

MONKEYPOX: UMA PATOLOGIA ANTIGA, MAS POUCO CONHECIDA

Monkeypox: an old, but little known pathology

Vanesa Valentini¹; Maira Hellen Tombini¹; Daniele de Sena Brisotto²

¹ Acadêmicos do Curso de Graduação em Medicina.

² Docente do Centro de Ciências da Saúde da URI Erechim. *E-mail*: danielebrisotto@hotmail.com²

Data do recebimento: 22/10/2022 - Data do aceite: 24/02/2023

RESUMO: Monkeypox é causada por um vírus de DNA de fita dupla, que faz parte do gênero *Orthopoxviruses*, e foi identificado pela primeira vez em macacos (RIZK; LIPPI; HENRY, 2022). Trata-se de uma doença antiga, que teve seu primeiro caso relatado na África, e que, atualmente, epidemias dessa patologia estão surgindo pelo mundo. Tal fato está causando preocupações entre as autoridades da saúde, devido à hipótese de isso se tornar uma nova ameaça pandêmica. Este trabalho apresenta um estudo de artigos científicos referentes ao tema, objetivando compreender sobre as características desta doença em todos os aspectos. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica em estudos relevantes sobre esta temática. Diante da análise desses artigos, percebe-se que a literatura referente à varíola dos macacos ainda é escassa e mais estudos precisam ser realizados para amparar quem precisa dessas informações. Ainda, é perceptível a importância de se ter medidas de controles de transmissão. Dessa forma, há pressão nas indústrias de biológicos acerca do desenvolvimento de medicamentos e imunizantes, assim como, nas autoridades de saúde, para que grupos de risco sejam identificados, e políticas preventivas e de combate à doença sejam elaboradas, visando a evitar uma nova pandemia.

Palavras-chave: Monkeypox. Varíola. Varíola dos Macacos.

ABSTRACT: Monkeypox is caused by a double-stranded DNA virus, which is part of the *Orthopoxviruses* genus, and was first identified in monkeys (RIZK; LIPPI; HENRY, 2022). It is an ancient disease, which had its first

case reported in Africa, currently, epidemics of this pathology are emerging around the world. This fact is causing concern among health authorities, due to the possibility that this could become a new pandemic threat. This work presents a study of scientific articles related to the subject, aiming to understand the characteristics of this disease in all aspects. The research was carried out through a bibliographic review of relevant studies on this topic. From the analysis of these articles, it is clear that the literature on monkeypox is still scarce and more studies need to be performed to better support those who need this information. Yet, the importance of having transmission control measures is noticeable. Thus, there is pressure on biologic industries regarding the development of medicines and immunizations, as well as, on health authorities, so that risk groups are identified, and preventive and disease-fighting policies are developed in order to avoid a new pandemic.

Keywords: Monkeypox. Smallpox.

Introdução

Monkeypox, popularmente conhecido como varíola do macaco, é uma patologia de interesse internacional devido ao surto de novos casos da doença, no ano de 2022, em diversos países.

Das espécies de vírus do gênero *Orthopoxviridae* que são capazes de causar doença em humanos, o vírus da varíola dos macacos (MPXV) e o vírus da varíola são os únicos em sua capacidade de causar doença sistêmica grave, acompanhada de erupção vesicular pustular generalizada (GOLDMAN; SCHAFER, 2022). O MPXV é responsável por um grande número de novos casos documentados em regiões não endêmicas e vem preocupando não só o Ministério da Saúde brasileiro como também a Organização Mundial da Saúde (OMS). Por ser um vírus zoonótico, ou seja, ter reservatórios animais, esse diferentemente do vírus da varíola é considerado endêmico em regiões da bacia do Congo e na África ocidental.

Desde 1977, quando foi erradicada oficialmente a varíola, existe a preocupação

do uso de algumas cepas virais para bioterrorismo. Esta cepa da varíola já erradicada é muitas vezes confundida com forma de apresentação do Monkeypox ou também conhecida, popularmente, como Varíola dos Macacos.

Dessa forma, realizou-se uma revisão bibliográfica a respeito do tema, com o objetivo de analisar os aspectos clínicos da doença e o aumento de novas notificações, com a finalidade de fomentar o conhecimento científico referente ao que a OMS chama de emergência de saúde internacional.

