

# Explorando tendências em pesquisa: agentes terapêuticos para o tratamento da Dengue

DOI 10.5281/zenodo.11130152

Thainá Rocha Teixeira<sup>1,\*</sup>  
Felipe Corrêa Rezende de Souza<sup>2</sup>

1. Graduada em Biomedicina pela Universidade de Guarulhos. Doutoranda no Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN) da Universidade Guarulhos, Guarulhos - SP, 07020-071, Brasil. E-mail: [thainanpdn@gmail.com](mailto:thainanpdn@gmail.com)

2. Graduado em Biologia pelo Centro Universitário Fundação Santo André. Mestrando no Núcleo de Parasitoses Sistêmicas, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo - SP, 01246-000, Brasil. E-mail: [felipe5395@gmail.com](mailto:felipe5395@gmail.com)

\* autor correspondente: [thainanpdn@gmail.com](mailto:thainanpdn@gmail.com)

## RESUMO

A dengue, uma doença viral transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, representa um desafio significativo para a saúde pública mundial. A falta de tratamentos específicos e métodos eficazes de controle de vetores ressalta a urgência na busca por novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção. Esta revisão bibliométrica se propõe a analisar as tendências de pesquisa no campo de compostos associados ao tratamento da dengue, visando compreender o estado atual do conhecimento científico e identificar lacunas para orientar futuras investigações. Dividida em duas partes distintas, a pesquisa adotou uma abordagem para analisar a literatura científica e os compostos relacionados à dengue. Na primeira parte, realizou-se um estudo por meio da base de dados do Web of Science, em conjunto com os dados obtidos no Cortellis Drug Discovery Intelligence, e o auxílio do software VOSviewer, que permitiram explorar padrões de publicação, identificar áreas de interesses emergentes e mapear a coocorrência de termos relevantes. Posteriormente, em uma segunda parte, dados de compostos terapêuticos foram extraídos dos bancos de dados e agrupados em categorias. A análise desses dados identificou a presença de 982 compostos avaliados, abrangendo uma ampla variedade de produtos químicos e biológicos. Ambos os resultados, ressaltam a importância contínua da pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos para a dengue, dada a persistência dos desafios associados à doença. Compreender as tendências e avanços na pesquisa oferece uma base sólida para o desenvolvimento futuro de estratégias terapêuticas e de controle da dengue, com o objetivo último de reduzir o impacto global da doença e melhorar os resultados em saúde pública.

**Palavras-chave:** Dengue. Tratamento. Compostos terapêuticos. Bibliometria.

## ABSTRACT

Dengue, a viral disease transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, represents a significant challenge to global public health. The lack of specific treatments and effective vector control methods underscores the urgency in searching for new therapeutic approaches and prevention strategies. This bibliometric review aims to analyze research trends in the field of compounds associated with dengue treatment, seeking to understand the current state of scientific knowledge and identify gaps to guide future investigations. Divided into two distinct parts, the research adopted an approach to analyze scientific literature and compounds related to dengue. In the first part, a study was conducted using the Web of Science database, in conjunction with data obtained from Cortellis Drug Discovery Intelligence, and aided by the VOSviewer software, which allowed exploration of publication patterns, identification of emerging areas of interest, and mapping of relevant term co-occurrence. Subsequently, in a second part, therapeutic compound data were extracted from databases and grouped into categories. Analysis of this data identified the presence of 982 evaluated compounds, covering a wide variety of chemical and biological products. Both results highlight the continued importance of research and development of new treatments for dengue, given the persistence of challenges associated with the disease. Understanding trends and advancements in research provides a solid foundation for the future development of therapeutic and dengue control strategies, with the ultimate goal of reducing the global impact of the disease and improving public health outcomes.

**Keywords:** Dengue. Treatment. Therapeutic compounds. Bibliometric.

Faculdade de  
GUARULHOS

## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose causada pelo vírus DENV (dengue vírus), que se apresenta com uma ampla gama de sintomas e manifestações resultantes da infecção por um ou mais dos quatro sorotipos associados DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 (Lim, H.X. *et al.*, 2021; Bhatt *et al.*, 2013). Este agente destaca-se como o arbovírus mais amplamente disseminado em escala global, sendo responsável pelo maior número de casos na região das Américas, onde são observadas epidemias de forma cíclica a cada 3 a 5 anos. Categorizada em 2011 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença negligenciada e relatada em mais de 129 países, a dengue impõe uma significativa carga aos sistemas de saúde e constitui uma ameaça persistente para as populações mais suscetíveis. Ainda, de acordo com dados da OMS, constatou-se um aumento exponencial nos casos notificados, passando de 500 mil para 5,2 milhões no ano de 2023, representando um aumento de cerca de dez vezes em relação ao período recente (OMS, 2023).

