

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**ANÁLISE PROSPECTIVA DE RISCOS E IMPACTOS NO CONTROLE DA
DENGUE A PARTIR DE TRATAMENTOS E VACINAS EM PESQUISA
CLÍNICA.**

Vanice Harumi de Oliveira Kanashiro

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Ligia Ferreira Gomes

Co-orientador(a): MSc Karen Tiemi Akashi

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
Lista de Figuras	4
Lista de Tabelas	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Dengue	6
1.2. Epidemiologia	7
1.3. Sinais Clínicos	8
1.4. Imunologia da Dengue	8
1.5. Estudos Clínicos e de reposicionamento	9
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1. Estratégias de pesquisa	11
3.2. Coleta e análise dos dados	14
3.3. Critérios de inclusão	14
3.4. Critérios de exclusão	15
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	19
5.1. Ensaios clínicos	19
5.1.1 Vacinas	19
5.1.2 Fármacos	24
5.1.3. Anticorpos	28
5.1.4. Controle de vetores	28
5.2. Estudos de reposicionamento	29
5.3. Análise prospectiva	32
6. CONCLUSÃO	36
7. BIBLIOGRAFIA	36
8. ANEXOS	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ADE	<i>Antibody dependent enhancement</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CT	<i>ClinicalTrials.gov</i>
CYD-TDV	<i>Chimeric yellow fever-dengue-tetravalent dengue vaccine</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DENV	Vírus da dengue
DENV-1	Vírus da dengue do tipo I
DENV-2	Vírus da dengue do tipo II
DENV-3	Vírus da dengue do tipo III
DENV-4	Vírus da dengue do tipo IV
DF	<i>Dengue fever</i>
DHF	<i>Dengue Hemorrhagic fever</i>
DPIV	Vacina do vírus da dengue inativado
DSS	<i>Dengue Shock Syndrome</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRR	Receptores de reconhecimento de padrões
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Fluxograma dos resultados obtidos	15

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Estratégia de busca baseada nos descritores DeCS / MeSH	13
Tabela 2. Estudos clínicos incluídos (<i>Nature</i> , <i>Pubmed</i> , <i>SciELO</i> , <i>LILACS</i> e <i>ClinicalTrial.gov</i>)	16
Tabela 3. Estudos de reposicionamento incluídos	18
Tabela 4. Vacinas desenvolvidas pelo NIAID	21

RESUMO

KANASHIRO, V.H. de O. **Análise Prospectiva de riscos e impactos no controle da dengue a partir de tratamentos e vacinas em pesquisa clínica.** 2021. no. 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Dengue, ensaio clínico, reposicionamento, tratamento.

A dengue é uma infecção transmitida por vetores do gênero *Aedes* presentes nas regiões temperadas e tropicais. Devido à facilidade de transmissão por meio dos mosquitos e outras formas menos frequentes, é considerada uma doença endêmica em muitos países, incluindo o Brasil. Apesar da grande quantidade de países afetados e da quantidade crescente de casos, ainda não há tratamentos específicos aprovados para a dengue. O presente trabalho objetivou realizar uma prospecção, por meio da revisão de estudos clínicos e de reposicionamento indexados nos principais bancos de dados científicos, para determinar as estratégias de tratamento e profilaxia que possivelmente estarão aprovadas e disponíveis para a população nos próximos anos e discutir sobre seus riscos e impactos associados ao controle da dengue. Por meio de algoritmos de busca, realizou-se uma pesquisa nas plataformas: *Nature*, *PubMed*, *SciELO* e *LILACS* e *ClinicalTrials.gov*; resultando um levantamento dos ensaios clínicos e estudos de reposicionamento de pesquisas em andamento ou já concluídas, estes foram selecionados por meio de critérios de inclusão e analisados em um estudo prospectivo quanto à possibilidade de que os seus resultados impliquem o registro de um novo tratamento ou profilaxia para a dengue nos próximos anos. Foram identificados 9 estudos de reposicionamento e 38 ensaios clínicos, sendo os últimos divididos em vacinas ($n=18$), fármacos ($n=17$), anticorpos ($n=1$) e controle de vetores ($n=3$). Após a análise destes estudos, verificou-se que uma quantidade considerável de vacinas que estão no final de seu ciclo de desenvolvimento ($n=4$) poderiam ser potenciais vacinas registradas nos próximos 2-5 anos. Dentre os fármacos em ensaios clínicos, sabe-se que somente um dos estudos clínicos forneceu dados de eficácia contra o DENV. Encontraram-se novos fármacos em fases iniciais de estudo clínico; um estudo de anticorpos e estudos relacionados ao controle dos vetores. Identificaram-se também 36 fármacos nos estudos de reposicionamento. A análise prospectiva desenvolvida demonstrou que haverá uma maior quantidade de vacinas para serem utilizadas com segurança e que em relação aos fármacos, é possível que em 5-10 anos tenhamos um antiviral específico para o tratamento da dengue. Diante desse cenário é cada vez mais urgente e necessário estratégias diferentes para o tratamento e prevenção da dengue e um plano de controle para os próximos surtos.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Dengue

A dengue é considerada uma arbovirose sistêmica causada pelo vírus do gênero *Flavivírus*, sendo identificados em 4 sorotipos diferentes, classificados em DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. (CASTRO; WILSON; BLOOM, 2017)

Todos os sorotipos são partículas virais esféricas envelopadas, no qual o genoma é composto de fita simples de RNA (sentido positivo), responsável pela codificação de 10 proteínas, destas, três são consideradas estruturais: a proteína de membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína do capsídeo (C); e sete são consideradas proteínas não estruturais são as: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. A partícula viral é estruturada por meio do RNA complexado a proteína C envolto em uma membrana de bicamada lipídica que contém externamente a proteína M e a proteína E ancoradas, estas são responsáveis pela interação entre o hospedeiro e o vírus (GUZMAN et al., 2016).

É importante ressaltar que a proteína E se liga aos receptores celulares do indivíduo infectado, o que permite a entrada do vírus nas células suscetíveis e, por este motivo ela é considerada o principal imunógeno das infecções pelo vírus e possui os epítopos para a neutralização por anticorpos que se desenvolvem após a infecção. (WILDER-SMITH et al, 2019)

Por sua vez, as NS também possuem uma função importante para a replicação viral, por meio de um complexo capaz de realizar a replicação do vírus via interação com proteínas celulares do hospedeiro. (MARIMUTHU; RAVINDER, 2016) A NS1, por exemplo, em sua forma intracelular participa do início da replicação de RNA viral e é transportada para a superfície das células, onde ela se mantém ou é secretada. Quando secretada, ela pode ser identificada no sangue dos pacientes infectados desde os primeiros dias sintomáticos da infecção, podendo circular em níveis detectáveis durante toda sua fase aguda. Por isso, o NS1 secretado está diretamente relacionado com a viremia e severidade da doença em novas infecções, por este motivo ele é considerado um dos mediadores principais da patogênese da dengue. (GUZMAN et al., 2016)

1.2. Epidemiologia

Sua transmissão horizontal ocorre por meio da picada de mosquitos fêmeas, estes diretamente relacionados com a epidemiologia da dengue por ser o meio de transmissão mais comum da doença e devido ao fato de os vetores estarem presentes em algumas faixas climáticas no mundo. Neste caso, os mosquitos fêmeos do gênero *Aedes*, principalmente das espécies *A. aegypti* e *A. albopictus* infectam os indivíduos ao ingerirem seu sangue. A transmissão vertical do DENV pode ocorrer quando a fêmea do mosquito transmite o vírus através de seus ovos para a sua prole, entretanto, ainda não está claro se este tipo de transmissão pode ser importante para epidemiologia da doença. (FERREIRA-DE-LIMA, 2018) Outras rotas de transmissão têm sido documentadas como transfusão de sangue, transplante de tecidos e órgãos, compartilhamento de agulhas, exposição percutânea e, possivelmente, por amamentação. (CASTRO; WILSON; BLOOM, 2017)

A transmissão ocorre principalmente em regiões do Mediterrâneo, América, Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e África. Sendo que em 2016, foi verificado que o número de casos estava aumentando em regiões anteriormente consideradas não endêmicas, principalmente nos Estados Unidos e na Europa. (GUZMAN et al., 2016)

De acordo com a Organização da Saúde no último ano, a dengue afetou severamente alguns países com um considerável aumento no número de casos e dentre eles estão: Bangladesh, Brasil, Ilhas Cook, Equador, Índia, Indonésia, Maldivas, Mauritânia, Mayotte, Nepal, Cingapura, Sri Lanka, Sudão, Tailândia, Timor-Leste e Iêmen. (WHO, 2021)

A epidemiologia da dengue é muito complexa. MCGOUGH et. al. (2021) destaca que são cerca de 390 milhões de pessoas infectadas por ano no mundo, cerca de metade da população mundial vive em risco de infecção. Dentro desta estimativa, a maioria dos casos são sintomáticos e muitos dos casos assintomáticos não são contabilizados, pois, são difíceis de serem identificados pelo sistema de saúde. (HARAPAN et. al., 2020)

A alta prevalência da doença ocorre principalmente nos períodos de surtos, que nas Américas podem ocorrer a cada 3 a 5 anos, e quando associados a falta de tratamentos específicos testados com resultados clínicos superiores aos atingidos por

meio da atenção primária, geram preocupação de âmbito econômico e de saúde pública nos países mais afetados. (SALLES *et al*, 2018).

1.3. Sinais Clínicos

A infecção da dengue ou febre da dengue (DF) pode desenvolver ou não sintomas mais leves que são clinicamente tratáveis, como febre, náusea, dor muscular e nas articulações e dores de cabeça - em sua maioria de casos. Entretanto, a febre da dengue hemorrágica (DHF) ou síndrome do choque da dengue (DSS) são caracterizadas pelas complicações que ocorrem devido a trombocitopenia que é característica da fase febril e pelo aumento da permeabilidade vascular, que contribuem para o extravasamento vascular do plasma e para manifestações clínicas mais graves como hemorragias, falência múltiplas de órgãos e choque. (JOHN; RATHORE, 2019)

Também na fase febril da infecção, o indivíduo infectado pode apresentar alguns sinais de alerta associados a DHF que podem incluir: dor abdominal severa, vômito persistente com possível sangramento, hiperventilação, sangramento gengival, cansaço e/ou agitação. Caso se apresente estes sintomas, são necessários cuidados médicos adequados para evitar possíveis complicações e morte. (WHO, 2021)

Adicionalmente, a DHF pode causar infecções no cérebro e induzir neuropatias no sistema nervoso central (SHEN, et al., 2021).

1.4. Imunologia da Dengue

A resposta imunológica gerada pelo DENV ocorre por meio da imunidade inata, quando o vírus é reconhecido por meio dos receptores de reconhecimento de padrões (PRR) celulares, estes por sua vez ativam a cascata de sinalização induzindo respostas pró-inflamatórias. O descontrole desta sinalização e a exacerbação dos mediadores pró inflamatórios estão associados a manifestações da dengue hemorrágica, portanto, associadas a dengue grave. (AGUILAR-BRISEÑO et al., 2020) Entretanto, a resposta a longo prazo ocorre por meio da imunidade adaptativa celular e humoral; a resposta específica celular ocorre por meio da ativação dos linfócitos T que realizam a resolução da infecção. E devido ao fenômeno “*Pecado antigênico original*”, este tipo de resposta

imunológica está relacionada a um aumento da incidência da DHF. (HARAPAN et al, 2020)

Adicionalmente, a imunidade humoral produz anticorpos específicos para o sorotipo da infecção inicial e mesmo que eles consigam reagir de forma cruzada com os outros sorotipos não oferecem uma imunidade total contra eles. Na literatura mostra-se que a presença de reação cruzada de anticorpos contra diferentes sorotipos predispõe uma infecção mais grave, sendo constantemente relacionados ao desenvolvimento da DHF e da DSS. Este fenômeno é chamado de “*antibody dependent enhancement*” que foi investigado *in vitro* em camundongos e macacos, mas foi também reportado em crianças e recém-nascidos. Além disso, foi amplamente estudado durante o último ano devido a possibilidade do SARS-CoV-2 poder desenvolver o mesmo processo para com suas variantes. (ULRICH; PILLAT.; TÁRNOK, 2020)

1.5. Estudos Clínicos e de Reposicionamento

A busca por tratamentos específicos para dengue que sejam eficazes é pauta de discussões ao decorrer dos últimos anos. As vacinas são apostas para a prevenção da dengue, em seus diferentes tipos (inativada, de DNA e atenuadas) e vêm sendo desenvolvidas durante os últimos 30 anos. Entretanto, o mesmo não se observa em relação ao desenvolvimento de moléculas que atuam no tratamento específico da doença com o objetivo de diminuir a carga viral e principalmente de reduzir o risco da ocorrência da dengue hemorrágica e choque sistêmico da dengue. Considerando que a alta viremia é um dos fatores de risco para a evolução da infecção para sua forma mais grave, foram feitos estudos de reposicionamento de alguns antivirais já existentes a fim de identificar se sua atividade pode diminuir o período de viremia e evitar influenciar assim a gravidade da doença. A eficácia destes antivirais poderiam também reduzir a taxa de transmissibilidade, uma vez que limitaria o tempo de infecção dos vetores. (WILDER-SMITH et al, 2019)

Entretanto, o desenvolvimento de novos fármacos e vacinas se constitui através de um fluxo complexo. Ele se inicia pela descoberta de uma nova molécula que pode se tornar uma possível terapia ou vacina, ocorrendo em seguida o desenvolvimento de processos de síntese ou otimização de sua obtenção. A próxima etapa, são os ensaios

pré-clínicos *in vitro* ou *in vivo* (em modelos animais) a fim de verificar a toxicidade e dosagem, antes de iniciar os estudos em humanos. (FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018)