Materiais e Métodos

Tendo como tema o vírus Monkeypox, esse trabalho é uma breve revisão literária, de caráter exploratório e descritivo, que objetivará analisar os aspectos clínicos de tal doença e sua relação com um aumento no número de notificações de novos casos em todo mundo, no ano de 2022.

Mesmo sendo uma patologia já relatada desde 1970, identificou-se que existe uma carência de informações no meio acadêmico acerca dessa temática. Dessa forma, buscou-

-se na literatura publicações referentes à varíola dos macacos, datadas dos anos de 2002 a 2023 para uma melhor análise situacional da doença, sendo que plataformas utilizadas para pesquisa foram Google Acadêmico, SciELO e PubMed, além da leitura crítica de recomendações da Organização Mundial da Saúde. Os artigos que atenderam os critérios envolvem palavras chaves como Monkeypox, Varíola, Pandemia e Tratamento. Posteriormente, designaram-se 13 fontes com o maior nível de evidência científica em tais locais, no período da pesquisa que ocorreu em agosto de 2022.

Discussão

Esta revisão de literatura ofereceu uma oportunidade para descrever diversos aspectos a respeito do vírus Monkeypox, como epidemiologia, patologia, agente causador, hospedeiro, reservatórios, transmissão, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Monkeypox foi relatado pela primeira vez como uma doença humana em uma criança de 9 meses de idade, do Zaire, em 1970 (WEINSTEIN et al., 2022). O vírus circulou na África subsaariana por milhares de anos. No entanto, somente em 2003, quando surgiu pela primeira vez no Hemisfério Ocidental, mais especificamente no Centro-Oeste dos EUA, ocorreu uma crescente preocupação e aumento de publicações a respeito do tema.

A OMS declarou o surto global de varíola uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Tal publicação é considerada o nível mais alto de alerta que a ONU pode dar, a mesma foi atribuída para a covid-19.

Desde a convocação do comitê de emergência, em 25 de junho de 2022, cerca de 3.000 casos foram relatados à OMS, em 47 países, já havendo relatos de transmissão de humano para humano, apresentando-se de

forma atípica e dificultando o rastreamento (TAYLOR, 2022).

Outro ponto importante a ser destacado é que, aparentemente, existe uma relação entre os novos surtos com a interrupção da vacina, baseada no vírus “vaccina” após a erradicação da varíola, em 1980. Esta vacina fornece imunidade de proteção cruzada contra outros ortopoxvírus relacionados, tais como a varíola bovina e varíola dos macacos. Dessa forma, parte da comunidade acadêmica defende seu uso como profilaxia pós-exposição.

Epidemiologia

No Brasil, a doença, popularmente conhecida como “varíola do macaco”, teve um crescente interesse em julho de 2022, quando um possível surto foi previsto, assim como ocorreu em diversas regiões do globo.

Segundo o Ministério da Saúde, os casos confirmados de Monkeypox no Brasil, até 13 de julho de 2022, às 14 horas (de Brasília), envolvem 310 indivíduos, 98 suspeitos, 236 descartados e 1 provável.

Agente causador

A varíola humana é uma zoonose causada pelo vírus da varíola do macaco, um *Orthopoxvirus* e parente próximo do vírus da varíola (MINHAJ et al., 2022).

O *Orthopoxvirus* é um poxvírus, que se caracteriza por manifestações cutâneas, sendo que a doença pode ser localizada ou sistêmica, e isso depende do poxvírus específico e da via de introdução (GOLDMAN; SCHAFER, 2022).

Hospedeiro, reservatórios e transmissão

Conforme afirmou Bigaran et al. em 2022, a varíola era considerada erradicada da face

da Terra, no entanto, a partir do início da década dos anos setenta, foram detectados casos de infecção por *Orthopoxvirus* e o termo vírus de macacos (“human monkey-pox”) surgiu.