A transmissão aos seres humanos ocorre principalmente por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes aegypti* infectados, embora o *Aedes albopictus* também possa atuar como vetor em algumas áreas (Gubler, 1998). Os sintomas clínicos da dengue podem variar, manifestando-se principalmente como febre aguda, dores articulares e dores de cabeça, especialmente atrás dos olhos. Embora a grande maioria dos indivíduos afetados sejam assintomáticos ou apresentem sintomas leves, com recuperação dentro de 1 a 2 semanas, em casos raros a dengue pode evoluir para uma forma grave, podendo resultar em óbito. A compreensão da transmissão da arbovirose é crucial para a formulação de estratégias de controle direcionadas e eficazes contra a propagação do vírus (OMS, 2023).

Devido à ausência de modelos de doenças adequados, a compreensão dos mecanismos de patogênese do vírus do DENV permanece limitada, o que, juntamente com a falta de tratamentos específicos e vacinas eficazes, torna o controle da dengue um desafio (Cunha *et al.*, 2022). O tratamento da doença é focado principalmente no alívio dos sintomas e na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico do paciente (Martins *et al.*, 2018). No entanto, a busca por terapias mais eficazes e direcionadas para a dengue tem sido objeto de intensa pesquisa científica (Melo *et al.*, 2020). Uma variedade de compostos, incluindo antivirais, agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores, tem

sido investigada quanto à sua eficácia no tratamento da doença e na redução de sua gravidade (Nguyen *et al.*, 2019).

Neste contexto, esta revisão bibliométrica tem como objetivo analisar as tendências de pesquisa sobre compostos terapêuticos associados ao tratamento de dengue, destacando estudos recentes, áreas de interesse e lacunas na literatura científica. (Santos *et al.*, 2021). A compreensão dessas tendências e avanços na pesquisa pode fornecer resultados valiosos para o desenvolvimento futuro de estratégias terapêuticas e abordagens de controle da dengue (Albuquerque *et al.*, 2022).

## **2. METODOLOGIA**

Para uma compreensão aprofundada da pesquisa sobre os compostos terapêuticos na infecção pelo vírus da dengue, o presente estudo foi estruturado em duas partes distintas, cada uma abordando aspectos importantes do tema. A primeira parte se concentrou em uma análise bibliométrica com a literatura científica relevante, explorando tendências, padrões de publicação e áreas de foco emergentes, utilizando o software VOSviewer, para mapear a coocorrência de termos e identificar os principais tópicos e subáreas de interesse na pesquisa sobre dengue, e as palavras-chave foram extraídas e convertidas em nuvem de palavras pela plataforma Word Clouds (<https://www.wordclouds.com>).

Na segunda parte do estudo, dados foram extraídos das plataformas Web of Science e Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI), da empresa Clarivate, por meio do acesso remoto disponibilizado pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), na lista de bases e coleções integradas, pela Comunidade Acadêmica Federada (CAFe). A coleta abrangeu informações desde o início das publicações existentes até 9 de abril de 2024, selecionando dados relacionados à farmacologia de doenças virais, incluindo títulos, palavras-chave e resumos. Por fim, os resultados foram tabulados e representados graficamente no software Excel.

### 3. ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A revisão de dados relacionados à dengue e a condução de análises bibliométricas desempenham um papel essencial na compreensão abrangente das tendências epidemiológicas e do progresso científico no campo (Brady *et al.*, 2012). Essa análise é fundamental para orientar estratégias de prevenção, controle e intervenção eficazes. Paralelamente, a análise bibliométrica oferece uma visão ampla das pesquisas realizadas sobre a dengue, destacando áreas de investigação emergentes, colaborações entre pesquisadores e principais temas de interesse (López-Muñoz *et al.*, 2019).

