

ESTUDO DA FEBRE: FISIOPATOLOGIA E ANÁLISES EXPERIMENTAIS

Data de submissão: 03/12/2024

Data de aceite: 10/01/2025

Luan Nascimento Mesquita

Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – Pará
<https://orcid.org/0000-0003-3995-4189>

Brenda Pinto de Moraes

Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém – Pará
<https://orcid.org/0000-0002-2088-6334>

João Batista Chaves Silva

Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Belém – Pará
<http://orcid.org/0000-0001-8499-4943>

Herika dos Santos Anijar

Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ)
Belém – Pará
<https://orcid.org/0000-0002-4142-6716>

Ana Carolina Figueiredo Bouth

Centro Universitário do Pará (CESUPA)
Belém - Pará
<https://lattes.cnpq.br/4092281477968713>

Daniele Carvalho Miller

Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – Pará
<https://orcid.org/0000-0001-9771-1877>

RESUMO: Antecedentes: O domínio da fisiopatologia da pirexia é essencial para o desenvolvimento de medicamentos naturais antipiréticos. Objetivo: elucidar os mecanismos fisiológicos, celulares, imunológicos e neurocientíficos envolvidos na pirexia de forma experimental. Metodologia: Trata-se de uma Revisão de Literatura, com base do acrônimo TQO e incluindo as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *Embase*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Science Direct* e *Scopus*. Utilizou-se como descritores termos de interesse encontrados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no Descritores das Ciências da Saúde (DeCS). Resultados e Discussão: a febre consiste na congregação de mecanismos naturais induzidos a partir de condições fisiológicas, celulares, bioquímicas e neurocientíficas em pesquisas de desenvolvimento de medicamentos naturais antipiréticos. Conclusão: a pesquisa experimental da pirexia é baseada no desenvolvimento do conhecimento a cerca das ciências da saúde e biológicas na constituição de medicamentos naturais e reduzindo as Reações e Interações Medicamentosas (RAMs e IMs, respectivamente).

PALAVRAS-CHAVE: Pirexia; Neurociência; Pesquisa Biomédica; Fisiopatologia; Óleo Essencial

FEVER STUDY: PATHOPHYSIOLOGY AND EXPERIMENTALS ANALYSES

ABSTRACT: Background: Mastery of the pathophysiology of pyrexia is essential for the development of natural antipyretic medicines. Objective: to elucidate the physiological, cellular, immunological and neuroscientific mechanisms involved in pyrexia in an experimental way. Methodology: This is a Literature Review, based on the acronym TQO and including the Virtual Health Library (VHL), Capes Periódicos, Google Scholar, Embase, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Science Direct and Scopus databases. Terms of interest found in the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) were used as descriptors. Results and Discussion: Fever consists of the congregation of natural mechanisms induced from physiological, cellular, biochemical and neuroscientific conditions in research for the development of natural antipyretic medicines. Conclusion: experimental pyrexia research is based on the development of knowledge about health and biological sciences in the constitution of natural medicines and reducing Drug Reactions and Interactions (ADRs and IMs, respectively).

KEYWORDS: Pyrexia; Neuroscience; Biomedical Research; Pathophysiology; Essential oil

INTRODUÇÃO

A febre, hipertemia ou pirexia é um sinal clínico que consiste na elevação da temperatura corporal acima dos valores normais, o qual está na faixa entre 37 e 38 °C, por fatores naturais adaptativas e sistêmicas a um evento de perturbação fisiológica (Spencer, 2015; Souza *et al.*, 2021). Epidemiologicamente, afeta, especialmente, pacientes pediátricos, correspondendo cerca de 20 a 40% das queixas referidas pelos pais nos serviços de saúde (Souza *et al.*, 2021; Peixoto; Machado, 2023; Pitoli *et al.*, 2021).

Esse quadro clínico detém funções essenciais benéficos e terapêuticos na forma de aumento da resposta imune por estimular tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa gerando uma restauração do estado de saúde (Peixoto; Machado, 2023; Pitoli *et al.*, 2021). A pirexia vem ser classificado não só, etiologicamente, como viral ou bacteriana, mas também a febril (igual ou superior a 37,8°C) e subfebril (temperaturas entre 37°C e 37,7°C) pelo grau de temperatura (Souza *et al.*, 2021).

Com relação ao tratamento da hipertemia, de caráter não farmacologicamente, por métodos físicos na forma do consumo de líquidos e de remoção de excesso de roupas e o farmacológico por meio do uso de antipiréticos (Souza *et al.*, 2021; Peixoto; Machado, 2023).

As compreensões dos mecanismos fisiopatológicos da febre são essenciais para a pesquisa experimental para o desenvolvimento de fármacos antipiréticos da biodiversidade local. Decerto, o presente estudo secundário busca elucidar os mecanismos fisiológicos, celulares, imunológicos e neurocientíficos envolvidos na pirexia de forma experimental.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão de Literatura (RL) (Andrade, 2021). A RL é um desenho de estudo secundário que fornece uma fonte de bibliográfica relevante para construção e divulgação do conhecimento científico com função de atualização na medida que busca fornecer aos profissionais, de qualquer área, o desenvolvimento corrente da ciência ajudando-os a direcioná-los a estudos primários de melhor qualidade científica sobre o tema (Andrade, 2021; Dorsa, 2020; Alves *et al.*, 2022).

A estratégia de pesquisa foi estruturada através do mnemônico T (Tema), Q (Qualificador) e O (Objetivo) (Araújo, 2020), sendo T: Febre, Q: Estudo e O: Fisiopatologia e Análise Experimental.

A pesquisa de dados foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *Scopus* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. As palavras-chave usadas foram combinadas com os operadores booleanos *AND* e *OR* na busca, sendo *Fever; Research; Physiology; Natural Products* foram usados nas buscas. Os termos de busca estão indexados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no Descritores das Ciências da Saúde (DeCS).

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos relacionados à temática proposta, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, de acesso aberto, revisado por pares e no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2023. Foram excluídos trabalhos que fossem duplicatas e de acesso fechado.