A fase I de pesquisa clínica inicia-se logo após a comprovação de segurança pelos ensaios pré-clínicos, sua amostra é um pequeno grupo de participantes (20-100 participantes) com a condição estudada e busca avaliar a segurança e dosagem em humanos; esta fase pode ser dividida em fases Ia e Ib em alguns casos e têm a duração de alguns meses. Cerca de 77% das moléculas que iniciam a fase I conseguem prosseguir para a fase II. A fase II, por sua vez, possui um número limitado de participantes (≥ 100 participantes) com o propósito de verificar a eficácia e efeitos colaterais do produto investigado, em alguns casos esta fase é dividida em fases IIa e IIb e têm duração de alguns meses a 2 anos, cerca de 33% das moléculas desta etapa passam para a próxima fase. (BRASIL, 2019; FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2014)

A fase III, é a fase determinante para aprovação do fármaco ou vacina nas agências reguladoras, sua amostra depende do desenho do estudo variando entre 300 a 3000 participantes, por meio dela se investiga a eficácia e monitora as reações adversas. Ela pode ser dividida em fases IIIa e IIIb em alguns casos e a duração em média é de 1 a 4 anos. Neste caso, cerca de 25 a 30% das moléculas passam para a Fase IV, que é uma fase realizada após a aprovação do produto e a comercialização, é a fase onde há o acompanhamento de segurança a longo prazo em milhares de participantes e também ocorre a avaliação de novas indicações para o fármaco ou vacina aprovados.(BRASIL, 2019; FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2014)

Com o intuito de diminuir os longos prazos das etapas de um desenvolvimento, os estudos de reposicionamento de fármacos são uma estratégia utilizada para identificação de novas indicações de um produto já aprovado ou fora do escopo da indicação original do produto. (PUSHPAKOM *et al*, 2019)

Esta estratégia foi amplamente utilizada no último ano para agilizar a identificação de fármacos que poderiam tratar, prevenir e curar a síndrome respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2. (SULTANA *et al*, 2020) Como consequência dessa movimentação na

pesquisa internacional de medicamentos antivirais, esperam-se avanços no desenvolvimento de produtos para doenças virais que ainda representam desafios terapêuticos, como a tríade Dengue, Zika e Chikungunya, que tiveram impacto recentemente e são consideradas negligenciadas.

Devido a imprevisibilidade dos surtos causados pela dengue, a necessidade de tratamentos eficazes aprovados é urgente, uma vez que precisamos associá-los às medidas de prevenção para evitar a ocorrência de surtos. Adicionalmente, também temos uma outra questão relacionada à economia dos países endêmicos que precisam desembolsar uma parte adicional do dinheiro público para o tratamento dos infectados, fornecimento de equipes especializadas e tratamento de alta complexidade para aqueles que desenvolvem as formas mais graves da doença, a cada surto ocorrente.

Esta limitação de terapias específicas e vacinas aprovadas para a dengue se torna algo de extrema preocupação, demonstrando a grande necessidade de investimentos e estudos nesta área. O conhecimento dos tratamentos e/ou vacinas que poderão estar aprovados pelas agências reguladoras nos próximos anos e uma discussão a respeito dos riscos e impactos que cada estratégia terapêutica ou preventiva pode trazer no controle da doença podem nos auxiliares nos próximos direcionamentos.

2. OBJETIVOS

Analizar os estudos clínicos e de reposicionamento para o tratamento e profilaxia da dengue encontrados nos principais bancos de dados científicos e de ensaios clínicos.

Discutir os riscos e impactos associados às estratégias de controle da dengue que se podem prospectar a partir dos possíveis tratamentos e vacinas que estarão aprovados e disponíveis nos próximos anos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

A busca reuniu pesquisas realizadas nas plataformas: *Nature Journals*; *U.S. National Library of Medicine - PubMed*; *Scientific Electronic Library Online - SciELO*; e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (Tabela 1).

Os critérios de pesquisa foram estabelecidos para elaboração do algoritmo de busca no qual foi estabelecida a condição estudada [dengue], as possíveis intervenções para o tratamento/prevenção da dengue [vacina, antivirais, anticorpos, novos fármacos] e os tipos de estudos indicados para a análise proposta pelo trabalho [Estudos clínicos randomizados, duplo-cego, controlado por placebo ou comparador; Estudos de reposicionamento de fármacos]. (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Por meio dos descritores DeCS identificados nas plataformas LILACS/Scielo, elaborou-se um algoritmo unificado de busca (Tabela 1), utilizando os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) correspondentes, que compõem o vocabulário utilizado para indexar artigos no PubMed. (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2019; DESCRIPTORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2013)

Tabela 1. Estratégia de busca baseada nos descritores DeCS / MeSH (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2019)

Base de dados	Algoritmo de Busca
<i>Nature; PubMed; SciELO; LILACS.</i>	((Dengue) OR (Breakbone Fever) OR (Classical Dengue Fever) OR (Dengue Fever) OR (Fever, Break-Bone) OR (Dengue Fever) OR (Classical Dengue) OR (Dengue, Severe) OR (Dengue Hemorrhagic Fever) OR (Hemorrhagic Dengue) OR (Dengue Shock Syndrome)) AND ((Vaccine) OR (Agents, Antiviral) OR (Antivirals) OR (Antiviral) OR (Antiviral Drug) OR (Antiviral Agent) OR (antibody) OR (Drugs) OR (Investigational New Drugs) OR (Drugs, Investigational New) OR (New Drugs, Investigational) OR (Investigational Drugs) OR (Investigational New Drug) OR (Drug, Investigational New) OR (New Drug, Investigational) OR (Investigational Drug) OR (Drug, Investigational)) AND ((Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Double Blind Method) OR (Double-Blind Methods) OR (Method, Double-Blind) OR (Methods, Double-Blind) OR (Double-Masked Method) OR (Double Masked Method) OR (Double-Masked Methods) OR (Method, Double-Masked) OR (Methods, Double-Masked) OR (Double-Masked Study) OR (Double Masked Study) OR (Double-Masked Studies) OR (Studies, Double-Masked) OR (Study, Double-Masked) OR (Double-Blind Study) OR (Double Blind Study) OR (Double-Blind Studies) OR (Repositioning, Drug) OR (Drug Repurposing) OR (Repurposing, Drug) OR (Drug Rescue) OR (Rescue, Drug))
<i>ClinicalTrial.gov</i>	Dengue

A busca no *ClinicalTrial.gov* ocorreu de forma diferente devido a limitação de caracteres na barra de pesquisa. Iniciou-se a busca com a palavra-chave “Dengue”, conforme identificado na Tabela 1 e os estudos foram selecionados por meio dos títulos e *abstract* /critérios de inclusão.

A pesquisa utilizou cinco bancos de dados diferentes para abranger uma maior quantidade de estudos. A qualidade dos dados foi garantida a partir dos critérios de inclusão que limitaram o número de estudos selecionados, sem eliminar os estudos mais relevantes para este trabalho. (BOWN; SUTTON, 2010)

3.2. Coleta e análise dos dados

As pesquisas ocorreram entre julho e agosto de 2021 e, primeiramente, foram selecionados todos os estudos ou artigos encontrados na busca inicial. Essa seleção ocorreu por meio da leitura dos títulos e *abstracts* integralmente e, somente aqueles estudos que estavam dentro dos critérios de inclusão foram selecionados para leitura. Os estudos clínicos encontrados no *ClinicalTrial.gov* não possuíam *abstract* e por isso, foi considerada somente a leitura do título para esta seleção inicial.

Após a seleção dos estudos por meio da leitura de seus respectivos títulos e *abstracts*, os estudos selecionados foram lidos integralmente e classificados em ensaios clínicos e/ou de reposicionamento para que se pudesse discutir separadamente. A partir dessa classificação, determinou-se uma prospecção no qual foram comparados os dados de eficácia e segurança apresentados, quando disponíveis. Esse estudo prospectivo foi utilizado para evidenciar os tratamentos e/ou vacinas que serão possivelmente aprovados pelas agências reguladoras e estarão disponíveis para comercialização nos próximos anos e para identificar, possíveis riscos e respectivos impactos de cada estratégia no controle do número de casos de infecção no Brasil.

3.3. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão de seleção dos estudos foram: Estudos clínicos randomizados e com o mascaramento ao menos duplo-cego e, estudos de reposicionamento relacionados ao tratamento e/ou profilaxia da dengue, dengue hemorrágica e/ou síndrome de choque da dengue. Foram selecionados somente estudos clínicos de fase I/Ia/Ib, de fase II/IIa/IIb, de fase III/IIIa/IIIb; ou estudos de reposicionamento que ocorreram nos últimos 15 anos. Os estudos selecionados precisavam necessariamente estar indexados nas bases de dados citadas anteriormente e estarem em inglês, português ou espanhol. Em casos com dois ou mais estudos relacionados ao mesmo produto investigacional ou fármaco candidato, os estudos mais recentes que foram incluídos.

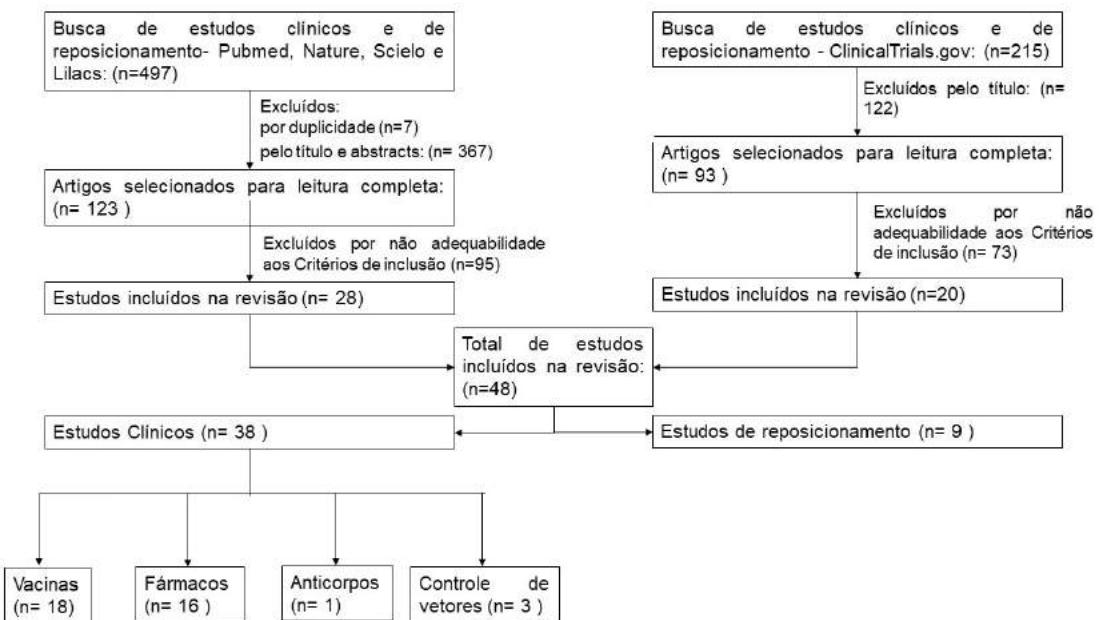
3.4. Critérios de exclusão

Na leitura dos títulos e *abstracts*/resumos de cada estudo foram verificados a duplicidade, a temática dos estudos e os critérios de inclusão. Dessa forma, não foram elegíveis estudos fora dos critérios de inclusão ou da temática e duplicados. Dentre os estudos clínicos de um mesmo produto investigacional foram excluídos os estudos mais antigos e de fases anteriores e, o mesmo foi aplicado aos estudos de reposicionamento de um mesmo fármaco, aqueles mais antigos foram excluídos da leitura íntegra.

4. RESULTADOS

Os estudos encontrados e selecionados por meio dos critérios de elegibilidade estão destacados na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma dos resultados obtidos.



Na Tabela 2, encontramos as informações dos estudos clínicos selecionados, nas respectivas plataformas: *Nature*, *Pubmed*, *SciELO*, *LILACS* e *ClinicalTrials.gov*. Os estudos de reposicionamento, por sua vez, estão destacados na Tabela 3.