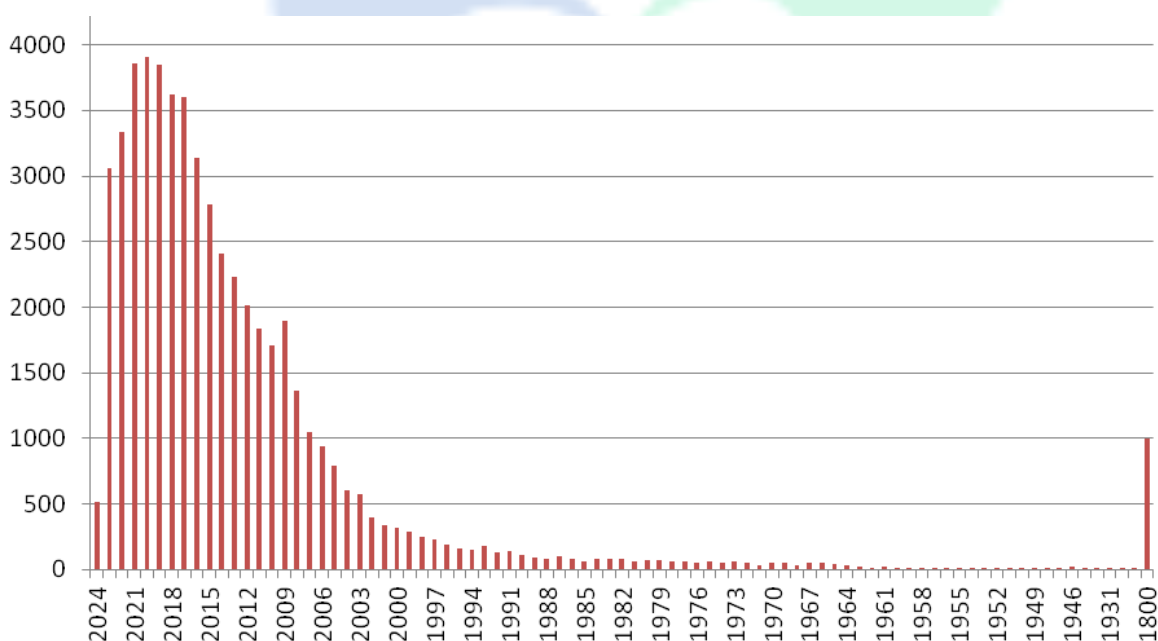
A análise bibliométrica desempenhou um papel fundamental na compreensão do cenário de pesquisa sobre a dengue. Ao explorar o vasto conjunto de artigos científicos disponíveis, é possível identificar as tendências, padrões de publicação e áreas emergentes de interesse (López-Muñoz *et al.*, 2019).

A busca no Web of Science com o termo “dengue” resultou em 164.450.199 artigos publicados, dos quais 54.767 foram selecionados pelo algoritmo da própria plataforma como mais relevantes (Barreto & Teixeira, 2024). Destes, as categorias mais citadas foram de Doenças Infecciosas (64%), Saúde Ocupacional Ambiental Pública (36%), Microbiologia (34,4%), e Virologia (32,6%), Bioquímica/Biologia Molecular (29,4%) Imunologia (28,4%), Farmacologia/Farmácia (24%), totalizando mais de 136 mil registros somente nessas áreas, muitas vezes com coocorrências em mais de 44 mil artigos, dentro do próprio artigo e concentrando-se nos conceitos principais de Infecção, Bioquímica e Biofísica Molecular, Estudos Populacionais, Biologia Vetorial, Epidemiologia, Medicina Humana Ciências Médicas, Farmacologia, Genética Molecular, Ciências Médicas, Medicina Humana e Métodos e Técnicas. Resultados que destacam a predominância de pesquisas científicas focadas na busca por novos tratamentos e na tentativa de melhor compreensão dos detalhes sobre o vírus, dado a escassez de opções terapêuticas específicas (Wilder-Smith & Ooi, 2019).

Esse aumento na produção científica reflete a crescente preocupação com a dengue, que se tornou uma importante questão de saúde pública global. De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no primeiro trimestre de 2024, foram notificados um total de 2.482.427 casos prováveis de dengue no Brasil, com uma incidência significativamente maior na Região Sudeste, totalizando 1.543.556 casos. Comparativamente ao ano anterior, que registrou 1.512.277 casos prováveis ao longo de doze meses, com 793.696 casos na Região Sudeste, observa-se um

aumento alarmante de casos superior a 1,64 vezes na incidência, tendo uma epidemia superando a média anual somente nos primeiros meses de 2024.

