

A PRODUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DENGUE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Recebido em: 23/12/2024

Aceito em: 07/10/2025

DOI: 10.25110/arqsaude.v29i3.2025-11854



Gabriela Cristini Wickert Schafer ¹

Vanessa da Silva Corralo ²

Walter Antônio Roman Junior ³

Maria Assunta Busato ⁴

Isabela Valdameri ⁵

Enrique Jorge Deschutter ⁶

Junir Antônio Lutinski ⁷

RESUMO: Os desafios na prevenção e tratamento da dengue incluem a falta de antivirais específicos, vacinas limitadas e a complexidade do controle vetorial, necessitando de estratégias integradas. Este estudo analisou a produção de conhecimento sobre medicamentos para dengue, realizando uma revisão da literatura em março de 2024. As bases de dados consultadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Science Direct, Portal Capes e Scielo. Utilizaram-se os seguintes descritores: DENV, tratamento, medicamento e vacina, com o operador booleano “and”. Foram incluídos artigos científicos indexados no período de 2019 a 2024. Identificaram-se três eixos: tratamento sintomático, antivirais (como metformina e metoclopramida) e vacinas (como Dengvaxia®, com 60,8% de eficácia para pessoas de 9 a 45 anos). A introdução de vacinas eficazes, antivirais e um manejo assertivo, além de ações de controle do vetor, mostraram-se essenciais para o combate à dengue. O trabalho é relevante para gestores de saúde, profissionais e pesquisadores, visando aprimorar práticas de manejo e controle da doença.

¹ Mestre Ciências da Saúde. Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco).

E-mail: gabibela@unochapeco.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8866-6686>

² Doutora em Biologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco).

E-mail: vcorralo@unochapeco.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4234-4875>

³ Doutor em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco).

E-mail: romanwa@unochapeco.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8363-8795>

⁴ Doutora em Biologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco).

E-mail: assunta@unochapeco.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-7037>

⁵ Graduanda em Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

E-mail: isavaldameri@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2184-6595>

⁶ Doutor em Bioquímica. Maestría en Salud Pública y Enfermedad Transmisibles, Universidad Nacional de Misiones (UNaM).

E-mail: jorgedeschu@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4976-9297>

⁷ Doutor em Biodiversidade Animal. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco).

E-mail: junir@unochapeco.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0149-5415>

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*; Arboviroses; Vacinas; Vulnerabilidades em saúde.

KNOWLEDGE PRODUCTION ON DENGUE PREVENTION AND TREATMENT: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The challenges in dengue prevention and treatment include the lack of specific antivirals, limited vaccines and the complexity of vector control, requiring integrated strategies. This study analyzed the production of knowledge on dengue drugs, conducting a literature review in March 2024. The databases consulted were the Virtual Health Library (VHL), PubMed, Science Direct, Portal Capes and Scielo. The following descriptors were used: DENV, treatment, medicine and vaccine, with the Boolean operator “and”. Scientific articles indexed between 2019 and 2024 were included. Three axes were identified: symptomatic treatment, antivirals (such as metformin and metoclopramide) and vaccines (such as Dengvaxia®, with 60.8% efficacy for people aged 9 to 45). The introduction of effective vaccines, antivirals and assertive management, as well as vector control actions, have proved essential in the fight against dengue. The work is relevant for health managers, professionals and researchers, with a view to improving management and control practices for the disease.

KEYWORDS: *Aedes aegypti*; Arboviruses; Vaccines; Health vulnerabilities.

LA PRODUCCIÓN DE CONOCIMIENTOS SOBRE LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA INTEGRADORA

RESUMEN: Los retos en la prevención y tratamiento del dengue incluyen la falta de antivirales específicos, vacunas limitadas y la complejidad del control vectorial, que requiere estrategias integradas. Este estudio analizó la producción de conocimiento sobre medicamentos para el dengue, realizando una revisión bibliográfica en marzo de 2024. Las bases de datos consultadas fueron la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), PubMed, Science Direct, Portal Capes y Scielo. Se utilizaron los siguientes descriptores: DENV, tratamiento, medicamento y vacuna, con el operador booleano «and». Se incluyeron artículos científicos indexados entre 2019 y 2024. Se identificaron tres ejes: tratamiento sintomático, antivirales (como metformina y metoclopramida) y vacunas (como Dengvaxia®, con una eficacia del 60,8% en personas de 9 a 45 años). La introducción de vacunas eficaces, antivirales y una gestión asertiva, así como las acciones de control del vector, han demostrado ser esenciales en la lucha contra el dengue. El trabajo es relevante para gestores sanitarios, profesionales e investigadores, con vistas a mejorar las prácticas de gestión y control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Aedes aegypti*; Arbovirus; Vacunas; Vulnerabilidades sanitarias.

1. INTRODUÇÃO

A dengue, doença transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), que significa “odioso do Egito” tem sido uma preocupação constante por suas características endêmicas e virais, tornando-a um problema de saúde pública (Do Carmo *et al.*, 2020; Brasil 2024a; Lutinski, 2024). É uma infecção viral, causada pelo

vírus DENV e se apresenta em quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, todas as variantes são infecciosas (Valsilakis; Weaver, 2008). Atualmente os quatro sorotipos circulam no Brasil, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente não atingidas ou alteração do sorotipo predominante (Ribeiro *et al.*, 2006; Santa Catarina, 2017; Ribeiro *et al.*, 2020).

Os vírus da dengue se mantêm em ciclos urbanos causando uma doença cuja natureza e gravidade é influenciada por fatores de interação como o tipo de vírus, idade, estado imunológico do hospedeiro e variabilidade genética humana (Halstead, 2019). No Brasil, até julho de 2024 já foram notificados mais de 6.205,661 milhões de casos prováveis de dengue e 4.583 mortes pelo agravo (Brasil, 2024b; Morschbacher *et al.* 2024).

