, destas, 8 foram adequadas para extração dos dados necessários para discussão dos temas propostos, expostos no QUADRO 1.

Quadro 1: Artigos selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

TÍTULO	AUTORES	ANO	OBJETIVO	SÚMULA DO TRABALHO	DOI
Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic, Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model	HUTSON et al.	2021	Teste da eficácia terapêutica do Brincidofovir como antipoxvirus utilizando o MPXV como alvo.	O artigo apresenta a eficácia do Brincidofovir, em modelo animal, para tratamento de surtos de varíola, sendo utilizado o MPXV como alvo.	10.1128/mSphere.00927-20
A human recombinant analogue to plasma-derived Vaccinia immunoglobulin prophylactically and therapeutically protects against lethal orthopoxvirus challenge	PARKER et al.	2021	Relatar a eficácia do uso de imunoglobulinas recombinantes (rVIG) contra vários orthopoxvirus in vitro e in vivo de forma profilática ou terapêutica.	Diante do estudo realizado pelos autores, o uso de imunoglobulinas recombinantes (rVIG) mostrou-se eficaz na proteção contra vários OTPXV. Os resultados de testes em modelos animais comprovaram uma eficácia comparada aos antivirais Brincidofovir e Tecovirimat.	10.1016/j.antiviral.2021.105179
An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications.	RUSSO et al.	2020a	Revisão de literatura para demonstrar a eficácia do Tecovirimat no uso emergencial contra surtos de varíola.	Discutiu-se e analisou a eficácia do Tecovirimat como fármaco no tratamento de possível surtos de varíola em humanos. Os autores salientam a necessidade de mais estudos <i>in vivo</i> para melhor entendimento do uso deste fármaco.	10.1080/14787210.2020.1819791
Co-administration of tecovirimat and ACAM2000™ in non-human primates: effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge.	RUSSO et al.	2020b	Avaliar as respostas imunes as vacinas, Tecovirimat (TPOXX®) e ACAM2000™, e a eficácia protetora contra o vírus varíola dos macacos (MPXV).	Após o término dos estudos os autores concluíram que o uso concomitante dos dois fármacos diminuem a eficácia de proteção da vacina. Os mesmos sugerem que se houver desconfiança de exposição ao VARV, a TPOXX® é provavelmente a melhor opção de intervenção. Os autores admitem a necessidade de mais estudos para avaliação do uso correto de cada fármaco diante de diferentes cenários de infecção/exposição ao VARV.	10.1016/j.vaccine.2019.10.049

TÍTULO	AUTORES	ANO	OBJETIVO	SÚMULA DO TRABALHO	DOI
Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo.	PETERSEN et al.	2019	Avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina IMVAMUNE®, contra a varíola em profissionais de saúde em risco de infecção pelo MPXV.	Trabalho visa demonstrar a eficácia, efeitos colaterais e dificuldade na aplicação da vacina. Como método de prevenção da MPX em profissionais da saúde em Tshuap, na República Democrática do Congo (RDC).	10.1016/j.antiviral.2018.11.004
Effects of Treatment Delay on Efficacy of Tecovirimat Following Lethal Aerosol Monkeypox Virus Challenge in Cynomolgus Macaques	RUSSO et al.	2018	Demonstrar a efetividade do Tecovirimat como antiviral terapêutico contra a varíola.	O tratamento com tecovirimat iniciado até oito dias após exposição ao MPXV com aerossol letal melhora a sobrevivência e, quando iniciado antes de cinco dias após a exposição, fornece proteção contra os efeitos clínicos da doença, sendo um candidato terapêutico promissor para a varíola.	10.1093/infdis/jiy326
Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox	GROSENBACH et al.	2018	Investigar a eficácia do tecovirimat em modelos de primatas não humanos e coelhos de acordo com a Food and Drug Administration (FDA).	Com base na eficácia em dois modelos animais e nos dados farmacocinéticos e de segurança em humanos obtidos, o estudo demonstra que o tecovirimat pode ser promissor como terapia para a varíola de acordo com a FDA.	10.1056/NEJMoa1705688
Suppression of Poxvirus Replication by Resveratrol	CAO et al.	2017	Estudar o efeito do Resveratrol no tratamento e prevenção dos poxvírus.	Experimentos realizados pelos autores demonstraram a eficácia do Resveratrol na redução da replicação viral dos poxvírus, dando ênfase à ação sobre o MPXV.	10.3389/fmicb.2017.02196

Os trabalhos selecionados estão de forma sintetizada mostrando o título do artigo, autor(es) e ano, objetivo, súmula do trabalho e seus respectivos links de acesso.

