

A HEPATOTOXICIDADE EM PACIENTE COM DENGUE: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OS IMPACTOS DA AUTOMEDICAÇÃO

HEPATOTOXICITY IN DENGUE PATIENTS: DRUG INTERACTIONS AND THE IMPACTS OF SELF-MEDICATION

Gabriele Rocha Silva¹
Nicole Carvalho da Silva Inácio²

RESUMO

No cenário atual, o número de casos de dengue vem crescendo de forma alarmante. O objetivo deste artigo foi reunir informações a respeito das possíveis interações medicamentosas decorrentes da automedicação em pacientes com suspeita de dengue. A dengue é uma enfermidade infecciosa transmitida predominantemente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e o vírus da dengue possui quatro sorotipos distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). A infecção pode resultar em uma gama de manifestações clínicas que variam desde sintomas leves até condições severas, como a dengue hemorrágica e a síndrome do choque da dengue, que podem ser fatais se não gerenciadas adequadamente. Para alcançar os resultados, foi realizada uma análise de artigos científicos, sites oficiais e revistas especializadas na área da saúde para identificar os medicamentos comumente utilizados e suas interações potenciais em casos de dengue. A motivação pelo tema da pesquisa é justificada pela importância da disseminação de informações sobre interações medicamentosas para prevenir o agravamento dos sintomas da dengue, que frequentemente complicam os processos de tratamento. Além disso, a falta de conhecimento sobre os riscos da automedicação pode levar a decisões inadequadas por parte dos pacientes, exacerbando os efeitos adversos da doença. A conscientização pública e a educação sobre o uso seguro de medicamentos são fundamentais para reduzir as complicações associadas à dengue. Por fim, a promoção de práticas de automedicação informadas pode contribuir para um manejo mais eficaz da doença, beneficiando tanto pacientes quanto profissionais de saúde. O medicamento mais utilizado e indicado no tratamento da dengue é o paracetamol, contudo, outros medicamentos comuns, como a dipirona e o ácido acetilsalicílico, também são frequentemente utilizados. Os resultados da pesquisa indicam que a automedicação com paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico pode estar associada ao aumento do risco de sangramentos e hepatotoxicidade em pacientes com dengue. A conscientização sobre essas interações é essencial para a prevenção de complicações graves e para a melhoria do manejo clínico da doença.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade; Paracetamol; Alerta.

¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2689-599X> - Bacharel em farmácia pela Universidade Anhembi Morumbi UAM. – Contato: gabysilva6264@gmail.com

² ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0716-2401> - Bacharel em farmácia pela Universidade Anhembi Morumbi UAM. – Contato: nicoleinacio.2017@gmail.com

ABSTRACT

In the current scenario, the number of dengue cases is increasing alarmingly. The objective of this article was to gather information regarding potential drug interactions resulting from self-medication in patients suspected of having dengue. Dengue is an infectious disease predominantly transmitted by the bite of the *Aedes aegypti* mosquito, and the dengue virus has four distinct serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). Infection can result in a range of clinical manifestations, from mild symptoms to severe conditions such as dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome, which can be fatal if not properly managed. To achieve the results, an analysis of scientific articles, official websites, and specialized health journals was conducted to identify commonly used medications and their potential interactions in dengue cases. The motivation for the research topic is justified by the importance of disseminating information about drug interactions to prevent the worsening of dengue symptoms, which often complicate treatment processes. Additionally, the lack of knowledge about the risks of self-medication can lead to inadequate decisions by patients, exacerbating the adverse effects of the disease. Public awareness and education about the safe use of medications are crucial to reducing complications associated with dengue. Finally, promoting informed self-medication practices can contribute to more effective disease management, benefiting both patients and healthcare professionals. The most used and recommended medication in the treatment of dengue is acetaminophen; however, other common medications such as dipyrone and acetylsalicylic acid are also frequently used. Research results indicate that self-medication with acetaminophen, dipyrone, and acetylsalicylic acid may be associated with an increased risk of bleeding and hepatotoxicity in dengue patients. Awareness of these interactions is essential for preventing severe complications and improving the clinical management of the disease.

Keywords: Hepatotoxicity; Acetaminophen; Warning.