A infecção pelo vírus da dengue pode levar a uma ampla gama de sintomas, desde uma forma leve da doença, conhecida como dengue clássica, até formas mais graves, como a dengue hemorrágica e a síndrome do choque da dengue (Fiocruz, 2023). A primeira manifestação da dengue é a febre alta (39 °C a 40 °C) de início abrupto, com duração média de dois a sete dias, associada à cefaleia, astenia, dores no corpo, dor retro orbital e artralgia, manifestações cutâneas podem aparecer em até 80% dos pacientes com infecção por dengue (Santos; Cardiani, 2019).

Ainda segundo Santos e Cardiani (2019), inicialmente, os pacientes podem apresentar eritema facial leve, que pode passar despercebido pelo paciente e coincidir ou preceder a fase febril. Três a seis dias após o início da febre pode surgir um segundo exantema em padrão macular ou maculopapular, afetando abdômen, rosto, tórax e extremidades. Alguns pacientes apresentam apenas o eritema inicial, enquanto outros desenvolvem um exantema generalizado que começa no dorso das mãos e dos pés, espalhando-se para braços, pernas e tronco.

Além disso, os pacientes podem apresentar prurido de palmas e plantas e manifestações hemorrágicas como petéquias, púrpura, equimoses e epistaxe (Santos; Cardiani, 2019). Inapetência, náuseas e vômitos podem ser sinais e sintomas associados à dengue (Brasil, 2024a). Sintomas como hipotensão podem resultar da capacidade da proteína NS1 de alterar a permeabilidade vascular (Sarker; Dhama; Gupta, 2023). Durante a convalescença, pode haver queixas de astenia e sintomas depressivos com duração de poucas semanas até meses (Seixas; Luz; Pinto Júnior, 2024).

A partir de janeiro de 2014, o Brasil passou a adotar oficialmente a classificação de casos de dengue revisada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), classificando a doença nas seguintes categorias: dengue sem sinais de alerta (DSSA), dengue com sinais de alerta (DCSA) e dengue grave (DG) (Barniol *et al.*, 2011; Morschbacher *et al.*, 2024).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2023; Brasil, 2024c; Shen *et al.*, 2021), até o momento não existe um medicamento para tratar a dengue, embora pesquisas apontam resultados promissores com antivirais, com a metoclopramida (MCP), metformina e tetrahidrolipstatina (Hitakarun *et al.*, 2020; Farfan-Morales *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2021). Devido à falta de um tratamento específico, o suporte oferecido aos pacientes consiste em repouso e hidratação nos casos mais leves e terapia de suporte visando minimizar as respostas inflamatórias advindas da infecção nos casos que apresentam sinais de alarme. Analgésicos e antitérmicos tendem a serem as drogas de escolha para alívio e controle dos sintomas causados pela doença, além de cristaloides intravenosos e soluções coloides nos pacientes que evoluem para choque. Esforços para o desenvolvimento de drogas antivirais e extensas pesquisas de vacinas seguem em andamento (Jasamai *et al.*, 2019).

Logo, tal conhecimento acerca do tratamento sintomático, pesquisas promissoras de antivirais e imunização contra dengue poderão ser utilizados na formulação de políticas públicas de saúde, análises objetivas da situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde, visando reduzir o impacto da doença na população, sobretudo nas mais vulneráveis. Neste contexto, este estudo propôs analisar a produção do conhecimento acerca dos medicamentos utilizados no tratamento e na prevenção da dengue.

2. MÉTODO

No presente estudo foram considerados os procedimentos preconizados por Ganong (1987), como o estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos publicados e análise crítica dos seus resultados. A partir dos procedimentos destacados, na realização da revisão foram cumpridas as seguintes etapas: seleção da questão temática, estabelecimento dos critérios para a extração da amostra, definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e a última etapa que consistiu na apresentação da revisão.

Para a elaboração da revisão integrativa, foram selecionados os seguintes descritores, de acordo com o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): DENV, tratamento, medicamento e vacina. Tendo em vista que o propósito deste estudo foi reunir artigos que apresentassem uma intersecção entre os temas propostos, as buscas nas bases de dados foram realizadas com os unitermos de maneira combinada. Para a busca, foi utilizado o operador booleano “and”.

Em virtude das características específicas para o acesso das bases de dados selecionadas, as estratégias utilizadas para localizar os artigos foram adaptadas para cada uma, tendo como eixo norteador a pergunta e os critérios de inclusão da revisão integrativa, previamente estabelecidos para manter a coerência na busca dos artigos e evitar possíveis vieses.

As buscas se deram nas bases BVS, PubMed e *Science Direct*, Portal Capes, Scielo, com os termos “DENV, medicamento, tratamento, vacina”, obtendo-se um total de 989 publicações. Após o levantamento das publicações, foram gerados e exportados arquivos para o software Rayyan. Foi realizada triagem por duplo cego e a exclusão de 628 artigos duplicados. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos dos artigos, restando ao final da seleção um total de 15 artigos (Figura 1).

Como critérios de inclusão, foram incluídos artigos científicos, indexados no período de 2019-2024, escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol e que estivessem disponíveis online, texto completo e gratuitos. Como critérios de exclusão, foram excluídos do processo, publicações no formato teses, dissertações, capítulos de livro e as que não possuíam relação com o tema da pesquisa.

