

Análise da segurança e eficácia dos medicamentos antivirais para o tratamento da varíola dos macacos: uma revisão integrativa

Analysis of the safety and efficacy of antiviral drugs for the treatment of monkeypox: an integrative review

Gabriel dos Santos Medeiros ¹

Bruna Alves Olegário ²

Luiz Antônio Barbosa de Figueiredo Medeiros ³

Lorena Maísa Araújo Rocha Arruda ⁴

Gilberto Gomes Xavier Sobrinho ⁵

Milena Nunes Alves de Sousa ²

RESUMO : Objetivo: Avaliar a segurança, a eficácia e uso de antivirais como tecovirimat, brincidofovir, cidofovir, entre outros, de acordo com as pesquisas recentes em humanos, animais e in vitro. **Métodos:** Revisão integrativa, executada em seis fases, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde em inglês *monkeypox AND (tecovirimat OR "Antiviral Agents")*. Para isso, foram usadas as bases de dados U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Assim, foram identificados 172 artigos, submetidos aos critérios de inclusão: idioma (inglês e português) e ano de publicação (últimos 5 anos) e aos critérios de exclusão, limitando artigos repetidos e que não respondiam ao problema da pesquisa, restando 35 artigos. **Resultados:** Dentre os antivirais avaliados, o tecovirimat sugere o melhor perfil de segurança nos modelos avaliados, além de um perfil de eficácia maior quando comparado aos demais. **Conclusão:** Pode-se concluir que o uso de antivirais no tratamento da varíola dos macacos em relação a segurança e a eficácia no combate a doença é majoritariamente favorável. Entretanto, as conclusões ainda não são totalmente precisas, tendo em vista a limitação dos escassos ensaios conduzidos em humanos, sendo necessários estudos em larga escala para melhor elucidar os perfis de segurança e eficácia dos medicamentos antivirais.

Palavras-chave: varíola dos macacos; antivirais; tecovirimat; brincidofovir; cidofovir.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the safety, efficacy and use of antivirals such as tecovirimat, brincidofovir, cidofovir, among others, according to recent research in humans, animals and in vitro. **Methods:** Integrative review, carried out in six phases, using the Health Sciences Descriptors in English *monkeypox AND (tecovirimat OR "Antiviral Agents")*. For this, the U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Virtual Health Library (BVS) and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases were used. Thus, 172 articles were identified, submitted to the inclusion criteria: language (English and Portuguese) and year of publication (last 5 years) and exclusion criteria, limiting repeated articles that did not respond to the research problem, leaving 35 articles. **Results:** Among the evaluated antivirals, tecovirimat suggests the best safety profile in the evaluated models, in addition to a greater efficacy profile when compared to the others. **Conclusion:** It can be concluded that the use of antivirals in the treatment of monkeypox in relation to safety and effectiveness in combating the disease is mostly favorable. However, more research is needed, in view of the limitations of the scarce trials conducted in humans, requiring large-scale studies to better elucidate the safety and efficacy profiles of antiviral drugs.

Keywords: monkeypox; antivirals; tecovirimat; brincidofovir; cidofovir.

¹Estudantes de Medicina do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: gabrielmedeiros@med.fiponline.edu.br

²Doutora. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

INTRODUÇÃO

O surto recente de casos de varíola dos macacos, com grande expressão no ano de 2022, reacendeu a preocupação mundial a respeito do combate à doença, dadas as mudanças nos padrões epidemiológicos e carência de ferramentas para o enfrentamento da enfermidade (BEER; RAO, 2019). A patologia causada pelo vírus monkeypox é uma infecção viral zoonótica, o que significa que é tipicamente transmitida por contato próximo entre um animal e um humano. A doença possui uma apresentação bastante similar à varíola comum, sendo a diferenciação clínica uma tarefa difícil (MCCOLLUM; DAMON, 2014). A descoberta e o isolamento do agente causador do processo infeccioso em humanos ocorreram na década de 1970, na República Democrática do Congo (GUARNER; DEL RIO; MALANI, 2022).

Antes de 2022, casos de varíola dos macacos fora do continente africano eram raramente observados (GUARNER; DEL RIO; MALANI, 2022). A preocupação com o surto atual deriva da alta quantidade de novos casos, tendo o vírus sido registrado em dezenas de países e múltiplos continentes (HARRIS, 2022). O patógeno possui alto potencial epidêmico por combinar alto risco de transbordamento zoonótico atrelado a fatores antropogênicos. Pode-se observar tais condições a partir das principais vias de contaminação, como por grandes gotículas respiratórias ou através de contato direto percutâneo ou mucoso (LOPES; HADDAD; MIOT, 2022)

A sintomatologia mais comum encontrada de varíola dos macacos abrange febre, dor de cabeça, dores musculares, fadiga e linfadenopatias (MCCOLLUM; DAMON, 2014; SILVA *et al.*, 2023). Em muitos casos há desenvolvimento de erupções cutâneas. Nesse caso, as erupções podem afetar face, garganta, olhos, palmas das mãos, solas dos pés, virilhas, regiões genitais e/ou anais (SOUSA; SOUSA; FRONTEIRA, 2022).