Devido a tal mudança na erradicação da varíola propriamente dita e o surgimento da varíola do macaco, criou-se questionamento a respeito do impacto da imunização da primeira em detrimento de novos casos. Além da proteção contra a varíola, a vacina “vaccina” fornece imunidade de proteção cruzada contra outros *Orthopoxvirus* relacionados, tais como a varíola bovina e varíola dos macacos e, agora, pode ser usada como profilaxia pós-exposição (DIAZ, 2021).

Sendo assim, após a vacinação bem-sucedida contra a varíola e sua erradicação em 1980, a vacinação cessou e, conseqüentemente, a imunização cruzada, que era observada antes, foi diminuindo, o que tornou possível novos surtos no cenário global.

Além disso, Bigaran et al., 2022 reforçam esse conceito ao afirmar que esses surtos recentes demonstram que a diminuição da imunidade à varíola, provavelmente, aumenta o potencial de transmissão de *Orthopoxvirus* de animal para humano, o que pode ser seguido por mais transmissão comunitária.

O reservatório para MPXV ainda é desconhecido, no entanto, existem dados que sugerem que os macacos são semelhantes aos humanos, hospedeiros incidentais e que o reservatório, provavelmente, é uma ou várias espécies de roedores ou esquilos que habitam a floresta secundária da África Central (REYNOLDS et al., 2006). A varíola dos macacos é classificada pelo Ministério da Saúde (MS) como uma doença transmitida por animais (zoonose). No entanto, o órgão público, assim como a OMS, ressalta que a doença, além de ser transmitida por contato com um animal, pode ser espalhada por pessoa infectada, ou ainda com material corporal humano contendo o vírus. Além disso, sabe-se que a

Monkeypox é transmitida, principalmente, por meio de contato direto ou indireto com sangue, fluidos corporais, lesões de pele ou mucosa de animais infectados (BRASIL, 2022)

Minhaj et al., 2022 complementam a informação afirmando que uma pessoa pode transmitir a doença desde o aparecimento das lesões, até o momento que elas tenham um aspecto de crostas.

A transmissão por gotículas respiratórias também é uma preocupação para o Ministério da Saúde (MS), que afirma que mesmo que sua transmissão necessite de um contato pessoal prolongado, é possível de acontecer, e coloca os profissionais de saúde, membros da família e outros contatos próximos de pessoas infectadas, em maior risco. Além disso, outra forma de propagação pode ocorrer, pois, a transmissão vertical ou durante o contato próximo, no pós-parto, não devem ser descartadas (BRASIL, 2022). Complementando, o MS afirma que, embora o contato físico próximo, ou seja, contato íntimo, seja um fator de risco observado na transmissão dos casos confirmados nos países não endêmicos, a transmissão sexual nunca foi descrita.

Manifestações clínicas

O período de incubação (intervalo desde a infecção até o início dos sintomas) da Monkeypox é, geralmente, de 6 a 13 dias, podendo variar de 5 a 21 dias (BRASIL, 2022).

A síndrome é caracterizada por um pró-dromo inicial de febre, mal-estar, cefaleia, mialgia e, raramente, náuseas e vômitos (DIAZ, 2021).

Clinicamente, o MS informa que a infecção pode ser dividida em dois períodos:

- O período febril (entre os dias 0 e 5).
- O período de erupção cutânea (entre 1 e 3 dias após o início da febre).

No que se refere ao primeiro período, este é caracterizado por: febre, cefaleia intensa, adenopatia (inchaço dos gânglios linfáticos), dor nas costas, mialgia (dores musculares) e astenia intensa (falta de energia) (BRASIL, 2022). Quanto ao segundo período, este tem diferentes fases de erupção cutânea que, geralmente, afeta primeiro o rosto e depois se espalha para o resto do corpo. As áreas mais afetadas são a face (em 95% dos casos), as palmas das mãos e as plantas dos pés (em 75% dos casos) (BRASIL, 2022).

Além disso, o MS expõe outros locais que são acometidos, sendo esses, as mucosas orais (em 70% dos casos), genitália (30%) e conjuntiva (20%), bem como a córnea.

As complicações neurológicas incluem alterações do estado mental, encefalite, mielite transversa, bexiga e intestinos neurogênicos e infecção orbital com oftalmologia (DIAZ, 2021).

Complementando as informações do MS, Minhaj et al., 2022, incluem nessa lista, patologias como pneumonia, encefalite, ceratite com risco à visão e infecções bacterianas secundárias.