Tabela 2. Estudos clínicos incluídos (*Nature*, *Pubmed*, *SciELO*, *LILACS* e *ClinicalTrial.gov*)

Número	Informações do estudo	Referência
1	Produto investigacional: Lovastatina Fase da pesquisa clínica: III	WHITEHORN, J. et al., 2015
2	Produto investigacional: Prednisolona Fase da pesquisa clínica: Não aplicável.	NGUYEN, T. H. T., 2013
3	Produto investigacional: Doxiciclina e Tetraciclina Fase da pesquisa clínica: III	CASTRO.; VADOSOLIS; PEREZOSORIO, 2011
4	Produto investigacional: Propoelix™ Fase da pesquisa clínica: I	LARDO, S. et al., 2014
5	Produto investigacional: Vacina rDEN4Δ30-200,201 Fase da pesquisa clínica: I	MCARTHUR, J. et al, 2008
6	Produto investigacional: Vacina rDEN4Δ30-4995 Fase da pesquisa clínica: I	WRIGHT, P. et al., 2008
7	Produto investigacional: Vacinas rDEN1Δ30, rDEN2/4Δ30, rDEN4Δ30 e rDEN4Δ30-200,201 Fase da pesquisa clínica: I	DURBIN, A. et al., 2011
8	Produto investigacional: Vacina rDEN1Δ30 Fase da pesquisa clínica: I	DURBIN, A. et al., 2011
9	Produto investigacional: Cloroquina Fase da pesquisa clínica: I e II	BORGES; CASTRO; FONSECA, 2013
10	Produto investigacional: Vacina V180 Fase da pesquisa clínica: I	DURBIN, A. et al., 2020
11	Produto investigacional: Vacina DEN1Δ30, DEN2/4Δ30 e DEN3Δ30/31. Fase da pesquisa clínica: I	LINDOW, J. et al, 2013
12	Produto investigacional: Balapiravir Fase da pesquisa clínica: II	NGUYET, N. et al, 2012
13	Produto investigacional: Celgosivir Fase da pesquisa clínica: Ib e IIa	SUNG, C. et al., 2016
14	Produto investigacional: Vacina TAK-0003 Fase da pesquisa clínica: III	BISWAL, S. et al., 2020
15	Produto investigacional: Vacina DPIV	LIN, L. et. al., 2020

Fase da pesquisa clínica: I e II		
16	Produto investigacional: Vacina CYD-TDV Fase da pesquisa clínica: III	CORONEL, D. et al., 2020
17	Produto investigacional: Vacina TV0003 Fase da pesquisa clínica: III	NIVARTHI, U. K. et al., 2021
18	Produto investigacional: Vacina rDEN2/4delta30(ME) Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT01073306
19	Produto investigacional: Vacina rDEN3Δ30 Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02684383
20	Produto investigacional: Vacina rDEN3-3'Delta30 Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT00712803
21	Produto investigacional: Vacina rDEN3delta30/31-7164 Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT00831012
22	Produto investigacional: Repelente de insetos Fase da pesquisa clínica: III	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT00938379
23	Produto investigacional: Vacina rDEN2Δ30-7169 Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT01931176
24	Produto investigacional: Ivermectina Fase da pesquisa clínica: II e III	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02045069
25	Produto investigacional: Antiviral UV-4B Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02061358
26	Produto investigacional: Vacina Butantan-DV Fase da pesquisa clínica: III	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02406729
27	Produto investigacional: Cetotifeno Fase da pesquisa clínica: IV	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02673840
28	Produto investigacional: Transflutrina Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT03553277
29	Produto investigacional: Paracetamol Fase da pesquisa clínica: Não aplicável.	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT02833584
30	Produto investigacional: Vacina Dengusíil Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04035278
31	Produto investigacional: Anticorpo AV-1 Fase da pesquisa clínica: Ia	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04273217
32	Produto investigacional: Antiviral JNJ-64281802 Fase da pesquisa clínica: IIa	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04906980

33	Produto investigacional: Método Wolbachia Fase da pesquisa clínica: Não aplicável.	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04514107
34	Produto investigacional: Zanamivir Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04597437
35	Produto investigacional: Montelucaste Fase da pesquisa clínica: II e III	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04673422
36	Produto investigacional: AT-752 Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04722627
37	Produto investigacional: Vacina de peptídeo de iniciação de célula T baseada em nanopartículas sintéticas (naNO-DENGUE) Fase da pesquisa clínica: I	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04935801
38	Produto investigacional: Vacina TV0005 Fase da pesquisa clínica: II	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT04133987

As informações complementares dos estudos clínicos supracitados podem ser encontradas no ANEXO A.

Tabela 3. Estudos clínicos incluídos (*ClinicalTrials.gov*)

Número	Informações do estudo	Referência
1	Fármacos candidatos: Estradiol, etoposídeo, resveratrol, simvastatina, sirolimus, ácido valpróico, vorinostat e Y-27632.	AMEMIYA, T. et al., 2019
2	Fármacos candidatos: Rupatadina	MALAVIGE, G. N. et al., 2018
3	Fármacos candidatos: Ácido acetilsalicílico, alfa-estradiol, alvespimicina, colchicina, sulfato de cobre, dinoprostona, LY-294002, paracetamol, resveratrol, simvastatina, estaurosporina, sulfasalazina, sulindac, tanespimicina, tretinoína, tricostatina A e ácido valproico.	AMEMIYA, T. et al., 2021
4	Fármacos candidatos: N-Acetilcisteína	SREEKANTH, G. P. et al., 2019
5	Fármacos candidatos: lomefloxacina, netilmicina e minociclina.	LEELA, S. L. et al, 2016
6	Fármacos candidatos: Metoclopramida	SHEN, T-J. et al., 2016

7	Fármacos candidatos: Sunitinibe e erlotinibe	PU, S-Y. et el., 2018
8	Fármacos candidatos: Proclorperazina	SIMANJUNTAK, Y. et al., 2014
9	Fármacos candidatos: N-desmetilclozapina, fluoxetina e salmeterol.	MEDIGESHI, G. R. et al., 2016

As informações complementares dos estudos de reposicionamento supracitados podem ser encontradas no ANEXO B.

5. DISCUSSÃO

5.1. Ensaio clínico

5.1.1 Vacinas

Dentre os estudos clínicos selecionados neste trabalho, 18 ensaios clínicos estão relacionados às vacinas, demonstrando que a principal estratégia estudada e desenvolvida para os próximos anos deverá ser a prevenção por meio da vacinação.

A Takeda apostou no desenvolvimento de uma vacina atenuada e tetravalente denominada TAK-003 ou DenVax®. O estudo de fase III incluído neste trabalho foi de avaliação da vacina em crianças de 4 a 16 anos em oito países com dengue endêmica na Ásia e na América Latina. A vacina foi anteriormente avaliada em um estudo clínico de fase III e acabou mostrando uma eficácia geral de 80%. O estudo incluído, por sua vez, foi dividido em 2 partes: na primeira parte do estudo verificaram uma eficácia de 80,2% e na segunda parte do estudo a eficácia encontrada foi de 66,2% em soronegativos e 76,1% em soropositivos; uma eficácia em hospitalizados de 90,4% e eficácia variável por sorotipo de 28,9 a 95,1%. A maior eficácia encontrada foi contra o DENV-2, o principal sorotipo utilizado na vacina, por este motivo provavelmente tem a maior contribuição de anticorpos anti-NS1 e de respostas mediadas pelas células. (BISWAL, S. et al., 2020)

No estudo da fase I/II conduzido por LIN, L. et al. (2020) investigou-se a vacina experimental do vírus da dengue inativada (DPIV) com adjuvante AS03B desenvolvida pela GlaxoSmithKline (GSK). Esta vacina foi avaliada em um esquema de doses e os objetivos de tolerabilidade e segurança em diferentes regimes: 1 mês entre as doses, 3 meses entre as doses ou 1 mês para segunda dose e 6 meses para terceira dose. O

estudo também conseguiu atender os desfechos relacionados à imunogenicidade primária e com os resultados apresentados a vacina poderia ser testada em um estudo clínico de fase 3.

Atualmente, somente uma vacina contra a DENV foi licenciada em vários países endêmicos, a vacina desenvolvida pela Sanofi Pasteur denominada Dengvaxia®. Os dados de segurança demonstraram que a vacina aumentou o risco de sintomas mais graves na infecção por DENV em indivíduos soronegativos e crianças menores de 9, 11-13 anos, limitando assim o seu uso. Apesar disso, em 2019, o FDA aprovou a vacina para uso em regiões endêmicas dos Estados Unidos. (DURBIN, A. P. et al., 2020) O último ensaio clínico de fase III realizado com a Dengvaxia® ou também denominada CYD-TDV foi reportado por CORONEL, D. et al. (2020) e realizado em países da América Latina com participantes que já tinham recebido 3 doses primárias e que foram randomizados de 4 a 5 anos antes de receberem o reforço ou placebo. Os principais objetivos deste ensaio clínico foram avaliar a persistência de anticorpos neutralizantes, a resposta das células B contra a DENV e o perfil de segurança da dose de reforço a longo prazo. Verificou-se que dois anos após a dose de reforço houve um aumento nos anticorpos neutralizantes seguido por um declínio após os 24 meses. Porém, foi levantado no estudo que a razão para este declínio foi decorrente a uma exposição natural aos sorotipos da dengue, assim como da febre amarela e Zika, o que pode ter afetado os níveis de titulação de anticorpos neutralizantes ao decorrer do tempo. Levantou-se também a hipótese de que as células B de memória de uma infecção natural foram menos eficientes do que as obtidas por meio do reforço da CYD-TDV e isso pode ser verificado em participantes soropositivos e soronegativos.

O *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) realizou também uma grande quantidade de estudos clínicos com vacinas atenuadas direcionadas para cada sorotipo da DF. Foram identificados nesta busca 8 estudos com as vacinas atenuadas do DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 e 2 estudos com vacinas tetravalentes utilizando as vacinas monovalentes estudadas anteriormente. (Tabela 4).

Tabela 4. Vacinas desenvolvidas pelo NIAID

Nome da Vacina	Tipo de Vacina	Referência
rDEN1Δ30	Vírus vivo atenuado (DENV-1)	DURBIN, A. P. et al., 2011
rDEN2Δ30-7169	Vírus vivo atenuado (DENV-2)	ClinicalTrials.gov, NCT01931176
rDEN3Δ30/31-7164	Vírus vivo atenuado (DENV-1)	ClinicalTrials.gov, NCT00831012
rDEN3-3'DΔ30	Vírus vivo atenuado (DENV-3)	ClinicalTrials.gov, NCT00712803
rDEN3Δ30	Vírus vivo atenuado (DENV-3)	ClinicalTrials.gov, NCT02684383
rDEN4Δ30-4995	Vírus vivo atenuado (DENV-4)	WRIGHT, P. F. et al., 2009
rDEN4Δ30-200,201	Vírus vivo atenuado (DENV-4)	MCARTHUR, J. H. et al. , 2008
rDEN1Δ30; rDEN2/4Δ30; rDEN4Δ30 ou rDEN4Δ30- 200,201	Vírus vivo atenuado (DENV-1; DENV-2; DENV-4)	DURBIN A. P. et al., 2011
DEN1Δ30, rDEN2/4Δ30 e rDEN3Δ30 / 31	Vírus vivo atenuado (DENV-1; DENV-2; DENV-3)	LINDOW, J.C. et al., 2013
TV003	Vírus vivo atenuado e tetravalente	NIVARTHI, U. K. et al., 2021
TV005	Vírus vivo atenuado e tetravalente	ClinicalTrials.gov, NCT04133987

MCARTHUR, J.H., et al. (2008) reportou o ensaio clínico da fase I da vacina rDEN4Δ30-200,201 que com base na falta de viremia detectável e devido sua menor reatogenicidade e sua imunogenicidade mais robusta, poderia ser adicionada em uma formulação de vacina tetravalente. WRIGHT P. F. et al. (2009) realizaram o estudo clínico da vacina rDEN4Δ30-4995 do mesmo sorotipo da indicada anteriormente, com uma única

alteração no resíduo do aminoácido 158 da NS3. Com resultados equivalentes ao do estudo anterior determinaram que ambas as vacinas podem ser incluídas em uma formulação tetravalente.

Adicionalmente, um estudo de fase I foi conduzido por DURBIN A. P. et al. (2011) com quatro vacinas atenuadas monotípicas - rDEN1Δ30; rDEN2/4Δ30; rDEN4Δ30 ou rDEN4Δ30-200,201 - que foram estudadas anteriormente. Este estudo foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia das vacinas contra DENV-1 e DENV-2, respectivamente rDEN1Δ30 e rDEN2/4Δ30, em grupos de participantes que foram inoculados com outras vacinas ou que não foram vacinados. Ele foi elaborado como um modelo experimental de introdução das vacinas em áreas endêmicas e demonstrou que as vacinas testadas induziram uma resposta imunológica homotípica e heterotípica na primeira e segunda dose, entretanto, não se sabe a durabilidade dos anticorpos heterotípicos após a segunda dose. Neste estudo teve a limitação de um pequeno número de participantes disponíveis e foi discutida a hipótese de que a imunidade preexistente induzida por infecção com o vírus selvagem induz um nível mais alto de anticorpo heterotípico não neutralizante e que promove ADE de forma mais eficiente do que o anticorpo induzido pelo vírus de vacina. E não pode ser comprovado que as vacinas testadas possam ser usadas com segurança em áreas endêmicas.

O mesmo grupo de estudo conduziu um ensaio clínico de fase I para avaliar a vacina atenuada do DENV-1, no qual verificou a segurança e imunogenicidade após 2 doses. Verificou-se que a primeira dose foi segura, infecciosa e imunogênica em 92% dos vacinados e a segunda dose não causou viremia detectável e não aumentou os títulos de anticorpos neutralizantes, indicando que uma única dose da vacina DEN1Δ30 induz imunidade humoral esterilizante por pelo menos 6 meses. (DURBIN A. P. et al., 2011)

Outro estudo de fase I com o mesmo patrocinador, avaliou a série de ensaios clínicos que ocorreram com as vacinas: rDEN1Δ30, rDEN2/4Δ30 e rDEN3Δ30/31. Neste caso, foi feita uma comparação para avaliar o desempenho das vacinas com baixa dose contra doses aumentadas. Como resultado desta comparação foi indicada que as vacinas eram imunogênicas, seguras e bem toleradas em doses maiores. (LINDOW, J.C. et al., 2013)

Os ensaios clínicos das vacinas atenuadas e monovalentes encontrados no *ClinicalTrial.gov* (Tabela 5) são de fase I para avaliar a segurança e imunogenicidade: NCT01931176, NCT00831012, NCT00712803 e NCT02684383.