Para Weinstein *et al.* (2005), embora as características clínicas possam ser úteis para distinguir infecções causadas pelo vírus, é necessária uma análise laboratorial para a diferenciação de outras causas de erupções vesico-pustulosas. Ademais, além das lesões cutâneas, podem ser observadas infecções secundárias de pele e/ou partes moles, pneumonia, complicações oculares e encefalite.

Foram registradas duas cepas principais, da África Ocidental e da Bacia do Congo, com uma diferença significativa na taxa de mortalidade (MCCOLLUM; DAMON, 2014). A cepa da África Ocidental parece resultar em doença menos grave, com uma taxa de mortalidade de 3,6% em comparação com a de 10,6% para a da Bacia do Congo (SILVA *et al.*, 2022).

Embora o surto recente preocupe, os dados epidemiológicos indicam que a maioria dos casos apresentaram sintomas leves da doença, com cuidados sintomáticos e de suporte sendo normalmente suficientes (HUANG; MU; WANG, 2022). Para casos mais graves, no entanto, ainda há ausência de tratamento específico, sendo algumas drogas antivirais para a varíola comum utilizadas devido à semelhança genética (HUANG; MU; WANG, 2022).

Nessa perspectiva, o presente artigo aborda a necessidade de se definir um tratamento para a patologia desenvolvida pelo vírus da varíola dos macacos. Desse modo, norteia-se com o intuito de avaliar a segurança, a eficácia e uso de antivirais como tecovirimat, brincidofovir, cidofovir, entre outros, de acordo com as pesquisas recentes em humanos, animais e *in vitro*.

MÉTODO

O presente artigo se trata de uma revisão integrativa da literatura, a qual consiste em uma síntese do conhecimento existente acerca de determinado objeto, promovendo um melhor entendimento sobre determinada temática ou novos pontos de vista sobre um problema já existente (CRONIN; GEORGE, 2022).

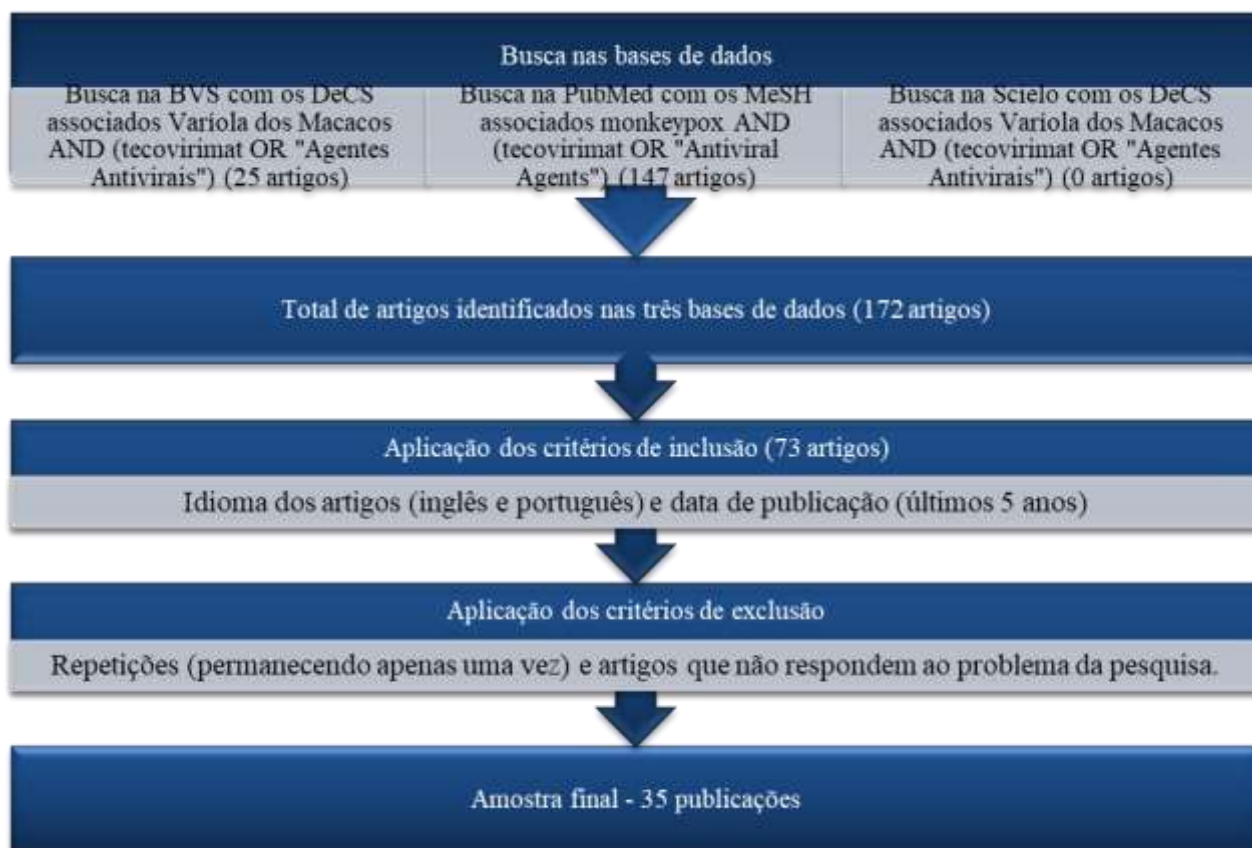
Para a realização do estudo, foram seguidos seis passos norteadores (HERMONT *et al.*, 2021): 1) Identificação do tema, incluindo a definição de uma pergunta norteadora acerca do que buscava ser analisado; 2) Estabelecimento de critérios de elegibilidade dos estudos, como a escolha de descritores em saúde e o delineamento de critérios de inclusão e exclusão; 3) Busca/amostragem sistematizada em diversas fontes de informação, seguindo as estratégias pré-definidas e com descritores específicos; 4) Coleta de dados e categorização das informações pertinentes ao estudo; 5) Análise dos dados coletados; 6) Discussão, em que foram interpretados e sintetizados os resultados coletados a fim de obter inferências sobre a temática.