1. INTRODUÇÃO

Desde o século 16 vem se espalhando pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta o mosquito transmissor da dengue no qual é originário do Egito, na África, sendo introduzido no mundo através de grandes navegações que traficavam escravos no período colonial. No final do século XIX foram registrados os primeiros relatos da dengue no Brasil, em Curitiba (PR) e, atualmente, o mosquito é encontrado em todo território nacional. O nome definitivo – *Aedes aegypti* – foi estabelecido em 1818, após a descrição do gênero *Aedes* (IOC/FIOCRUZ, 2024).

A transmissão ocorre pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, sendo considerada uma doença infecciosa, prevalente em períodos chuvosos e quentes que se manifesta de forma rápida por se tratar de uma doença febril aguda. Em geral, o dengue vírus é um vírus de RNA

(ácido ribonucleico), considerado um arbovírus do gênero Flavivírus, pertencente à família Flaviviridae, são conhecidos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), podendo gerar formas assintomáticas ou evoluir para quadros graves e acometer diretamente vários órgãos como fígado, cérebro e coração. O sorotipo mais comum é o DENV-1, embora tenha observado um aumento do DENV-2, no entanto são considerados mais virulentos o DENV-2 e DENV-3. O sistema imunológico pode reagir de maneira intensificada quando ocorre a reinfeção por um sorotipo diferente, sendo fator de risco para a dengue hemorrágica (VIANA, 2024).

Normalmente a primeira manifestação da doença é a febre alta persistente, vinda acompanhada de dores na cabeça, corpo e articulações, além de manchas vermelhas e coceiras na pele (VIANA, 2024). Sintomas que podem ser facilmente confundidos com um leve resfriado, ou qualquer outra situação corriqueira do cotidiano, ocasionando na automedicação com a intenção do alívio dos sintomas. Conforme análise do perfil da automedicação no Brasil, os princípios ativos usados com maior frequência são: AAS (Ácido acetilsalicílico), Dipirona, Paracetamol (ARRAIS, 1997).

Em geral, esses medicamentos são comuns nos estoques domiciliares e geralmente usados para aliviar sintomas leves ou desconfortos temporários. Embora muitos desses medicamentos sejam vendidos sem receita médica, não devemos ignorar os riscos de intoxicação e efeitos colaterais que podem causar aos usuários. (ARRAIS, 2016).

Nos estoques domiciliares, observou-se que paracetamol (50,8%) foi o mais frequente dos analgésicos e o ibuprofeno (59,9%) entre os anti-inflamatório, conforme esses dados o uso de paracetamol chama a atenção, pois em doses não terapêuticas pode provocar hepatotoxicidade (LASTE, 2012).

2. ARGUMENTAÇÃO

É fundamental incorporar alertas e informações sobre os perigos da automedicação, que frequentemente complicam os processos de tratamento, focando especialmente às populações situadas em regiões com alta incidência da doença. A disseminação dessas informações pode ser crucial para prevenir o agravamento dos sintomas de doenças, como a Dengue. Com o aumento significativo nos casos de Dengue em diversas regiões, observa-se uma tendência preocupante à

automedicação entre os habitantes dessas áreas. Muitos indivíduos, desprovidos de informações adequadas sobre os riscos associados, recorrem a medicamentos sem prescrição médica com a esperança de barrar a progressão da doença. Esta prática pode não apenas ser ineficaz, mas também perigosa, levando a complicações sérias e dificultando ainda mais a recuperação do paciente (PORTAL DA SAÚDE, 2023).

Embora exista uma ampla campanha de conscientização para eliminar os focos do mosquito *Aedes Aegypti*, vetor responsável pela transmissão do vírus da Dengue, as estratégias de prevenção ainda precisam abordar de forma mais intensiva as questões relacionadas às interações medicamentosas. Muitos medicamentos comumente utilizados na automedicação, como anti-inflamatórios não esteroides e certos tipos de analgésicos, podem exacerbar os sintomas da Dengue, como hemorragias e febre alta, aumentando o risco de complicações como a Dengue hemorrágica que é uma forma mais grave da doença e requer atenção médica urgente. Além disso, é crucial que se realize uma investigação detalhada sobre as classes de medicamentos que apresentam interações problemáticas com o vírus da Dengue. Estudos científicos devem ser incentivados para explorar como essas interações podem afetar negativamente o curso da doença e quais protocolos podem ser adotados para mitigar esses efeitos adversos (DANTAS, 2013).