Em relação à seleção e triagem de dados, títulos e resumos, selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão, análises de viés e de estatística foram importados para o gerenciador de referência *Mendeley*®. Os estudos completos recuperados foram exportados para a Plataforma *Rayyan*®, sendo selecionados de forma independente e cego pelos autores no aplicativo de Revisão e de Metanálise. As discordâncias foram resolvidas consensualmente entre os autores. Os dados foram organizados em planilhas do *Microsoft Excel*®. Para extração de dados de artigos, um formulário de extração foi usado para organizar os seguintes dados da RL: nomes de artigos e autores, revista e ano de publicação, objetivo do estudo, desenho do estudo, métodos estatísticos usados, tipos de intervenções avaliadas, resultados, avaliação de qualidade e de vieses, inclusão de países, análise de subgrupos e contribuição do estudo, perguntas não respondidas, lacunas de trabalho, conflito de interesse, limitação do estudo, citação e referência do artigo, além do uso de referência atualizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TERMORREGULAÇÃO E O ENVOLVIMENTO DOS RECEPTORES DE POTENCIAL TRANSITÓRIO (TRP)

A termorregulação é um sistema complexo composto por neurônios somatossensoriais, que se interligam aos neurônios termorreceptores, termossensores e efetores, os quais inervam a pele humana e os órgãos internos para detecção de temperaturas ambientais externas que são interpretadas como “frio” e “calor” através do centro termorregulador hipotalâmico - que funciona como “termostato” natural através das áreas pré-óptica e a porção anterior do hipotálamo os quais mediam as informações de *Feedback* e de *Feedforward* para controlar a temperatura interna corporal também, o que garante a sobrevivência da espécie humana, além de está diretamente relacionado ao controle aos ciclos de sono-vigília e hormonal feminino, por exemplo como mostrado na imagem 2 (Uchida; Izumizaki, 2021; Lamas *et.al*, 2019; Thomaz *et.al*, 2021; Siemens *et.al*, 2018; Tan *et al.*, 2018).

Esse sistema complexo somatossensorial é mediada por duas vias (autônoma/involuntária e voluntária/comportamental) do Sistema Nervoso Central (SNC), ilustrado na imagem 2, os quais compartilham os mesmos sensores nervosos para identificar as alterações da homeostasia térmica por via aferente e eferente na qual a via involuntária inicia-se por via aferente do sistema nervoso central os quais são integrados a vetores térmicos como vasculatura cutânea, glândulas sudoríparas, músculo esquelético e tecido adiposo para dissipação, conservação e geração de calor corporal. Enquanto a via comportamental, compreende a capacidade do ser humano adaptar-se às condições térmicas por meio de decisões conscientes para defender ou restaurar o equilíbrio calorífico (Flouris, 2019).

Dentre os principais termosensores humanos que coordenam as atividades das vias autônoma e comportamental, há os Canais Iônicos de Potencial Receptor Transitório (TRP), representados na imagem 1, que são proteínas catiônicas não seletivas, que estão na forma de tetrâmeros permeáveis ao íon Cálcio, os quais são responsáveis pela termossensibilidade e se localização na superfície das células do subconjunto dos nervos sensoriais periféricos de pequeno diâmetro do sistema somatossensorial que inervam todos os tecidos do corpo que respondem a uma faixa de temperatura específica gerando a sensação de frio (ocasionada por dois canais - TRPA1 <18°C e TRPM8 na faixa de 25 a 15 °C) e calor (gerado pelos quatro canais - TRPV1 >43°C, TRPV2 >52°C, TRPV3 >34°C e TRPV4 >27°C) e mesmo com pequenas variações, devido ser 25 vezes mais sensíveis do que os demais canais iônicos do mesmo caráter, além de ser agrupado em 7 grandes subfamílias: TRPA (anquirina), TRPC (canônico), TRPML (mucopolipina), TRPM (melastatina), TRPN (NOMPC), TRPP (policistina) e TRPV (vanilóide). Esses receptores detêm interesses farmacológicos no controle de dores, infecções virais e na febre como os agonistas do TRPV1, além de doenças crônicas como *Diabetes mellitus* Tipo II, Distúrbios do Trato Urinário e Dor Neuropática (Flouris, 2019; Lamas *et.al*, 2019; Gama *et.al*, 2020;

Dhakal; Lee, 2019; Kashio; Tominaga, 2017; Voets *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2021). Fisiologicamente, conforme o FLOURIS (2019), os nervos TRP enviam sinais para a lâmina I (corno dorsal superficial da medula espinhal), através de fibras C não mielinizadas de condução lenta de pequeno diâmetro (em TRPs sensíveis ao calor) ou através de fibras do Tipo As maiores, de condução rápida e finamente mielinizadas (em TRPs sensíveis ao frio). Por sua vez, os neurônios de saída da lâmina I retransmitem seus sinais termoaférentes para o tronco cerebral. Uma vez que os sinais específicos da temperatura atingem o tronco cerebral, a informação é difundida para uma rede amplamente distribuída de *loci* cerebrais que provavelmente participam dos processos multifacetados (isto é, autonômicos e comportamentais) relacionados à termorregulação.