A primeira etapa se apoiou na escolha da questão norteadora para a realização do estudo. A pergunta escolhida foi “em indivíduos contaminados com o vírus da varíola dos macacos, quão efetivo e seguro é o tratamento antiviral para a melhora do quadro clínico?”.

Na etapa seguinte, selecionaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a pesquisa nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A combinação dos termos foi da seguinte forma: *Varíola dos Macacos AND (tecovirimat OR "Agentes Antivirais")*. Na *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED) foram utilizados os descritores equivalentes do *Medical Subject Headings* (MeSH) e os mesmos operadores booleanos, resultando em *monkeypox AND (tecovirimat OR "Antiviral Agents")*.

Na terceira etapa foram escolhidos os estudos que atendiam aos critérios pré-estabelecidos e respondiam à pergunta norteadora. Foram identificados 172 artigos nas três bases de dados pesquisadas, que resultaram em 73 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão (idioma e data de publicação). Em seguida, aplicou-se os critérios de exclusão, eliminando as repetições e totalizando uma amostra final de 35 artigos a serem analisados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma representativo da triagem do material selecionado



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Na quarta fase, a amostra final foi analisada e constituíram-se tabelas produzidas no software *Microsoft Word*, avaliando as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, classificação, idioma, país, tipo de pesquisa, segurança e resultados.

A seguir, os estudos foram também caracterizados em tabelas no *Microsoft Excel*. Os estudos foram divididos em 3 categorias: 1) Estudos conduzidos em humanos; 2) Estudos conduzidos em animais não-humanos; 3) Estudos conduzidos *in vitro*. Em sequência, foram também divididos nas seguintes subcategorias, relativas aos fármacos analisados: 1) Tecovirimat, 2) Cidofovir, 3) Brincidofovir, 4) Derivados de azul de metileno, 5) CRISPR/Cas9, 6) Derivados de cânfora e borneol e 7) Outros. Cada uma dessas subcategorias foi classificada quanto à segurança em seguro, inseguro ou segurança inconclusiva e quanto à eficácia em eficaz, ineficaz ou eficácia inconclusiva.

Na quinta e sexta etapa foram analisados e discutidos os dados obtidos a partir das etapas anteriores, buscando fazer inferências acerca das implicações dos resultados para o futuro da problemática proposta.

RESULTADOS

O PUBMED figurou-se como a base responsável por 100% dos estudos. No quadro 1, observa-se a base de dados dos estudos, os anos das publicações, a classificação QUALIS e o país de referência. O ano de 2022 obteve (80%) dos artigos selecionados. A classificação do QUALIS A1 (48,5%) e A2 foi de (20%). O país de origem dos estudos era em sua maioria Estados Unidos (48,5%), seguido por Inglaterra (11,4%).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores/ano	Título do periódico	Qualis	País
ADLER <i>et al.</i> (2022)	The Lancet. Infectious diseases.	A1	Estados Unidos
AJMERIA <i>et al.</i> (2022)	ID CASES	B3	Estados Unidos
AL-MUSA <i>et al.</i> (2022)	Clinical immunology	A3	Estados Unidos
CARVALHO (2022)	Nature Medicine	A1	Estados Unidos

			Unidos
CHAKRABORTY <i>et al.</i> (2022)	International journal of surgery	A2	Índia
CHOWDHURY, DATTA e MAITRA (2022)	British Journal of Anaesthesia	A1	Índia
DASHRAATH <i>et al.</i> (2022)	American Journal of Obstetrics and Gynecology	A1	Estados Unidos
DESAI <i>et al.</i> (2022)	JAMA: The Journal of the American Medical Association	A1	Estados Unidos
DESHMUK <i>et al.</i> (2022)	The Journal of the Association of Physicians of India	-	Índia
GROSENBACH <i>et al.</i> (2018)	New England Journal of Medicine	A1	Estados Unidos
HERNANDEZ <i>et al.</i> (2022)	Lancet	A1	Inglaterra
HUANG <i>et al.</i> (2022)	Journal of Pediatrics and Child Health.	B1	Austrália
Autores/ano	Título do periódico	Qualis	País
HUNG <i>et al.</i> (2022)	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	A4	China
ISLAM <i>et al.</i> (2022)	Health Science Reports	C	Bangladesh
KALLER <i>et al.</i> (2022)	Cureus	C	Estados Unidos
LAM, GUAN e UM (2022)	Molecules: a journal of synthetic chemistry and natural product chemistry.	-	Singapura
LI <i>et al.</i> (2022)	Journal of Infection	A2	China
LUCAR <i>et al.</i> (2022)	Annals of Internal Medicine	A1	Estados Unidos
MATIAS <i>et al.</i> (2022)	British Journal of Anaesthesia	A1	Estados Unidos
MCCARTHY (2022)	Expert Review of Anti-infective	A2	Inglaterra