Iniciativas de educação em saúde pública também devem ser ampliadas para incluir informações sobre os riscos da automedicação durante surtos de Dengue. Programas de saúde deveriam trabalhar em conjunto com os meios de comunicação para disseminar informações precisas e confiáveis, orientando a população sobre a importância de procurar orientação médica ou de um farmacêutico antes de utilizar qualquer medicamento durante um surto. Por fim, a colaboração entre governos, instituições de saúde e comunidades é essencial para desenvolver estratégias eficazes que não apenas combatem a proliferação do mosquito vetor, mas também possa promover a educação e proteger a população contra os perigos da automedicação em contextos de doenças infecciosas como a Dengue. A integração dessas medidas pode salvar vidas e evitar que surtos futuros se tornem crises de saúde ainda mais graves (PAHO, 2023).

3. CONCEITO

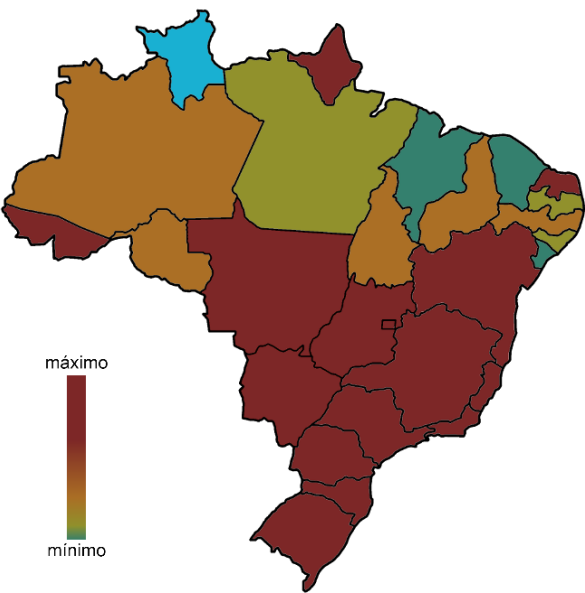
Arbovirose é um termo que engloba várias doenças virais transmitidas por mosquitos,

sendo a dengue uma das mais conhecidas. No Brasil, a dengue é uma preocupação de saúde pública devido à sua incidência. Os sintomas típicos incluem febre alta, dores musculares e articulares, além de outros sintomas que variam de acordo com a gravidade da infecção. A prevenção da dengue envolve principalmente o controle do mosquito *Aedes aegypti*, eliminando possíveis criadouros em áreas urbanas e rurais. Diagnóstico precoce e tratamento adequado são cruciais para evitar complicações graves, como a dengue grave e a síndrome de choque associada à dengue (CARTILHA, 2024).

A dengue é uma enfermidade infecciosa causada pelo vírus da dengue, que é predominantemente transmitido através da picada do mosquito *Aedes aegypti*. Este vírus possui quatro sorotipos distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), cada um capaz de gerar imunidade específica para toda a vida, porém apenas imunidade parcial e temporária aos outros sorotipos. A infecção pode resultar em uma gama de manifestações clínicas que variam desde sintomas leves até condições severas, como a dengue hemorrágica e a síndrome do choque da dengue, que podem ser fatais se não gerenciadas adequadamente. Os sintomas típicos da dengue incluem febre alta, dor de cabeça intensa, dor atrás dos olhos, dores musculares e nas articulações, náuseas, vômitos e rash cutâneo, que pode causar prurido. O manejo clínico da dengue envolve principalmente o tratamento sintomático, com hidratação adequada, repouso e medicamentos para controle da febre e da dor, evitando-se o uso de anti-inflamatórios não esteróides devido ao risco de hemorragia. As medidas de prevenção e controle são essenciais para reduzir a incidência da dengue. Estas incluem a eliminação de criadouros potenciais do mosquito, como recipientes que acumulam água parada, e a aplicação de inseticidas e larvicidas. Campanhas de educação pública são fundamentais para conscientizar sobre a importância da prevenção da proliferação do mosquito e da proteção individual contra picadas, usando repelentes e mosquiteiros. Além disso, avanços recentes incluem o desenvolvimento de vacinas que oferecem proteção contra os quatro sorotipos do vírus, embora o uso seja recomendado principalmente em áreas onde a dengue é endêmica e para indivíduos previamente infectados pelo vírus, devido às complexidades relacionadas à imunologia da doença. A pesquisa contínua é crucial para melhor entender a dinâmica do vírus e desenvolver estratégias efetivas de tratamento e prevenção (BOLETIM ARBOVIROSE, 2024).