Após os acontecimentos recentes de uma pandemia devido ao vírus SARS-COV-2, causador da COVID-19 o mundo voltou-se para uma possível nova pandemia, esta causada por um OTPXV. Erradicada na década de 80 a ameaça da varíola tem-se intensificado, isto pela possibilidade do uso do vírus como arma biológica e até mesmo pelo estado imunológico da população mundial, que diminui desde o cessar da imunização contra o vírus da varíola. Aspectos sociais, como o aumento da facilidade de movimentação da população entre diferentes países dificulta o rastreamento de contato e a contenção de surtos de infecções, como foi visto durante a pandemia do COVID-19. Além disso, o uso de terapias contra o HIV/AIDS, câncer e imunossupressão para doenças autoimunes contribuem para o aumento da prevalência de imunodeficiência na população além do aumento da expectativa de vida (RUSSO, 2020a).

A rápida disseminação do MPXV fora de suas áreas endêmicas e a cobertura da mídia sobre a varíola dos macacos levantaram preocupações sobre as abordagens terapêuticas para tratar e/ou prevenir a infecção induzida pelo MPXV. Como resultado da pesquisa, selecionou-se seis fármacos com uso profilático e/ou terapêutico para casos de infecção por OTPXV, destes, duas vacinas para o uso em casos de pré-exposição viral, ACAM2000TM e IMVAMUNE[®], três fármacos para uso do tratamento pós-infecção — Tecovirimat, Resveratrol e Brincidofovir (BCV) — e um método terapêutico empregando imunoglobulinas recombinantes (rVIG), utilizada como fármaco profilático e para tratamento de infecção por OTPXV.

Vale ressaltar que em todos os estudos apresentados no QUADRO 1, os autores utilizaram modelos animais que possuem a capacidade de ser infectado pelo MPXV para avaliar a ação dos fármacos, os motivos, de acordo com os autores, é a impossibilidade de manipulação e inoculação do vírus MPXV em humanos, sendo tratado com o argumento de ser antiético.

Após a erradicação da varíola humana na década de 1980 houve a interrupção da vacinação e em consequência a diminuição gradativa, proporcional ao avanço dos anos, da imunização contra OTPXV. O crescente número de casos de infecção por MPXV nas áreas endêmicas relatado por Kalthan et al. (2018) em seu estudo, comprova a associação entre o aumento do número de casos e a diminuição da

imunização, para casos de ocorrência de uma disseminação de OTPXV há existência duas vacinas, a ACAM2000™ e IMVAMUNE®.

A vacina ACAM2000™ é uma vacina de segunda geração, constituída do vírus *Vaccinia* vivo atenuado que compete para replicação viral e apresenta uma maior probabilidade de causar eventos adversos graves como, encefalite pós-vacinal em crianças menores de 2 anos, risco aumentado de auto inoculação e transmissão inadvertida para outras pessoas e risco de infecção progressiva em indivíduos imunocomprometidos, efeitos que compromete seu uso em toda a população exposta ao vírus (PETERSEN et al., 2019; RUSSO et al., 2018).

Já a vacina IMVAMUNE®, que ainda está em estudo quanto à sua eficácia em humanos expostos ao MPXV é derivada de um vírus *Vaccinia* inativado que perdeu a capacidade de se reproduzir em células de mamíferos, portanto não causa lesão no local da injeção, não há risco de auto inoculação, infecção inadvertida ou disseminação sistêmica, sendo desenvolvida para uso em pessoas com fator de risco aumentado para efeitos colaterais, como pessoas portadoras de HIV ou imunossuprimidos. Os efeitos colaterais desta vacina incluem calafrios, fadiga, dor muscular, dor de cabeça e náusea, bem como sinais e sintomas como dor, vermelhidão e coceira no local da injeção. Sendo está uma vacina promissora para o uso profilático contra infecção a OTPXV (PETERSEN et al., 2019).