Análise da segurança e eficácia dos medicamentos antivirais para o tratamento da varíola dos macacos: uma revisão integrativa

	Therapy		
MOSCHES <i>et al.</i> (2022)	Travel medicine and infectious disease.	A1	Itália
O'LAUGHLIN <i>et al.</i> (2022)	Morbidity and Mortality Weekly Report	A1	Estados Unidos
O'SHEAN <i>et al.</i> (2022)	Morbidity and mortality weekly report	A1	Estados Unidos
PRIYAMVADA <i>et al.</i> (2021)	Antiviral Research	A1	Estados Unidos
RIZK <i>et al.</i> (2022)	DRUGS	A1	Nova Zelândia
RUSSO <i>et al.</i> (2018)	The Journal of Infectious Diseases	A1	Estados Unidos
RUSSO <i>et al.</i> (2020)	Vaccine	A2	Estados Unidos
RUSSO <i>et al.</i> (2021)	Expert review of anti-infective therapy vol. 19,3	A2	Reino Unido
SHERWATA <i>et al.</i> (2022)	The New England Journal of Medicine	A1	Estados Unidos
SIEGRIST <i>et al.</i> (2020)	Scientific Reports	A2	Inglaterra
SIEGRIST, SASSINE (2022)	Clinical Infectious Diseases	A1	Inglaterra
SINGHAL, KABRA e LODHA (2022)	Indian Journal of Pediatrics	B2	Índia
SOKOLOVA <i>et al.</i> (2021)	Archiv der Pharmazie	A3	Rússia
SRIVASTAV e SRIVASTAV (2022)	Clinics in dermatology.	A2	Reino Unido
The Medical Letter, Inc. (2022)	The Medical Letter on Drugs and Therapeutics	-	Estados Unidos

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

No quadro 2, são evidenciados os tipos de pesquisa, e a população alvo dos 35 artigos selecionados. Em relação aos tipos de estudo, houve uma prevalência de Revisão Narrativa

(48,5%), seguida de Série de casos (11,4%). A população alvo foi em sua maioria de humanos (77 %) e primatas não humanos (8,5%).

Quadro 2 - Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2022.

Autores/ano	Tipo de Pesquisa	População
ADLER <i>et al.</i> (2022)	Estudo retrospectivo	Indivíduos com varíola dos macacos
AJMERA <i>et al.</i> (2022)	Relato de caso	Homem homossexual de 26 anos com histórico médico de sífilis e profilaxia de HIV
AL-MUSA <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Indivíduos com varíola dos macacos
CARVALHO (2022)	Série de casos	Humanos
CHAKRABORTY <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Humanos
CHOWDHURY, DATTA e MAITRA (2022)	Revisão narrativa	Humanos infectados com varíola dos macacos
DASHRAATH <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Pessoas grávidas infectadas com a varíola dos macacos
DESAI <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico não-randomizado, sem grupo controle	Humanos
DESHMUK <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Humanos e primatas não-humanos
Autores/ano	Tipo de Pesquisa	População alvo
GROSENBACH <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico / Estudo experimental	Indivíduos com varíola dos macacos e primatas não-humanos
HERNANDEZ <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico	Indivíduo imunocomprometido
HUANG <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Crianças infectadas com a varíola dos macacos

Análise da segurança e eficácia dos medicamentos antivirais para o tratamento da varíola dos macacos: uma revisão integrativa

HUNG <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Humanos
ISLAM <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Humanos
KALLER <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Indivíduos com varíola dos macacos
LAM, GUAN e UM (2022)	Estudo experimental (in silico)	Não se aplica
LI <i>et al.</i> (2022)	Estudo in silico	Não se aplica
LUCAR <i>et al.</i> (2022)	Séries de casos	Indivíduos com varíola dos macacos Com proctite severa
MATIAS <i>et al.</i> (2022)	Série de casos	Humanos infectados com varíola dos macacos em Massachusetts
MCCARTHY (2022)	Revisão narrativa	Humanos
MOSCHES <i>et al.</i> (2022)	Série de casos	Indivíduos hospitalizados com varíola dos macacos em Milão e Itália
O'LAUGHLIN <i>et al.</i> (2022)	Pesquisa documental	Humanos infectados com o vírus da varíola dos macacos
O'SHEAN <i>et al.</i> (2022)	Guideline	Pacientes com varíola dos macacos concomitante à HIV
PRIYAMVADA <i>et al.</i> (2021)	Estudo in vitro	Não se aplica
RIZK <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Indivíduos com varíola dos macacos
RUSSO <i>et al.</i> (2018)	Estudo experimental	Primatas não-humanos
RUSSO <i>et al.</i> (2020)	Revisão narrativa	Indivíduos com varíola dos macacos
RUSSO <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico	Primatas não-humanos
SHERWATA <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Humanos
SIEGRIST <i>et al.</i> (2020)	Estudo de prova de conceito/in vivo	Orthopoxvirus
SIEGRIST, SASSINE (2022)	Revisão narrativa	Indivíduos com varíola dos macacos