Quanto às lesões na pele já citadas, o MS relata que ocorre uma evolução destas na seguinte sequência: máculas (lesões com base plana) para pápulas (lesões firmes levemente elevadas), vesículas (lesões cheias de líquido claro), pústulas (lesões cheias de líquido amarelado) e crostas, o que ocorre em cerca de 10 dias e, após isso, essas crostas secam e caem.

De acordo com Bigaran 2022, (apud BEER; RAO, 2019), a Monkeypox carrega uma taxa de ataque secundário na ordem de 10% em contatos não vacinados contra a varíola e, suas taxas de letalidade variam de 1 a 11% cicatrizes e outras sequelas são comuns em sobreviventes, no entanto, os sintomas da varíola do macaco costumam ter resolução espontânea.

Diagnóstico

O diagnóstico da Monkeypox (MPV) envolve uma avaliação clínica e laboratorial, sendo este constituído por vários testes diagnósticos que podem ser usados para confirmação ou diferenciação de outro poxvírus. Testes baseados em DNA, como PCR com sequenciamento, são os métodos mais precisos disponíveis para identificação de *Orthopoxvírus* e atribuição de espécies (GIULIO; ECKBURG 2004).

Outro teste disponível é o sorológico para antígenos do vírus MPV, no entanto, conforme afirmam estudos, existe uma estreita relação antigênica entre os antígenos de superfície com outros *Orthopoxvírus*.

De acordo com Giulio e Eckburg 2004, existem três testes sorológicos disponíveis:

- Teste de neutralização de vírus com soros de referência hiperimune;
- Teste de inibição da hemaglutinação com eritrócitos de galinha e
- Detecção de anticorpos virais específicos.

Ainda assim, as especificidades de tais testes são questionáveis, visto que em nota, a OMS declarou que a reação em cadeia da polimerase (PCR) é o teste de laboratório preferido devido à sua precisão e sensibilidade. Como os *Orthopoxvírus* são sorologicamente reativos, os métodos de detecção de antígenos e anticorpos não fornecem confirmação específica para varíola de macaco.

Portanto, em países como o Brasil, que apresentam surtos recentes, os métodos de sorologia e detecção de antígenos não são recomendados para diagnóstico ou investigação de casos, visto que, os recursos são limitados. Além disso, as amostras diagnósticas ideais são de lesões de pele – o teto ou

fluido de vesículas e pústulas e crostas secas. (OMS, 2022).

Já no cenário nacional para confirmação diagnóstica, o Ministério da Saúde recomenda duas amostras de material vesicular: *swab* em tubos separados ou duas amostras de crosta de lesão: raspado ou fragmento em tubos separados.

O diagnóstico diferencial clínico que deve ser considerado inclui outras doenças exantemáticas, como varicela, sarampo, infecções bacterianas da pele, escabiose (sarna), sífilis e reações alérgicas (BRASIL, 2022).

Por fim, o Ministério da Saúde também chama atenção para a necessidade de avaliar outras lesões como o herpes labial, genital e zoster, pois elas podem ser confundidas com as da Monkeypox e também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Tratamento

No que se refere ao tratamento da doença, atualmente não há medicamentos ou medidas terapêuticas específicas aprovadas para a infecção pelo vírus da varíola dos macacos. (OMS, 2022).

No entanto, dois medicamentos biodisponíveis por via oral, Brincidofovir e Tecovirimat, foram aprovados nos EUA para o tratamento da varíola, em preparação para um evento potencial de bioterrorismo (MINHAJ et al., 2022). É sabido que o Brincidofovir e o Tecovirimat possuem mecanismos diferentes e que ambos podem apresentar vias de resistência e interferir no tratamento.

Para Brincidofovir, o regime para adultos é de 2 doses (dois comprimidos de 100 mg ou 20 mL de suspensão), administrados nos dias 1 e 8 (TACK et al., 2021). Já para o Tecovirimat, o regime para adultos é descrito pelo mesmo autor como: 3 doses (três comprimidos de 200mg) duas vezes ao dia por 14 dias, ou seja, um total de 84 cápsulas.