Apesar das limitações dos estudos de fase clínica e pré-clínica e a presença de efeitos colaterais, as vacinas ACAM2000™ e IMVAMUNE® são aprovadas pelos departamentos de saúde dos EUA para uso emergencial na vacinação pré-exposição a OTPXV, sendo liberadas apenas em situações de emergência, mesmo não possuindo eficácia comprovada para todos os cenários de infecção por MPXV em humanos (CDC, 2015).

O uso destas vacinas, mesmo que em caso emergencial, traz à tona dúvidas da sua real eficácia como método profilático a infecção por MPXV diante da escassez de estudos que comprovem sua eficácia clínica além do risco do uso por indivíduos susceptíveis a seus efeitos adversos.

Quanto aos tratamentos selecionados para discussão, vale ressaltar que estes estão em fase experimental ou pré-clínica de pesquisa, não havendo estudos de fase clínica para avaliar a segurança e eficácia da terapia contra infecção por MPXV em humanos. Dentre os três fármacos selecionados a única terapia pós-exposição aprovada pelo FDA para a tratamento da infecção causada pelo OTPXV é o

Tecovirimat. Seu mecanismo farmacocinético age bloqueando os estágios finais de maturação viral e a liberação do vírus de células infectadas, evitando assim a disseminação viral (GROSENBAACH et al., 2018).

Russo et al. (2020a, 2018) e Grosenbach et al. (2018) em seus estudos pré-clínicos observaram que o uso do Tecovirimat foi eficaz diante a exposição de doses letais de MPXV. Ficando comprovado que o Tecovirimat fornece proteção quando o tratamento for iniciado em até 72h pós-infecção em pequenos animais, em até 5 dias pós-infecção em primatas não humanos expostos ao MPXV por via intravenosa, e em até 8 dias pós-infecção em primatas não humanos expostos ao MPXV por meio de aerossol. Os mesmos autores observaram uma taxa de 100% de sobrevivência quando o tratamento por Tecovirimat foi iniciado antes do aparecimento dos primeiros sintomas da doença.

Ao estudar a coadministração da vacina ACAM2000™ com Tecovirimat, Russo et al. (2020b) relatou uma diminuição da resposta humoral o que contribuiu para o aumento da mortalidade de animais tratados com os dois fármacos. Este mesmo autor expõe em seu estudo que o Tecovirimat é a melhor opção caso exista a suspeita de exposição ao MPXV, uma vez que a eficácia da vacinação pós-exposição diminui rapidamente com o progresso da infecção.

Embora o Tecovirimat tenha sido reconhecido pela OPAS (2022) como um medicamento aprovado como alternativa emergencial para o tratamento da infecção por MPXV, este fármaco não possui ensaios clínicos em humanos que comprovam sua eficácia em diversos cenários da doença. Os autores Russo et al. (2020a, 2020b, 2018) e Grosenbach et al. (2018) afirmam em seus trabalhos a necessidade de estudos de fase clínica para avaliar a eficácia do Tecovirimat em humanos.

A incerteza da eficácia das vacinas, seus efeitos adversos e a escassa disponibilidade de alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções por MPXV fez-se necessário a pesquisa por outros métodos de tratamento. Nesta busca Cao et al., (2017), em seu trabalho estudou a eficácia do estilbeno Resveratrol como opção terapêutica para o tratamento da infecção por MPXV.

O Resveratrol (estilbeno) é um composto fenólico encontrado naturalmente em várias espécies vegetais, possuindo mecanismos antivirais como a inibição da síntese de proteínas virais, inibição da síntese de DNA e modulação de funções do hospedeiro que são importantes para infecção viral. O estudo de Cao et al. (2017) foi realizado in vitro, utilizando células humanas cultivadas em meio específico e infectadas com

MPXV, ao término do trabalho os autores concluíram que o Resveratrol reduz drasticamente a replicação viral, agindo principalmente na etapa da síntese de DNA viral, porém devido à limitação do estudo os autores salientam a necessidade de estudos in vivo para melhor compreender a ação do fármaco na replicação viral e inibição do MPXV em organismos vivos.