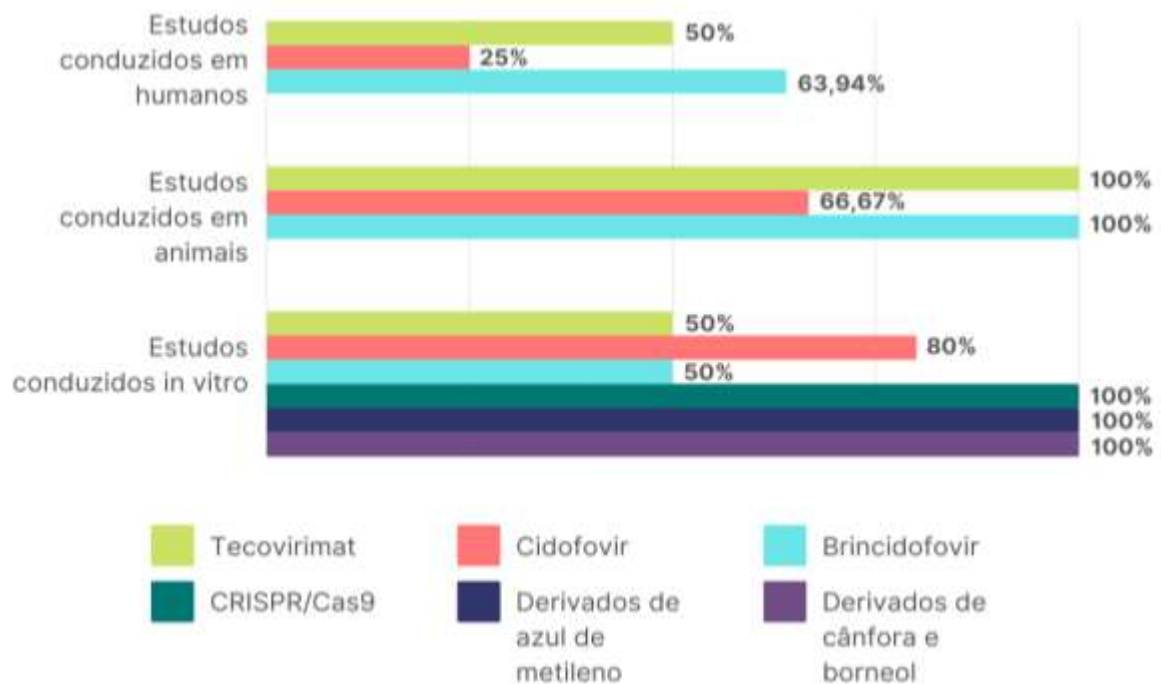
SINGHAL, KABRA e LODHA (2022)	Revisão narrativa	Humanos
SOKOLOVA <i>et al.</i> (2021)	Estudo in vitro	Não se aplica
SRIVASTAV e SRIVASTAV (2022)	Revisão narrativa	Humanos
The Medical Letter, Inc. (2022)	Revisão narrativa	Humanos

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

No Gráfico 1, está evidenciada a eficácia dos medicamentos antivirais que foram analisados, comparando-se por tipo de estudo. Nos estudos conduzidos em humanos, o brincidofovir apresentou maior eficácia (63,94%), seguido do tecovirimat (50%) e do cidofovir (25%). Nos modelos animais, 100% dos estudos atestaram eficácia do brincidofovir e do tecovirimat, enquanto 66,67% mostraram eficácia no tratamento com o cidofovir.

Nos modelos in vitro, as terapias incipientes com CRISPR/CAS9, derivados de azul de metileno e derivados de cânfora e borneol apresentaram eficácia em todos os estudos analisados (100%). Entre os antivirais já disponíveis no mercado, o cidofovir apresentou a maior eficácia (80%), seguido pelo tecovirimat e cidofovir (50%).

Gráfico 1: Comparação de eficácia dos medicamentos antivirais por tipo de estudo



Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

O Gráfico 2 busca demonstrar a segurança dos medicamentos comparada por tipo de estudo analisado. Nos estudos realizados em humanos, o tecovirimat possui grande vantagem na segurança (40,91%) quando comparado ao cidofovir (25%) e ao brincidofovir (18,18%). A vantagem se mantém em estudos com modelos animais, sendo o tecovirimat descrito como seguro em 60% dos estudos analisados, em comparação com 33,33% do brincidofovir. Nenhum estudo relatou segurança do cidofovir em animais.