4. APURAMENTO NACIONAL

Gráfico 1 - Casos de incidência de Dengue no Brasil (2024)
CASOS DE INCIDÊNCIA DE DENGUE NO BRASIL (2024)



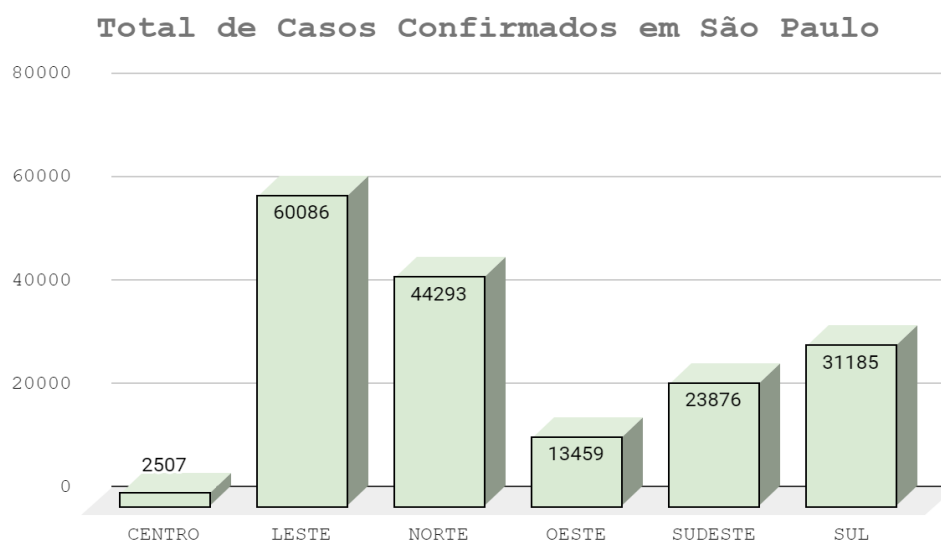
fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024

Tabela 1 - Nº de casos confirmados autóctones de arboviroses, óbitos e letalidade¹, em residentes no município de São Paulo.

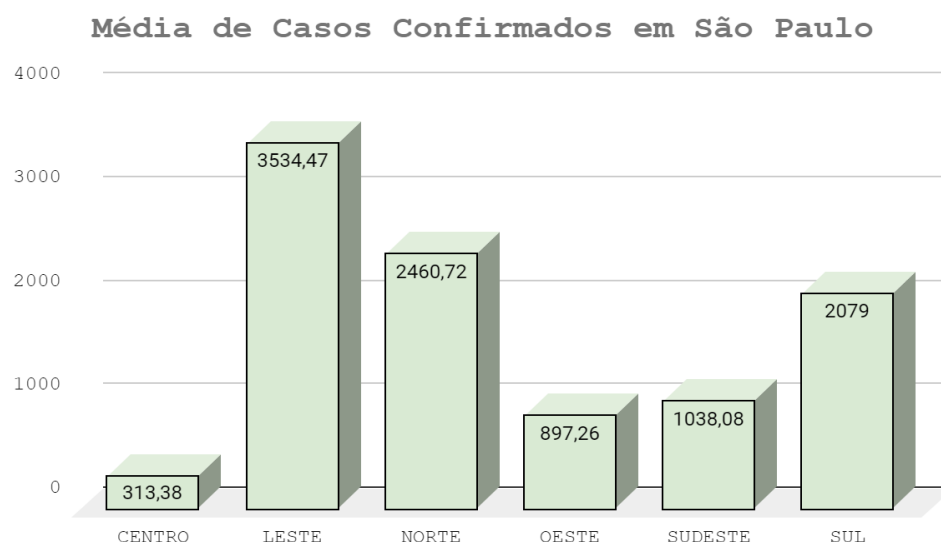
DOENÇA	CLASSIFICAÇÃO	201	2019	2024
		5		
DENGUE	Confirmados	103 .186	16.966	181.020
	Óbitos	25	3	67
	Letalidade	2%	2%	3%