Após o desenvolvimento das vacinas atenuadas monovalentes pelo NIAID foi elaborada uma vacina atenuada tetravalente denominada TV003, mistura das vacinas monovalentes: rDENV1Δ30, rDENV2/4Δ30, rDENV3Δ30/31 e rDENV4Δ30. No estudo clínico da fase III, buscou-se analisar a eficácia da vacina TV003 contra uma cepa de DENV-2 comparando-se a imunidade induzida pela vacinação e pela infecção por DENV-2. O perfil de imunogenicidade dos quatro componentes isolados foi semelhante, ao da TV003, o que demonstrou que a vacina não possui interferência ou imunodominância entre os sorotipos.(NIVARTHI, U. K. et al., 2021)

Outra vacina de vírus vivo atenuado tetravalente elaborada pelo NIAID está sendo avaliada quanto à segurança para a população de 50 a 70 anos em Taiwan em um estudo clínico de fase II, com previsão de término em 2023. (*ClinicalTrials.gov*: NCT04133987)

A Merck & Co. também está pesquisando novas formulações de vacinas. Um estudo clínico da fase I avaliou a segurança e tolerabilidade de sua vacina tetravalente de uma subunidade do DENV recombinado (V180) sem e com um adjuvante constituído de *Alhydrogel* e, adicionalmente, o aumento da resposta de anticorpo neutralizante após uma dose da V180 pelos voluntários que receberam anteriormente as vacinas TV003 e TV005 (NIAID). Verificou-se que ambas as formulações de V180 são toleradas e que a formulação sem o adjuvante é mais imunogênica, quando comparada com a vacina com o adjuvante de *Alhydrogel*. Além disso, as formulações foram capazes de aumentar os títulos de neutralização e a frequência de soropositividade para DENV de participantes vacinados anteriormente com as vacinas da NIAID. (DURBIN, A. P. et al., 2020)

O Instituto Butantã está realizando um ensaio clínico de fase 3 com a sua vacina tetravalente de DENV vivo e atenuado, o ensaio está sendo realizado em uma comunidade urbana onde ocorre a transmissão da dengue. Para a análise de eficácia da vacina serão considerados casos que ocorreram após 28 dias da vacinação; para análise de segurança, os participantes foram divididos pela idade e os dados de segurança dos primeiros 21 dias depois da vacinação serão analisados. Este estudo tem previsão de

término para 2024, portanto, ainda não possui resultados, podendo ser encontrado por meio do identificador NCT02406729 em *ClinicalTrials.gov*.

Outra vacina denominada Dengusil™ foi analisada em um estudo clínico de fase I para avaliar a segurança e imunogenicidade em comparação com uso de placebo. Esta vacina foi produzida pela *Serum Institute of India Pvt. Ltd.* A vacina é de vírus vivo atenuado e é considerada tetravalente. A resposta Imune está sendo avaliada ao longo de um período de 6 meses e a viremia, avaliada ao longo de 12 dias após a administração da vacina. Este estudo tinha como data de conclusão prevista, julho de 2021 e seu identificador *ClinicalTrials.gov* é o NCT04035278.

A Emergex Vaccines Holding Ltd. iniciou o estudo de fase I de sua vacina de peptídeos de células T denominada naNO-DENGUE, tetravalente e desenvolvida a partir de nanopartículas de ouro. O protocolo de estudo é adaptativo em dois estágios e eles visam testar uma vacina para COVID-19 também em um desenho de estudo idêntico. A previsão de conclusão deste estudo é em 2022. (*ClinicalTrials.gov*, NCT04935801)

5.1.2 Fármacos

Dentre os fármacos encontrados nos estudos clínicos incluídos neste trabalho, encontramos diferentes classes de fármacos e muitos desses fármacos são provenientes de estudos de reposicionamento.

Como no caso da lovastatina, uma estatina responsável pela inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase e que possui seus efeitos mediados pela via do mevalonato, que por sua vez estão relacionados a redução da expressão de citocinas pró inflamatórias. Por este motivo, esta estatina foi estudada para o tratamento da dengue, no artigo selecionado a randomização foi de 1:1 e foi dividido em 2 fases no qual na fase I, avaliou-se o uso 40 mg de lovastatina e placebo e após a avaliação de segurança seguiu-se para fase II que analisou 80 mg de lovastatina e placebo em 300 pacientes. O estudo foi realizado com foco na segurança e foi verificado que a lovastatina é bem tolerada e segura para os infectados, porém, neste estudo também se verificou que não houve evidências de um efeito antiinflamatório e antiviral, indicando que ela não é um potencial fármaco para tratamento da dengue. (WHITEHORN, J. et al., 2015)

Um estudo realizado por NGUYEN, T. H. T. et al. (2013) analisou o uso da prednisolona para o tratamento da DF, este estudo ocorreu devido aos glicocorticóides serem utilizados com frequência para a terapia adjuvante de infecções e doenças que envolvam a resposta imune do hospedeiro. Entretanto, neste estudo, não foram detectados benefícios em relação à melhora ou redução da gravidade das complicações relacionadas à infecção por DENV.

CASTRO; VADO-SOLIS; PEREZ-OSORIO (2011) também reportou uma investigação clínica, mas com o tratamento de doxiciclina e tetraciclina para a infecção pelo DENV em suas diferentes gravidades. Ambos os fármacos da família das tetraciclinas apresentaram modulação na expressão de citocinas dos participantes infectados pelo DENV e, no caso da DHF, a doxiciclina apresentou um resultado melhor do que o da tetraciclina. Adicionalmente a doxiciclina apresentou uma capacidade de interação com a proteína E do vírus inibindo a entrada do vírus nas células.

Encontrou-se também um estudo clínico em que se propôs observar o impacto do composto Propelix™, um extrato concentrado de própolis, em pacientes com diagnóstico de DHF. Dos resultados observados, não foram verificadas modificações nas funções renal e hepática durante o período do tratamento, porém, foi observada uma diminuição de TNF- α quando se compararam os dados iniciais e finais dos grupos de tratamento e de placebo. De forma complementar houve também uma diminuição no período de hospitalização do grupo que recebeu o produto investigacional. Entretanto, o trabalho não apresentou evidências claras a respeito do potencial deste extrato para a diminuição da viremia ou atuação direta nos componentes que desencadeiam a cascata inflamatória, devendo ser investigada em novos estudos. (LARDO, S. et al. 2014)

No caso dos fármacos balapiravir, celgosivir, cloroquina e ivermectina que também apresentam ensaios clínicos, sabe-se que foram fármacos identificados por meio de estudos de reposicionamento. (AMEMIYA, T. et al, 2019)

O estudo clínico que relacionou a cloroquina, um fármaco amplamente discutido no último ano para o tratamento de COVID-19, ao tratamento da dengue no Brasil, foi reportado por BORGES; CASTRO; FONSECA (2013). Neste estudo clínico de fase II, os participantes incluídos foram randomizados 1:1 para receberem a dosagem de 500 mg de cloroquina ou placebo por três dias. Durante o estudo avaliaram-se os parâmetros de

infecção para identificar uma possível melhora, porém nem a duração, e nem a intensidade da doença foram menores nos grupos de intervenção em comparação com o grupo de placebo. Constatou-se que os participantes que receberam a cloroquina tiveram redução da intensidade de dor, entretanto, os autores do estudo apontaram que como não foram utilizadas escalas padronizadas para medição de dor, o resultado não foi mensurado efetivamente. (BORGES; CASTRO; FONSECA, 2013)

NGUYEN, N. M. et al. (2012) reportou um estudo clínico no qual foi investigado o uso do balapiravir, um pró fármaco desenvolvido para o tratamento da infecção pelo vírus de hepatite C. Devido à semelhança deste vírus com o DENV, foi proposto o estudo para avaliar a sua eficácia, segurança e tolerabilidade em adultos com dengue. A randomização do estudo da fase I foi de 1:1 com balapiravir e placebo, inicialmente os participantes do braço com medicação receberam 1500 mg de balapiravir por via oral e por 5 dias, entretanto, após a revisão de alguns dados clínicos e médicos a dose foi aumentada para 3000 mg. Nos resultados foi verificado que a medicação foi bem tolerada em ambas as dosagens, entretanto, não obteve resultados relacionados às mudanças nos parâmetros virológicos e imunológicos dos pacientes que utilizaram a medicação quando comparados aos que receberam o placebo.

O estudo desenvolvido SUNG, C. et al. (2016) investigou um inibidor da alfa-glucosidase denominado celgosivir, que foi anteriormente estudado para HIV e Hepatite C, entretanto, os estudos clínicos para estas doenças foram descontinuados, pois haviam outros fármacos com melhor eficácia. O mesmo se observou neste estudo de fase Ib, em que os resultados obtidos não confirmaram o sucesso dos resultados pré-clínicos, ou seja, não houve uma redução da viremia ou febre conforme era esperado.

Em *ClinicalTrials.gov* foi reportado o estudo NCT02045069 realizado com pacientes infectados por dengue, randomizados 1:1:1 em um grupo de ivermectina 200-400 µg/kg em dose diária por 2 dias, um grupo de ivermectina 200-400 µg/kg em dose diária por 3 dias e outro grupo de placebo. De acordo com o protocolo deste estudo de fase II/III, foi observado o tempo de resolução da viremia como principal resultado e, o tempo de *clearance* do antígeno NS1 e o tempo de diminuição da febre, como resultados secundários. Este estudo foi finalizado em 2016, entretanto, não houve resultados reportados neste estudo.

O cetotifeno foi proposto como estabilizador de mastócitos, para limitar a patologia imunológica característica da infecção por dengue e tratar o vazamento vascular. Por este motivo, no estudo identificado como NCT02673840, foi proposto o uso do fármaco para avaliar inicialmente a eficácia na prevenção do vazamento vascular decorrente da infecção por DENV e a melhora do quadro clínico dos participantes. O estudo foi finalizado em 2017, entretanto, os resultados não foram postados.

A segurança do paracetamol foi avaliada para o tratamento da dengue, devido ao seu histórico de toxicidade hepática. Não há muitos dados do estudo no *ClinicalTrials.gov*, identificado como NCT02833584, mas os parâmetros hepáticos foram avaliados pelos os níveis de transaminases séricas e outros parâmetros clínicos como temperatura, duração da febre, duração da estadia no hospital e número de comprimidos usados também foram acompanhados.

No estudo, indexado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT04597437, em andamento, foi investigada a segurança e eficácia do zanamivir para o tratamento do vazamento vascular, uma das características mais graves da DHF. A justificativa para o estudo foi de que o zanamivir é um fármaco seguro para uso em pacientes com Dengue, que tem a capacidade de diminuir os níveis de ácido siálico sérico, o que diminuiria os riscos de ocorrências de vazamento vascular nos casos de DHF.

Houve também alguns estudos reportados em *ClinicalTrials.gov* de novas moléculas desenvolvidas para especificamente para o tratamento da dengue, como é o caso do antiviral UV-4B, seu estudo clínico de fase I foi patrocinado pela *Unither Virology* e buscou-se avaliar a segurança e tolerabilidade em diferentes dosagens do antiviral oral para assim determinar a absorção e eliminação de uma única dose do UV-4B. (*ClinicalTrials.gov*, NCT02061358)

Outra molécula que está sendo desenvolvida para dengue é a AT-752 e seu estudo clínico de fase I tem como previsão de término este ano, portanto, ainda não há resultados disponíveis. O estudo busca avaliar a segurança, tolerabilidade farmacocinética do pró-fármaco por meio de sua administração em diferentes dosagens. (*ClinicalTrials.gov*, NCT04722627)

A *Janssen Research & Development, LLC* também vem desenvolvendo moléculas para o tratamento da dengue, como é o caso da JNJ-64281802, indexada no

ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT04906980. No estudo de fase II estima-se avaliar a atividade antiviral da molécula em comparação com o placebo, além de avaliar os parâmetros de farmacocinética e toxicidade da molécula.

5.1.3. Anticorpos

Dentro das estratégias de tratamento identificadas, somente a Abviro LLC está desenvolvendo um anticorpo monoclonal, denominado AV-1, e propôs seu estudo clínico de fase I para analisar a segurança de sua administração por infusão intravenosa. O estudo ainda está em recrutamento e por este motivo não existem resultados disponíveis. (ClinicalTrials.gov, NCT04273217)

5.1.4. Controle de vetores

Entre os estudos clínicos selecionados para este trabalho pertinentes à estratégia de prevenção foi possível identificar alguns que estavam relacionados a eliminação ou modificação dos vetores responsáveis pela transmissão da dengue.

Em *ClinicalTrial.gov* foi reportado o ensaio NCT00938379 que foi realizado em comunidades rurais no sudeste da Ásia. Neste estudo foi avaliada a redução dos casos de dengue, malária e encefalite japonesa, nos grupos de intervenção que eram divididos em: um grupo que utilizava uma loção repelente de insetos com 20% dietilamida e outro grupo que utilizará uma loção placebo. Não há resultados disponíveis para este estudo clínico, mesmo com sua finalização em 2011.

Adicionalmente, um estudo realizado para controle dos vetores no Peru avaliou a eficácia do repelente espacial de transflutrina em diminuir o contato entre vetores e indivíduos e assim diminuir os casos de dengue da região estudada. Para avaliar os resultados foram verificados os dados entomológicos e virológicos por meio de um monitoramento domiciliar, enquanto a transmissibilidade era avaliada por meio de vigilância e pela sorologia dos indivíduos. O estudo foi finalizado em 2019, mas não há resultados disponíveis. (ClinicalTrials.gov, NCT03553277).

Outro estudo indexado na plataforma *ClinicalTrials.gov* realizado para o controle de vetores responsáveis pela transmissão da dengue, foi o estudo desenvolvido para avaliar a eficácia da infecção dos mosquitos *A. aegypti* por Wolbachia para a redução da

incidência da infecção no Brasil. O objetivo principal é avaliar se a liberação de mosquitos *A. aegypti* infectados com Wolbachia associadas às medidas padrão de controle do vetor reduzem a incidência sorológica das infecções pelo vírus da dengue, vírus zika, e/ou vírus chikungunya em grupos de intervenção, em comparação com somente as medidas padrão de controle do vetor isoladamente. Este estudo será finalizado somente em 2025. (ClinicalTrials.gov, NCT04514107)

5.2. Estudos de reposicionamento

Devido ao crescente número de casos de infecções pelo vírus da dengue, a busca de novas estratégias para tratamento por meio do reposicionamento vem sendo considerada como opção. Foram incluídos 9 artigos que identificavam candidatos para o reposicionamento de fármacos para o tratamento da DF, da DHF e da DSS.