Os estudos in vitro não conseguiram demonstrar segurança para a maioria das terapias testadas. Cidofovir, brincidofovir, derivados de azul de metileno e derivados de cânfora e borneol não foram classificados como seguros em nenhum dos estudos analisados (0%). A terapia com CRISPR/CAS9 foi classificada como segura, mas houve poucos estudos analisados. 50% dos estudos com tecovirimat in vitro conseguiram demonstrar relativa segurança no uso da terapia.

Gráfico 2: Comparação de segurança dos medicamentos antivirais por tipo de estudo



Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

DISCUSSÃO

As estratégias de tratamento utilizadas no controle das infecções pelo vírus da *Monkeypox* ainda são bastante controversas, já que os perfis de eficácia e segurança dos medicamentos propostos ainda não foram completamente estabelecidos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA, 2022). Apesar disso, com o crescente número de surtos recentes, tendo sido inclusive sugestivos de mudanças nos padrões epidemiológicos da doença (BEER; RAO, 2019), manifesta-se uma necessidade ainda mais urgente de procurar soluções viáveis para tratar os pacientes acometidos pelo vírus.

Os antivirais apareceram nesse cenário como uma estratégia de tratamento passível de ser explorada para melhorar o desfecho de casos graves ou de indivíduos imunocomprometidos (ISLAM *et al.*, 2022), podendo eventualmente ser utilizados como terapia de primeira escolha. No momento existem alguns estudos clínicos em fase avançada tentando elucidar essa possibilidade (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH, 2022).

Em uma série de casos conduzidos recentemente em um hospital de Massachusetts, Estados Unidos (MATIAS *et al.* 2022), o antiviral tecovirimat (também chamado de TPOXX ou ST-246) se mostrou efetivo na resolução dos sintomas, com poucos efeitos colaterais. Relatórios recentes do Centro de Controle de Doenças (CDC), com dados de 369 pacientes, também relataram poucos eventos adversos (O'LAUGHLIN *et al.*, 2022). Apesar disso, o uso da droga nos Estados Unidos ainda é restrito a uma licença especial de uso passivo, necessitando de mais dados do perfil de segurança e eficácia para consolidar o uso do medicamento (O'LAUGHLIN *et al.*, 2022).

Outros estudos importantes também citam os antivirais cidofovir e brincidofovir como opções válidas no tratamento da varíola dos macacos (DESHMUKH *et al.*, 2022). Entretanto, existem limitações relevantes na aplicação desses fármacos. Ambos o brincidofovir e cidofovir mostraram efeitos teratogênicos significativos em ensaios clínicos conduzidos em animais (SIEGRIST; SASSINE, 2022). Além disso, são associados a nefrotoxicidade e hepatotoxicidade a depender da dose utilizada (SIEGRIST; SASSINE, 2022).

Em pacientes com quadro da doença severa, há ainda a opção de associar o tecovirimat ao brincidofovir, numa terapia dupla (RIZK *et al.*, 2022). Apesar disso, como mostrado nos resultados obtidos no presente estudo, o tecovirimat em monoterapia segue sendo o antiviral mais seguro de que se tem conhecimento. Corroborando esta ideia, um estudo expandido de segurança realizado com 539 pacientes humanos mostrou que o perfil de efeitos adversos do placebo era bastante similar ao do tecovirimat, indicando a segurança geral no uso (GROSENBACH *et al.*, 2018).

Existem ainda alternativas sendo estudadas que possuem um alto potencial de se tornarem opções de tratamento eficientes. Um estudo de 2021 se propôs a determinar a atividade antiviral de derivados de cânfora e borneol em famílias de orthopoxvirus, resultando em alguns resultados favoráveis que podem eventualmente se traduzir em novas terapias contra a varíola dos macacos (SOKOLOVA *et al.*, 2021). O estudo, no entanto, ainda é limitado, e se resume a análise de atividade antiviral *in vitro*.

Derivados de azul de metileno também caem na categoria de pesquisas incipientes que podem resultar em novas estratégias antivirais contra os orthopoxvirus. Estudos *in vitro* indicaram grande atividade virucida e em concentração não citotóxica, mas ainda é necessário aprofundar mais a pesquisa com modelos *in vivo* para caracterizar melhor os perfis de eficácia e segurança. (PRIYAMVADA *et al.*, 2021).

Apesar de não estarem incluídas no objetivo principal deste estudo, as vacinas também têm se mostrado uma ferramenta importante no combate à varíola dos macacos. A ACAM200

e Jynneos são vacinas desenvolvidas para o vírus da varíola comum, mas que têm sido utilizadas no combate à monkeypox (HUNG *et al.*, 2022). Ainda não há dados da eficácia das vacinas no surto atual, mas alguns estudos sugerem que elas possam ter um efeito protetivo e melhorar as manifestações clínicas da infecção (RIZK *et al.*, 2022).

