

O USO DE MEDICAMENTOS NO MANEJO CLÍNICO DA DENGUE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF MEDICATIONS IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF DENGUE: A LITERATURE REVIEW

MATEUS DO CARMO **BRIGE**^{1*}, IAGO PAZ MARTINS LAGES **MENDES**¹, INGGRYD EDUARDA POSSIDÔNIO DE SOUZA **SANTOS**¹, LARISSA KAUANE MORAIS **SILVA**¹, LAYANNE SILVA **OLIVEIRA**¹, LUCAS GABRIEL FEITOSA DA **EXALTAÇÃO**¹, MATEUS LIMA **MENDES**¹, YAN CAIO **MENDES AMARAL**¹, ANA CRISTINA RODRIGUES **SALDANHA**²

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão; 2. Professora Doutora, Disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão.

Rua Pernambuco, 217, juçara, Imperatriz, Maranhão, Brasil. CEP: 65900-500. mateus.brige@discente.ufma.br

Recebido em 30/09/2024. Aceito para publicação em 20/10/2024

RESUMO

A dengue é uma arbovirose endêmica no Brasil, com aumento de casos durante os meses mais quentes e úmidos. Esta doença febril aguda pode ser grave, levando à morte por choque hipovolêmico. O reconhecimento precoce e a atenção aos sinais de alarme são cruciais, assim como compreender as opções de tratamento. Este estudo visa avaliar terapias alternativas promissoras para o manejo da dengue, com base em uma revisão sistemática da literatura. Foram selecionados artigos publicados entre 2014 e 2024 em português, inglês e espanhol na base de dados PubMed. Diversos tipos de estudos foram incluídos, excluindo-se artigos incompletos ou realizados em animais. Resultados destacaram formulações da Medicina Tradicional Chinesa, como Jinhua Qinggan e Lianhua Qingwen, e compostos como luteína e ácido rosmarínico com efeitos antivirais contra o vírus da dengue. A utilização de ervas com propriedades inseticidas também foi mencionada. No entanto, o uso informal de remédios tradicionais pode apresentar riscos de efeitos adversos, como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Os achados sublinham a importância da avaliação clínica rigorosa das terapias alternativas para garantir segurança e eficácia, melhorando os desfechos clínicos e reduzindo a mortalidade associada à doença.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue; Terapias Alternativas; Arboviroses.

ABSTRACT

Dengue is an endemic arbovirus in Brazil, with an increase in cases during the warmer and wetter months. This acute febrile illness can be severe, leading to death by hypovolemic shock. Early recognition and attention to warning signs are crucial, as is understanding treatment options. This study aims to evaluate promising alternative therapies for dengue management based on a systematic literature review. Articles published between 2014 and 2024 in Portuguese, English, and Spanish were selected from the PubMed database. Various types of studies were included, excluding incomplete articles or those conducted on animals. Results highlighted formulations of

Traditional Chinese Medicine, such as Jinhua Qinggan and Lianhua Qingwen, and compounds like lutein and rosmarinic acid with antiviral effects against the dengue virus. The use of herbs with insecticidal properties was also mentioned. However, the informal use of traditional remedies may pose risks of adverse effects, such as hepatotoxicity and nephrotoxicity. The findings underscore the importance of rigorous clinical evaluation of alternative therapies to ensure safety and efficacy, improving clinical outcomes and reducing mortality associated with the disease.

KEYWORDS: Dengue; Alternative Therapies; Arboviruses.

1. INTRODUÇÃO

Algumas arboviroses, sendo a dengue a mais proeminente delas, possuem um aspecto endêmico no Brasil, onde os casos aumentam sazonalmente na época mais quente e chuvosa do ano. Do ponto de vista da patologia, a dengue é uma doença febril aguda, de espectro clínico amplo e potencialmente grave, podendo até evoluir para o óbito que decorre majoritariamente do choque hipovolêmico provocado pelo extravasamento plasmático¹.

Assim, é evidente que o pilar no manejo da dengue é o reconhecimento precoce da infecção e atenção aos chamados sinais de alarme por parte da equipe de saúde, mas também é fundamental compreender as opções de tratamento para os pacientes acometidos e como conduzir adequadamente cada caso¹.