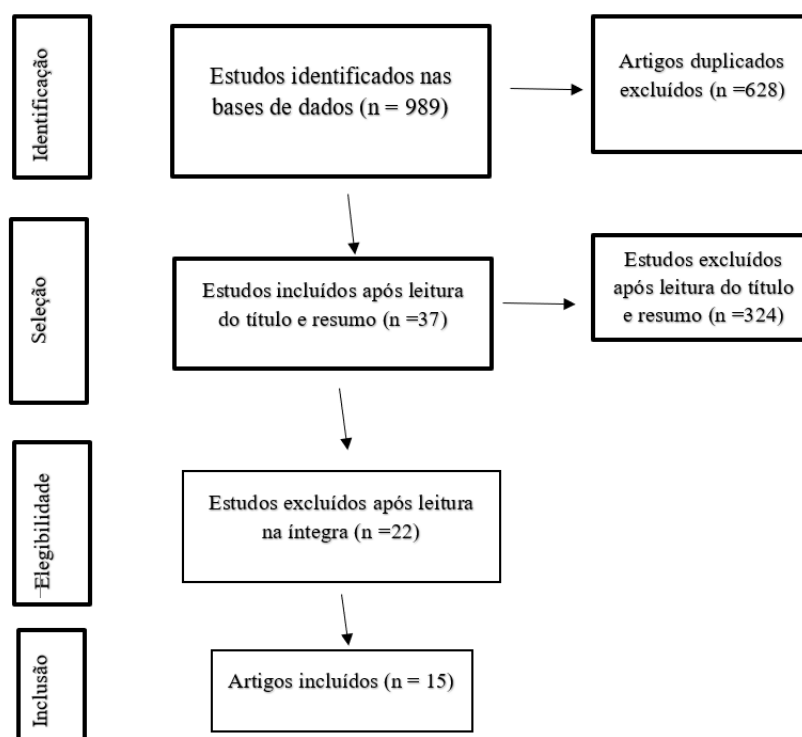


Figura 1: Estratégias de busca dos artigos incluídos na pesquisa.
 Fonte: Os autores (2025)

Os trabalhos selecionados tiveram seus resumos relidos e analisados em profundidade. Em um segundo momento, os artigos foram recuperados na íntegra e analisados, constituindo o corpus de análise da revisão.

3. RESULTADOS

Ao todo, foram incluídos 15 artigos na revisão. Os artigos incluídos foram publicados em periódicos indexados na BVS (46%), Pubmed (40%) e Science Direct (13,3%), na maioria nos anos de 2019 a 2021, com maior ênfase no ano de 2021 (Tabela 1). Emergiram três abordagens temáticas: tratamento sintomático da dengue, antivirais e imunizantes (Tabela 1; Quadro 1).

Tabela 1: Perfil dos estudos incluídos na revisão e objetivos propostos

Autores	Revista	Objetivos
Deen e Seidlein (2019)	The Lancet Global Health	Avaliar o uso do paracetamol no tratamento da dengue.
Santos e Cardiani (2019)	Educacion Medica Continua	Fornecer informações clínicas e laboratório para diagnóstico e tratamento da dengue.

Vasikasin <i>et al.</i> (2019)	The Lancet Global Health	Avaliar se a dose padrão de paracetamol como antipirético na infecção por dengue causou elevação das transaminases e avaliar a eficácia do paracetamol.
Hitakarun <i>et al.</i> (2020)	Scientific Reports	Investigar a ampla utilidade do orlistat (tetrahidrolipstatina) na redução da infecção por vírus para vários vírus transmitidos por mosquitos.
Biswal <i>et al.</i> (2021)	Revista Panamericana de Saúde Pública	Descrever a imunogenicidade e segurança de uma vacina tetravalente contra dengue (TAK-003) em adolescentes saudáveis que vivem na Cidade do México, uma área considerada não endêmica para dengue.
Farfan-Morales <i>et al.</i> (2021)	Scientific Reports	Estudar o potencial do MET em inibir a infecção in vitro e in vivo pelo ZIKV, comparando-o com seu efeito anti-DENV
Pimentel <i>et al.</i> (2021)	Saúde Pública do México	Identificar fatores demográficos e clínicos associados à mortalidade por dengue grave em cinco departamentos da Colômbia.
Nivarthi <i>et al.</i> (2021)	Nature Communications	Determinar se TV003 estimula anticorpos neutralizantes balanceados e específicos de sorotipo (TS) (nAb) respostas para cada sorotipo.
Paz-Bailey <i>et al.</i> (2021)	US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention	Resumir as recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) para uso da vacina Dengvaxia nos Estados Unidos.
Shen <i>et al.</i> (2021)	Frontiers In Cellular and Infectious Disease	Avaliação da metoclopramida na sua possível ação anti DENV.
Torres-Flores; Sandoval; Salazar (2022)	Adis	Revisar o desenho molecular, eficácia e imunogenicidade das vacinas com resultados promissores para DENV.
Angelin <i>et al.</i> (2023)	Travel Medicine and Infectious Disease	Utilização da Qdenga para viajantes não imunes.
Pinheiro; Santos; Dantas (2023)	Brazilian Journal of Science	Apresentar relação entre o paracetamol, a dengue e problemas hepáticos que podem ser desencadeados pela referida medicação.
Brasil (2024c)	Ministério da Saúde	Aprimorar a assistência ao paciente com dengue.
Seixas; Luz; Pinto (2024)	Acta Medica Portuguesa	Discutir os aspectos básicos e o controle da dengue, com ênfase na abordagem clínica e no uso das vacinas licenciadas atualmente.

Fonte: Os autores, 2024.

Predominaram estudos que abordaram o tratamento dos sintomas da dengue e imunizantes (n = 7; 46,7%), sendo que dois (13,3%) estudos abordaram ambos os assuntos. Em relação aos antivirais foram abordados por três (20%) estudos. Dentre os antivirais, o medicamento já em uso e destacado pela literatura consultada foi a MCP, enquanto quatro vacinas foram reportadas como imunizantes. Dentre os medicamentos reportados para o tratamento, se destacaram o paracetamol e a dipirona (Quadro 1).

Quadro 1: Medicamentos e imunizantes reportados pela literatura consultada para o tratamento da dengue.

Medicamentos	Autores
Tratamento dos sintomas: paracetamol, dipirona, ibuprofeno, tramadol, MCP, bromoprida, loratadina, dexclorfeniramina, hidratação oral e venosa, concentrado de hemácias, plasma, Vitamina K, albumina.	Deen e Seidlein (2019), Santos e Cardiani (2019), Vasikasin <i>et al.</i> (2019), Pimentel <i>et al.</i> (2021), Pinheiro, Santos e Dantas (2023), Brasil (2024), Seixas, Luz e Pinto (2024).
Antivirais: MCP, tetrahidrolipstatina, metformina.	Hitakarun <i>et al.</i> (2020), Farfan-Morales <i>et al.</i> (2021), Shen <i>et al.</i> (2021).
Imunizantes: Dengvaxia [®] , Qdenga [®] (TAK-003) e TV-005 / TV003.	Biswal <i>et al.</i> (2021), Nivarthi <i>et al.</i> (2021), Paz-Bailey <i>et al.</i> (2021), Torres-Flores, Sandoval e Salazar (2022), Angelin <i>et al.</i> (2023), Brasil (2024), Seixas, Luz e Pinto (2024).