Como observado neste estudo, ainda que existam uma variedade de opções potenciais para o tratamento da varíola dos macacos, existem apenas três drogas antivirais disponíveis para uso hoje: brincidofovir, cidofovir e tecovirimat (ISLAM *et al.*, 2022). A análise realizada no presente estudo sugere que o tecovirimat tenha perfis de segurança mais favoráveis em testes realizados em humanos, em modelos animais e *in vitro*, e um perfil de eficácia bastante competente quando comparado aos demais, com alguns artigos sugerindo inclusive uma efetividade maior (SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2022). Essas evidências ajudam a insuflar a hipótese de que hoje possa ser considerada a melhor alternativa terapêutica.

Entretanto, há de se considerar como limitação da presente revisão integrativa que ainda há poucos estudos conduzidos em humanos, com bom número de pacientes e grupo controle. No momento, nenhuma terapia antiviral específica é indicada de início, ficando restrito seu uso a casos mais severos e em pacientes específicos (SINGHAL; KABRA; LODHA, 2022). Um maior número de estudos em larga escala pode ajudar a elucidar os perfis de eficácia e segurança dos medicamentos antivirais (DESAI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão apontam relativa eficácia e segurança do tratamento antiviral em indivíduos não humanos infectados com a varíola dos macacos, especialmente quando utilizado o tecovirimat. Os estudos conduzidos em humanos estão em fase inicial e se mostram bastante promissores quanto à eficácia e segurança. Os estudos conduzidos *in vitro* apontam eficácia do tratamento, mas ainda apresentam poucas informações acerca da segurança. Ainda há questões a serem mais bem elucidadas, sendo necessários mais estudos em humanos para concluir o tratamento de escolha. Os avanços no entendimento deste quesito irão ajudar a criar estratégias de mitigação mais eficientes.

REFERÊNCIAS

ADLER, H. *et al.* Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 22, n. 8, p. 1153–1162, ago. 2022.

AJMER, K. M. *et al.* Monkeypox - An emerging pandemic. **IDCases**, v. 29, p. e01587, 2022.

AL-MUSA, A.; CHOU, J.; LABERE, B. The resurgence of a neglected orthopoxvirus: Immunologic and clinical aspects of monkeypox virus infections over the past six decades. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, v. 243, p. 109108, out. 2022.

BEER, E. M.; RAO, V. B. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 10, p. e0007791, 16 out. 2019.

CARVALHO, T. The unknown efficacy of tecovirimat against monkeypox. **Nature Medicine**, v. 28, n. 11, p. 2224–2225, nov. 2022.

CHAKRABORTY, S. *et al.* Clinical management, antiviral drugs and immunotherapeutics for treating monkeypox. An update on current knowledge and futuristic prospects. **International Journal of Surgery (London, England)**, v. 105, p. 106847, set. 2022.

CHEEMA, Asfand Yar *et al.* Monkeypox: a review of clinical features, diagnosis, and treatment. **Cureus**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 1-4, 11 jul. 2022. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.26756>.

CHOWDHURY, S. R.; DATTA, P. K.; MAITRA, S. Monkeypox and its pandemic potential: what the anaesthetist should know. **British Journal of Anaesthesia**, v. 129, n. 3, p. e49–e52, set. 2022.

CRONIN, M. A.; GEORGE, E. The Why and How of the Integrative Review. **Organizational Research Methods**, p. 109442812093550, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1094428120935507>. Acesso em: 10 nov. 2022

DAMON, Inger K. *et al.* Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. **Vaccine**, v. 29, p. 54-59, DAMON, Inger K. *et al.* Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. **Vaccine**, [S.L.], v. 29, p. 54-59, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.014>. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.014>.

DASHRAATH, P. *et al.* Monkeypox in pregnancy: virology, clinical presentation, and obstetric management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, p. S0002-9378(22)00651-2, 17 ago. 2022.

DESAI, A. N. *et al.* Compassionate Use of Tecovirimat for the Treatment of Monkeypox Infection. **JAMA**, v. 328, n. 13, p. 1348, 4 out. 2022.

DESHMUKH, P. *et al.* Monkeypox: What do we know so far? A short narrative review of literature. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 70, n. 7, p. 11-12, jul. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Monkeypox Response**. FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/fda-monkeypox-response>. Acesso em: 20 nov. 2022.

GROSENBACH, D. W. *et al.* Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 1, p. 44-53, 5 jul. 2018.

GUARNER, J.; DEL RIO, C.; MALANI, P. N. Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know. **JAMA**, v. 328, n. 2, p. 139-140, 12 jul. 2022.

HARRIS, E. What to Know About Monkeypox. **JAMA**, v. 327, n. 23, p. 2278-2279, 21 jun. 2022.

HERMONT, A. P. *et al.* Revisões integrativas em Odontologia : conceitos, planejamento e execução. **Arquivos Em Odontologia**, v. 57, p. 3–7, 2021.

HERNANDEZ, L. E.; JADOO, A.; KIRSNER, R. S. Human monkeypox virus infection in an immunocompromised man: trial with tecovirimat. **Lancet (London, England)**, v. 400, n. 10355, p. e8, 10 set. 2022.

HUANG, Y.; MU, L.; WANG, W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 1–22, 2 nov. 2022.

HUANG, Y. A. *et al.* Monkeypox: A clinical update for paediatricians. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 58, n. 9, p. 1532–1538, set. 2022.