¹Letalidade: nº de óbitos / nº de casos confirmados * 100

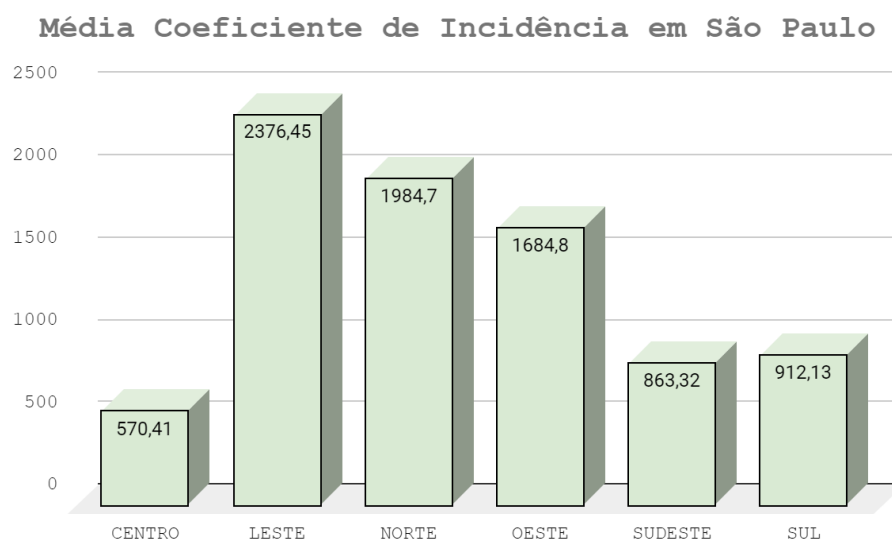
Fonte: (BOLETIM ARBOVIROSES, 2024)

Gráfico 2 - Total de casos confirmados em São Paulo

Fonte: (BOLETIM ARBOVIROSES, 2024)

Gráfico 3 - Média de casos confirmados em São Paulo

Fonte: (BOLETIM ARBOVIROSES, 2024)

Gráfico 4 - Média coeficiente de incidência em São Paulo

Fonte: (BOLETIM ARBOVIROSES, 2024)

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vírus pertencentes à família Flaviviridae, incluindo os responsáveis por doenças como a dengue, as hepatites C e G, e a febre amarela, manifestam notavelmente um hepatotropismo, implicando na variabilidade de lesões aos hepatócitos e resultando em comprometimentos hepáticos tanto em manifestações agudas quanto crônicas. A presença do vírus da dengue, por exemplo, foi isoladamente detectada em células hepáticas em casos com desfechos letais, comumente acompanhados por elevações expressivas das enzimas AST e ALT, bem como um incremento da bilirrubina direta, sugerindo uma hepatite de natureza viral. A aspartato aminotransferase (AST) é uma enzima citoplasmática e mitocondrial, presente em vários tecidos como fígado, músculos esquelético e cardíaco (Tennant, 1997; Frape, 1998). Tennant (1997) salienta que em todas as espécies domésticas a atividade da AST é alta no fígado, portanto, na lesão hepática aguda ou crônica, a atividade sérica de AST está elevada. A ALT é primariamente limitada ao citosol dos hepatócitos, é considerada um indicador altamente sensível de dano hepatocelular e, dentro de certos limites, pode fornecer uma taxa quantitativa do grau de danificação sofrido pelo fígado (AL-HABORI; STAHMANN, 2002).

Os flavivírus multiplicam-se nas células hepáticas, inclusive células de Küpffer e hepatócitos, induzindo vários efeitos citopáticos. O mecanismo de infecção viral envolve a ligação à proteína GRP78, expressa na superfície de alguns hepatócitos, essencial para o ingresso do vírus nas células. Este processo é determinante para o tropismo tissular do vírus (Oliveira, 2010).

Alterações histológicas observadas incluem necrose centrolobular, característica marcante nos casos de febre amarela; esteatose microvesicular; hiperplasia e destruição das células de Küpffer; e infiltração mononuclear no espaço porta. A pesquisa de Souza et al. (2007) revelou que 65,1% dos 169 pacientes avaliados com dengue apresentaram alterações nas aminotransferases, com alguns casos sendo classificados como hepatite aguda devido a níveis de aminotransferases dez vezes superiores ao normal.