Haja vista o potencial de gravidade e de desfechos desfavoráveis dessa doença de alta incidência no Brasil, o presente estudo buscou avaliar, com base na literatura disponível, quais terapias alternativas poderiam apresentar-se como opções promissoras no manejo da dengue até mesmo oriundas de outras culturas. A dengue não é uma doença irrisória e as epidemias que assolam eventualmente os brasileiros exigem uma investigação contínua de opções terapêuticas cada vez mais eficientes para o combate a

essa arbovirose¹.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Com o intuito de realizar uma revisão sistemática acerca do tratamento medicamentoso alternativo da dengue, os autores utilizaram uma base de dados abrangente e confiável, o PubMed. A seleção dos artigos ocorreu de forma sistemática e teve como critérios de inclusão:

- a) artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024;
- b) artigos publicados em português, inglês e espanhol. Foram excluídos artigos que:
- a) não dispuseram do texto completo;
- b) foram publicados em anos anteriores a 2014;
- c) não abordaram sobre o tema proposto neste trabalho;
- d) foram realizados em animais.

Os descritores utilizados foram termos relacionados ao tema: “dengue”, “drug complementary therapies”.

Durante a pesquisa, foram encontrados 33 trabalhos. Utilizando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram selecionados 6 artigos.

Os artigos selecionados não tiveram limitação quanto ao seu tipo de estudo, sendo incluídos relato de casos, revisões bibliográficas, relato de experiência, entre outros.

A busca e a seleção dos artigos foram realizadas de

forma independente por dois autores, os quais, posteriormente, reuniram-se para tratar acerca da inclusão concreta dos trabalhos, garantindo que ambos tiveram precauções no momento da triagem. Isso ocorreu devido à importância da confiabilidade dos artigos que iriam compor este artigo de revisão. Na primeira etapa, os dois autores leram os títulos e resumos dos artigos, com o intuito de fazer uma seleção inicial dos trabalhos que tratassem sobre o tema. Em seguida, a coleta dos dados foi realizada com a leitura completa dos artigos, com análise criteriosa.

Os dados dos artigos incluídos considerados relevantes foram selecionados para compor o seguinte trabalho. Informações como tipo de estudo, ano de publicação, autoria e resultado da pesquisa foram tabulados, anotados e analisados, de maneira que, após sintetizados, trouxessem uma conclusão significativa sobre o tratamento medicamentoso alternativo da dengue. Tal metodologia possibilitou a viabilidade e significância da revisão proposta.

3. DESENVOLVIMENTO

A tabela a seguir detalhou os principais dados encontrados na leitura dos artigos selecionados para compor esta revisão.

Tabela 1. Referente aos artigos selecionados para a revisão.

Título	Ano	Autoria	Tipo de estudo	Resultados
Ancient treatment for lice: a source of suggestions for carriers of other infectious diseases?	2018	Chiara Beatrice Vicentini, Stefano Manfredini, Carlo Contini	Revisão retrospectiva	A pesquisa analisa historicamente ervas nas diferentes culturas usadas para pediculose e investiga a sua aplicação em outras doenças infecciosas. Destaca-se <i>R. tomentosum</i> por sua boa atividade repelente contra <i>A. aegypti</i> e <i>P. crispum</i> por sua atividade inseticida.
Dengue epidemic in Burkina Faso: concerns about the informal use of traditional herbal remedies	2024	Kampadilemba Ouoba, Daniel Dori, Rasmané Semdé	Revisão narrativa	O Burkina Faso passou por uma epidemia de dengue no ano de 2023 e a população local optou por utilizar diversas receitas tradicionais para se tratar. Entretanto, tais fármacos não apresentaram melhora estatística significativa do desfecho clínico da população, contudo houve muitos relatos de efeitos adversos graves, como hepato e nefrotoxicidade.
Dengue Shock Syndrome: Its Similarity with Anaphylaxis and with the Homeopathic Medicine Apis mellifica (European Honeybee)	2022	Cornelia Richardson-Boedler	Revisão narrativa	O artigo examina a semelhança entre a síndrome do choque da dengue, a anafilaxia e os efeitos da medicina homeopática Apis mellifica. O estudo sugere que o Apis mellifica pode ser uma opção profilática e terapêutica para a síndrome do choque da dengue, devido à sua capacidade de mitigar a permeabilidade vascular e o choque induzido pelo vírus da dengue. Isso se baseia nas propriedades homeopáticas que refletem os sintomas observados na dengue.
In silico binding analysis of lutein and rosmarinic acid against envelope domain III protein of dengue virus	2021	Ritesh Panchal, Sanket Bapat, Sandeepan Mukherjee, Abhay Chowdhary	Estudo observacional	O vírus da dengue possui um envelope proteico ao seu redor composto por três domínios, sendo que o domínio do envelope III é envolvido em diversos mecanismos da infecção viral. Portanto, ao se analisar a ação da luteína e do ácido rosmarínico (AR) nesse composto, verificou-se que o AR atua no sítio de ligação dos receptores da proteína do domínio III do envelope do vírus da dengue e apresentou certo efeito antiviral.

Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms	2021	Huang, Zhang, Youn, Wang, Zhang, Cai	Revisão Narrativa	O estudo demonstrou que a JHQQ (Jinhua Qinggan) é eficaz no tratamento da COVID-19, enquanto a LHQW (Lianhua Qingwen) alivia significativamente a febre, tosse e fraqueza, reduzindo a duração desses sintomas. O XFBD (Xuanfeibaidu) diminui febre, tosse e fadiga, prevenindo a progressão para casos graves. O HSBD (Huashibaidu) modula vias inflamatórias e imunes, e o XBJ (Xuebijing) é recomendado para casos graves. A LCDD (Lung Cleansing and Detoxifying Decoction) é a principal receita recomendada para tratar COVID-19. Essas receitas atuam modulando a protease 3CLpro, a enzima ECA2 e a interleucina 6 (IL-6).
Validation of a Novel Zebrafish Model of Dengue Virus (DENV-3) Pathology Using the Pentaherbal Medicine Denguenil Vati	2020	Acharia Balkrishna, Siva Kumar Solleti, Sufdeep Verma, Anurag Varshney	Estudo experimental	O estudo validou um modelo de peixe-zebra para a patologia do vírus da dengue e avaliou a eficácia do medicamento pentaherbário Denguenil Vati. Os resultados mostraram que o Denguenil Vati inibiu a replicação viral de maneira dose-dependente e tempo-dependente, reduziu a necrose e a inflamação hepática, normalizou contagens de plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos, e eliminou hemorragias induzidas pelo vírus. A expressão de marcadores de apoptose e quimiocinas pró-inflamatórias também foi reduzida significativamente.

4. DISCUSSÃO

A dengue é uma doença infecciosa viral presente principalmente em países emergentes, subtropicais e tropicais. Seu quadro clínico é marcado por ser variável, podendo apresentar febre elevada, cefaleia, artralgia e erupções cutâneas. A enfermidade possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. O grande desafio da medicina atual é encontrar uma vacina ou fármacos específicos que consigam atuar contra os quatro sorotipos, uma vez que ainda não há tratamento medicamentoso antiviral específico².

Tratamentos específicos contra algum dos sorotipos já são vistos na literatura e podem auxiliar quando é possível detectar qual deles afeta o paciente. Um exemplo disso é um estudo de Balkrishna *et al.*³ que explora o uso de um modelo de zebrafish, mecanismo de pesquisas experimentais, para estudar a patologia do DENV-3 e avaliar a eficácia do medicamento pentaherbário Denguenil Vati. O trabalho testou três diferentes dosagens do medicamento, observando uma inibição da carga viral de forma dependente da dose. Além disso, houve uma redução significativa na necrose hepatocítica e na inflamação hepática, bem como a normalização das contagens de plaquetas e glóbulos brancos. A redução da hemorragia induzida pelo vírus também foi observada, indicando uma resposta positiva ao tratamento. A validação do modelo de zebrafish como uma ferramenta eficaz para estudar o vírus da dengue (VDEN) e testar potenciais tratamentos é um dos principais avanços do estudo, já que esse modelo não apenas permite uma análise detalhada dos efeitos do vírus, mas também facilita a avaliação rápida e eficiente de novos tratamentos, oferecendo uma plataforma promissora para futuras

pesquisas.

Quanto às terapias que tentam abordar o VDEN como um todo, indo além do uso de medicamentos sintomáticos como uma alternativa viável, Panchal *et al.*² evidenciou que o envelope do VDEN possui três domínios e o domínio III é responsável pela adesão às células hospedeiras e pelo reconhecimento do receptor. Com isso, a atuação na redução desse domínio reduz a taxa de infecção. O estudo analisou duas substâncias quanto ao seu potencial de redução da atividade do domínio III, a luteína, um carotenoide natural antioxidante, e o ácido rosmarínico (AR). Entre as duas entidades estudadas, o AR apresentou maior e melhor efeito, pois compartilha um sítio de ligação ativa comum com o domínio III, além de possuir efeitos antioxidantes.