Fonte: Os autores, 2024.

As vacinas disponíveis e em desenvolvimento para a dengue incluem, Dengvaxia[®], Qdenga[®] e TV003/TV005 e têm demonstrado diferentes níveis de eficácia e segurança em estudos clínicos. Dengvaxia[®], a primeira vacina licenciada, mostrou proteção moderada contra os sorotipos 1, 2 e 3, mas levantou preocupações quanto à segurança em indivíduos não previamente expostos. Vacinas como Qdenga[®] e TV003/TV005 têm apresentado promissores resultados preliminares em termos de imunogenicidade e proteção (Tabela 2).

No que concerne à vacinação, a primeira vacina contra a dengue foi registrada e licenciada em 2015 (Dengvaxia[®]), mas seu desempenho depende do status sorológico. Uma segunda vacina foi aprovada no Brasil em fevereiro de 2023 a Qdenga[®] permitindo sua utilização em pessoas de 4 a 60 anos (Seixas; Luz; Pinto, 2024). A vacina é tetravalente e oferece proteção contra os quatro sorotipos do vírus da dengue, a aprovação representa um avanço importante no combate à doença no Brasil (BRASIL, 2023).

Tabela 2: Caracterização e eficácia das vacinas contra a dengue, de acordo com a literatura consultada.

Vacina	Nome Comercial/ Fabricante	Eficácia global/ por Sorotipo	Observações
CYD-TDV	Dengvaxia Sanofi Pasteur (França)	60,8%	Recomendada para indivíduos com idade entre 9-45 anos que já foram previamente infectados pelo vírus da dengue. Contraindicada para soronegativos devido ao risco aumentado de hospitalização e dengue grave.
		DENV-1: 50% DENV-2: 35% DENV-3: 78% DENV-4: 75%	
TAK-003	Qdenga Takeda (Japão)	80,2%	Aprovada para indivíduos de 4 a 60 anos, demonstrando alta eficácia tanto em indivíduos soropositivos quanto soronegativos. Aprovada em alguns países e em processo de aprovação em outros.
		DENV-1: 75% DENV-2: 97% DENV-3: 80% DENV-4: 88% 80% (TV003) / 100% (TV005)	
TV003/ TV005	- NIH/NIAID/Bio Manguinhos (Estados Unidos e Brasil)	DENV-1: 90% DENV-2: 90% DENV-3: 90% DENV-4: 90%	Vacina tetravalente viva atenuada em fase de testes clínicos. Demonstra alta imunogenicidade e proteção em estudos iniciais.

Fonte: Os autores, 2024.

4. DISCUSSÃO

Verificou-se que os artigos incluídos nesta revisão contemplam três eixos associados ao tratamento e a prevenção à dengue: tratamento sintomático da dengue, antivirais e imunizantes. Dentre os eixos encontrados, o tratamento dos sintomas foi abordado detalhadamente no protocolo de tratamento lançado pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS). Segundo Brasil (2024), o manejo clínico da dengue varia conforme a classificação do caso. Nos casos de dengue sem sinais de alarme, o tratamento é ambulatorial, focando na hidratação oral e controle dos sintomas com paracetamol, sendo contraindicado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e ácido acetilsalicílico devido ao risco de hemorragia. Quando há sinais de alarme, é necessário um acompanhamento mais rigoroso, com entrega de líquidos e monitoramento constante de hematócrito, placas e sinais acessórios. Nos casos graves, o paciente deve ser internado em unidade de terapia intensiva, onde a regulação volêmica rápida e precisa é essencial para evitar choque e complicações, além de suporte intensivo, como monitoramento hemodinâmico e ventilação mecânica, se necessário (Brasil, 2024).

Segundo Cesar e Piloto (2014), as opções terapêuticas com base na OMS, para o controle dos sintomas deve ser realizado conforme o quadro clínico do paciente, escolhendo entre as opções antipiréticos e analgésicos (dipirona e paracetamol), hidratação (oral ou venosa), medicamentos antieméticos (bromoprida e MCP) e os antipruriginosos (loratadina e dexclorfeniramina).

O paracetamol foi um dos fármacos mais citados pelos artigos desta revisão para o tratamento sintomático da dengue (Vasikasin *et al.*, 2019; Pimentel *et al.*, 2021; Pinheiro, Santos e Dantas, 2023). Trata-se de um composto químico sintético, também conhecido como acetaminofeno, classificado como AINE e utilizado para aliviar a dor e a febre, com uma boa faixa segurança (Seixas; Luz; Pinto, 2024). Ainda, segundo estes autores, o paracetamol deve ser administrado nas doses habituais, com seis horas de intervalo e máximo de 4 g/dia devido ao risco de hepatotoxicidade. O controle da febre pode ser desafiador, principalmente em crianças, podendo-se a medicação estar associada ao uso de compressas mornas/frias. A febre persistente na fase aguda pode ser consequência de viremia elevada e indicador de gravidade (Tafere; Wondafrash; Demoz, 2020).

Segundo Tafere, Wondafrash e Demoz (2020), quando usado por vários dias seguidos ou em altas doses, o paracetamol pode causar lesão hepática, principalmente quando há necessidade de uma dose maior do medicamento para reduzir os sintomas. Doses que ultrapassam 20g durante todo o período da viremia podem ocasionar uma desestabilização da homeostase hepática. A possível causa da toxicidade ocorre em função do seu metabolismo nos hepatócitos, células invadidas e estressadas pelo DENV aumentando a formação de radicais livres, resultando na depleção das reservas hepáticas de glutathione, principal mecanismo de sua toxicidade (Deen; Seidlein; 2019, Pinheiro; Santos; Dantas, 2023). Ainda, segundo Tafere, Wondafrash e Demoz (2020), em doses mais baixas de paracetamol a lesão hepática sofre regeneração compensatória, a partir da mitose hepática, local em que há a substituição de células mortas, o que leva à recuperação tecidual. No entanto, doses elevadas do medicamento podem desestabilizar essa condição levando a dano tecidual e aumento significativo das transaminases hepáticas.