Como opção alternativa, Hutson et al., (2021) investigaram a eficácia do uso do Brincidofovir no tratamento da infecção por MPXV. Esse fármaco, que inibe a replicação do genoma viral pela DNA polimerase viral após a incorporação do BCV ao DNA viral, teve eficácia terapêutica comprovada em modelos animais não humanos infectados com MPXV.

O estudo elaborado por Hutson et al., (2021) constatou a ocorrência de uma tendência na eficiência do fármaco a depender do início do tratamento, onde o grupo de indivíduos que iniciou o tratamento um dia antes da exposição obtiveram 57% de sobrevivência, o grupo que iniciou o tratamento no mesmo dia da exposição apresentaram 43% de sobrevivência e para o grupo de indivíduos que receberam o tratamento um dia após a exposição ao MPXV obtiveram 29% de sobrevivência. Estes dados mostraram, de acordo com os autores, uma perda na eficácia do BCV quando comparado a testes de eficiência realizados em outros modelos animais (ratos e coelhos), demonstrando que a ação do fármaco pode variar de acordo com o indivíduo testado comprometendo a validação do uso do BCV como terapia pós-exposição, sendo necessário mais estudos de fase pré-clínica e clínica para avaliar sua eficácia.

A imunoterapia passiva é uma abordagem alternativa que pode fornecer imunidade imediata a indivíduos recém-expostos e proteção sustentada a indivíduos em risco de exposição. Parker et al. (2021) avaliou em seu trabalho o uso da imunoglobulina VACV recombinante (rVIG) como potencial medicamento profilático e terapêutico. A rVIG é derivada da imunoglobulina (VIG) do vírus Vaccinia (VACV) purificada do plasma de doadores vacinados, licenciada para o uso como tratamento de complicações decorrente da vacinação contra a varíola humana.

O estudo de Parker et al. (2021) utilizando a rVIG in vitro demonstrou uma maior neutralização do MPXV quando comparado ao uso da VIG, onde foi necessária uma quantidade inferior (30 vezes menos) de rVIG para apresentar os mesmos efeitos proporcionados pela VIG. Os estudos in vivo, utilizando camundongos como modelo animal, mostrou que o rVIG tem uma janela terapêutica semelhante ao BCV e ao Tecovirimat, no entanto, apenas uma administração do rVIG foi necessária para

proteção quando comparada aos dois fármacos, que necessitaram de múltiplas administrações para alcançar o mesmo efeito. O mesmo estudo in vivo demonstrou uma eficácia protetora do rVIG mesmo quando administrado 14 dias antes da exposição ao OTPXV, sendo um medicamento promissor para uso profilático. Os autores reforçam que apesar dos resultados promissores da rVIG quando comparado aos outros métodos profiláticos e terapêuticos existentes, demonstrando que não ocorreram efeitos adversos no estudo in vivo, há necessidade de elaboração de mais estudos de fase pré-clínica e clínica para verificação da eficácia em diversos modelos de infecção por OTPXV.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A varíola símia possui uma virulência inferior quando comparada a varíola humana erradicada na década de 1980, porem representa uma ameaça a população principalmente devido à inexistência de fármacos específicos para profilaxia e tratamento da infecção causada pelo MPXV.

Ressalta-se que não existem vacinas e drogas terapêuticas específicas para a infecção pelo MPXV, mas algumas drogas, como o Tecovirimat para uso terapêutico e a vacina IMVAMUNE® para uso profilático, apresentam resultados positivos e são destinadas ao uso emergencial em caso de surto de varíola, sendo a prevenção e vigilância epidemiológica os métodos mais importantes para evitar surtos virais como visto na pandemia de COVID-19.