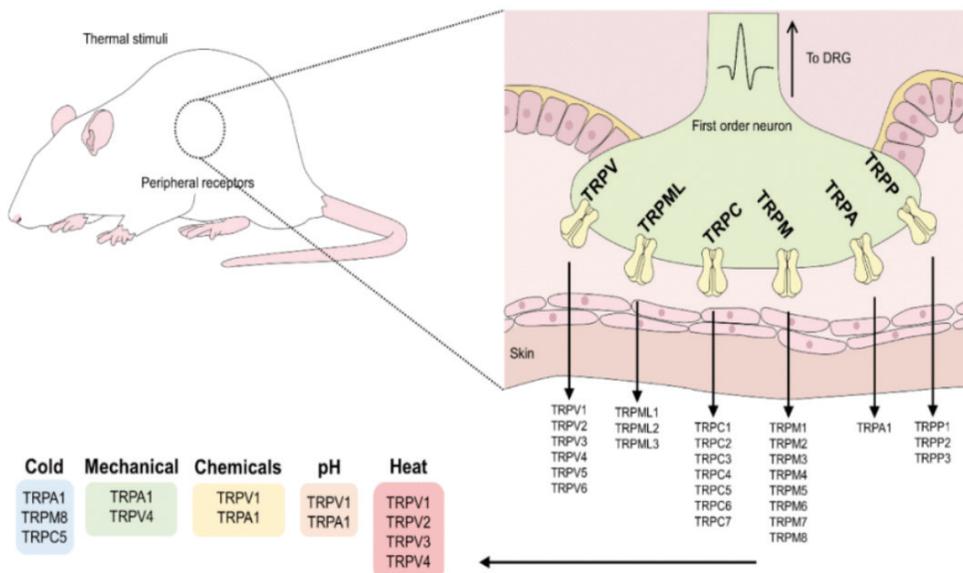


Imagem 1: Canais iônicos de Potencial Receptor Transitório de Roedores e as Subfamílias de roedores

Fonte: Lezama – García *et al.*, 2022

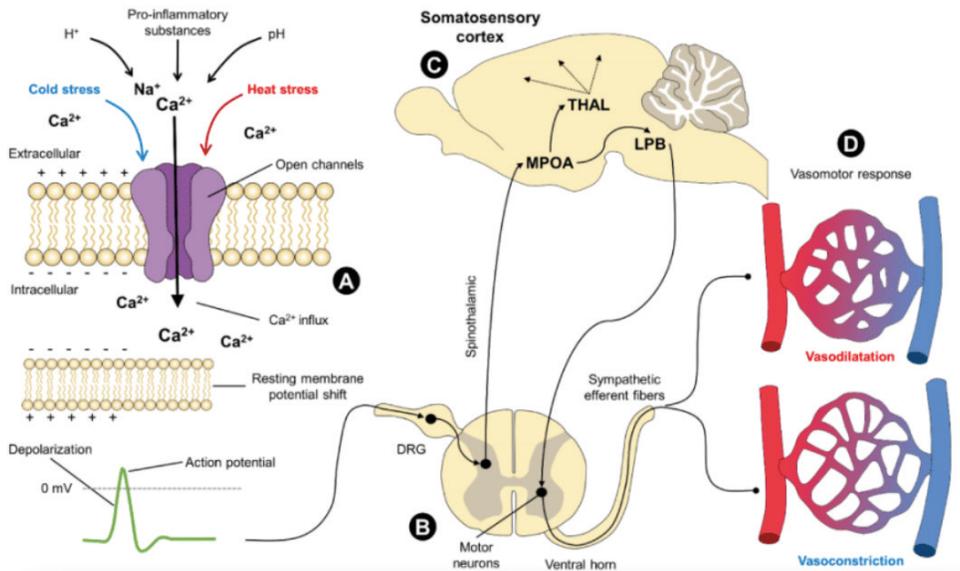


Imagem 2: Atividade Neurofisiológica dos Canais Iônicos de Potencial Receptor Transitório de Roedores

Fonte: Lezama – García *et al.*, 2022

PIRÓGENOS ENDÓGENOS E PGE2 NA FEBRE

Os Pirógenos Endógenos (EPs) são substâncias reconhecidas capazes de produzir febre endógena (febrigênica) que são Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF - α), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e Interferon Gama (IFN- γ), além de genes controladores dos pirógenos endógenos com destaque ao Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B) e proteínas como a Proteína Ativadora 1 (AP-1) como representado na imagem 4. Essas substâncias promotoras da febre tendem a ser citocinas, peptídeos e hormônios os quais mediam a resposta febril atuando no centro termorregulador hipotalâmico (Alvarenga, 2019; Donoso; Arriaga, 2018). Há entre os EPs, a Prostaglandina E2 (PGE2), representado na imagem 5, que é um mediador lipídico liberado durante processos inflamatórios, na febre, no inchaço e na dor em que tem a sua modulação realizada pela iNOS e COX-2 que estimula as vias de sinalização de NF- κ B e MAPKs para qual há secreção do lipídio que causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular permitindo um aumento na concentração de leucócitos circulantes periféricos (macrófagos e monócitos) e residentes (células de Kupffer) que liberam pirógenos endógenos através da estimulação por padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), conforme a imagem 3, nos receptores de reconhecimento de padrões ou *Toll-like* geram uma intercomunicação imunoneural, via receptores vagais (núcleo do trato tronco encefálico solitário), na barreira hematoencefálica e nos órgãos circunventriculares, especificamente, no órgão vasculoso da lâmina terminal (OVLT), núcleo pré-óptico do hipotálamo (Shi *et al.*, 2022; Lorencetti-Silva *et al.*, 2019; Eslami *et al.*, 2019; Donoso; Arriaga, 2019).