Essa tendência de aumento na incidência também é corroborada por dados da OMS, no período entre 2000 e 2019, que mostram um aumento exponencial de dez vezes nos casos de infecção por dengue notificados em todo o mundo, ampliando de 500.000 para 5,2 milhões. Esse crescimento é condizente com a expansão do número de artigos e pesquisas científicas ao longo de mais de duas décadas (**Gráfico 1**), refletindo a preocupação crescente com essa doença. O ano de 2019 marcou um pico sem precedentes, com casos relatados espalhando-se por 129 países (OMS, 2023). Mesmo assim, no Brasil, no mesmo período de 2019, foram registrados 1.554.123 casos no ano todo pelo Sinan, ou seja, cerca de 1,6 vezes menor do que os casos reportados apenas no primeiro trimestre de 2024, o que confirma uma tendência de aumento significativo na incidência de uma doença que carece de um tratamento eficaz disponível para toda a população.

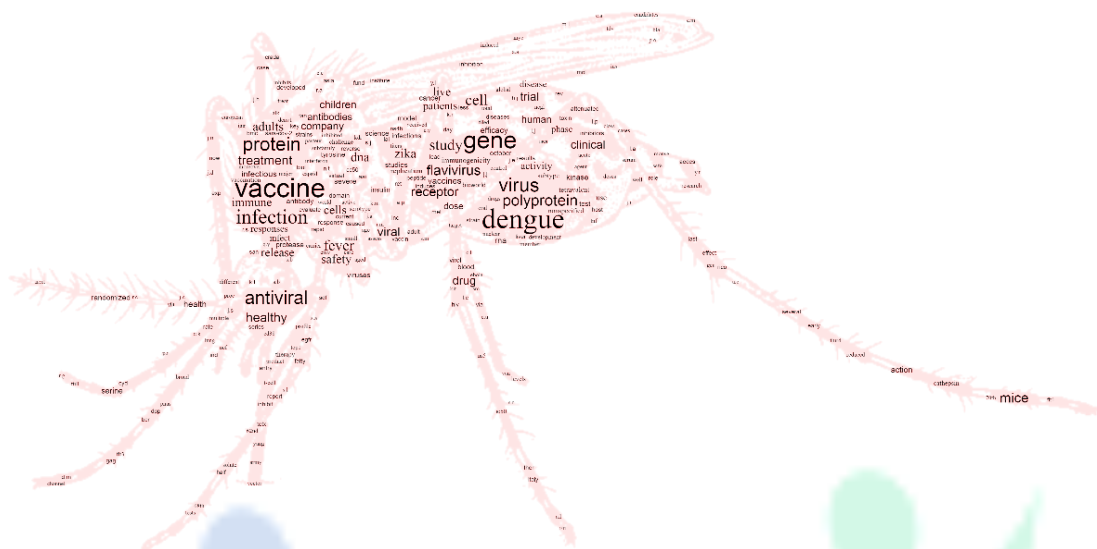


**Gráfico 1:** Tendência de aumento de publicações sobre dengue ao longo dos anos. Fonte: Autoria própria.

O período com menor ocorrência de artigos no gráfico, reflete uma base histórica significativa. Conforme estudos de Barreto & Teixeira, em 2008, antes do desenvolvimento das técnicas de isolamento viral, as evidências sobre as epidemias

atribuídas à dengue geravam incertezas quanto à presença como agente etiológico e à possibilidade de uma ou mais cepas estarem envolvidas. As ocorrências mais documentadas antes do isolamento dos agentes virais incluíam somente os casos registrados na Filadélfia (1778), na ilha de Java, Jacarta, e no Egito (1779). Na Austrália, vários registros de dengue foram feitos em 1800. Entretanto, mesmo com múltiplas epidemias ocorrendo até 1955, houve um período de silêncio científico. Com o desenrolar da Segunda Guerra Mundial, a coexistência de múltiplos sorotipos passa a ser observada em uma mesma região geográfica, aumentando a incidência de casos de febre hemorrágica grave. A partir de então, vários países do Sudeste Asiático foram sendo acometidos. Após vinte anos sem muitos registros da doença, em 1964 constata-se a circulação do DENV-3 no Taiti, disseminando para ilhas próximas. Após um silêncio epidemiológico, a dengue surge nas Américas no século XIX, até as primeiras décadas do século XX, o que demandou novos estudos para compreender e enfrentar o desafio epidemiológico, o que demandou novos estudos para compreender e enfrentar os desafios epidemiológicos. (Barreto, M. L., & Teixeira, M. G. 2008).