O fígado é um órgão vital frequentemente atingido pelo vírus da dengue (DENV), podendo sofrer danos severos em infecções agudas, conforme destacado em estudos recentes (Chia et al., 2020). Pesquisas anteriores também apontaram uma modulação específica de quinases, proteínas essenciais para várias funções celulares, em lesões hepáticas causadas pelo DENV (Sreekanth et al., 2017; Sreekanth et al., 2020). O acetaminofeno, popularmente conhecido como paracetamol, tem relação frequente com problemas de intoxicação. Este fármaco é metabolizado no fígado, por três vias. Uma dessas vias origina o metabólito que tem variável grau de toxicidade para vários órgãos, o fígado sendo o principal atingindo, o que pode ser uma das causas da insuficiência hepática (IH), além de danos ao sistema de coagulação e nefrotoxicidade (SANTOS et al., 2015).

Diante disso, foi explorado essa via usando células HepG2, um modelo comum para estudo de infecções hepáticas, e aplicou-se uma técnica conhecida como regressão quinase (KiR) após tratar essas células com um grupo de 38 inibidores que atingem 291 quinases diferentes. Ao analisar a eficácia desses inibidores, se observou que quatro deles conseguiram reduzir a infecção por DENV em mais de 50%, enquanto outros mostraram efeitos variados, de modestos a nulos. Para entender melhor esses resultados, recorreu-se a um sofisticado algoritmo de análise de rede, o que permitiu identificar 36 quinases que parecem ter um papel crucial na modulação da infecção pelo DENV. Interessantemente, muitas dessas quinases importantes são receptoras de tirosina quinases (RTKs), que, apesar de serem uma pequena fração do total de quinases, foram

frequentemente associadas a medicamentos já aprovados pela FDA. Aprofundando na interação dessas RTKs com outras proteínas, utilizando ferramentas de bioinformática e visualização de dados, percebeu-se que algumas delas, como EPHB3, ERBB2, FGFR2, IGF1R e RET, atuam antes de quinases previamente reconhecidas como importantes no processo infeccioso do DENV. Isso sugere um papel chave dessas RTKs na regulação da infecção viral. Para complementar os achados, analisou-se células infectadas e observou-se que os níveis dessas RTKs eram significativamente mais altos comparados às células não infectadas, reforçando a ideia de que elas podem ser mediadores cruciais na dinâmica da infecção pelo DENV (BOURGEOIS, 2024).

6. IMPACTOS

Os danos hepáticos associados à dengue, incluindo hepatomegalia resultante do extravasamento de líquido sérico, espessamento da cápsula de Glisson, elevação das aminotransferases, hepatite fulminante e encefalopatia secundária, são relatados tanto em casos de dengue clássica quanto hemorrágica, sendo mais severos nesta última. Tais lesões hepáticas são atribuídas tanto ao efeito direto do vírus quanto à exacerbação da resposta imune e às reações cruzadas de anticorpos. É importante destacar que danos hepáticos moderados a graves durante o curso da dengue estão correlacionados com um aumento da mortalidade e um retardo na recuperação completa dos pacientes (PARKASH et al., 2010).

Certos medicamentos são conhecidos por seus efeitos colaterais adversos, como hemorragias, alergias e desmaios. O ácido acetilsalicílico é particularmente contraindicado no tratamento da dengue devido aos seus efeitos corrosivos nas paredes estomacais e à possibilidade de rompimento de vasos sanguíneos, tornando-o um exemplo notável de risco em pacientes com dengue. Para mitigar essa corrosividade, uma modificação estrutural é aplicada ao ácido salicílico: o grupo hidroxila (-OH) ligado ao anel aromático é transformado em éster acetato. Essa conversão resulta na formação do ácido acetilsalicílico (AAS), que, embora seja um agente menos potente, também é menos danoso ao estômago (MEDEIROS, 2004).

Adicionalmente, a automedicação com analgésicos e antitérmicos pode complicar ainda mais o quadro clínico dos pacientes com dengue. O uso de medicamentos como dipirona e paracetamol, apesar de comuns, também apresenta riscos significativos quando não

administrados corretamente. A dipirona, por exemplo, pode levar à agranulocitose, uma condição severa que reduz a capacidade do corpo de combater infecções. O paracetamol, embora geralmente seguro, pode causar hepatotoxicidade quando utilizado em doses excessivas, agravando ainda mais os danos hepáticos preexistentes causados pela dengue.