Alguns estudos utilizaram-se de análises ômicas para agrupamento dos fármacos candidatos, nas análises verificaram-se dados de interação entre genes e proteínas que estavam disponíveis nos níveis transcriptônicos, proteômicos e interativos. No primeiro estudo ocorrido em 2019, foram identificados por meio desses levantamentos de interações, 8 fármacos candidatos: Estradiol, etoposídeo, resveratrol, simvastatina, sirolimus, ácido valpróico, vorinostat e Y-27632. Estes candidatos foram considerados possíveis opções para a prevenção da replicação do vírus da dengue ou para melhorar os sintomas. (AMEMIYA, T. et al, 2019)

No estudo de AMEMIYA; HORIMOTO; FUKUI (2021), por meio da mesma metodologia realizou-se uma análise ômica para fármacos para diferentes infecções causadas por flavivírus: Dengue, zika, vírus do Nilo Ocidental, chikungunya, vírus da encefalite japonesa e febre Amarela. No qual foram identificados 17 fármacos que poderiam ser utilizados em comum em algumas das infecções: Ácido acetilsalicílico, alfa-estradiol, alvespimicina, colchicina, sulfato de cobre, dinoprostona, LY-294002, paracetamol, resveratrol, simvastatina, estaurosporina, sulfasalazina, sulindaco, tanespimicina, tretinoína, tricostatina A e ácido valpróico. A tricostatina A, o ácido valpróico, o resveratrol e o paracetamol já foram reportados anteriormente como tratamento para doenças causadas por flavivírus.

De acordo com MALAVIGE, G. N. et al. (2018), o tratamento da dengue hemorrágica e dos seus agravos é uma prioridade para redução de sua mortalidade, por isto, neste estudo foi demonstrado os efeitos *in vitro* da Rupatadina - um anti-histamínico de segunda geração - na redução da permeabilidade das células endoteliais por meio do bloqueio do receptor do fator ativador de plaquetas. Adicionalmente foi realizado um estudo clínico de fase II, não incluído como ensaio clínico anteriormente devido ser somente cego e não duplo-cego. A randomização ocorreu em 1:1:1 no qual um dos braços os participantes utilizaram Rupatadina 10mg, no segundo braço utilizaram a Rupatadina 40 mg e no último braço utilizavam o placebo. O estudo clínico não demonstrou dados suficientes sobre a eficácia do fármaco, mas indicou poucos eventos adversos relacionados a Rupatadina quando comparados ao grupo placebo e diminuição das complicações relacionadas ao vazamento vascular.

No estudo conduzido por SREEKANTH, G. P. et al., (2019) foi verificado o uso da N-acetilcisteína - utilizado como mucolítico e suplemento alimentar, antioxidante e no tratamento da overdose de acetaminofeno - para o tratamento da insuficiência hepática fulminante induzida pelo DENV e identificou-se o efeito da N-acetilcisteína em diferentes estágios do ciclo de vida do DENV em camundongos, a toxicidade em células hepáticas e seu potencial como antiviral em animais. Os resultados apresentados no estudo demonstraram um alívio da desregulação dos fatores trombóticos característico da DF, demonstrando que o composto poderia ser utilizado para o tratamento da dengue.

Alguns antimicrobianos também foram estudados como possíveis antivirais para o tratamento da dengue., LEELA S. L. et al. (2016) examinou a citotoxicidade e a redução da atividade viral do DENV por lomefloxacin, netilmicina e minociclina, da classe das fluoroquinolonas inicialmente não considerada uma escolha previsível para o tratamento das flaviviroses. Verificou-se que a minociclina possuía uma atividade superior aos demais antibióticos, por este motivo, as demais análises foram realizadas somente com a minociclina. Nos testes *in vitro*, verificou-se que a minociclina tem atividade contra todos os sorotipos e efeitos em diferentes estágios da replicação do DENV. Adicionalmente identificou-se a inibição da via de sinalização ERK1/2 como alvo da ação da minociclina na redução da infecção por DENV.

Outra classe de fármacos que foi estudada foi a de antagonistas dos receptores D2 dopaminérgicos que possuem relativa atividade contra o vírus da dengue. Dentro desta classe, podemos indicar a proclorperazina que foi clinicamente aprovada para o tratamento de cefaleia, esquizofrenia e, como antiemético. A avaliação de seu potencial antiviral verificou que o antiemético possui ação contra a infecção pelo DENV-2 e seu mecanismo seria possivelmente o bloqueio da entrada do DENV na célula, através da endocitose mediada por clatrina, necessitando estudos clínicos que comprovem a sua eficácia. (SIMANJUNTAK, Y. et al., 2014)

Outro exemplo seria a metoclopramida, que possui ação antiemética e foi avaliada como alternativa principalmente para casos mais graves como encefalopatia induzida pela DENV. Por meio deste estudo foi possível identificar que o tratamento com este fármaco pode reduzir a infecção possivelmente por meio do bloqueio da ligação viral mediada por receptores dopaminérgicos do tipo 2 nas células hospedeiras. (SHEN, T.-J. et al., 2021)

No estudo elaborado por PU, S.-Y. et al. (2018), os fármacos verificados foram os quimioterápicos: sunitinibe e erlotinibe. A escolha destes fármacos ocorreu pelo interesse em um tratamento direcionado ao hospedeiro com amplo espectro e uma barreira de resistência maior. O tratamento com combinação de sunitinibe e erlotinibe revelou um efeito supressor de DENV no tratamento por meio da inibição do tráfego viral intracelular regulado pela quinases celulares, AAK1 e GA, o que evita a progressão para estágio grave. Adicionalmente, observou-se uma atividade antiviral nas células dendríticas humanas, células alvo do DENV e, uma alteração nas respostas imunes de citocinas inflamatórias em camundongos.

Um dos estudos selecionados identificou três inibidores que bloqueiam estágios iniciais da replicação do RNA do vírus da dengue, os fármacos selecionados foram: N-desmetilclozapina, fluoxetina e salmeterol. Ambos os fármacos apresentaram redução da atividade viral do DENV, entretanto, não apresentaram o mesmo resultado para as demais infecções por Flavivirus. Além disso, seus mecanismos de ação envolvem o aumento do lisossomo e a formação de autofagossomo, o que afetam vias que estão envolvidas nos estágios iniciais do ciclo de vida do vírus da dengue. (MEDIGESHI, G. R. et al, 2016)

5.3. Análise Prospectiva

Ao levar em consideração o custo associado a dengue globalmente que equivale a 8,9 bilhões de dólares por ano e sabendo que as medidas preventivas, como o controle da proliferação dos vetores por meio da educação da população e campanhas de visita em domicílio nas regiões endêmicas do país, têm sido as principais estratégias para a prevenção da dengue. (MALAVIGE, G. N. et al. A, 2018) Sabe-se que a demanda por fármacos e vacinas eficazes é de extrema relevância para o controle da doença nos próximos surtos que poderão surgir ao decorrer dos anos.

A análise deste trabalho demonstrou uma razoável quantidade de vacinas e fármacos sendo estudados como tratamento e/ou profilaxia e que poderão ser registrados dentro de pouco tempo.

Foram analisados 38 estudos clínicos, sendo eles de sua maioria para a análise de vacinas ($n=18$), seguidos pelos fármacos, sendo estes divididos em novos fármacos ($n=3$) e provenientes de estudos de reposicionamento ($n=16$). Em menor número também foram encontrados estudos relacionados ao controle de vetores ($n=3$) e de anticorpos para o tratamento da dengue ($n=1$).

Contrariando ao que se esperava inicialmente, foi observado que há uma quantidade considerável de fármacos que foram e estão sendo investigados para o tratamento da dengue. Alguns desses fármacos foram também investigados para o tratamento de COVID-19 no último ano, como por exemplo, a cloroquina e a ivermectina e; outros foram identificados por meio de estudos pré-clínicos ou de triagens que buscavam encontrar fármacos com possíveis interações com receptores, proteínas e genes responsáveis pela cascata de inflamação promovida pela infecção por DENV.

Dentre os fármacos provenientes de estudos de reposicionamento, temos: Lovastatina, prednisolona, doxiciclina e tetraciclina, balapiravir, celgosivir, ivermectina, cetotifeno, paracetamol e zanamivir.

Ao analisar os dados de seus respectivos estudos clínicos, foi possível identificar que somente 5 estudos de 16 estudos apresentaram os resultados das análises, desta forma houve uma diminuição da amostra que utilizamos para avaliar a probabilidade de registros no futuro.

O único ensaio clínico dentre os fármacos citados anteriormente e que apresentou resultados relevantes indicando uma possível eficácia para o tratamento da dengue foi a doxiciclina. (CASTRO; VADO-SOLIS; PEREZ-OSORIO, 2011) Entretanto, não houve estudos posteriores relacionados a doxiciclina encontrados por meio da metodologia de busca proposta.

Em relação aos novos fármacos que também fazem parte dos estudos clínicos incluídos neste trabalho, temos 3 antivirais: UV-4B, AT-752 e JNJ-64281802. Os dois primeiros encontram-se na fase I de pesquisa clínica e o último na fase II. Como já estão sendo avaliados clinicamente, espera-se que, caso os resultados dos estudos clínicos sejam favoráveis, dentro de 5-10 anos os patrocinadores desses estudos tenham dados suficientes para as submissões de registro nas agências reguladoras.

As vacinas, por sua vez, estão sendo estudadas há um tempo maior do que os fármacos e algumas delas já estão no fim de seu desenvolvimento, participando de estudos clínicos de fase III (n=4). Outras vacinas estão em estudos de fase II (n=2) e de fase I (n=12).

Dentro do grupo das vacinas no final de seu desenvolvimento, temos a Dengvaxia®, uma vacina já aprovada para uso em alguns países e que é empregada em regiões endêmicas, em uma população restrita a indivíduos de 9 a 45 anos. Entretanto, por mais que a vacina seja considerada eficaz devido à sua baixa absorção e sua possível relação com o aumento de risco da dengue grave em indivíduos que não contraíram a doença e que foram vacinados, ela somente está sendo empregada no Brasil e nas Filipinas, em planos emergenciais para as regiões endêmicas. (THOMAS; YOON, 2019)

As vacinas TAK-003, a TV003 e a Butantan-DV estão em estudos clínicos de fase III, entretanto, como elas foram desenvolvidas subsequentemente a Dengvaxia®, durante seus estudos já se impõe a necessidade de avaliar a questão do fenômeno ADE e a relação dele com as suas vacinas. Os resultados da fase III de TAK-003 e o TV003 mostraram que ambas são efetivas contra a DENV; no caso do Butantan-DV, o estudo clínico de fase III tem a previsão de término para 2024.

Para as vacinas que já concluíram a fase III, cabe aos patrocinadores avaliarem os dados de eficácia e de segurança e prepararem os documentos necessários para submissão nas principais agências de registro, como o *FDA*, a *EMA*, a ANVISA, entre

outras. Por isso, o tempo necessário para a aprovação após a submissão pode variar entre 1-3 ano(s) dependendo dos resultados apresentados e do processo de análise das agências.

Demais vacinas ainda estão em desenvolvimento em fase I e II, como o caso da DPIV produzido pela GSK, a vacina TV005 do NIAID, a vacina V180 da Merck, a Dengusil™ produzida pela *Serum Institute of India* e a vacina produzida pela *Emergex Vaccines*, elas ainda precisam percorrer um longo período até chegarem nos estudos de fase III, que irão de fato fornecer os dados necessários para a submissão dos produtos nas agências. Por este motivo, espera-se que em 5 a 10 anos essas vacinas possam estar disponíveis para a população, caso tenham êxito em todos os parâmetros avaliados.

O mesmo período para o desenvolvimento e submissão de registro das vacinas que estão ainda em fase I, pode ser considerado para o anticorpo AV-1, que estava em estudo de fase I até o fim do ano passado. (*ClinicalTrials.gov*, NCT04273217) Mesmo sendo um desenvolvimento único, pode ser considerada uma terapia chave para o tratamento da doença, uma vez que pode causar a neutralização dos anticorpos suprimindo a viremia. (KOTAKI, T. et al., 2021)

Outra estratégia para controle do número de casos de dengue que já é utilizada no Brasil e em países que possuem alta prevalência da doença é o controle dos vetores. Neste trabalho foram selecionados 3 estudos que estão relacionados ao controle da transmissibilidade através da contenção dos mosquitos da família *Aedes*. Dentre os estudos incluídos, o que apresenta um maior diferencial é o que utiliza o método *Wolbachia*. Caso seja comprovada sua eficácia, poderá ser utilizada como estratégia de prevenção para outras doenças, como a Zika, Chikungunya e febre amarela devido ao compartilhamento dos vetores entre essas doenças. (*ClinicalTrials.gov*, NCT04514107)

Medidas preventivas relacionadas ao controle da reprodução dos vetores e do contato com o hospedeiro, são hoje, a principal estratégia para o controle dos surtos de DF e de infecções por flavivirus.