Segundo Vasikasin *et al.* (2019), a ingestão de paracetamol não apresenta um benefício claro na redução da febre ou na sua duração, assim como também não se observa diminuição na pontuação da dor ou diminuição no tempo de internação do paciente acometidos por dengue. Ainda segundo os autores, o uso de tramadol 50mg –

8/8h superou o paracetamol no critério analgesia. Embora mais eficiente, o uso do tramadol e outros analgésicos mais fortes foi considerado pequena, talvez devido a não disponibilidade destes nas regiões endêmicas de dengue, também devido seu custo mais elevado e a relutância dos profissionais de saúde em prescrever analgésicos potencialmente viciantes. Deen e Seidlein (2019) levantaram a hipótese de que poderia haver uma interação entre o paracetamol e o tramadol, alertando para a estratégia de associação dos dois fármacos, que poderiam ter efeitos hepatotóxicos adicionais, uma vez que ambos são metabolizados no fígado.

Pinheiro, Santos e Dantas (2023), descrevem que a dipirona e o ibuprofeno também possuem efeitos colaterais potenciais que oferecem riscos iguais ou maiores aos pacientes com dengue. Desse modo, verifica-se que os estudos ainda não contemplaram alternativas de uso sobre os medicamentos já existentes. Adicionalmente a isso, eles reforçam que o paracetamol, mesmo com os possíveis danos que podem causar, ainda é uma opção considerável para alívio dos sintomas.

A administração de dipirona foi reportada pelos artigos consultados para o tratamento dos sintomas da dengue. Segundo Pimentel *et al.* (2021), a administração de dipirona durante a internação de pacientes com dengue grave está associada à mortalidade por esta doença, sendo que, a administração da dipirona poderia acentuar os mecanismos envolvidos na redução plaquetária da dengue. Segundo Cesar e Piloto (2014), a administração de dipirona tem uma pequena probabilidade de causar agranulocitose, aumentando assim as chances da Síndrome de Reye, em crianças e de anemia aplástica e desta forma, contribuir para a mortalidade por esta doença da dengue.

Guimarães *et al.* (2021) apontam que a dipirona apresenta uma boa relação risco-benefício, dado que sua toxicidade é definida por níveis aceitáveis. Os efeitos adversos envolvem alterações hematológicas, dermatológicas, reações anafiláticas, alterações no sistema nervoso central, cardiovascular e renal. Contudo, o autor enfatiza que esses efeitos são orientados como em qualquer medicação, de modo a seguir normas técnicas.

Globalmente, as recomendações sobre manejo da dipirona em pacientes com dengue grave são contraditórias, enquanto nos guias oficiais de prática clínica em países como Colômbia e Paraguai, seu uso é indicado em algumas situações, nas quais guias da Organização Pan-Americana da Saúde e os guias nacionais do Uruguai e El Salvador contra-indicam seu uso. Por outro lado, nos guias nacionais de países como Índia, Chile e Argentina, não é mencionado o uso de dipirona (Pimentel *et al.*, 2021).

A dipirona tem recomendações e restrições para seu uso em pacientes com dengue, de acordo com o guia clínico de manejo da dengue da Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Conforme contemplado no Guia de Atenção Clínica Integral do paciente com dengue, esta medicação não deve ser administrada por via intramuscular, nem em pacientes pediátricos, pois pode causar hipotensão e redução dos granulócitos (Gutiérrez-Lesmes; Plata-Casas; Montaña-Contreras, 2016). Ainda, no uso da dipirona, deve-se considerar principalmente a duração do tratamento, a dose empregada e o uso concomitante de outros medicamentos que geram mielotoxicidade (Gutiérrez-Lesmes; Plata-Casas; Montaña-Contreras, 2016). Díaz-Quijano, Villar-Centeno e Martínez-Vega (2005) avaliaram o impacto da administração de dipirona nos primeiros dias de infecção por dengue, mostrando que o uso do medicamento está associado a um maior risco de desenvolver plaquetopenia e dengue hemorrágica.

Pimentel *et al.* (2021) fazem um contraponto como o paracetamol que é geralmente administrado por via oral em pacientes estáveis, e a dipirona por via parenteral em pacientes gravemente enfermos e consideram que a associação entre administração de medicamentos e mortalidade por dengue grave pode ser explicada ou confundida pela gravidade da condição clínica. Ao realizar uma análise complementar, não encontraram uma associação estatisticamente significativa entre o uso de dipirona (isolada ou associada a paracetamol) e um marcador da gravidade da doença, como sangramento grave.

Pinheiro, Santos e Dantas (2023) afirmam que o ibuprofeno possui efeito antitérmico mais rápido que o paracetamol, porém, quando usado por mais de duas semanas, piora os casos de úlceras gástricas podendo afetar o revestimento do estômago e causar efeitos adversos gastrointestinais e renais. Estes autores sugerem que o ibuprofeno é contraindicado para tratar dengue, pois ele pode levar à agregação plaquetária, com risco de óbito para o paciente.

No manejo sintomático do prurido da dengue, que está presente em 80% dos pacientes, são utilizados medicamentos anti-histamínicos como a loratadina e a dexclorfeniramina para o alívio do prurido (Santos; Cardiani, 2019). Estudos recentes destacam a eficácia da loratadina, um antihistamínico de segunda geração, que possui menor incidência de efeitos colaterais sedativos comparados à dexclorfeniramina, um antihistamínico de primeira geração (Santos; Cardiani, 2019; Pimentel *et al.*, 2021; Pinheiro, Santos e Dantas, 2023). Ainda, Santos e Cardiani (2019) reforçam a segurança

e a tolerabilidade da loratadina, tornando-a uma opção preferencial no tratamento de prurido causado pela dengue.