Outra diferença dos medicamentos diz respeito ao uso pediátrico. O Brincidofovir está disponível como solução oral. Tal característica permite a administração em indivíduos pediátricos, recém-nascidos e em indivíduos que não conseguem ingerir comprimidos, podendo ser utilizado por sonda enteral ou nasogástrica. Já o Tecovirimat não tem formulação pediátrica e só está disponível em dosagem de até 13 kg (TACK et al., 2021).

Os medicamentos possuem uma biodisponibilidade específica e que podem ser alteradas conforme a administração. Com o Tecovirimat isso também pode ocorrer. Dessa forma, a mistura inteira deve ser administrada dentro de 30 minutos de sua preparação (TACK et al., 2021).

Os dados disponíveis indicam que o Brincidofovir não seleciona rapidamente a resistência, embora existam várias vias para selecionar a resistência a drogas de nível muito alto ao Tecovirimat (TACK et al., 2021).

Dessa forma, o potencial de criação de um vírus resistente a medicamentos em, laboratório, é preocupante no atual cenário global. Entretanto, o Tecovirimat foi licenciado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para uso, com base em dados de estudos em animais e humanos, obtidos em 2022, sobre uma possível melhora nos quadros de Monkeypox.

Devido à carência de um fármaco específico e posologia consolidada, no dia 22 de julho de 2022, a OMS solicitou estudos de forma global, para formular uma terapêutica efetiva e adequada para casos de Varíola dos Macacos. Tal documento é um protocolo CORE, para um estudo adaptativo multirregional internacional randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança e eficácia de medicamentos para o tratamento da varíola humana (Fase 3). (OMS, 2022).

Tanto o Brincidofovir quanto o Tecovirimat demonstraram eficácia contra outros *Orthopoxvirus* (incluindo varíola dos macacos) em modelos animais, mas nenhuma das drogas foi estudada em ensaios de eficácia em humanos (MINHAJ et al., 2022). Dessa forma, é imprescindível que estudos em humanos sejam consolidados no cenário mundial.

No que se refere aos imunizantes, as vacinas contra a varíola humana já não estão disponíveis no mercado. (BIGARAN et al., 2022). No entanto, existe uma vacina que foi desenvolvida para a varíola do macaco (MVA-BN), também conhecida como Imvamune, Imvanex ou Jynneos, aprovada em 2019, que ainda não está amplamente disponível. Ainda, a vacinação universal não é recomendada, tendo em vista que a infecção pela varíola do macaco é incomum (BIGARAN et al., 2022).

Considerações Finais

Monkeypox ocorre, principalmente, nas selvas da África Central e Ocidental. En-

tretanto, tem sido notificada em países não endêmicos. Esta é uma zoonose típica em que a maioria dos casos ocorre como resultado do contato direto com um animal infectado.

Tal vírus tem causado pânico na população brasileira, que ainda enfrenta uma pandemia do vírus SARS-COV 2, devido à sua capacidade de transmissão epidêmica. Dessa forma, percebe-se que é de extrema importância que se tenham medidas de controle referentes à transmissão, uma vez que a literatura acerca do tema ainda não oferece muitas informações. Isso acontece, porque os conhecimentos referentes à temática são muito escassos e tal fato reflete uma desigualdade regional, tendo em vista que mesmo com o primeiro caso documentado em 1970, somente em 2003 e 2022, quando a doença atingiu países ocidentais, percebeu-se uma pressão na indústria de biológicos para medicamentos e imunizantes específicos. Sendo assim, é imprescindível identificar os grupos de risco, tomar medidas preventivas e de saúde pública adequadas, por meio de políticas que visem a combater a doença antes que ela se espalhe de forma violenta e ocasione uma nova pandemia.

REFERÊNCIAS

BIGARAN, L.T.; BARBOSA, T.C.; BARRACHI, B.M.; FUZA, P.F.N.; ALSSUFFI, J.E.A.; ALSSUFFI, M.E.A.; ORTA, B.H.S.; MACEDO, V.C.; MARINELLI, F.P.; LIMA, R.E. de A.; SOUZA, E.; PEREIRA, F.C.C.; FEDOCCI, E.M.M.; PAULA, E.C. Uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da Monkeypox. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 9, p. E 23411931612, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31612>. Acesso em: 11 ago. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 03/2022, 02 jun. 2022, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notastecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2022-orientacoes-para-prevencao-econtrole-da-monkeypox-nos-servicos-de-saude-2013-atualizada-em-02-06-2022/view>. Acesso em: 11 ago. 2022.