Outrossim, uma alternativa também viável é a busca de fármacos que já são usados no combate a outras doenças, pois a medicina tradicional é utilizada há séculos e a base dos medicamentos contemporâneos está presente nela, o que evidencia uma importante fonte de estudos. Nessa perspectiva, os medicamentos utilizados para pediculose nas diferentes culturas e sua eficiência no combate de outras doenças infecciosas ou seus vetores, como a dengue, beneficiam essa intervenção tradicional predominantemente baseada em ervas. Plantas como *R. tomentosum* e *P. crispum* podem ter papel importante por sua atividade repelente e inseticida, respectivamente⁴.

A análise da importância das terapias alternativas no tratamento de infecções virais revela uma perspectiva promissora quanto à integração da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) com terapias antivirais convencionais. Durante a pandemia de COVID-19, a Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China relatou que 92% dos

pacientes diagnosticados com COVID-19 foram tratados com MTC, com uma taxa de resposta positiva de 90% quando combinada com tratamento ocidental. As principais formulações destacadas no tratamento da COVID-19 incluem Jinhua Qinggan (JHQQ), Lianhua Qingwen (LHQW), Xuanfeibaidu (XFBD), Huashibaidu (HSBD), Xuebijing (XBJ) e Lung Cleansing and Detoxifying Decoction (LCDD). Os grânulos JHQQ, inicialmente formulados para tratar a influenza A (H1N1) após o surto de 2009 no México, demonstraram em ensaios clínicos randomizados acelerar a recuperação, reduzir a duração da febre e aliviar sintomas significativamente. No tratamento da COVID-19, a JHQQ provou ser eficaz, com análises de farmacologia de rede e docking molecular identificando ingredientes ativos com forte afinidade de ligação para 3CLpro e ACE2, alvos críticos no manejo da doença. As cápsulas LHQW, patenteadas em 2003 e aprovadas para ensaios clínicos pela FDA dos EUA em 2015, foram recomendadas para tratar COVID-19 leve ou moderada em combinação com terapia convencional. Estudos retrospectivos mostraram que o LHQW alivia sintomas como febre, tosse e fraqueza, além de encurtar a duração desses sintomas. Os grânulos XFBD foram especificamente formulados para a COVID-19, combinando componentes eficazes contra infecções por coronavírus. Estudos indicaram que o XFBD reduz significativamente sintomas como febre, tosse e fadiga em casos leves e moderados, além de prevenir a progressão para casos graves. O HSBD, otimizado com base na prática clínica em Wuhan e aprovado como medicamento de emergência nos Emirados Árabes Unidos, teve seus ingredientes ativos identificados por análise farmacológica de rede e docking molecular, demonstrando modulação de várias vias inflamatórias e imunes. O XBJ, uma combinação de cinco ervas aprovada em 2003, tem sido usada no tratamento de seps, pneumonia grave e ARDS. Estudos indicaram que o XBJ, combinado com tratamento convencional, reduz significativamente os níveis de IL-6 e melhora a recuperação clínica. O LCDD, que combina quatro receitas clássicas da MTC, foi recomendado como a principal receita para tratar a COVID-19. Estudos retrospectivos indicaram que o tratamento combinado com LCDD e medicina ocidental melhora significativamente os sintomas clínicos, normaliza índices laboratoriais e promove a recuperação da inflamação pulmonar, conforme evidenciado por achados de tomografia. As receitas JHQQ, LHQW, XFBD, HSBD, XBJ e LCDD demonstraram eficácia no tratamento da COVID-19, modulando as proteínas ACE2, IL-6 e 3CLpro. Ingredientes ativos como baicalina, glicirrizina B, quercetina e forsythoside A mostraram forte afinidade de ligação à ACE2 e 3CLpro, inibindo a entrada e replicação viral, além de reduzir significativamente os níveis de IL-6, ajudando a controlar a resposta inflamatória e melhorando os sintomas clínicos dos pacientes⁵.