A transposição de finalidade de medicamentos, também conhecida como reposicionamento de fármacos, tem se consolidado como uma estratégia relevante na busca por novas abordagens terapêuticas, método que visa identificar novas aplicações para medicamentos já aprovados ou em uso para outras doenças, aproveitando os benefícios de um perfil de segurança bem estabelecido em humanos. Tal abordagem é particularmente valiosa no contexto de doenças infecciosas emergentes, como a dengue, onde a necessidade urgente de terapias eficazes pode ser atendida mais rapidamente com o reposicionamento de drogas previamente aprovadas (Ashburn; Thor, 2004). No tratamento da dengue, essa estratégia permite explorar medicamentos já conhecidos por sua segurança, testando sua eficácia na modulação de processos virais e imunológicos relacionados à infecção (Ashburn; Thor, 2004).

Segundo Shen *et al.* (2021) e Zhang, Wang e Li (2022), resultados mostraram que o reaproveitamento do MCP, um antiemético, é um potencial estratégia terapêutica contra a infecção por DENV, notavelmente, durante o início dos sintomas, bem como da dengue febre hemorrágica. Este antiemético é usado para aliviar os sintomas, incluindo náuseas e vômitos persistentes, porém observou-se que este fármaco pode inibir a replicação viral ao interferir em processos intracelulares críticos para a multiplicação do DENV. A MCP reduziu a carga viral em modelos *in vitro*, indicando seu potencial como uma terapia complementar no tratamento da dengue. Embora os resultados sejam promissores, mais pesquisas clínicas são necessárias para validar a eficácia e segurança do uso da MCP como antiviral em pacientes infectados com o DENV (Shen *et al.*, 2021).

Segundo Hitakarun *et al.* (2020), o Orlistat® (tetrahidrolipstatina), conhecido principalmente como um inibidor de lipase usado para o tratamento da obesidade, demonstrou eficácia antiviral ao inibir a enzima lipase necessária para a replicação viral. Estes autores relataram que o medicamento interfere na montagem e secreção das partículas virais, resultando em uma redução significativa da carga viral em células infectadas com DENV (Hitakarun *et al.*, 2020). Esse mecanismo é atribuído à capacidade do Orlistat® de interromper a biossíntese de lipídios (ácidos graxos) essenciais para a formação de novos vírions, tornando-o um potencial candidato para terapias antivirais direcionadas ao DENV (Hitakarun *et al.*, 2020). Segundo Tongluan *et al.* (2017), os ácidos graxos estão envolvidos na replicação viral, fornecendo componentes essenciais

para a formação de membranas virais e modulando processos metabólicos que favorecem a replicação do vírus DENV; a manipulação do metabolismo lipídico pelo vírus é crucial para sua proliferação eficiente.

Outro medicamento com aplicabilidade já estabelecida no tratamento de diabetes tipo 2, a metformina, demonstrou efeito antiviral contra o vírus da dengue (DENV). De acordo com Halabitska *et al.* (2024), a metformina atua através da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) que inibe a replicação viral e reduz a carga viral do DENV. Além disso, a metformina interfere na entrada do vírus nas células hospedeiras e na sua capacidade de replicação, oferecendo uma nova perspectiva para estratégias terapêuticas contra o DENV (Morales *et al.*, 2024).

Além da busca para uma medicação antiviral, os esforços para desenvolver vacinas seguras e eficazes para prevenir infecções pelo vírus da dengue (DENV) têm enfrentado vários desafios, principalmente relacionados à complexidade da condução de estudos de longo prazo para avaliação da eficácia e segurança da vacina e para excluir o risco de Dengue Hemorrágica/Síndrome do Choque da Dengue (DHS/DSS) induzido pela vacina, particularmente em crianças. Pelo menos sete vacinas já passaram por diferentes fases de ensaios clínicos, no entanto, apenas quatro delas (Dengvaxia®, Qdenga®, TV003 e TAK-003) mostraram resultados promissores (Torres-Flores; Sandoval; Salazar, 2022).

Dada a possibilidade de uma vacina monovalente contra a DENV aumentar o risco de manifestações graves da doença decorrentes da infecção por sorotipos heterólogos de DENV, todas as principais vacinas são baseadas em formulações tetravalentes projetadas para induzir imunidade protetora simultânea e equilibrada contra todos os quatro sorotipos circulantes (Biswal *et al.*, 2021; Nivarthi *et al.*, 2021). A Dengvaxia® é uma vacina tetravalente, viva atenuada e quimérica, construída sobre uma espinha dorsal 17D da febre amarela. Foi desenvolvida inicialmente no início dos anos 2000 pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), na Universidade de St. Acambis Inc, e posteriormente licenciada pela Sanofi Pasteur. Esta vacina aproveita a tecnologia ChimeriVax e, foi a primeira vacina contra a dengue a ser comercializada em 2015 (Flores; Sandoval; Salazar, 2022). Aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em maio de 2019 e aprovada para seu uso nos Estados Unidos pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (Paz-Bailey *et al.*, 2021) é recomendada para pessoas de 9 a 45 anos. Ainda segundo estes autores, a recomendação é apenas para pessoas com confirmação de infecção prévia por

DENV, considerando que pessoas que não foram previamente infectados com o vírus DENV correm o risco de desenvolver a forma grave da dengue se forem infectados.

A vacina Qdenga® foi aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para indivíduos maiores de 4 anos de idade e para uso de acordo com as recomendações nacionais brasileiras. A vacina mostra alta eficácia contra dengue confirmada virologicamente e dengue grave em estudos clínicos em crianças de 4 a 16 anos que vivem em áreas endêmicas. Para indivíduos dos 16 aos 60 anos existem apenas dados serológicos e há uma carência de informações para indivíduos com mais de 60 anos (Angelin *et al.*, 2023). Ainda segundo estes autores, a vacina Qdenga® é administrada como injeção subcutânea, em duas doses com intervalo de três meses. É contraindicada em indivíduos imunocomprometidos, bem como em mulheres grávidas e lactantes. Parece ser bem tolerada e nenhum evento adverso grave foi associado. A eficácia desta vacina foi superior a 80% - 90% em indivíduos previamente infectados com dengue.