Com os dados referentes ao aumento gradativo de artigos ao longo dos anos, foi necessário compreender os temas principais e as palavras-chave. Para tal, realizou-se uma análise textual dos artigos relacionados, visando identificar os termos mais frequentes, conforme ilustrado na **Figura 1**. As palavras mais comuns incluíram "dengue", "gene", "vaccine" (vacina), "protein" (proteína), "infection" (infecção), "antiviral", "treatment" (tratamento), "flavivirus" (flavivírus), "polyprotein" (poliproteína) e "healthy" (saudável) em inglês. Essas palavras-chave refletem os principais temas abordados nos artigos, ressaltando a importância da pesquisa sobre diferentes tipos de terapias e compostos, bem como os efeitos dos tratamentos em pacientes, além da eficácia das intervenções na prevenção e controle da doença. A nuvem de palavras-chave, que é visualmente representativa, foi gerada com base nessas palavras-chave por meio da plataforma online WordClouds.



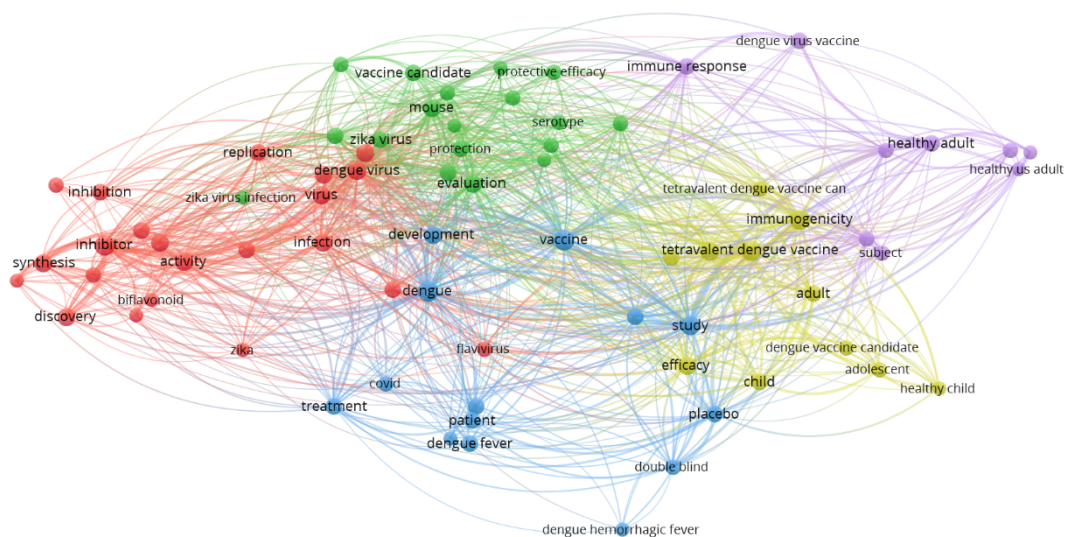
**Figura 1:** Representação gráfica da nuvem de palavras-chave, por meio de imagem do vetor *Aedes aegypti*. Fonte: Autoria própria.

Considerando ainda, a análise dos artigos, foi empregado o software VOSviewer para criar um mapa de calor, representado pela **Figura 2**. Este mapa ilustra, por intensidade, as relações entre os termos mais frequentes nos artigos, destacando a proximidade e a força das conexões entre eles. As cores mais intensas indicam uma maior proximidade entre os termos, enquanto as cores mais claras indicam uma menor associação. Essa representação visual permite identificar clusters de termos relacionados e áreas temáticas específicas dentro do corpo de literatura analisado, com o objetivo de identificar visualmente os temas principais (Van Eck & Waltman, 2010).

Neste caso em específico, na **Figura 2**, é possível notar uma maior associação com palavras como “dengue”, “safety” (segurança), “protein” (proteína), “vaccine” (vacina), “development” (desenvolvimento), “inhibitor” (inibidor), que destacam a preocupação em se obter terapias eficazes que inativem o vírus. Palavras menos associadas, demonstram ligações a empresas que produziram fármacos, locais de ocorrência do vírus e doenças ou epidemias que surgiram no mesmo período.