E para além das infecções virais e presença de

sintomas que reduzem a qualidade de vida, a dengue é uma doença que pode apresentar quadros clínicos severos, como a síndrome do choque da dengue (SCD), muito semelhante à anafilaxia. A SCD, uma complicação grave da dengue hemorrágica, apresenta características comuns com a anafilaxia, como a ativação de imunoglobulina E e a liberação de mediadores vasoativos que aumentam a permeabilidade vascular, levando ao choque. Logo, em função de serem parecidas, sugere-se que o uso da medicina homeopática *Apis mellifica* pode se comportar como tratamento potencial. A *Apis mellifica*, tradicionalmente usada para tratar anafilaxia por picada de abelha, é indicada por suas propriedades de redução do extravasamento plasmático, choque e efusões serosas observadas em pacientes com dengue. A similaridade entre os mecanismos patofisiológicos da SCD e da anafilaxia justifica a proposta de seu uso. No entanto, a falta de terapias antivirais alopatícas e vacinas eficazes para a dengue reforça a necessidade de explorar alternativas terapêuticas, como a homeopatia, para melhorar a resposta clínica dos pacientes⁶.

Contudo, o uso de medicamentos tradicionais, fármacos que precisam de mais estudos ou técnicas sem nenhuma eficácia comprovada podem, na verdade, aumentar o risco e a gravidade da dengue. Há relatos na literatura quanto ao uso de medicamentos fitoterápicos tradicionais e os seus riscos de efeitos adversos graves, como hepatotoxicidade ou toxicidade renal (devido à possível presença de contaminantes potencialmente nefrotóxicos, como mercúrio, chumbo e arsênico) e interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas prejudiciais com medicamentos sintéticos⁷.

Assim, ainda que diversos estudos já mostrem evidências do benefício de terapias alternativas, elas não podem ser utilizadas ao acaso e precisam de prescrição e cuidados médicos intensivos.

5. CONCLUSÃO

A dengue é uma doença infecciosa comum em países com temperaturas mais elevadas. Apresenta, por muitas vezes, sintomas inespecíficos o que pode dificultar o diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. Mesmo sendo uma patologia prevalente e com alta incidência há anos no mundo, ainda é um grande desafio desenvolver e encontrar medicamentos específicos para cada sorotipo da doença.

Há diversos estudos pelo mundo com o intuito de desenvolver alternativas farmacológicas específicas ou mesmo a realização de pesquisas como os fármacos já usados no combate para outras doenças, com o objetivo de tratar de maneira mais rápida a dengue. Pesquisas feitas para avaliar o uso de medicamentos, por exemplo, pentaherbal Denguenil Vati ou mesmo usando a Medicina Tradicional Chinesa são de grande relevância para a avaliação da qualidade, segurança e eficiência dos tratamentos.

Assim, deve-se ter mais estudos acerca dos medicamentos desenvolvidos e usados para o

tratamento da dengue para que se tenha o uso correto dos fármacos e assim evitar o aumento das consequências, por vezes irreversíveis, nos pacientes em decorrência da patologia, contribuindo para a diminuição do número de óbitos.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico]. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 81 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_6ed.pdf. Acesso em: 9 ago. 2024. ISBN 978-65-5993-577-2.
- [2] Panchal R, Bapat S, Mukherjee S, *et al.* In silico binding analysis of lutein and rosmarinic acid against envelope domain III protein of dengue virus. *Indian J Pharmacol.* 2021; 53(6):471-479. doi: 10.4103/ijp.IJP_576_19.
- [3] Balkrishna A, Solleti SK, Verma S, *et al.* Validation of a novel zebrafish model of dengue virus (DENV-3) pathology using the pentaherbal medicine Denguenil Vati. *Biomolecules.* 2020; 10(7):971. doi:10.3390/biom10070971.
- [4] Vicentini CB, Manfredini S, Contini C. Ancient treatment for lice: a source of suggestions for carriers of other infectious diseases? *Infez Med.* 2018; 26(2):181-192.
- [5] Huang K, Zhang P, Zhang Z, *et al.* Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2021; 225:107843. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107843.
- [6] Richardson-Boedler C. Dengue shock syndrome: its similarity with anaphylaxis and with the homeopathic medicine *Apis mellifica* (European honeybee). *Homeopathy.* 2022; 111(3):226-231. doi:10.1055/s-0041-1734027.
- [7] Kampadilemba Ouoba K, Dori D, Semdé R. Dengue epidemic in Burkina Faso: concerns about the informal use of traditional herbal remedies. *Pan Afr Med J.* 2024; 47:71. doi:10.11604/pamj.2024.47.71.42323. *Biomolecules.* 2020; 10(7):971. doi:10.3390/biom10070971.