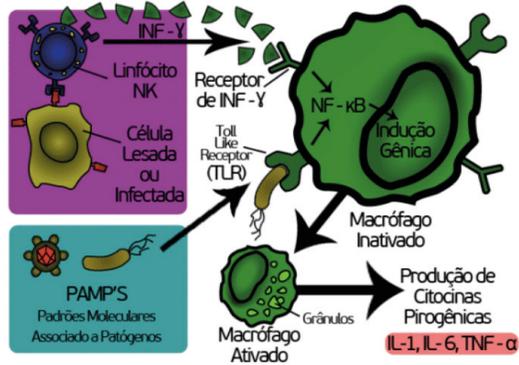


Imagem 3: Mecanismo de Ativação Celular dos Pirógenos por Agentes Exógenos

Fonte: Oliveira, 2014

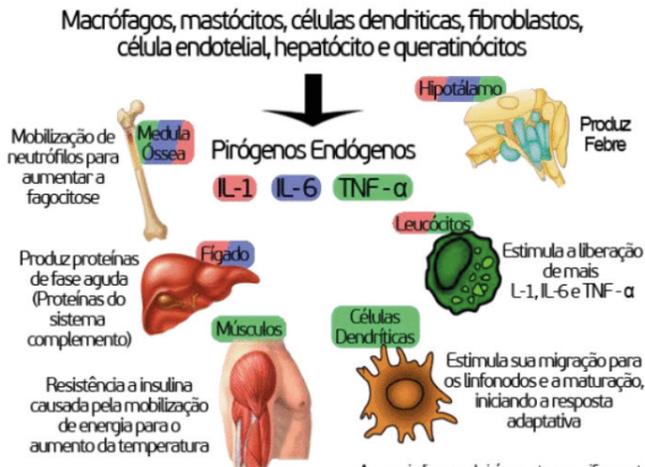


Imagem 4: Ação dos Pirógenos Endógenos na Fisiologia

Fonte: Oliveira, 2014

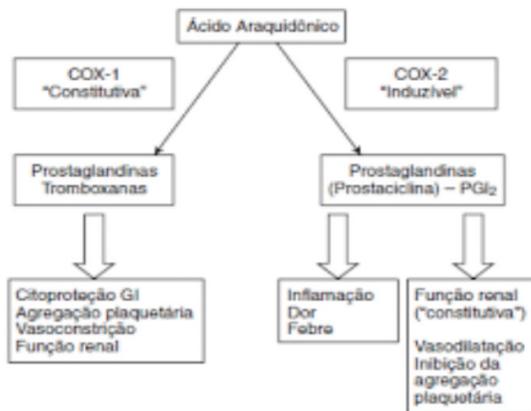


Imagem 5: Da Origem e Ação das Prostaglandinas

Fonte: Reginato; Barreto; Resende, 2021

VIA SIMPÁTICA EFERENTE COMO EFETORA DA FEBRE E NEUROTRANSMISSORES ATUANTES

A via simpática eferente compreende uma rede central neuronal, que integrado a termorreceptores, avaliam e respondem as possíveis ameaças térmicas eminentes da temperatura central do corpo humano na forma de termogênese. Esse mecanismo homeostático, dá-se através da estimulação não só do Tecido Adiposo Marrom (BAT) como também no músculo esquelético na forma de tremores por meio da via GABAérgica descendente que afeta os termorreceptores cutâneos em que transmitem a informação à área pré-óptica (POA) chegando a saídas excitatórias e inibitórias para os neurônios promotores da termogênese localizados nas regiões dorso medial e dorsal do hipotálamo (DMH e DA, respectivamente). Quando os neurônios DMH e DA proporcionam impulsos eletrofisiológicos distintos para os neurônios pré-motores e os pré-motores do músculo esquelético na Rafe Pálida Rostral (rRPa) os quais projetam-se, respectivamente, para os neurônios pré-ganglionares simpáticos (SPNs) no núcleo intermediolateral (IML) e para os motoneurônios alfa e gama no corno ventral (VH) do medula espinhal. O estímulo dessas SPNs excita as células ganglionares simpáticas, cuja liberação de norepinefrina nos adipócitos marrons e bege ativa as vias termogênicas intracelulares no resfriamento. E na febre, a prostaglandina E2, que é sintetizado pelos pulmões e fígado quando circula na corrente sanguínea e atingem o sistema nervoso central, inibe as células nervosas GABAérgicas pré-ópticas desinibindo a via excitatória pré-óptica-rafe, atingindo o endotélio do órgão vascular da lâmina terminal rico em receptores de PGE2, gerando a febre em resposta às infecções bacterianas ou virais que liberam as citocinas Fator de Necrose Tumoral Alfa, Interleucina-1 e Interferon Gama no Sistema Imunológico que detêm receptores estimuladores do processo termogênico como ilustrado pela imagem 6 (Morrison, 2018; Mcallen; Mckinley, 2018; Griton; Konsman, 2018).