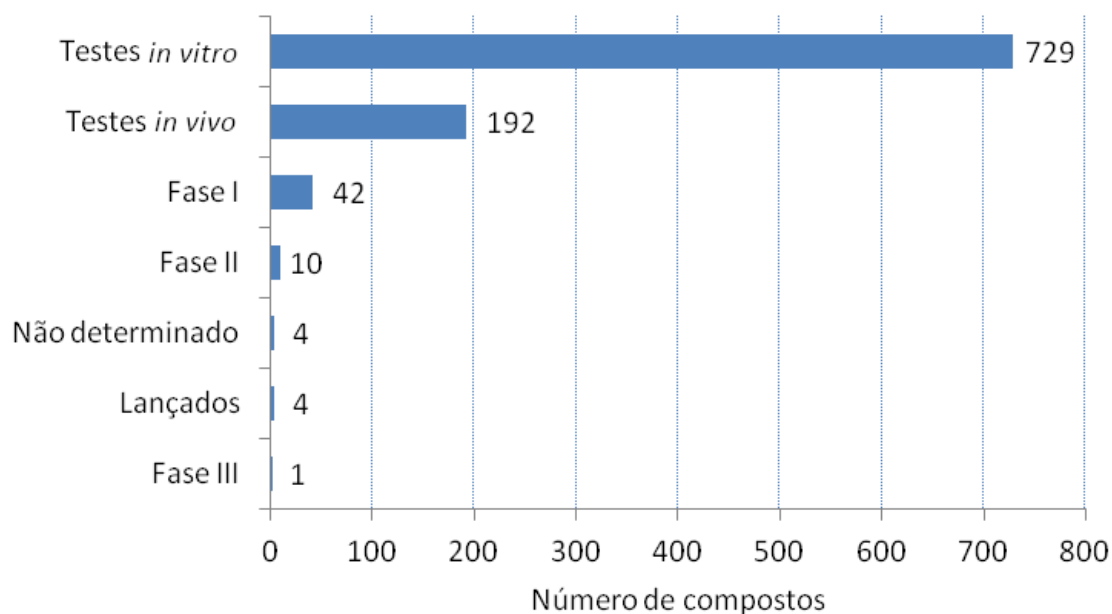


**Figura 3:** Rede de coocorrência de estudos sobre tratamentos para dengue utilizando VOSViewer. Fonte: Autoria própria.

Na segunda etapa desta investigação, os dados extraídos do banco de dados do CDDI, foram examinados e revelaram a presença de 982 compostos, englobando tanto produtos químicos quanto biológicos. Dentro desse conjunto, 40 compostos estão atualmente em fase de desenvolvimento e atualização, enquanto 573 encontram-se em estágio de farmacologia experimental. Apenas 39 compostos possuem uma farmacocinética definida, enquanto 587 são classificados como pequenas moléculas. Além disso, 602 compostos são considerados Leads e 609 possuem registros em patentes.

A pesquisa de compostos terapêuticos, especialmente aqueles envolvendo pequenas moléculas, tem sido amplamente explorada como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novas terapias (Noble *et al.*, 2010). Como destacado por Noble *et al.* (2010), esses compostos oferecem potencial na interrupção da replicação viral, visando enzimas essenciais para o processo. Além disso, estudos relatam que inibidores de polimerase viral e de entrada viral também estão sendo investigados como candidatos terapêuticos promissores. Essas abordagens visam alvos específicos no ciclo de replicação viral, podendo reduzir a gravidade da doença e melhorar os resultados clínicos. Nesse contexto de busca por novas terapias, é fundamental compreender a gravidade do aumento de casos de dengue (Wu *et al.* 2015). Como evidenciado pelos dados do SINAN. Enquanto os esforços científicos se concentram em desenvolver tratamentos mais eficazes, os números alarmantes de incidência reforçam a urgência de tais avanços para enfrentar essa doença devastadora.

Os compostos foram listados nas fases de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (**Gráfico 2**), abrangendo desde a identificação inicial de candidatos promissores até os estágios avançados de pesquisa e ensaios clínicos. Esses compostos foram investigados quanto à sua eficácia e segurança no tratamento da dengue, com potencial para oferecer soluções terapêuticas inovadoras.