Sabe-se que a principal ferramenta para encontrar fármacos de forma mais rápida para o tratamento de doenças em que não há tratamentos identificados, é por meio do reposicionamento. No levantamento de dados deste trabalho, destacam-se 9 estudos

que apresentaram um total de 36 fármacos candidatos para o tratamento da dengue, dentre eles temos: estradiol, etoposídeo, resveratrol, simvastatina, sirolimus, ácido valpróico, vorinostat e Y-27632; Rupatadina; Ácido acetilsalicílico, alfa-estradiol, alvespimicina, colchicina, sulfato de cobre, dinoprostona, LY-294002, paracetamol, resveratrol, estaurosponina, sulfasalazina, sulindac, tanespimicina, tretinoína, tricostatina A e ácido valproico; N-Acetilcisteína; lomefloxacin, netilmicina e minociclina; Metoclopramida; Sunitinibe e erlotinibe; Proclorperazina; N-desmetilclozapina, fluoxetina e salmeterol. Os fármacos identificados podem ser estudados a fim de avaliar a real atividade contra DENV e outros já foram testados em seus estudos de reposicionamento. Um dos fármacos foi indicado em dois estudos diferentes de reposicionamento elaborados pelo mesmo grupo de autores, porém, com finalidades diferentes a simvastatina, uma estatina assim como a lovastatina que foi avaliada para o tratamento em um dos estudos clínicos incluídos neste trabalho. (AMEMIYA, T. et al, 2019; AMEMIYA; HORIMOTO; FUKUI, 2021)

No caso destes fármacos e moléculas indicadas nos estudos de reposicionamento, sabe-se que eles já passaram pelos ensaios pré-clínicos e alguns nos ensaios de toxicidade e imunogenicidade encontrados na fase I e II, o que diminui o seu tempo de desenvolvimento. É necessária somente a realização dos ensaios clínicos a fim de avaliar a eficácia e para garantir a segurança em seu uso nos participantes infectados. Entretanto, para os ensaios clínicos, principalmente o estudo de fase III, é necessário um grande investimento e este é o principal impedimento para aprovação desses fármacos em outras indicações. Requer-se o interesse da detentora da patente ou em caso de medicações que não possuem patentes, o interesse do governo ou de instituições de pesquisa; podendo ainda o fármaco falhar na última fase da pesquisa clínica. (PUSHPAKOM, S. P. et al., 2018)

Portanto, a partir dos dados desta análise é possível realizar a prospecção de que nos próximos 2-5 anos teremos um número maior de vacinas aprovadas, principalmente das vacinas que estão em fase III e para os próximos 5-10 anos teremos alguns fármacos e anticorpos de ação contra a DENV registrados. Espera-se que, caso os investimentos venham a ocorrer, sejam aprovados fármacos provenientes de estudos de reposicionamento.

As medidas preventivas, que são utilizadas de forma abrangente agora, serão aprimoradas, principalmente pelos novos estudos para o manejo dos vetores. Com isso, teremos tratamento adequado e eficaz para a dengue e medidas de prevenção para o controle dos próximos surtos que estarão por vir. E caso, esta prospecção se torne realidade, espera-se diminuir o número de casos de infecções por dengue e a mortalidade da doença em sua forma mais grave, principalmente nas regiões endêmicas do mundo.

Entretanto, caso um tratamento específico para dengue não seja aprovado ou caso as vacinas não tenham a eficácia esperada e não sejam de uso comum da população, serão mantidas como principal estratégia para o controle dos surtos as medidas com abordagem direcionada aos vetores, o que pode não ser suficiente para o manejo de muitos casos. E isso se deve principalmente devido à falta de acesso aos dados que demonstram a real eficácia das campanhas governamentais de controle dos mosquitos e de saúde pública na redução de casos em áreas endêmicas durante os surtos. (BRITO A. et al., 2021)

6. CONCLUSÃO

No estudo prospectivo verificou-se a possibilidade de aprovação de algumas vacinas que poderão estar registradas em 2-5 anos e possivelmente um tratamento antiviral e anticorpos em 5-10 anos. Porém, o fator limitante para que isso ocorra é o investimento na realização de ensaios clínicos, principalmente em relação aos fármacos, uma vez que parte das vacinas estão em fase final de desenvolvimento e a terapia com anticorpos é geralmente de alto custo. Por fim, é de extrema importância estudar novas estratégias para o controle dos surtos que ocorrem na tríade: Dengue, Zika e Chikungunya.

7. BIBLIOGRAFIA

AGUILAR-BRISEÑO, J. A. et al. TLR2 on blood monocytes senses dengue virus infection and its expression correlates with disease pathogenesis. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16849-7>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-020-16849-7#citeas>>. Acesso em: 01 jul. 2021.

AMEMIYA, T.; HORIMOTO, K.; FUKUI, K. Application of multiple omics and network projection analyses to drug repositioning for pathogenic mosquito-borne viruses. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89171-x>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-89171-x#citeas>>. Acesso em: 01 jul. 2021.

AMEMIYA, T. et al. Drug repositioning for dengue haemorrhagic fever by integrating multiple omics analyses. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36636-1>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-36636-1#citeas>>. Acesso em: 01 jul. 2021.

BISWAL, S. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1423–1433, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30414-1) Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197105/>> Acesso em: 09 ago. 2021.

BORGES, M. C.; CASTRO, L. A.; FONSECA, B. A. L. D. Chloroquine use improves dengue-related symptoms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 5, p. 596–599, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000500010>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/mioc/a/z5mqXYxnxQGpgrkJgsfpJq/?lang=en>> Acesso em: 07 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Pesquisa: **Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento#:~:text=O%20desenvolvimento%20de%20um%20novo,em%20c%C3%A9lulas%20e%20em%20animais>> Acesso em: 27 fev. 2021.

BRITO, A. F. et al. Lying in wait: the resurgence of dengue virus after the Zika epidemic in Brazil. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22921-7>. Disponível em:

<<https://www.nature.com/articles/s41467-021-22921-7#citeas>> Acesso em: 06 jul. 2021.

BOWN, M.; SUTTON, A. Quality Control in Systematic Reviews and Meta-analyses. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 40, n. 5, p. 669-677, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.07.011>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078588410004387>>. Acesso em: 30 out. 2021.

CASTRO, M.C.; WILSON, M.E.; BLOOM, D.E. Disease and economic burdens of dengue. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, 2017, p.e70-e78. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30545-X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991630545X>>. Acesso em: 01 fev. 2021.

CASTRO, I.; VADO-SOLIS, C; PEREZ-OSORIO, T. Modulation of Cytokine and Cytokine Receptor/Antagonist by Treatment with Doxycycline and Tetracycline in Patients with Dengue Fever. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2011, p. 1–5, 2011. DOI: 10.1155/2011/370872. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21461372/>>. Acesso em: 08 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Clinical Evaluation of Insect Repellent and Insecticide Treated Nets in Lao PDR. **Identificador** NCT00938379. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00938379?term=NCT00938379&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

Clinicaltrials.gov. Clinical Trial of the Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Virus Vaccine Admixture TV005 in the Elderly Aged 50-70 Years in Taiwan. **Identificador** NCT04133987. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133987>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. A Cluster-randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Wolbachia-

InfecTed Aedes Aegypti Mosquitoes in Reducing the Incidence of Arboviral Infection in Brazil (EVITA Dengue). **Identificador NCT04514107.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04514107?term=NCT04514107&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Safety Study of DengusiiL in Healthy Adults. **Identificador NCT04035278.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035278?term=DengusiiL&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Effect of Montelukast in Preventing Dengue With Warning Signs in Dengue Patients. **Identificador NCT04673422.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04673422?term=NCT04673422&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ivermectin Against Dengue Infection. **Identificador NCT02045069.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045069?term=Efficacy+and+Safety+of+Ivermectin+Against+Dengue+Infection&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Evaluating the Safety and Immune Response to a Dengue Virus Vaccine in Healthy Adults. **Identificador NCT01931176.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01931176?term=NCT01931176&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Evaluation of Safety and Immunogenicity of a T-Cell Priming Peptide Vaccine Against Dengue. **Identificador NCT04935801.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04935801?term=NCT04935801&draw=2&rank=1>> Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of rDEN3Δ30, a Live

Attenuated Monovalent Dengue Virus Vaccine. **Identificador NCT02684383.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684383>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. IC14 in Adult Patients With Dengue Fever. **Identificador NCT03875560.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875560?term=IC14+in+Adult+Patients+With+Dengue+Fever&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Ketotifen as a Treatment for Vascular Leakage During Dengue Fever . **Identificador NCT02673840.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02673840?term=NCT02673840&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine. **Identificador NCT02406729.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406729>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Safety and Immune Response to an Investigational Dengue Type 2 Vaccine. **Identificador NCT01073306.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01073306>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Safety of Paracetamol as Antipyretic in Treatment of Dengue Infection in Adults. **Identificador NCT02833584.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02833584?term=NCT02833584&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Safety of and Immune Response to DEN4 Vaccine Component Candidate for Dengue Virus. **Identificador NCT00919178.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00919178?term=NCT00919178&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Safety of and Immune Response to a Dengue Virus Vaccine (rDEN3delta30/31-7164) in Healthy Adults. **Identificador NCT00831012.** Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831012?term=Safety+of+and+Immune+Response+to+a+Dengue+Virus+Vaccine+\(rDEN3delta30/31-7164\)+in+Healthy+Adults&draw=1&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831012?term=Safety+of+and+Immune+Response+to+a+Dengue+Virus+Vaccine+(rDEN3delta30/31-7164)+in+Healthy+Adults&draw=1&rank=1)>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Safety of and Immune Response to a Dengue Virus Vaccine (rDEN3-3'Ddelta30) in Healthy Adults. **Identificador NCT00712803.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712803?term=NCT00712803&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Spatial Repellents for Arbovirus Control. **Identificador NCT03553277.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553277?term=Spatial+Repellents+for+Arboviruses+Control&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Study of AT-752 in Healthy Subjects. **Identificador NCT04722627.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722627?term=NCT04722627&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. A Study of JNJ-64281802 in Participants With Confirmed Dengue Fever. **Identificador NCT04906980.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04906980>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. A Study to Determine the Safety of AV-1, an Antibody Being Developed for Treatment of Dengue, in Healthy Volunteers. **Identificador NCT04273217.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273217?term=NCT04273217&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of UV-4B Solution Administered Orally in Healthy Subjects . **Identificador NCT02061358.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02061358?term=NCT02061358&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ClinicalTrials.gov. Zanamivir Treatment of Vascular Permeability in Dengue (ZAP-DENGUE). **Identificador NCT04597437.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597437>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

CORONEL, D. et al. Immune Response Persistence and Safety of a Booster Dose of the Tetravalent Dengue Vaccine in Adolescents and Adults Who Previously Completed the 3-dose Schedule 4–5 Years Earlier in Latin America. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 10, p. 961–968, 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002830. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932330/>>. Acesso em: 08 ago. 2021.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: DeCS. **Dengue.** ed. rev. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 1999 (atualizado em 10 jul. 2013). Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=3727&filter=ths_exact_term&q=Dengue>. Acesso em 27 fev. 2021.

DURBIN, A. P. et al. Heterotypic Dengue Infection with Live Attenuated Monotypic Dengue Virus Vaccines: Implications for Vaccination of Populations in Areas Where Dengue Is Endemic. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 3, p. 327–334, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jiq059. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071099/?report=classic>>. Acesso em: 08 ago. 2021.

DURBIN, A. P. et al. Immunogenicity and Safety of a Tetravalent Recombinant Subunit Dengue Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Results of a Phase-I Randomized Clinical Trial. **The American Journal**

of Tropical Medicine and Hygiene, v. 103, n. 2, p. 855–863, 2020. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0042. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394880/>>. Acesso em: 08 ago. 2021.

DURBIN, A. P. et al. A Single Dose of the DENV-1 Candidate Vaccine rDEN1Δ30 Is Strongly Immunogenic and Induces Resistance to a Second Dose in a Randomized Trial.

PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 5, n. 8, 2011. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001267. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829748/>>. Acesso em: 29 jul. 2021.

FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **The Drug Development Process**. FDA. U.S. Food and Drug Administration, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

FERREIRA-DE-LIMA, V. H.; LIMA-CAMARA, T. N. Natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. **Parasites Vectors**, v. 11, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2643-9>. Disponível em: <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2643-9#citeas>>. Acesso em: 19 jul. 2021.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018>. Acesso em: 19 jun. 2021.

GEORGE, S. L. et al. Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 7, p. 1032–1041, 2015. DOI: 10.1093/infdis/jiv179. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791116/>>.

Acesso em: 08 ago. 2021.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.
DOI: 10.1590/S1519-70772014000100002. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614605729>. Acesso em:
01 fev. 2021.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/nrdp201655#citeas>. Acesso em: 01 jul. 2021.

HARAPAN, H. et al. Dengue: A Minireview. **Viruses**, v. 12, n. 8, p. 829, 2020. DOI:
10.3390/v12080829. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32751561/>.
Acesso em: 17 jul. 2021.

JOHN, A. L. S.; RATHORE, A. P. S. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 4, p. 218–230, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41577-019-0123-x#citeas>. Acesso em: 03 jul. 2021.

KOTAKI, T. et al. An Affinity-Matured Human Monoclonal Antibody Targeting Fusion Loop Epitope of Dengue Virus with in Vivo Therapeutic Potency.” **Scientific Reports**, vol. 11, no. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92403-9>. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-92403-9#citeas>. Acesso em: 03 out. 2021.

LARDO, S. et al. The effect of a unique propolis compound (PropoelixTM) on clinical outcomes in patients with dengue hemorrhagic fever. **Infection and Drug Resistance**, p. 323, 2014. DOI: 10.2147/IDR.S71505. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525372/>. Acesso em: 06 jul. 2021.

LEELA, S. L. et al. Drug repurposing of minocycline against dengue virus infection. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 478, n. 1, p. 410–416, 2016. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.029. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396621/>>. Acesso em: 17 jul. 2021.