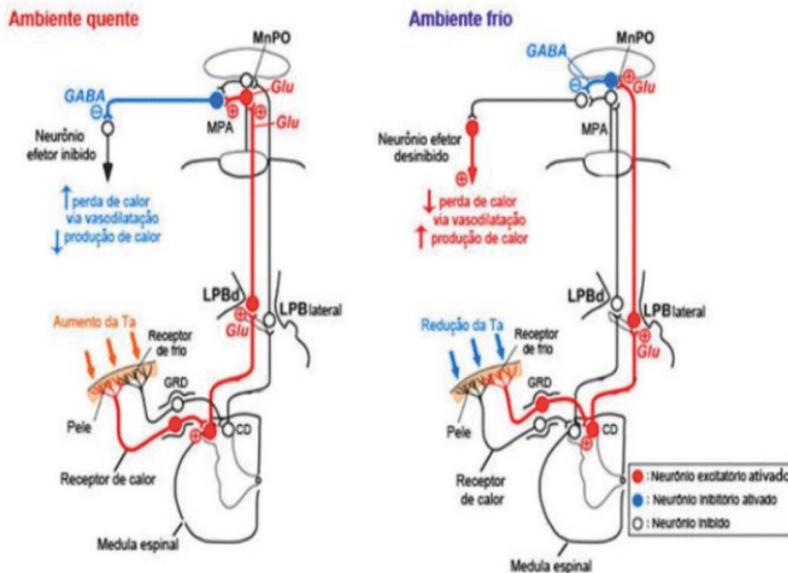


Imagem 6: Mecanismo de Ativação da Febre por Via Neuronal

Fonte: Scarpellini, 2016

TRANSMISSÃO E MODULAÇÃO DO SINAL INFLAMATÓRIO PERIFÉRICO PARA O CÉREBRO: VIAS HUMORAL E NEURONAL

O processo inflamatório, é o resultado de uma injúria tecidual, a partir da produção de mediadores, os quais provocam alterações bioquímicas, celulares e vasculares a fim de restaurar a homeostase. Esse processo fisiológico, dá-se por uma sensibilização retrógrada de neurotransmissores que afetam os neurônios aferentes na parte das terminações nervosas livres das fibras A-delta e C que compõe os nociceptores gerando uma redução do Ph intersticial mantendo, conseqüentemente, a sensibilidade dos nervos sensitivos por meio das prostaglandinas, os tromboxanos e as prostaciclina sintetizadas pela metabolização do ácido araquidônico, das células danificadas, por cicloxigenase (COX); os leucotrienos e lipoxinas por lipoxigenase e os produtos da via da epoxigenase através do Citocromo P450 (CYP 450). Além disso, a inflamação ativa a enzima proteolítica calicreína que atua sobre a α 2-globulina, liberando a calidina e convertida em bradicinina por enzimas teciduais provocando dilatação arteriolar e da permeabilidade capilar, contribuindo para a propagação da reação inflamatória. Ademais, os macrófagos e leucócitos produzem citocinas que atraem novas células imunológicas sintetizadoras e liberadoras de interleucina-1, 6, 8, fator de necrose tumoral, selectina, fatores quimiotáticos, óxido nítrico e substâncias oxidantes estimulando os receptores inflamatórios - receptores vaniloides (VR1). Enquanto, a substância P e a neurocinina vasodilatam a região inflamada, aumentando a permeabilidade vascular mantendo o processo inflamatório. Essa ativação em cascata dos mediadores inflamatórios (como moléculas de Padrões Moleculares Associados a Danos - DAMPS; Lipopolissacarídeos - LPS; LTA - Ácido Lipoteicóico; Tat: Transativador de Transcrição Viral; gp120: Glicoproteína 120) que sensibilizam as microglias homeostática que ativam uma resposta inflamatória no Sistema Nervoso Central (SNC) levando a febre, mal-estar e fadiga através da síntese de Óxido Nítrico (NO), Espécies Reativas de Oxigênio (EROs); Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs); Interleucina 1-beta/6/12 (IL-1 β /6/12); Fator de Necrose Tumoral Alfa/Beta (TNF- α / β); Interferon Gama (INF- γ); Prostaglandina E2 (PGE2); e Metalopeptidases de Matriz 1/9 (MMP - 1/9) como esquematizado na imagem 7 (Bagatini *et al.*, 2016; Freitas *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2020; Etienne *et al.*, 2021).

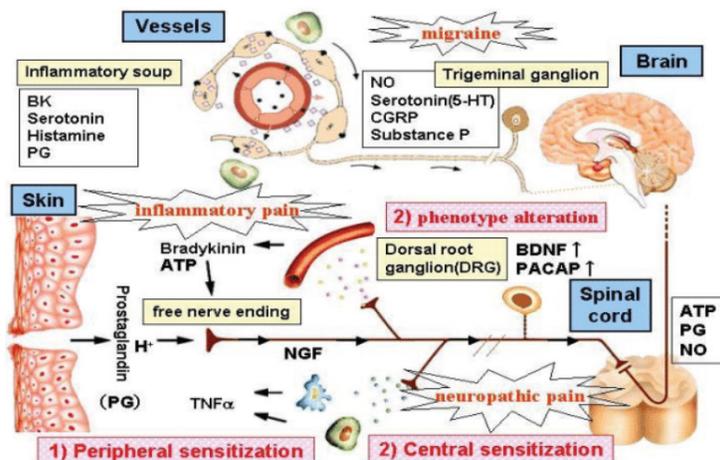


Imagem 7: Transmissão e Modulação da Dor

Fonte: Pereira, 2018

FEBRE: BENEFÍCIOS X RISCOS

Entre os benefícios da febre, há o mecanismo imunológico na qual estimula o sistema imunitário adaptativo e inibe a replicação do agente etiológico, conseqüentemente, aumentando a taxa de sobrevivência e de recuperação do indivíduo tornando-se um mecanismo evolutivo (Ferreira *et al.*, 2022; Donoso; Arriaga, 2019). Além disso, um forte indicativo de patologias (HIV/AIDS e Neutropenia) e de condições físicas dos Pacientes Idosos, Crianças, Adolescentes e Acamados como frequência cardíaca, respiratória, tempo de enchimento capilar, grau de hidratação, atividade e responsividade aos estímulos (Santana *et al.*, 2019). Contudo, nos aspectos negativos do mecanismo imunitário, é a febrefobia desenvolvida pelos responsáveis dos menores de 18 anos em relação à febre, a origem desconhecida da condição da temperatura corporal, taquicardia, aumento do débito cardíaco e consumo de oxigênio. Farmacologicamente, afeta a farmacocinética através da absorção, distribuição e eliminação de antibióticos (Santana *et al.*, 2019; Pitoli *et al.*, 2021; Donoso; Arriaga, 2019).

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIPIRÉTICOS

Para o controle do estado de febre, febril ou hiperemia existem mecanismos de controle da hemostasia como remédios e de fármacos dos quais destacam-se os Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais (AINES) que são antipiréticos (Toscano *et al.*, 2018). Esses medicamentos que controlam a temperatura corporal em desequilíbrio detêm como mecanismo a inibição da síntese e liberação de prostaglandinas no nível hipotalâmico, através do bloqueio das cicloxigenases (COX-1 e COX-2), que são consideradas pirógenos, exceto a I2 (Toscano *et al.*, 2018; Timoneda, 2017). Existe também antipiréticos endógenos (PrfA - Ativador Transcricional de Genes de Virulência, α -MSH - Hormônio Estimulador

de Melanócitos Alfa, Glicocorticóides e ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico) e citocinas endógenas (IL-1 RA - antagonista do receptor de IL-1; IL 10 - Interleucina - 10; e TNF- α -BP - receptor para fator de necrose tumoral alfa) que trabalham no equilíbrio térmico corporal como mostrado na imagem 8 (Donoso; Arriaga, 2019).