Portanto, a conscientização sobre os riscos associados à automedicação e ao uso inadequado de medicamentos é crucial para prevenir complicações graves em pacientes com dengue. A educação pública sobre o uso seguro de medicamentos e a importância de buscar orientação médica adequada pode reduzir significativamente as taxas de morbidade e mortalidade associadas à doença, promovendo um manejo clínico mais eficaz e seguro para todos os afetados.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com foco nas possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer quando o paciente está com dengue, este estudo reuniu informações embasadas em artigos científicos no intuito de alertar sobre os riscos e a importância de disseminar essas informações para a população, visando prevenir o agravamento da doença e obter melhores resultados no tratamento médico. Na maioria dos lares das famílias brasileiras, são encontrados de fácil acesso blisters de dipirona, AAS, paracetamol, ibuprofeno, dentre outros medicamentos isentos de prescrição, em uma situação na qual se busca aliviar sintomas como febre e dores. Esses medicamentos são os alvos principais; porém, existe uma carência de informações a respeito do perigo da associação do uso destes medicamentos e o agravamento do quadro da dengue.

Os vírus da família Flaviviridae, como o da dengue, apresentam tropismo para infectar as células do fígado, causando danos graves. Estudos mostram que esses vírus podem provocar problemas sérios no fígado, como necrose (morte de células), acumulação de gordura e inflamação. Recentemente, algumas pesquisas demonstraram que certas proteínas chamadas quinases têm um papel importante durante a infecção pelo vírus da dengue. Especificamente, algumas dessas proteínas, chamadas RTKs, podem estar envolvidas no controle da infecção viral. A descoberta dessas proteínas pode auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da dengue.

Por conseguinte, é fundamental destacar a importância de não se automedicar durante a

dengue ou qualquer outra doença. A automedicação pode ocasionar complicações graves, especialmente no caso da dengue, onde certos medicamentos, como o ácido acetilsalicílico, podem piorar os sintomas e aumentar o risco de sangramentos. Além disso, o uso inadequado de medicamentos pode mascarar sintomas importantes, dificultando o diagnóstico correto e retardando o tratamento adequado. Portanto, sempre consulte um profissional de saúde antes de fazer uso de qualquer medicamento, especialmente durante epidemias como a dengue, para garantir o manejo seguro da doença e evitar complicações.

8. REFERÊNCIAS

ARRAIS, Paulo Sérgio D. et al. **Perfil da automedicação no Brasil**. *Revista de Saúde Pública*, v. 31, p.71-77, 1997. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/rsp/1997.v31n1/71-77/pt>. Acesso em: 02 mai. 2024.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de saúde pública*, v. 50, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/PNCVwkVMbZYwHvKN9b4ZxRh/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 02 mai. 2024.

BOLETIM ARBOVIROSES. [S. l.], 22 abr. 2024. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/vigilancia_em_saude/Boletim_Arbo_SE15_17abr24.pdf. Acesso em: 24 abr. 2024.

BOURGEOIS, N. M. et al. **Multiple receptor tyrosine kinases regulate dengue infection of hepatocytes**. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 14, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10995305/>. Acesso em: 02 mai. 2024.

CARTILHA de DENGUE: PROFISSIONAIS DA APS: ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/cartilhas/2024/dengue-profissionais-da-aps-orientacoes-para-diagnostico-e-manejo-clinico>. Acesso em: 24 abr. 2024.

DANTAS, T. RAFAEL de **Hepatotoxicidade do paracetamol em paciente com dengue**. [S. l.], 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/11675/1/Rafael%20Tourinho%20Dantas.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2024.

Dengue. ([s.d.]). **Fiocruz.br**. Recuperado 3 de maio de 2024, de <https://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/longatraje.html>

FRANCISCATO, C. et al. **Atividade sérica das enzimas AST, CK e GGT em cavalos Crioulos. Pesquisa Agropecuaria Brasileira**, v. 41, n. 10, p. 1561–1565, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pab/a/5KnLPNtFJP6S5yj4fxRRKzn/?lang=pt>. Acesso em: 10 maio 2024.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ (Brasil). Fio Cruz. **Dengue: Longa trajetória**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2024. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/longatraje.html#:~:text=O%20mosquito%20transmissor%20da%20dengue,de%20navios%20que%20traficavam%20escravos>. Acesso em: 27 abr. 2024.