LIN, L. et al. Safety and Immunogenicity of an AS03B-Adjuvanted Inactivated Tetravalent Dengue Virus Vaccine Administered on Varying Schedules to Healthy U.S. Adults: A Phase 1/2 Randomized Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 1, p. 132–141, 2020. DOI: 10.4269/ajtmh.19-0738. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342848/>>. Acesso em: 17 jul. 2021.

LINDOW, J. C. et al. Vaccination of volunteers with low-dose, live-attenuated, dengue viruses leads to serotype-specific immunologic and virologic profiles. **Vaccine**, v. 31, n. 33, p. 3347–3352, 2013. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.075. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23735680/>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

MALAVIGE, G. N. et al. A preliminary study on efficacy of rupatadine for the treatment of acute dengue infection. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22285-x>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-22285-x#citeas>>. Acesso em: 01 jul. 2021.

MARIMUTHU, P.; RAVINDER, J. R.. Trends in clinical trials of dengue vaccine. **Perspectives in Clinical Research**, v. 7, n. 4, p. 161, 2016. DOI: 10.4103/2229-3485.192035. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079088/>>. Acesso em: 26 fev. 2021.

MCARTHUR, J. H. et al. Phase I Clinical Evaluation of rDEN4Δ30-200,201: A Live Attenuated Dengue 4 Vaccine Candidate Designed for Decreased Hepatotoxicity. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 5, p. 678–684, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2590927/>>. Acesso em: 20 jul. 2021.

MEDIGESHI, G. R. et al. N. Desmethylclozapine, Fluoxetine, and Salmeterol Inhibit Postentry Stages of the Dengue Virus Life Cycle. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6709–6718, 2016. DOI: 10.1128/AAC.01367-16. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27572397/>>. Acesso em: 01 jul. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI), U.S. National Library of Medicine. **Dengue**. MeSH Terms [MH].: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 1999 (atualizado em 10 jun. 2019). Disponível em: <<https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D'003715>>. Acesso em 27 fev. 2021.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). **Developing a Vaccine**. National Center for Health Statistics, 2014. p.1. Disponível em: <https://www.cdc.gov/about/24-7/protectingpeople/dengue/developing_vaccine.html>. Acesso em: 27 fev. 2021.

NGUYEN, N. M. et al. A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Trial of Balapiravir, a Polymerase Inhibitor, in Adult Dengue Patients. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 9, p. 1442–1450, 2012. DOI: 10.1093/infdis/jis470. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22807519/>>. Acesso em: 20 jul. 2021.

NGUYEN, T. H. T. et al. Corticosteroids for Dengue – Why Don't They Work? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 12, 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002592. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349598/>>. Acesso em: 17 jul. 2021.

NIVARTHI, U. K. et al. A tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced immunity to multiple serotypes in humans. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21384-0>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-021-21384-0#citeas>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

PU, S.-Y. et al. Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment. **Antiviral Research**, v. 155, p. 67–75, 2018. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.05.001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753658/>>. Acesso em: 25 jul. 2021.

PUSHPAKOM, S. P. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nat Rev Drug Discov**, v.18, p. 41–58, 2019. DOI: 10.1038/nrd.2018.168. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd.2018.168>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

SALLES, T.S. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites Vectors** v.11, n.264, 2018. DOI: 10.1186/s13071-018-2830-8. Disponível em: <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2830-8>> Acesso em: 25 jan. 2021.

SHEN, T.-J. et al. Repurposing the Antiemetic Metoclopramide as an Antiviral Against Dengue Virus Infection in Neuronal Cells. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2020.606743. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634036/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

SIMANJUNTAK, Y. et al. Repurposing of Prochlorperazine for Use Against Dengue Virus Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 3, p. 394–404, 2014. DOI: 10.1590/S1519-70772014000100002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614605729>>. Acesso em: 01 fev. 2021.

SREEKANTH, G. P. et al. Drug repurposing of N-acetyl cysteine as antiviral against dengue virus infection. **Antiviral Research**, v. 166, p. 42–55, 2019. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.03.011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928439/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

SULTANA, J., et al. Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. **Frontiers in Pharmacology**, v.11, p.1657, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.588654. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.588654>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

SUNG, C. et al. Extended Evaluation of Virological, Immunological and Pharmacokinetic Endpoints of CELADEN: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Celgosivir in Dengue Fever Patients. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 8, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004851. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509020/>>. Acesso em: 25 jul. 2021.

THOMAS, S. J.; YOON, I.-K. A review of Dengvaxia®: development to deployment. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 2295–2314, 2019. DOI: 10.1080/21645515.2019.1658503. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2019.1658503>>. Acesso em: 13 set. 2021.

WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development: status and future. **Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz**, v. 63, n. 1, p. 40-44, 2019. DOI: 10.1007/s00103-019-03060-3. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-019-03060-3>>. Acesso em: 3 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue and severe dengue. **World Health Organization**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 26 out. 2021

WHITEHORN, J. et al. Lovastatin for the Treatment of Adult Patients With Dengue: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 15,

n. 62, p. 468-476, 2015. DOI: 10.1093/cid/civ949. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26565005/>>. Acesso em: 26 jul. 2021

WRIGHT, P. F. et al. Phase 1 Trial of the Dengue Virus Type 4 Vaccine Candidate rDEN4Δ30-4995 in Healthy Adult Volunteers. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 5, p. 834–841, 2009. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.09-0131. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829759/>>. Acesso em: 28 jul. 2021.

8. ANEXOS

ANEXO A - Informações complementares: Estudos clínicos incluídos (*Nature*, *Pubmed*, *SciELO*, *LILACS* e *ClinicalTrials.gov*)

Número	Informações sobre o artigo	Produto Investigacional
1	Autores: WHITEHORN, J.; NGUYEN, C.; KHANH L.; KIEN, D.; QUYEN, N.; TRAN, N.; HANG, N.; TRUONG, N.; TAI, L.; HUONG, N.; NHON, V.; TRAM, T.; FARRAR, J.; WOLBERS, M.; SIMMONS, C.; WILLS, B. Título: Lovastatin for the Treatment of Adult Patients With Dengue: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Periódico: Clinical Infectious Diseases Ano: 2015	Lovastatina
2	Autores: NGUYEN, T. H. T.; NGUYEN, T. H. Q.; VU, T. FARRAR, J.; HOANG, T.; DONG, T.; TRAN, V.; PHUNG,V.; WOLBERS, M.; WHITEHEAD, S.; HIBBERD, S.; WILLS, B.; SIMMONS, C. Título: Corticosteroids for Dengue – Why Don't They Work? Periódico: PLoS Neglected Tropical Diseases Ano: 2013	Prednisolona
3	Autores: CASTRO, I.; VADO-SOLIS, C; PEREZ-OSORIO, T. Título: Modulation of Cytokine and Cytokine Receptor/Antagonist by Treatment with Doxycycline and Tetracycline in Patients with Dengue Fever Periódico: Clinical and Developmental	Doxiciclina e Tetraciclina

Immunology

Ano: 2011

4 **Autores:** LARDO, S.; WIBISONO, D.; BAGUS, S.; PURNAMA,Y.

Título: The effect of a unique propolis compound (Propoelix™) on clinical outcomes in patients with dengue hemorrhagic fever

Periódico: Infection and Drug Resistance

Ano: 2014

5 **Autores:** MCARTHUR, J.; BLANEY, J.; MARRON, J.; DURBIN,A A.; MURPHY, B.; SCHMIDT, A. PIERRO, D.; WANIONEK, K. WHITEHEAD, S. THUMAR, B.

Título: Phase I Clinical Evaluation of rDEN4Δ30-200,201: A Live Attenuated Dengue 4 Vaccine Candidate Designed for Decreased Hepatotoxicity

Periódico: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene

Ano: 2008

6 **Autores:** WRIGHT, P.; DURBIN, A.; THUMAR, B.; MCKINNEY, B.; BLANEY, J.; HENDERSON, S.; IKIZLER, M.; ROCK, M.; SCHMIDT, A.; WHITEHEAD, S.; ANKRAH, S.; MURPHY, B.

Título: Phase 1 Trial of the Dengue Virus Type 4 Vaccine Candidate rDEN4Δ30-4995 in Healthy Adult Volunteers

Periódico: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene

Ano: 2009

7 **Autores:** DURBIN, A.; SCHMIDT, A.; ELWOOD, D.; WANIONEK, K.; LOVCHIK, J; THUMAR, B.; MURPHY, B.; WHITEHEAD, S.

Vacinas rDEN1Δ30,

rDEN2/4Δ30, rDEN4Δ30 e

rDEN4Δ30-200,201

Título: Heterotypic Dengue Infection with Live Attenuated Monotypic Dengue Virus Vaccines: Implications for Vaccination of Populations in Areas Where Dengue Is Endemic

Periódico: The Journal of Infectious Diseases

Ano: 2011

8 **Autores:** DURBIN, A.; WHITEHEAD, S.; SHAFFER, S.; ELWOOD, D., WANIONEK, K.; THUMAR, B.; BLANEY, J.; MURPHY, B.; SCHMIDT, A.

Vacina rDEN1Δ30

(NIAID)

Título: A Single Dose of the DENV-1 Candidate Vaccine rDEN1Δ30 Is Strongly Immunogenic and Induces Resistance to a Second Dose in a

Randomized Trial

Periódico: PLoS Neglected Tropical Diseases

Ano: 2011

- | | |
|----|---|
| 9 | <p>Autores: BORGES, M.; CASTRO, L.; Cloroquina FONSECA, B.</p> <p>Título: Chloroquine use improves dengue-related symptom</p> <p>Periódico: Memórias do Instituto Oswaldo</p> <p>Ano: 2013</p> |
| 10 | <p>Autores: DURBIN, A.; PIERCE, K.; Vacina V180 (Merck & Co) KIRKPATRICK, B.; GRIER, P.; SABUNDAYO, B.; HE, H.; SAUSSER, M.; RUSSELL, A.; MARTIN, J; HYATT, D.; COOK, M.; SACHS, J.; LEE, A.; WANG, L.; COLLER, B-A.; WHITEHEAD, S.</p> <p>Título: Immunogenicity and Safety of a Tetravalent Recombinant Subunit Dengue Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Results of a Phase-I Randomized Clinical Trial</p> <p>Periódico: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</p> <p>Ano: 2020</p> |
| 11 | <p>Autores: LINDOW, J.; DURBIN, A.; Vacina DEN1Δ30, WHITEHEAD, S.; PIERCE, K.; CARMOLLI, M.; DEN2/4Δ30 e KIRKPATRICK, B. DEN3Δ30/31</p> <p>Título: Vaccination of volunteers with low-dose, (NIAID) live-attenuated, dengue viruses leads to serotype-specific immunologic and virologic profiles</p> <p>Periódico: Vaccine</p> <p>Ano: 2013</p> |
| 12 | <p>Autores: NGUYEN, N. M.; TRAN, C.; PHUNG, L.; DUONG, K.; HUYNH, H.; FARRAR, J.; NGUYEN, Q.; TRAN, H.; NGUYEN, C.; MERSON, L.; HOANG, L.; HIBBERD, M.; AW, P.; WILM, A.; NAGARAJAN, N.; NGUYEN, D.; PHAM, M.; NGUYEN, T.; JAVANBAKHT, H.; KLUMPP, K.; HAMMOND, J.; PETRIC, R.; WOLBERS, M.; NGUYEN, C.; SIMMONS, C.</p> <p>Título: A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Trial of Balapiravir, a Polymerase Inhibitor, in Adult Dengue Patients</p> <p>Periódico: The Journal of Infectious Diseases</p> <p>Ano: 2012</p> |
-

- 13 **Autores:** SUNG, C.; WIJAYA, L.; WEI, Y.; Celgosivir
 RATHORE, A.; WATANABE, S.; TAN, B.; TOH,
 L.; CHUA, L.; HOU, Y.; CHOW, A.; HOWE, S.;
 CHAN, W.; TAMBAYAH, P.; NG, L.; CONNOLLY,
 J.; HIBBERD, M.; LEO, Y.; CHEUNG, C.; OOI,
 E.; VASUDEVAN, S.
Título: Extended Evaluation of Virological,
 Immunological and Pharmacokinetic Endpoints
 of CELADEN: A Randomized, Placebo-
 Controlled Trial of Celgosivir in Dengue Fever
 Patients
Periódico: PLOS Neglected Tropical Diseases
Ano: 2016

- 14 **Autores:** BISWAL, S.; BORJA-TABORA, A.; Vacina
 LUIS VARGAS, L.; VELÁSQUEZ, H.; ALERA, (Takeda)
 M.; SIERRA, V.; RODRIGUEZ-ARENALES, E.;
 YU, D.; WICKRAMASINGHE, V.; MOREIRA,
 E.; FERNANDO, A.; GUNASEKERA, D.;
 KOSALARAKSA, P.; ESPINOZA, F.; LÓPEZ-
 MEDINA, E.; BRAVO, L.; TUBOI, S.;
 HUTAGALUNG, Y.; GARBES, P.; ESCUDERO,
 I.; RAUSCHER, M.; BIZJAJEVA, S.; LEFEVRE,
 I.; BORKOWSKI, A.; SAEZ-LLORENS, X.;
 WALLACE, D.; CONCEPCIÓN, A.;
 VILLARREAL, A.; FERNANDO, A.; BORJA-
 TABORA, C.; SIRIVICHAYAKUL, C.; YU, D.;
 GUNASEKERA, D.; LÓPEZ-MEDINA, E.;
 RODRIGUEZ-ARENALES, E.; MOREIRA, E.;
 ESPINOZA, E.; VELÁSQUEZ, H.; REYNALES,
 H.; LUZ, K.; JIMENO, J.; FERNANDO, L.;
 BRAVO, L.; VARGAS, L.; RIVERA, L.; ALERA,
 M.; MANACHAROEN, O.; LOPEZ, P.;
 KOSALARAKSA, P.; WICKRAMASINGHE, V.;
 DIETZE R.; CUNHA, R.; WATANAVEERADEJ,
 V.; SIERRA, V.; SAEZ-LLORENS, X.; BROSE,
 M.; RAUSCHER, M.; BIZJAJEVA, S.; LEFEVRE,
 I.; BORKOWSKI, A.; WALLACE, D.;
 ESCUDERO, I.; MOSS, K.; GARBES, P.;
 MEYER, S.; HUTAGALUNG, Y.; TUBOI, S.;
 TRICOU, V.
Título: Efficacy of a tetravalent dengue vaccine
 in healthy children aged 4–16 years: a
 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial
Periódico: The Lancet
Ano: 2020

- 15 **Autores:** LIN, L.; LYKE, K.; KOREN, M.; Vacina DPIV

JARMAN, R.; ECKELS, K.; LEPINE, E.; (GlaxoSmithKline)
MCARTHUR, M.; CURRIER, J.; FIBERG, H.;
MORIS, P.; KEISER, P.; BARRERA, R.;
VAUGHN, D.; PARIS, R.; THOMAS, S.;
SCHMIDT, A.