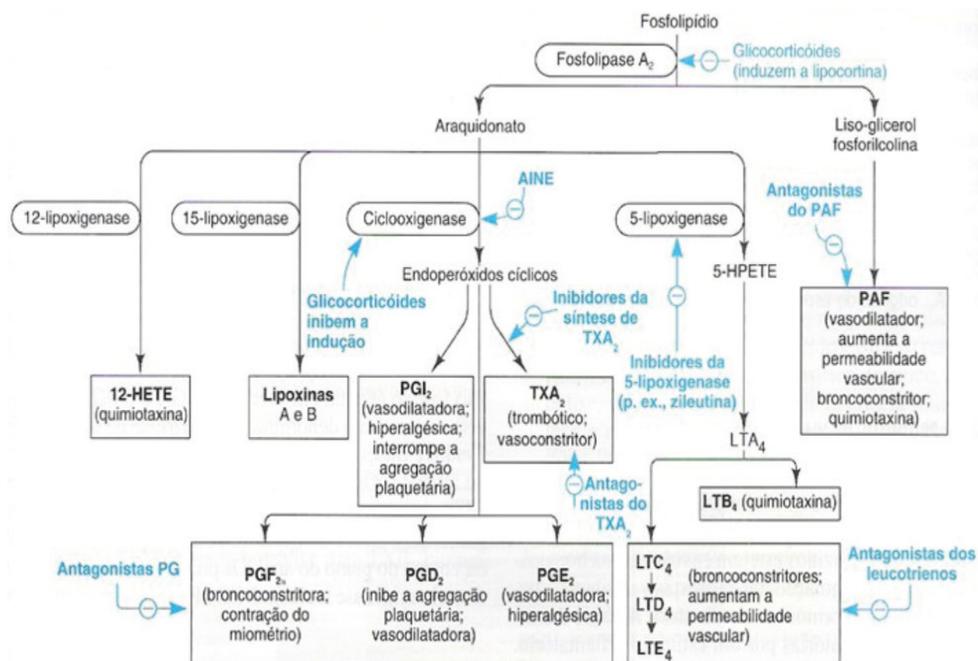


Imagem 8: Ação dos Antipiréticos na Cascata de Febre

Fonte: Analgésicos e Anti-inflamatórios (n.d.)

MODELOS DE ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA EM MODELOS DE ANIMAIS: LEVEDO DE CERVEJA

No intuito de avaliar a atividade antipirética de fármacos, faz-se necessário que o teste experimental obedeça determinados critérios para uma boa atividade pirogênica dos modelos experimentais em animais como ser alto e detectável, início imediato para reduzir o tempo do experimento e do desconforto dos animais, tempo suficiente para permitir manipulações farmacológicas e sensibilidade aos antitérmicos clássicos considerados eficazes. Atendendo essa expectativa experimental, o levedo de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae*) atende a essas condições através do preparo da solução de levedo, a manutenção e o ciclo circadiano dos espécimes usados no teste experimental, medição da temperatura retal basal, durante e depois da aplicação peritoneal para estímulo da febre e, por fim, uma boa análise estatística (Tomazetti *et al.*, 2005).

Os protocolos experimentais com levedo de *S. cerevisiae* com camundongos suíços (camundongos *Swiss*) consistem, primeiramente, em selecionar e randomizar os camundongos machos, albinos e adultos (suíços ou *swiss*), além de aferir a temperatura retal e escolher os roedores com temperatura de 36,5°C-37,5°C. Em seguida, é aplicado por via subcutânea - na forma de suspensão de levedo de cerveja em solução salina (ou água destilada) - na região da subcutânea, das costas ou no dorso abaixo da nuca, dentro das concentrações de 15 % (em água destilada), 20 % e 30 % (em solução salina), sendo que 15% e 20 % na região subcutânea no dorso abaixo da nuca, nas doses de 10 mg/mL e 20 mg/mL - respectivamente, e 30 % aplicada subcutaneamente nas costas na dose 1 ml/100 g. Depois de 18 h após a aplicação subcutânea da suspensão de levedo, verifica-se e anotar-se a temperatura retal e, depois de 30 minutos, medi-la novamente para incluir os camundongos com variação de temperatura de 0,3 °C a 0,8 ° C para o determinado estudo experimental em grupos. Posteriormente, aplica-se em um grupo controle somente solução salina ou água destilada em jejum, enquanto os demais grupos com agentes antipiréticos padrões (Acetaminofeno - 150 mg/Kg; Aspirina - 200 mg/Kg; Paracetamol 50 mg/Kg; e Indometacina - 10 mg/Kg, por exemplo) e dos possíveis candidatos a fármacos nas proporções 50, 100 e 200 mg/Kg; 125, 250 e 500 mg/Kg ou 100, 200 e 400 mg/Kg. *A posteriori*, a temperatura retal é mensurada de 1 em 1 hora por até 24 h, representado na imagem 9 (Rahaman *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Kundu *et al.*, 2022; Javed *et al.*, 2020; Emon *et al.*, 2021; Sobeh *et al.*, 2019; Osman *et al.*, 2017).

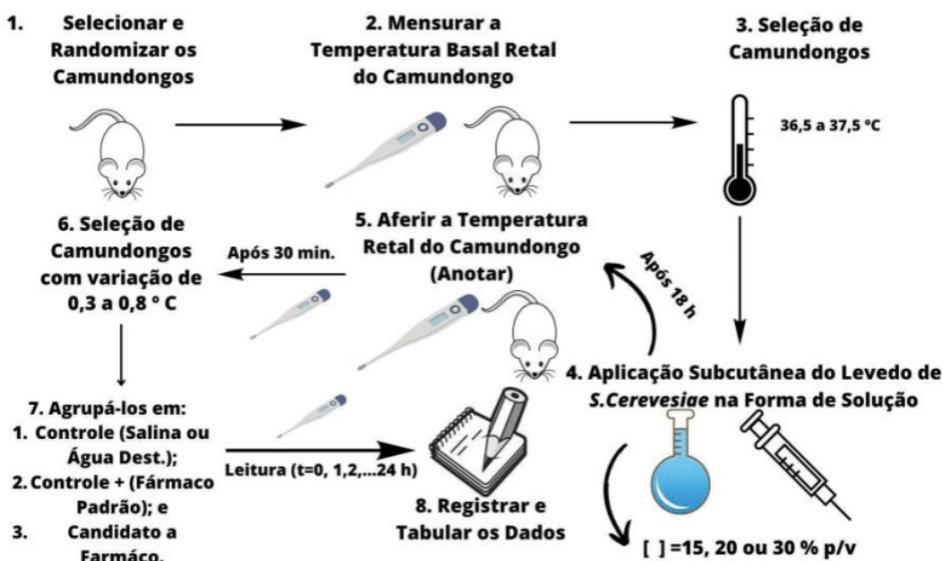


Imagem 9: Imagem Ilustrativa do Protocolo Experimental de Levedo de Cerveja

Fonte: Próprio Autor (2022)

Com relação a espécie *Wistar*, os protocolos de investigação de atividade antipirética com levedura de cerveja, que sua suspensão é conhecida por produzir febre em todos os ratos, trabalham na aplicação subcutânea dos roedores, na região das costas, que serão divididos em grupos (Grupo Controle, Grupo Padrão e os Grupos Controle) com uso de soluções de Tween, Salina, fármaco padrão e a substância de interesse antipirético (Srivastav *et al.*, 2022; Elshamy *et al.*, 2022).