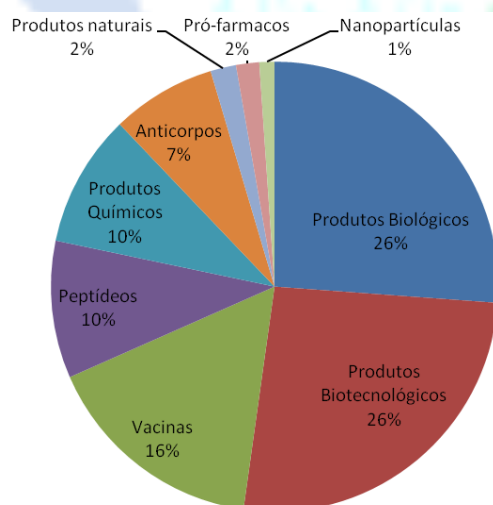


**Gráfico 2:** Etapas de desenvolvimento de compostos candidatos a fármacos para o tratamento da dengue.

A análise dos compostos terapêuticos para o tratamento da dengue revelou uma diversidade de categorias, proporcionando uma compreensão abrangente das diferentes abordagens em desenvolvimento. Essas categorias incluem produtos biológicos, que são derivados de organismos vivos, como células, tecidos ou microorganismos. Os produtos biotecnológicos, por sua vez, utilizam técnicas da biotecnologia para modificar organismos vivos ou partes deles, visando objetivos específicos, como a produção de medicamentos ou alimentos geneticamente modificados (Smith *et al.*, 2020). As vacinas, essenciais na prevenção de doenças, estimulam o sistema imunológico a produzir uma resposta específica contra um agente patogênico, conferindo imunidade (Jones & Moghaddam, 2019). Os peptídeos, moléculas formadas pela ligação de aminoácidos em uma cadeia curta, têm diversas funções biológicas e representam uma área promissora na pesquisa de novos tratamentos (Patel *et al.*, 2017). Além disso, os produtos químicos, que

podem ser produzidos por síntese química ou isolados de fontes naturais, desempenham um papel importante na descoberta de novos fármacos (Clark *et al.*, 2018).

Os anticorpos, proteínas produzidas pelo sistema imunológico em resposta à presença de um antígeno, são fundamentais na resposta imune do organismo contra agentes patogênicos (Weiner *et al.*, 2020). Produtos naturais, provenientes de organismos vivos como plantas, animais e microorganismos, oferecem uma vasta gama de compostos com potencial terapêutico, sendo objeto de estudo em muitas áreas da pesquisa biomédica (Newman & Cragg, 2020). Os pró-fármacos são compostos inativos ou pouco ativos que, após metabolismo no organismo, se convertem em formas ativas de medicamentos, melhorando sua eficácia terapêutica (Stella & Nti-Addae, 2007). Por fim, as nanopartículas, com dimensões na escala nanométrica, têm mostrado promessa como sistemas de entrega de fármacos, facilitando a administração e melhorando a eficácia dos tratamentos (Zhang *et al.*, 2016). Essa classificação detalhada permite uma compreensão mais precisa das diferentes estratégias terapêuticas em desenvolvimento para o combate à dengue, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimentos clínicos.



**Gráfico 3:** Distribuição de categorias de compostos candidatos a fármacos para o tratamento da dengue.

Quanto aos fármacos descontinuados, as lacunas para o impedimento de seu desenvolvimento demonstraram-se decorrentes de decisões empresariais dos patrocinadores, questões operacionais e problemas enfrentados com os pacientes durante as fases clínicas.

A subdivisão em categorias farmacológicas demonstrou as tendências de pesquisa e desenvolvimento na busca por tratamentos para a dengue. Notavelmente, ao longo dos anos, tem-se observado um aumento significativo no número de artigos publicados em cada uma dessas categorias, refletindo o crescente interesse e investimento na área. Essa tendência de aumento da produção científica relacionada ao tema da dengue é evidenciada em estudos bibliométricos anteriores (García-Pérez *et al.*, 2017; Stanaway *et al.*, 2016), e as categorias específicas de compostos candidatos a fármacos refletem as diversas abordagens e estratégias utilizadas pelos pesquisadores na busca por terapias eficazes contra essa doença. Nesse sentido, a classificação dos compostos terapêuticos em diferentes categorias proporciona uma compreensão abrangente das estratégias empregadas na busca por tratamentos eficazes contra a dengue. Essa análise reflete não apenas o crescente interesse científico na área, mas também o compromisso contínuo dos pesquisadores em encontrar soluções inovadoras para enfrentar os desafios associados a doenças infecciosas (García-Pérez *et al.*, 2017; Stanaway *et al.*, 2016).

#### 4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, este estudo destaca a urgência de ampliar os esforços de pesquisa para desenvolver tratamentos eficazes contra a dengue, dada a crescente incidência da doença. A análise dos dados revela um cenário preocupante, com um aumento significativo de casos no Brasil, ressaltando a gravidade da situação. Além disso, a investigação dos compostos terapêuticos identificou uma ampla gama de substâncias em diferentes estágios de desenvolvimento, enfatizando a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas para lidar com esse desafio de saúde pública.

#### 5. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, F. R., *et al.* Perspectivas futuras no tratamento da dengue: análise crítica das abordagens atuais. **Journal of Public Health Research**, n. 8, v. 4, 2022, p. 231-245.

BRADY, Oliver *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, n. 6, v. 8, 2012, e1760. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001760>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

BARRETO, M. L., & TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, n. 17, v. 3, 2008, p. 203-214.