Biswal *et al.* (2021) relatam que a vacina TAK-003 foi imunogênica contra todos os quatro sorotipos e foi bem tolerado em adolescentes sem dengue que vivem na Cidade do México. Ensaios clínicos de fase 3, como o estudo TIDES (*Efficacy and Safety of TAK-003*) demonstraram uma eficácia global de 80,2% contra a dengue sintomática e 95,4% contra a dengue grave, com proteção variada entre os diferentes sorotipos (Pereira *et al.*, 2024). Portanto, a introdução da TAK-003 no arsenal de vacinas contra a dengue pode representar um avanço crucial no combate a esta doença debilitante, contribuindo para a redução da carga global da dengue e suas complicações associadas (Biswal *et al.*, 2021).

A vacina TV003 está em um estágio avançado de desenvolvimento, foi desenvolvida pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) em 1996, é uma vacina tetravalente de vírus atenuado. O desenvolvimento da TV003 envolveu a modificação genética do vírus para reduzir sua virulência, enquanto se mantém a capacidade de induzir uma resposta imune robusta e duradoura. Segundo Nivarthi *et al.* (2021), a TV003 tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos de Fase 1 e Fase 2, que avaliaram sua segurança e imunogenicidade.

O estudo com a vacina TV003 indica que ela é bem tolerada e capaz de gerar uma resposta imunológica eficaz contra os quatro sorotipos do vírus da dengue; a próxima etapa envolve ensaios clínicos de Fase 3, que são necessários para confirmar a eficácia da vacina em larga escala e obter as aprovações regulatórias necessárias para sua

implementação em populações amplas (Nivarthi *et al.*, 2021). A TV003 é considerada uma importante inovação na luta contra a dengue, oferecendo uma solução promissora para o controle e prevenção da infecção em áreas endêmicas (Nivarthi *et al.*, 2021; Torres-Flores; Sandoval; Salazar, 2022).

Revisando dados clínicos sobre as vacinas atuais disponíveis, claramente estes representam um desafio singular para os desenvolvedores, uma vez que a proteção deve ser alcançada igualmente para todos os quatro sorotipos, sem causar qualquer evento potencialmente imunopatogênico em futuras exposições com o vírus (Torres-Flores; Sandoval; Salazar, 2022). Desafios também persistem na implementação das vacinas devido à necessidade de estratégias de vacinação adaptadas a diferentes contextos epidemiológicos (Biswal *et al.*, 2020; Ortiz *et al.*, 2024).

5. CONCLUSÃO

O tratamento da dengue varia desde hidratação e controle dos sintomas em casos leves até terapia intensiva e manejo de choque em casos graves, destacando a importância de diagnóstico rápido e preciso. O paracetamol é recomendado para alívio da febre e da dor devido ao seu perfil de segurança e eficácia, enquanto o uso de AINEs e do ácido acetilsalicílico é desencorajado devido ao aumento do risco de hemorragias e outras complicações. O ibuprofeno é contraindicado por seus possíveis efeitos adversos gastrointestinais e renais, e a dipirona é evitada pelo potencial de reduzir a contagem de plaquetas e contribuir para a mortalidade. A ausência de antivirais específicos eficazes para o tratamento da dengue sublinha a necessidade do desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Fármacos, inicialmente desenvolvidos para outras condições, têm mostrado propriedades antivirais e podem oferecer alternativas viáveis e de rápida implementação.

A introdução de vacinas como Dengvaxia®, Qdenga® e as em desenvolvimento, como TV003/TV005, representa um avanço importante, especialmente em áreas endêmicas. A combinação de medidas preventivas, controle de vetores, tratamento adequado e o desenvolvimento contínuo de vacinas são essenciais para o manejo eficaz da dengue. Esta revisão oferece informações para profissionais de saúde e pesquisadores. As limitações incluem a necessidade de mais pesquisas sobre a eficácia de novas terapias e vacinas em diferentes contextos.

AGRADECIMENTO

À FAPESC (Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina) pela concessão da bolsa de estudos.

REFERÊNCIAS

ANGELIN, M. *et al.* Qdenga® – Uma vacina promissora contra a dengue; pode ser recomendada para viajantes não imunes? **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 54, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102598>

ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 673-683, 2004.

BARNIOL, J. *et al.* Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre study in 18 countries. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, art. 106, 2011. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-106>.

BISWAL, S. *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 45, p.1-11, 2021. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.67>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue#:~:text=A%20Anvisa%20aprovou%20nesta%20quinta,ampla%20prote%C3%A7%C3%A3o%20contra%20a%20dengue>. Acesso em: 21 de jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança**. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/>. Acessado em: 30 de Març. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue**. Brasília, 2024a. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acessado em: 18 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Datasus. Tabnet. 2024b. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em 10 de junho de 2024.

CESAR, V. M.; PILOTO, J. A. R. Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. .9, n.1, p.91-98, 2014.

DEEN, J.; VON SEIDLEIN, L. Paracetamol para dengue: nenhum benefício e potencial dano? **The Lancet Saúde Global**, v. 7, n. 5, p. 553, maio 2019. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30157-3

DÍAZ-QUIJANO, F. A.; VILLAR-CENTENO, L. Á.; MARTÍNEZ-VEGA, R. A. Efeito-benefício da administração precoce de dipirona na gravidade da infecção pelo vírus da dengue em uma coorte prospectiva. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 23, n. 10, p. 593-597, out. 2005.

DO CARMO, R. F. *et al.* Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014-2017: an ecological study. **Infect Dis Poverty**. p. 153, 2020.

FARFAN - MORALES, C. N. *et al.* O efeito antiviral da metformina na infecção pelo vírus da dengue. **Scientific Reports**, v. 20, n. 1, p. 55-64, 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Dengue**. Produção do Serviço de Produção e Tratamento de Imagem do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), Rio de Janeiro, 2023. Disponível em < <https://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/dengue>>. Acesso em: 08 jul. 2023.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v.10, n.1, p. 1-11, 1987. <https://doi.org/10.1002/nur.4770100103>

GUIMARÃES, F. P. G. *et al.* Política de proibição da dipirona: uma reflexão. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-109>.

GUTIÉRREZ-LESMES, O. A.; PLATA-CASAS, L. I.; MONTAÑO-CONTRERAS, S. C. Mortalidade em pacientes menores de idade com diagnóstico de dengue e sua relação com o uso de Dipirona. **Univ. Salud**, Colômbia, v. 18, n. 3, p. 550-555, 2016. <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161803.60>.