A administração das soluções e da substância de interesse nos grupos de ratos *Wistar*, depende de cada experimento que varia as proporções. Nos estudos de Srivastav e colaboradores (2022), com ratos da espécie com 150 g a 200 g, por exemplo, dispuseram o grupo controle com 1 %/80% de solução salina com Tween, grupo padrão com 100 mg/Kg de Paracetamol e os grupos testes com 25 e 50 mg/Kg de Óleo Essencial de Canela e aferindo a temperatura retal, digitalmente, em tempos 0 h, 1 h, 2 h, 3 h e 4 h.

Em outra pesquisa de indução de piroxia conduzida por Abdelhameed *et al.* (2021), buscando avaliar, entre outras coisas, a atividade antipirética do óleo essencial do broto de *Araucaria bidivillii* e da nanoemulsão, os *Wistar* (150 – 200 g) foram divididos em 7 grupos (n = 6) dos quais todos receberam uma injeção intramuscular da suspensão de levedura de 1 mL/100 g bwt com 44% em solução salina, posteriormente, aguardou-se as 24 horas para aferir por via retal a temperatura dos roedores de todos os grupos. Depois, selecionou-se os ratos com maior temperatura (> 0,3 °C) para aplicação de doses únicas do óleo essencial (50 e 100 mg/kg, respectivamente), a nanoemulsão (50 e 100 mg/kg, respectivamente), paracetamol (150 mg/kg), diclofenaco (30 mg/kg) e solução salina (controle positivo). Ainda, a temperatura retal foi determinada após 30, 60 e 120 min de intervenção.

Limites e viés: o recorte temporal, as restrições de idiomas, artigos elegíveis são os possíveis limites. A seleção dos estudos, métodos, análises e resultados dos artigos aplicados na pesquisa podem ser o possível viés.

Aplicação: compreender os mecanismos neurocientíficos, fisiológicos, imunológicos e a análise experimental de novos antipiréticos.

Conflito de Interesses: os autores declaram que não há conflito de interesse.

Financiamento: os autores declaram que não há ajuda de custo para produção científica.

CONCLUSÃO

Em suma, a pesquisa experimental da piroxia é baseada no desenvolvimento do conhecimento a cerca das ciências da saúde e biológicas no desenvolvimento de medicamentos naturais. Portanto, a indução experimental de modelo *in vivo* em roedores *Wistar* e *Swiss* é barganhado pela compreensão neurocientífica nos níveis anatômicos, imunológicos e fisiológicos que podem favorecer no desenvolvimento de novos fármacos antipiréticos através da biodiversidade de uma região a qual pode produzir algum produto natural como os Óleos Essenciais (OEs) e a diminuição de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) e Interações Medicamentosas (IMs) os quais diminuem a qualidade de vida dos pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LNM, BPS, JBCS, HSA e ACFB conceberam o desenho da pesquisa em conjunto com DCM. LNM, BPS, JBCS, HSA e ACFB fizeram a investigação e escreveram o artigo sob a supervisão da DCM. Os autores leram e aprovaram a versão final do documento. O conteúdo do trabalho é de exclusiva responsabilidade individual dos autores.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Daniele Carvalho Miller, Pesquisadora Júnior do Centro de Estudos Pré-Clínicos da Amazônia (CEPAM) da Universidade do Estado do Pará do Centro de Ciências Biológicas e de Saúde (UEPA/CCBS/CAMPUS II).

REFERÊNCIAS

ABDELHAMEED, Mohamed F.; ASAAD, Gihan F.; RAGAB, Tamer I. M.; AHMED, Rania F.; GENDY, Abd El-Nasser G. El; EL-RAHMAN, Sahar S. Abd; ELGAMAL, Abdelbaset M.; ELSHAMY, Abdelsamed I.. **Oral and Topical Anti-Inflammatory and Antipyretic Potentialities of Araucaria bidiwillii Shoot Essential Oil and Its Nanoemulsion in Relation to Chemical Composition**. *Molecules*, [S.L.], v. 26, n. 19, p. 1-23, 26 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26195833>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/19/5833>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ALVES, Mariana Rocha; RODRIGUES, Vinicius Dias; SOARES, Wellington Danilo; MONTEIRO JUNIOR, Renato Sobral. **REVISÃO DE LITERATURA E SUAS DIFERENTES CARACTERÍSTICAS**. *Revisão Bibliográfica: o uso da metodologia para a produção de textos*, [S.L.], v. 1, n. 2022, p. 46-53, 05 jul. 2022. Editora Científica Digital. <http://dx.doi.org/10.37885/220509058>. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220509058.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ANALGÉSICOS E ANTINFLAMATÓRIOS. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/5662459/>. Acesso em: 3 nov. 2024.

ANDRADE, Mário César Rezende. **O papel das revisões de literatura na produção e síntese do conhecimento científico em Psicologia**. *Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia*, [S.L.], v. 14, n. , p. 1-5, dez. 2021. *Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia*. <http://dx.doi.org/10.36298/gerais202114e23310>. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/gerais/v14nspe/01.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ARAÚJO, Wânderson Cássio Oliveira. **Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias**. *Convergências em Ciência da Informação*, Sergipe, v. 3, n. 2, p. 100-134, 10 jul. 2020. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/52993/1/2020_art_wcoaraujo.pdf. Acesso em: 13 nov. 2024.