KIRCHNER, G. DE A. et al. **Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática**. Revista fitos, v. 16, n. 1, p. 93–119, 2022. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/53132/giovanna_albuquerque_et_all.pdf?sequence=2&isAllowed=y

LASTE, Gabriela et al. **Papel do agente comunitário de saúde no controle do estoque domiciliar de medicamentos em comunidades atendidas pela estratégia de saúde da família**. *Ciencia & saude coletiva*, v. 17, p. 1305-1312, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Y5m4T48rtGgs47w5hr9XJDw/?lang=pt#>. Acesso em: 02 mai. 2024.

MEDEIROS, M. A. **Aspirina: de resfriados a dores musculares**. Publicado em: 20 jun. 2004. Disponível em: <http://www.quiprocura.net/aspirina1.htm>. Acesso em: 02 mai. 2024.

MELO, D. S. DE et al. **Efeitos da farinha de folhas de mandioca sobre a atividade das enzimas AST, ALT, FA e lipídios hepáticos de ratos Wistar**. *Food Science and Technology*, v. 28, p. 32–37, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/Vg7jXznF4NNQnwbvFNTkwKJ/?lang=pt&format=html> . Acesso em: 10 de maio de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE de Power BI report. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojYzQyOTI4M2ItZTQwMC00ODg4LWJiNTQtODc5MzljNWZlYzg3IiwidCI6IjltNTU0YWQzLWl1MmItNDg2Mi1hMzZmLTg0ZDg5MWU1YzcwNSJ9&pageName=ReportSectionbd76>. Acesso em: 02 mai. 2024.

Oliveira, M. E. de **A química medicinal, as reações químicas e os efeitos provocados por medicamentos em caso de dengue**. [S. l.], 2010. Disponível em: <file:///C:/Users/gabys/Downloads/84-Texto%20do%20artigo-228-1-10-20111124.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2024.

PAHO de **Casos de dengue nas Américas chegam a 1,6 milhão, o que destaca a necessidade do controle de mosquitos durante a pandemia**. JUN 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/23-6-2020-casos-dengue-nas-americas-chegam-16-milhao-que-destaca-necessidade-do-controle>>. Acesso em: 2 may. 2024.16200acb303571fc>. Acesso

em: 02 mai. 2024.

PARKASH O. et al de **Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia)**. *BMC Gastroenterology*. 2010 Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-10-43>. Acessado em 02 mai. 2024.

PORTAL BUTANTAN ([S.d.]). Gov.br. Recuperado 3 de maio de 2024, de <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-o-que-e-uma-pandemia-e-as-diferencas-entre-surto-epidemia-e-endemia#:~:text=Uma%20epidemia%2C%20por%20sua%20vez,no%20Brasil%E2%80%9D%2C%20completou%20Viviane>.

PORTAL DA SAÚDE de **Saúde alerta para a importância da notificação dos casos suspeitos de dengue**. Disponível em: <<https://www.saude.pi.gov.br/noticias/2011-01-31/3289/saude-alerta-para-a-importancia-da-notificacao-dos-casos-suspeitos-de-dengue.html>>. Acesso em: 3 mai. 2024.

SANTOS, Camila Cristina de Oliveira dos et al. **Hepatotoxicidade por paracetamol**. *FUNVIC*, Brasil, p. Resumo, 31 jul. 2015. Disponível em: <http://187.73.190.139:8080/jspui/handle/123456789/265>. Acesso em: 4 maio 2024.

SECRETARIA DA SAÚDE - D.F. **Sorotipos da dengue: conheça as variações do vírus transmitido pelo Aedes aegypti**. ([S.d.]). Recuperado 3 de maio de 2024, de <https://www.saude.df.gov.br/web/guest/w/sorotipos-da-dengue-conhe%C3%A7a-as-varia%C3%A7%C3%B5es-do-v%C3%ADrus-transmitido-pelo-aedes-aegypti>

VIANA, Karinne. **Sorotipos da dengue: Conheça as variações do vírus transmitido pelo Aedes aegypti**. In: MOURA, Natália (ed.). **Distrito Federal: Secretaria de Saúde do Distrito Federal**, 23 fev. 2024. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/web/guest/w/sorotipos-da-dengue-conhe%C3%A7a-as-varia%C3%A7%C3%B5es-do-v%C3%ADrus-transmitido-pelo-aedes-aegypti>. Acesso em: 27 abr. 2024.

WONG, J. M. et al. **Dengue: A growing problem with new interventions**. *Pediatrics*, v. 149, n. 6, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543085/>>. Acesso em: 02 mai. 2024.