HUNG, Y.-P. *et al.* A brief on new waves of monkeypox and vaccines and antiviral drugs for monkeypox. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 55, n. 5, p. 795–802, 1 out. 2022.

ISLAM, MD. R. *et al.* Repositioning potentials of smallpox vaccines and antiviral agents in monkeypox outbreak: A rapid review on comparative benefits and risks. **Health Science Reports**, v. 5, n. 5, p. e798, 2022.

KALER, J. *et al.* Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. **Cureus**, v. 14, n. 7, p. e26531, [s.d.].

LAM, H. Y. I.; GUAN, J. S.; MU, Y. In Silico Repurposed Drugs against Monkeypox Virus. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 16, p. 5277, 18 ago. 2022.

LI, D. *et al.* Targeting F13 from monkeypox virus and variola virus by tecovirimat: Molecular simulation analysis. **The Journal of Infection**, v. 85, n. 4, p. e99–e101, out. 2022.

LOPES, P. S.; HADDAD, G. R.; MIOT, H. A. Varíola dos macacos de transmissão sexual: relato de dois casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 97, n. 6, p. 783–785, 1 nov. 2022.

LUCAR, J. *et al.* Monkeypox Virus-Associated Severe Proctitis Treated With Oral Tecovirimat: A Report of Two Cases. **Annals of Internal Medicine**, v. 175, n. 11, p. 1626–1627, nov. 2022.

MATIAS, W. R. *et al.* Tecovirimat for the Treatment of Human Monkeypox: An Initial Series From Massachusetts, United States. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 8, p. ofac377, 27 jul. 2022.

MCCOLLUM, A. M.; DAMON, I. K. Human Monkeypox. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 2, p. 260–267, 15 jan. 2014.

MCCARTHY, M. W. Therapeutic strategies to address monkeypox. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 20, n. 10, p. 1249–1252, out. 2022.

MOSCHESE, D. *et al.* Hospitalisation for monkeypox in Milan, Italy. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 49, p. 102417, 2022.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **U.S. clinical trial evaluating antiviral for monkeypox begins**. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/us-clinical-trial-evaluating-antiviral-monkeypox-begins>. Acesso em: 20 nov. 2022.

O’LAUGHLIN, K. *et al.* Clinical Use of Tecovirimat (Tpoxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol — United States, May–August 2022. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, n. 37, p. 1190–1195, 16 set. 2022.

O’SHEA, J. Interim Guidance for Prevention and Treatment of Monkeypox in Persons with HIV Infection — United States, August 2022. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, 2022.

PRIYAMVADA, L. *et al.* New methylene blue derivatives suggest novel anti-orthopoxviral strategies. **Antiviral Research**, v. 191, p. 105086, jul. 2021.

RIZK, John G. *et al.* Prevention and Treatment of Monkeypox. **Drugs**, [S.L.], v. 82, n. 9, p. 957-963, jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>.

RUSSO, A. T. *et al.* An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 19, n. 3, p. 331–344, mar. 2021.

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**, v. 38, n. 3, p. 644–654, 16 jan. 2020.

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**, v. 218, n. 9, p. 1490–1499, 22 set. 2018.

SHERWAT, A. *et al.* Tecovirimat and the Treatment of Monkeypox - Past, Present, and Future Considerations. **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 7, p. 579–581, 18 ago. 2022.

SIEGRIST, C. M. *et al.* CRISPR/Cas9 as an antiviral against Orthopoxviruses using an AAV vector. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 19307, 9 nov. 2020.

SIEGRIST, E. A.; SASSINE, J. Antivirals with Activity Against Monkeypox: A Clinically Oriented Review. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, p. ciac622, 29 jul. 2022.

SILVA, I. A. *et al.* Monkeypox: a transmissão pode ser realmente sexual? **Revista Científica Integr@ção**, v. 4, n. 1, p. 49-58, 2023.

SILVA, R. F. *et al.* O que precisamos saber sobre Monkeypox em humanos: fatos, não fakes. **Global Academic Nursing Journal**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2022.

SINGHAL, T.; KABRA, S. K.; LODHA, R. Monkeypox: A Review. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 10, p. 955–960, out. 2022.

SOKOLOVA, A. S. *et al.* (+)-Camphor and (–)-borneol derivatives as potential anti-orthopoxvirus agents. **Archiv der Pharmazie**, v. 354, n. 6, p. 2100038, 2021.

SOUSA, Á. F. L. DE; SOUSA, A. R. DE; FRONTEIRA, I. Monkeypox: between precision public health and stigma risk. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, n. 5, p. e750501, 2022.

SRIVASTAVA, G.; SRIVASTAVA, G. Human monkeypox disease. **Clinics in Dermatology**, p. S0738- 081X(22)00113–4, 10 ago. 2022.

THE MEDICAL LETTER INC. **Prevention and Treatment of Monkeypox**, 2022. Disponível em: <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1658a>. Acesso em: 1 dez. 2022

WEINSTEIN, Robert A. *et al.* Reemergence of Monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 1765-1771, dez. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/498155>.