Por fim, os trabalhos analisados demonstram a necessidade de realização de estudos de fase clínica para garantia da eficácia dos medicamentos antes da utilização em humanos expostos ao MPXV.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. ANVISA. Ministério da Saúde. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03/2022 ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MONKEYPOX NOS SERVIÇOS DE SAÚDE – ATUALIZADA em 02/06/2022**. 3. ed. Brasília: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2022-orientacoes-para-prevencao-e-controle-da-monkeypox-nos-servicos-de-saude-2013-atualizada-em-02-06-2022/view>. Acesso em: 08 ago. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/variola-dos-macacos/tratamento>. Acesso em: 29 out. 2022.
- CAO, S. et al. Suppression of Poxvirus Replication by Resveratrol. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 17 nov. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.02196>. Acesso em: 29 out. 2022.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**: clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. Washington, D.C: U.s. Department Of Health And Human Services Centers For Disease Control And Prevention, 2015. 64 v.
- GROSENBACH, D. W. et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 379, n. 1, p. 44-53, 5 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1705688>. Acesso em: 29 out. 2022.
- HUTSON, C. L. et al. Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic, Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model. **Mosphere**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-15, 24 fev. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/msphere.00927-20>. Acesso em: 29 out. 2022.
- HUTSON, C. L. et al. Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state us outbreak. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 76, n. 4, p. 757-768, 1 abr. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.757>. Acesso em: 29 out. 2022.
- KALTHAN, E. et al. Investigation of an outbreak of monkeypox in an area occupied by armed groups, Central African Republic. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 263-268, jun. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.010>. Acesso em: 29 out. 2022.
- KISALU, N. K. et al. Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 216, n. 7, p. 795-797, 1 out. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix342>. Acesso em: 29 out. 2022.

MAULDIN, M. R. et al. Exportation of Monkeypox Virus From the African Continent. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 225, n. 8, p. 1367-1376, 3 set. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa559>. Acesso em: 29 out. 2022.

NAKAZAWA, Y. et al. A Phylogeographic Investigation of African Monkeypox. **Viruses**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 2168-2184, 22 abr. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/v7042168>. Acesso em: 29 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Multi-country outbreak of monkeypox, External situation report #10 - 16 November 2022**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--10---16-november-2022>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Varíola dos macacos**. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/variola-dos-macacos>. Acesso em: 29 out. 2022.

PARKER, S. et al. A human recombinant analogue to plasma-derived vaccinia immunoglobulin prophylactically and therapeutically protects against lethal orthopoxvirus challenge. **Antiviral Research**, [S.L.], v. 195, p. 105179-105187, nov. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105179>. Acesso em: 29 out. 2022.

PETERSEN, B. W. et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. **Antiviral Research**, [S.L.], v. 162, p. 171-177, fev. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.11.004>. Acesso em: 29 out. 2022.

PETERSEN, E. et al. Human Monkeypox. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 1027-1043, dez. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>. Acesso em: 29 out. 2022.

QUINER, C. A. et al. Presumptive risk factors for monkeypox in rural communities in the Democratic Republic of the Congo. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 0168664-0168664, 13 fev. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168664>. Acesso em: 29 out. 2022.

RADONIC, A. et al. Fatal Monkeypox in Wild-Living Sooty Mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1009-1011, jun. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.131329>. Acesso em: 29 out. 2022.

RUSSO, A. T et al. Effects of Treatment Delay on Efficacy of Tecovirimat Following Lethal Aerosol Monkeypox Virus Challenge in Cynomolgus Macaques. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 218, n. 9, p. 1490-1499, 5 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy326>. Acesso em: 29 out. 2022.

RUSSO, A. T. et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 331-344, 15 set. 2020a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1819791>. Acesso em: 29 out. 2022.

RUSSO, A. T. et al. Co-administration of tecovirimat and ACAM2000™ in non-human primates: effect of tecovirimat treatment on acam2000 immunogenicity and efficacy

versus lethal monkeypox virus challenge. **Vaccine**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 644-654, jan. 2020b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.049>. Acesso em: 29 out. 2022.

SKLENOVSKÁ, N. et al. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. **Frontiers In Public Health**, [S.L.], v. 6, p. 1-12, 4 set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2018.00241>. Acesso em: 29 out. 2022.

TITANJI, B. K. et al. Monkeypox: a contemporary review for healthcare professionals. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-13, 23 jun. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac310>. Acesso em: 29 out. 2022.