Título: Safety and Immunogenicity of an AS03B-Adjuvanted Inactivated Tetravalent Dengue Virus Vaccine Administered on Varying Schedules to Healthy U.S. Adults: A Phase 1/2 Randomized Study

Periódico: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene

Ano: 2020

16

Autores: CORONEL, D.; GARCÍA-RIVERA, E.; RIVERA, D.; ARREDONDO-GARCÍA, J.; DIETZE, R.; PERROUD, A.; CORTÉS, M.; BONAPARTE, M.; WANG, H.; PAGNON, A.; JANTET-BLAUDEZ, F.; PEÑALOSA, L.; DAYAN, G.; ZAMBRANO, B.; DIAZGRANADOS, C.; NORIEGA, F.

Título: Immune Response Persistence and Safety of a Booster Dose of the Tetravalent Dengue Vaccine in Adolescents and Adults Who Previously Completed the 3-dose Schedule 4–5 Years Earlier in Latin America

Periódico: Pediatric Infectious Disease Journal

Ano: 2020

17

Autores: NIVARTHI, U. K.; SWANSTROM, J.; DELACRUZ, M.; PATEL, B.; DURBIN, A.; WHITEHEAD, S.; KIRKPATRICK, B.; PIERCE, K.; DIEHL, S.; KATZELNICK, L.; BARIC, R.; SILVA, A.

Título: A tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced immunity to multiple serotypes in humans

Periódico: Nature Communications

Ano: 2021

18

Patrocinador: NIAID

Vacina

Título do protocolo: A Phase I Evaluation of the Safety and Immunogenicity of rDEN2/4Δ30(ME) Dengue Serotype 2 Vaccine Given at 10^{11} PFU in Healthy Flavivirus-naïve Adult Subjects

rDEN2/4delta30(ME)

Identificador CT: NCT01073306

Status: Concluído

Resultados: Não disponíveis

19	Patrocinador: NIAID Título do protocolo: A Phase 1 Evaluation of the Safety and Immunogenicity of rDEN3Δ30, a Live Attenuated Monovalent Dengue Virus Vaccine Identificador CT: NCT02684383 Status: Concluído (2016) Resultados: Não disponíveis	Vacina rDEN3Δ30
20	Patrocinador: NIAID Título do protocolo: A Phase I Dose Comparison Study of the Safety and Immunogenicity of rDEN3-3'Ddelta30, a Live Attenuated Virus Vaccine Candidate for the Prevention of Dengue Serotype 3 Identificador CT: NCT00712803 Status: Concluído (2008) Resultados: Não disponíveis	Vacina rDEN3-3'Ddelta30
21	Patrocinador: NIAID Título do protocolo: A Phase I Dose Comparison Study of the Safety and Immunogenicity of rDEN3delta30/31-7164, a Live Attenuated Virus Vaccine Candidate for the Prevention of Dengue Serotype 3 Identificador CT: NCT00831012 Status: Concluído (2011) Resultados: Não disponíveis	Vacina rDEN3delta30/31-7164
22	Patrocinador: London School of Hygiene and Tropical Medicine Título do protocolo: Clinical Evaluation of Insect Repellent and Insecticide Treated Nets Against Malaria, JE & Dengue in Rural Communities in Lao PDR Identificador CT: NCT00938379 Status: Concluído Resultados: Não disponíveis	Repelente de insetos
23	Patrocinador: NIAID Título do protocolo: A Phase 1 Evaluation of the Safety and Immunogenicity of rDEN2Δ30-7169, a Live Attenuated Monovalent Dengue Virus Vaccine Identificador CT: NCT01931176 Status: Concluído (2015) Resultados: Não disponíveis	Vacina rDEN2Δ30-7169
24	Patrocinador: Mahidol University Título do protocolo: A Phase II/III, Randomized, Placebo Controlled Trial of	Ivermectina

Efficacy and Safety of Ivermectin in Children and Adult Patients With Dengue Infection

Identificador CT: NCT02045069

Status: Concluído (2016)

Resultados: Não disponíveis

25	Patrocinador: Unither Virology	Antiviral UV-4B
----	---------------------------------------	-----------------

Título do protocolo: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Single-Ascending Dose Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of UV-4B Solution Administered Orally in Healthy Subjects

Identificador CT: NCT02061358

Status: Concluído (2015)

Resultados: Disponíveis

26	Patrocinador: Butantan Institute	Vacina Butantan-DV
----	---	--------------------

Título do protocolo: Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Dengue 1,2,3,4 (Attenuated) Vaccine

Identificador CT: NCT02406729

Status: Recrutamento ativo

Resultados: Não disponível

27	Patrocinador: National University Hospital, Singapore	Cetotifeno
----	--	------------

Título do protocolo: Ketotifen as a Treatment for Vascular Leakage During Dengue Fever (KETODEN)

Identificador CT: NCT02673840

Status: Desconhecido (Término previsto 2017)

Resultados: Não disponíveis

28	Patrocinador: University of Notre Dame	Transfluthrin
----	---	---------------

Título do protocolo: Spatial Repellent Products for Control of Vector-borne Diseases - Dengue

Identificador CT: NCT03553277

Status: Concluído (2019)

Resultados: Não disponíveis

29	Patrocinador: Phramongkutklao College of Medicine and Hospital	Paracetamol
----	---	-------------

Título: Safety of Paracetamol as Antipyretic in Treatment of Dengue Infection in Adults

Identificador CT: NCT02833584

Status: Concluído

Resultados: Não disponíveis

30	Patrocinador: Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Vacina Dengusil
----	---	-----------------

Título do protocolo: A Phase 1, Double Blind,

	<p>Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Dengusil in Healthy Adults</p> <p>Identificador CT: NCT04035278</p> <p>Status: Ativo (Previsão de conclusão 2021)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	
31	<p>Patrocinador: AbViro LLC</p> <p>Título do protocolo: A Phase 1a, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of AV-1 in Healthy Male and Female Adult Subjects</p> <p>Identificador CT: NCT04273217</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de conclusão: 2020)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Antcorpo AV-1
32	<p>Patrocinador: Janssen Research & Development, LLC</p> <p>Título do protocolo: A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Antiviral Activity, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of JNJ-64281802 in Participants With Confirmed Dengue Fever</p> <p>Identificador CT: NCT04906980</p> <p>Status: Não está recrutando ainda (Previsão de término 2022)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Antiviral JNJ-64281802
33	<p>Patrocinador: NIAID</p> <p>Título do protocolo: A Cluster-Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Wolbachia-InfecTed Aedes Aegypti Mosquitoes in Reducing the Incidence of Arboviral Infection in Brazil</p> <p>Identificador CT: NCT04514107</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de conclusão: 2025)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Método Wolbachia
34	<p>Patrocinador: George Washington University</p> <p>Título do protocolo: Zanamivir Treatment of Vascular Permeability in Dengue (ZAP-DENGUE): A Pilot Randomized Controlled Trial</p> <p>Identificador CT: NCT04597437</p> <p>Status: Não recrutando ainda (Previsão de conclusão: 2022)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Zanamivir

35	<p>Patrocinador: Phramongkutklao College of Montelucaste Medicine and Hospital</p> <p>Título do protocolo: Effect of Montelukast in Preventing Dengue With Warning Signs in Dengue Patients: a Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Superiority Trial</p> <p>Identificador CT: NCT04673422</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de conclusão: 2024)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	
36	<p>Patrocinador: Atea Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>Título do protocolo: A First-in Human, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AT-752 in Healthy Subjects</p> <p>Identificador CT: NCT04722627</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de término: 2021)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	AT-752
37	<p>Patrocinador: Emergex Vaccines Holding Ltd.</p> <p>Título do protocolo: naNO-DENGUE: A Phase I Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Dose-finding, Safety Study of a Synthetic Nanoparticle-based T-Cell Priming Peptide Vaccine Against Dengue Virus in Healthy Adults in Switzerland</p> <p>Identificador CT: NCT04935801</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de conclusão: 2022)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Vacina de peptídeo de iniciação de célula T baseada em nanopartículas sintéticas (naNO-DENGUE)
38	<p>Patrocinador: National Taiwan University Hospital</p> <p>Título do protocolo: Phase II, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of the Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Virus Vaccine Admixture TV005 in the Elderly Aged 50-70 Years in Taiwan</p> <p>Identificador CT: NCT04133987</p> <p>Status: Recrutando (Previsão de conclusão: 2023)</p> <p>Resultados: Não disponíveis</p>	Vacina TV0005

ANEXO B - Informações complementares: Estudos de reposicionamento incluídos

Número	Informações sobre o artigo	Fármacos Candidatos
--------	----------------------------	---------------------

- 1 **Autores:** AMEMIYA, T.; GROMIHA, M.; HORIMOTO, K.; FUKUI, K.
Título: Drug repositioning for dengue haemorrhagic fever by integrating multiple omics analyses
Periódico: Scientific Reports
Ano: 2019
-
- 2 **Autores:** MALAVIGE, G. N.; WIJEWICKRAMA, A.; FERNANDO, S.; JEEWANDARA, C.; GINNELIYA, A.; SAMARASEKARA, S.; MADUSHANKA, P.; PUNCHIHEWA, C.; PARANAVITANE, S.; DAMPITIYA, D.; WANIGATUNGA, S.; DISSANAYAKE, H.; PRATHAPAN, S.; GOMES, L.; AMAN, S.; JOHN, A.; OGG, G.
Título: A preliminary study on efficacy of rupatadine for the treatment of acute dengue infection
Periódico: Scientific Reports
Ano: 2018
-
- 3 **Autores:** AMEMIYA, T.; HORIMOTO, K.; FUKUI, K.
Título: Application of multiple omics and network projection analyses to drug repositioning for pathogenic mosquito-borne viruses
Periódico: Scientific Reports
Ano: 2021
- Ácido acetilsalicílico, alfa-estradiol, alvespimicina, colchicina, sulfato de cobre, dinoprostona, LY-294002, paracetamol, resveratrol, simvastatina, estaurosporina, sulfasalazina, sulindac, tanespimicina, tretinoína, tricostatina A e ácido valproico.
-
- 4 **Autores:** SREEKANTH, G. P.; PANAAAMPON, J.; SUTTITHEPTUMRONG, A.; CHUNCHARUNEE, A.; BOOTKUNHA, J.; YENCHITSOMANUS, P-T; LIMJINDAPORN, T.
Título: Drug repurposing of N-acetyl cysteine as antiviral against dengue virus infection
Periódico: Antiviral Research
Ano: 2019
- N-Acetilcisteína
-
- 5 **Autores:** LEELA, S. L.; SRISAWAT, C.; SREEKANTH, G.; NOISAKRAN, S.; YENCHITSOMANUS, P-T.; LIMJINDAPORN, T.
Título: Drug repurposing of minocycline against dengue virus infection

Periódico: Biochemical and Biophysical Research Communication
Ano: 2016

6 **Autores:** SHEN, T-J.; HANH, V.; NGUYEN, T.; JHAN, M-G.; HO, M-R.; LIN, C-F. Metoclopramida

Título: Repurposing the Antiemetic Metoclopramide as an Antiviral Against Dengue Virus Infection in Neuronal Cells

Periódico: Frontiers in Cellular and Infection Microbiology

Ano: 2020

7 **Autores:** PU, S-Y.; XIAO, F.; SCHORA, S.; BEKERMANA, E.; ZANINI, F.; BAROUCH-BENTOVA, R.; NAGAMINE, C.; EINAV, S. Sunitinibe e erlotinibe

Título: Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment

Periódico: Antiviral Research

Ano: 2018

8 **Autores:** SIMANJUNTAK, Y.; LIANG, J-J; LEE, Y-L; LIN, Y-L. Proclorperazina

Título: Repurposing of Prochlorperazine for Use Against Dengue Virus Infection

Periódico: Journal of Infectious Diseases

Ano: 2014

9 **Autores:** MEDIGESHI, G. R.; KUMAR, R.; DHAMIJA, E.; AGRAWAL, T.; KAR, M. N-desmetilclozapina, fluoxetina e salmeterol.

Título: N -Desmethylclozapine, Fluoxetine, and Salmeterol Inhibit Postentry Stages of the Dengue Virus Life Cycle

Periódico: Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Ano: 2016



Data e assinatura do aluno(a)

Nov 4, 2021



Data e assinatura do orientador(a)

Nov 4, 2021



Karen Tiemi Akashi (Nov 4, 2021 17:36 ADT)

Data e assinatura do co-orientador(a)

Nov 4, 2021