HALABITSKA, I.; PETAKH, P.; LUSHCHAK, O.; KAMYSHNA, I.; OKSENYCH, V.; KAMYSHNYI, O. Metformin in Antiviral Therapy: Evidence and Perspectives. **Viruses**, v. 18, n. 16(12):1938, 2024. <http://dx.doi.org/10.3390/v16121938>.

HALSTEAD, S. B. Recent advances in understanding dengue. **F1000Res**, v.8, 2019. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.19197.1>.

HITAKARUN, A. *et al.* Evaluation of the antiviral activity of orlistat (tetrahydrolipstatin) against dengue virus, Japanese encephalitis virus, Zika virus and chikungunya virus. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1499, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58468-8>.

JASAMAI, M. *et al.* Prevenção atual e opções potenciais de tratamento para infecção por dengue. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n.1, p. 440-456, 2019. DOI: doi: 10.18433/jpps30216.

LUTINSKI, J. A. Global diversity of *Aedes* species (Diptera: Culicidae) relevant to public health. **Concilium**, v. 24, n. 17, p. 309-332, 2024. DOI: 10.53660/CLM-3971-24R26

MORSCHBACHER, J. *et al.* Fatores espaciais e sociodemográficos associados à ocorrência de dengue na região sul do Brasil. **Caminhos de Geografia**, v. 25, n. 102, p. 81-103, 2024. DOI: 10.14393/RCG2510273056

NIVARTHI, U. K. *et al.* Tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced immunity to multiple serotypes in humans. **Nature Communications**, v. 12, art. 139, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21384-0>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Tópicos: Dengue. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

ORTIZ, A. *et al.*, Epidemiologia da dengue nos estados brasileiros em regiões de fronteira. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 20, p. e2087, 2024. DOI: 10.14393/Hygeia2071316

PAZ-BAILEY, G. *et al.* Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 6, p. 1-16, 2021.

PEREIRA, T. S. *et al.* Nova vacina da dengue, o que já sabemos sobre ela: uma revisão sistemática da literatura. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 28, supl. 1, p. 1037-1070, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103787>.

PIMENTEL, J. *et al.* Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles. **Salud Pública de México**, v. 63, n. 1, p. 15-24, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21149/11193>

PINHEIRO, M.; SANTOS, J.; DANTAS, L. Utilização do paracetamol no tratamento da dengue e o comprometimento do fígado: revisão. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 4, p. 32-40, 2023. <https://doi.org/10.14295/bjs.v2i4.279>.

RIBEIRO, A. F. *et al.* Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n.4, p. 671-676, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500017>.

RIBEIRO, A. C. M. *et al.* Condições socioambientais relacionadas à permanência da dengue no Brasil. **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, v. 11, n. 2, p. 326-340, 2020.

SANTA CATARINA. **Plano de contingência para o enfrentamento da dengue, febre de chikungunya e vírus Zika no estado de Santa Catarina**. Diretoria de Vigilância Epidemiológica, Florianópolis, 2017, p. 16. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/PlanoContingenciadengue.pdf>. Acesso em: 20 de março 2022.

SANTOS, A. W.; CARDIANI, J. O. Manifestações dermatológicas na dengue, Zika e chikungunya. **Educación médica continuada**, v. 17, n. 1, p. 52-59, jan./mar. 2019.

SARKER, A.; DHAMA, N.; GUPTA, R. D. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. **Front Immunol**, v. 14, p. 1-18, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200195>

SEIXAS, J. B. A.; LUZ, K. G.; PINTO JUNIOR, V. L. Atualização Clínica sobre Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Dengue. **Acta Med Port**, v. 37, n. 2, p. 126-135, fev. 2024. <https://doi.org/10.20344/amp.20569>.

SHEN, T. J. *et al.* Reaproveitando o antiemético metoclopramida como antiviral contra a infecção pelo vírus da dengue em células neuronais. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2021.

TAFERE, G. G.; WONDAFRASH, D. Z.; DEMOZ, F. B. Repurposing of N-Acetylcysteine for the Treatment of Dengue Virus-Induced Acute Liver Failure. **Hepat Med**, v. 3, n. 12, p. 173-178, 2020. <https://doi.org/10.2147/HMER.S263840>.

TONGLUAN, N. *et al.* Envolvimento da sintase de ácido graxo na infecção pelo vírus da dengue. **Virology Journal**, v. 14, p. 28, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0685-9>.

TORRES - FLORES, J. M.; SANDOVAL, A. R; SALAZAR, M. I. Dengue Vaccines: An Update. **BioDrugs**, v. 36, n. 3, p.325-336, 2022. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z>.

VASIKASIN, Vasin; ROJDUMRONGRATTANA, Thanawith; CHUERBOONCHAI, Worayon; SIRIWIWATTANA, Thanawhan; THONGTAEPARAK, Wittaya; NIYASOM, Suchada; LERTLIEWTRAKOOL, Nawarat; JITSIRI, Sitawee; CHANGPRADUB, Dhitiwat. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. **A Lancet Saúde Global**, Londres, v. 7, n.5, p. 667-670, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30032-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30032-4).

VALSILAKIS, N.; WEAVER, S. A história e evolução do surgimento da dengue humana. **Adv Virus Res.**, 2008.

ZHANG, L.; WANG, X.; LI, M. Metoclopramida como antiviral para o vírus da dengue: uma nova abordagem terapêutica. **Journal of Antiviral Research**, v. 95, n. 3, p. 230-237, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.606743>.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Gabriela Cristini Wickert Schafer: participou da concepção e desenho do estudo; redação e edição do manuscrito; coordenação da análise dos dados; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Vanessa da Silva Corralo: participou da redação e edição do manuscrito; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Walter Antônio Roman Junior: participou da redação e edição do manuscrito; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Maria Assunta Busato: participou da redação e edição do manuscrito; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Isabela Valdameri: participou da redação e edição do manuscrito; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Enrique Jorge Deschutter: participou da redação e edição do manuscrito; interpretação dos resultados e aprovação do manuscrito final.

Junir Antônio Lutinski: participou da concepção e desenho do estudo; interpretação dos resultados; revisão crítica e aprovação do manuscrito final.