BHAT, Samir *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, 2013, p. 504-507. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature12060>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

CLARK, E., WHITE, L., & JOHNSON, M. Chemical compounds: Synthesis, isolation, and pharmaceutical relevance. **Journal of Chemical Research**, n. 25, v. 1, p. 45-58.

CUNHA, Mariana *et al.* A fatal case of dengue hemorrhagic fever associated with dengue virus 4 (DENV-4) in Brazil: genomic and histopathological findings. **Brazilian Journal of Microbiology**, n. 53, v. 3, set. 2022, p. 1305-1312. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-022-00784-4>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

GARCÍA-PÉREZ, J. N., LÓPEZ-MUÑOZ, F., & ALAMO, C. Insights into dengue research trends: A bibliometric analysis. **Journal of Vector Borne Diseases**, n. 54, v. 3, 2017, p. 201-215.

GUBLER, D. J. (1998). Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, n. 11, v. 3, 1998, p. 480-496. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/cmr.11.3.480>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

JONES, C., & MOGHADDAM, B.. Vaccines: An essential tool in disease prevention. **Vaccine Research**, n. 28, v. 2, 2019, p. 89-102.

LIM, Hui Xuan; LIM, Jianhuam; POH, Chit Laa. Identification and selection of immunodominant B and T cell epitopes for dengue multi-epitope-based vaccine. **Medical Microbiology and Immunology**, n. 210, v. 1, fev 2021, p. 1-11. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-021-00700-x>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco *et al.* A bibliometric study on second-generation antipsychotic drugs in the Asia-Pacific region. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, n. 22, v. 11, 2019, p. 703–716. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878331714000862>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

MARTINS, V. E. P., *et al.* Dengue: uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, n. 20, v. 3, 2018, p. 136-147.

MELO, M. S., *et al.* Avanços na terapia antiviral para dengue: uma revisão sistemática. **Revista de Pesquisa em Medicina Tropical**, n. 42, v. 2, 2020, p. 89-102.

NEWMAN, D., & CRAGG, G. Natural products: Sources, properties, and potential therapeutics. **Natural Product Reports**, n. 37, v. 2, 2020, p. 123-135.

NGUYEN, T. T. *et al.* Estratégias terapêuticas atuais e em desenvolvimento para dengue. **Journal of Emerging Infectious Diseases**, n. 6, v. 2, 2019, p. 45-58.

NOBLE, Christian G. *et al.* Strategies for development of dengue virus inhibitors. **Antiviral Research**, n. 85, v. 3, 2010, p. 450-462. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354210000045?via%3Dihub>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Dengue and severe dengue. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 08 abr. 2024.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Dengue - Global situation. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498#:~:text=The%20global%20incidence%20of%20dengue,500%20000%20to%2005.2%20million.>>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

PATEL, R., SMITH, K., & BROWN, D. Peptides: Biological functions and therapeutic applications. **Peptide Science**, n. 10, v. 4, 2017, p. 201-215.

SANTOS, A. B., *et al.* Tendências de pesquisa em tratamento da dengue: uma análise bibliométrica. **Revista Científica de Saúde Pública**, n. 15, v. 1, 2021, p. 78-91.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Doenças e Agravos de Notificação - 2007 em diante. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

SMITH, J., Doe, A., & JOHNSON, B. Biotechnological products: Advancements and applications. **Journal of Biotechnology**, n. 15, v. 3, 2020, p. 123-135.

STANAWAY, Jeffrey D. *et al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, n. 16, v. 6, 2016, 712-723. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012511/>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

STELLA, V., & NTI-ADDAE, K. Prodrugs: An approach to enhance therapeutic efficacy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 14, v. 3, 2007, p. 89-102.

VAN ECK, N. J., & Waltman, L. . Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, n.84, v. 2, 2010, p. 523-538.

WILDER-SMITH, A., & OOI, E. E. Vasculitis in dengue: more than just thrombocytopenia. **The Lancet**, v. 394(10200), 2019, p. 1268-1269.

WEINER, S., MILLER, G., & ANDERSON, R. Antibodies: Key players in immune response. **Immunology Today**, n. 40, v. 3, 2020, p. 167-180.

WU, Y. H., *et al.* Current progress on dengue antiviral research. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, n. 6, v.4, 2015, p. 289-302.

ZHANG, Y., SMITH, R., & LI, J. Nanoparticles: Applications in drug delivery and therapeutics. **Nanomedicine**, n. 8, v. 4, 2016, p. 201-215.