DIAZ, J. H. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, management, prevention, and control of increasing human infections with animal orthopoxviruses. **Wilderness**

- & environmental medicine**, v. 32, n. 4, p. 528-536, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2021.08.003>. Disponível em: [https://www.wemjournal.org/article/S1080-6032\(21\)00157-5/fulltext](https://www.wemjournal.org/article/S1080-6032(21)00157-5/fulltext). Acesso em: 11 ago. 2022.
- GIULIO, D.B; ECKBURG, P. B. Human monkeypox: an emerging zoonosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, ed. 1, p 15-25, 2004. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(03\)00856-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(03)00856-9/fulltext). Acesso em: 10 ago. 2022.
- GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. I. **Goldman-Cecil**: Medicina. São Paulo: Editora Guanabara, 26. ed., 2022.
- MINHAJ, F. S., OGALE Y. P., WHITEHILL, F., SCHULTZ, J., FOOTE, M., DAVIDSKN, W., HUGHES, C. M., WILKINS, K., BACHMANN, L., CHATELAIN, R., DONNELLY, M., MENDOZA, R., DOWNES, B. L., ROSKOSKY, M., BARNERS, M., GALLAGHER, G. R., BASGOZ, N., RUIZ, V., KYAW, N., FELDSPAUCH, A., Monkeypox Outbreak - Nine States, May 2022. *MMWR*. Morbidity and mortality weekly report. **Centers for Disease Control e Preventivo**, v.71, n. 23, p. 764-769. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7123e1>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- OMS, Organização Mundial da Saúde. **Protocolo Core** - Um estudo internacional adaptativo multi-país, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego da segurança e eficácia dos tratamentos para pacientes com doença do vírus da varíola dos macacos. 24 jul. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/core-protocol---an-international-adaptive-multi-country-randomized-placebo-controlled--double-blinded-trial-of-the-safety-and-efficacy-of-treatments-for-patients-with-monkeypox-virus-disease>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- REYNOLDS, M. G, YORITA, K.L., KUEHNERT, M.J., DAVIDSON, W. B, HUHN, G. D, HOLMAN, R. CDAMON, I.K. Manifestações clínicas da varíola humana influenciada pela via de infecção, **The Journal of Infectious Doenças**, v. 194, n. 6, p. 773-780, 15 de setembro de 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/194/6/773/864712?login=false#89878205>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- RIZK, J.G.; LIPPI, G.; HENRY, B. M.; et al. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*. **Springer Link**, v. 82, n. 9, p. 957-963, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01742-y>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- TACK, K.C., HARRINGTON, P., BENSMAN, T., CHOI, S.Y., DONALDSON, E., OREAR, J., MCMILAN, D., MYERS, L., SEATON, M., GHANTOUS, H., CAO, Y., VALAPPIL, T., BIRNKRANT, D., STRUBLE, K. Avaliação do risco-benefício do brincidofovir para o tratamento da varíola: Avaliação da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. **Revista: Pesquisa antiviral Elsevier**, v. 195, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354221001728?casa_token=tCCB9KMqjR4AAAAA:8JA2iNp3GS2evelMU17P932O_iFSf_3h_PP43ffALcZOPdhDYwRGDMa2IZo6vITtdlO8. Acesso em: 11 ago. 2022.
- TAYLOR, L. Monkeypox: OMS declara emergência de saúde pública de interesse internacional. **The BMJ**, 26 de julho de 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1874>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- WEINSTEIN R.A., NALCA A., RIMOIN A.W., BAVARI S., WHITEHOUSE C.A.; Reemergência de Monkeypox: Prevalência, Diagnóstico e Contramedidas. **Doenças Infeciosas Clínicas, Academia da Oxford**, v. 41, n. 12, p. 1765-1771. Disponível em : <https://doi.org/10.1086/498155>. Acesso em: 11 ago. 2022.