BAGATINI, Airton; CANGIANI, Luiz Marciano; CARNEIRO, Antônio Fernando; NUNES, Rogean Rodrigues (org.). **Bases do Ensino da Anestesiologia**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/Sba, 2016. 1216 p. Disponível em: <https://saes.org.br/images/meta/0f132de0-3693-4884-87be-a2618a62c884/133/bases-do-ensino-da-anestesiologia.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2024.

CARVALHO, Wilson Andrade; LEMÔNICA, Lino. **Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória: modulação periférica e avanços terapêuticos**. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 48, n. 2, p. 137-158, abr. 1998. Disponível em: <https://bjan-sba.org/journal/rba/article/5e498c090aec5119028b48f7>. Acesso em: 15 set. 2022.

CRUZ-ALVARENGA, Abner Javier. **LOS ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS DE LOS PIRÓGENOS ENDÓGENOS Y SU PAPEL EM LA FIEBRE.** Ver Cient Cienc Méd, Cochabamba , v. 22, n. 2, p. 36-46, 2019 . Disponível em http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332019000200006&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 05 set. 2022.

DHAKAL, Subash; LEE, Youngseok. **Transient Receptor Potential Channels and Metabolism.** Molecules And Cells, Seul, v. 8, n. 42, p. 569-578, 23 ago. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6715338/pdf/molce-42-569.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2022.

DONOSO, Alejandro; ARRIAGA, Daniela. **Fiebre y terapia antipirética en el paciente con sepsis en la unidad de cuidados intensivos: actualización.** Boletín Médico del Hospital Infantil de México, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 203-215, 29 jan. 2019. Publicidad Permanyer, SLU. <http://dx.doi.org/10.24875/bmhim.m18000020>. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em: 28 set. 2022.

DORSA, Arlinda Cantero. **O papel da revisão da literatura na escrita de artigos científicos.** Interações (Campo Grande), [S.L.], v. 21, n. 4, p. 681-684, 30 out. 2020. Universidade Catolica Dom Bosco. <http://dx.doi.org/10.20435/inter.v21i4.3203>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/inter/a/ctsj4sLz6CkZYQfZWBS4Lbr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ELSHAMY, Abdelsamed I.; AMMAR, Naglaa M.; HASSAN, Heba A.; AL-ROWAILY, Saud L.; RAGAB, Tamer I.; GENDY, Abd El-Nasser G. El; ABD-ELGAWAD, Ahmed M.. **Essential oil and its nanoemulsion of Araucaria heterophylla resin: chemical characterization, anti-inflammatory, and antipyretic activities.** Industrial Crops And Products, [S.L.], v. 148, n. 112272, p. 1-10, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112272>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669020301886>. Acesso em: 13 nov. 2024.

EMON, Nazim Uddin; RUDRA, Sajib; ALAM, Safaet; HAIDAR, Ibrahim Khalil Al; PAUL, Susmita; RICHI, Fahmida Tasnim; SHAHRIAR, Saimon; SAYEED, Mohammed Aktar; TUMPA, Nadia Islam; GANGULY, Amlan. **Chemical, biological and protein-receptor binding profiling of Bauhinia scandens L. stems provide new insights into the management of pain, inflammation, pyrexia and thrombosis.** Biomedicine & Pharmacotherapy, [S.L.], v. 143, n. 112185, p. 1-13, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112185>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221009690?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2022.

ESLAMI, Hosein; FARAMARZI, Masoumeh; MAJIDI, Jafar; BOHLOULI, Sepideh; KHANI, Anahita Javad; AGHEBATI-MALEKI, Leili; MOTAHARI, Paria. **Comparing the Levels of Gingival Crevicular Fluid Prostaglandin E2 in Generalized Chronic Periodontitis Between Healthy and Type 2 Diabetes Patients: a case-control study.** Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-8, 20 mar. 2019. APESB (Associação de Apoio a Pesquisa em Saúde Bucal). <http://dx.doi.org/10.4034/pboci.2019.191.63>. Disponível em: <https://www.scielo.br/>. Acesso em: 05 set. 2022.

ETIENNE, Rachele; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS Jr., C.. **Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada.** Revista Virtual de Química, v. 13, n. 1, 2021. Disponível em: <http://www.static.sites.s bq.org.br/>Acesso em: 15 set. 2022.

FERREIRA, Cátia; PEREIRA, Catarina; SANTOS, Dulce; BORGES, João; BATALHA, Luís. **Medição da temperatura corporal em crianças: estudo comparativo entre o método de medição axilar e timpânico.** Revista de Enfermagem Referência, [S.L.], v. , n. 1, p. 1-8, 6 maio 2022. Health Sciences Research Unit: Nursing. <http://dx.doi.org/10.12707/rv21008>. Disponível em: <https://www.search.scielo.org/>. Acesso em: 27 set. 2022.

FLOURIS, A. D. (2019). **Human Thermoregulation.** Heat Stress in Sport and Exercise, 3–27. Doi:10.1007/978-3-319-93515-7_1. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-93515-7_1. Acesso em: 13 jul. 2022.

GARAMI, Andras; SHIMANSKY, Yury P.; RUMBUS, Zoltan; VIZIN, Robson C.L.; FARKAS, Nelli; HEGYI, Judit; SZAKACS, Zsolt; SOLYMAR, Margit; CSENKEY, Alexandra; CHICHE, Dan A.; KAPIL, Ram; KYLE, Donald J.; HORN, Wade D. Van; HEGYI, Peter; ROMANOVSKY, Andrej A. **Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: insights from mathematical modeling and meta-analysis.** *Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 208, n. 107474, p. 1-26, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107474>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820300024?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jul. 2022

GRITON, Marion; KONSMAN, Jan Pieter. **Neural pathways involved in infection-induced inflammation: recent insights and clinical implications.** *Clinical Autonomic Research*, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 289-299, 14 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-018-0518-y>. Disponível em: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 set. 2022.

JAVED, Faraza; JABEEN, Qaiser; ASLAM, Naveed; AWAN, Ambreen Mehmood. **Pharmacological evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of ethanolic extract of Indigofera argentea Burm. F.** *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 259, n. 112966, p. 1-8, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2020.112966>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874120301744?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2022.

KASHIO, Makiko; TOMINAGA, Makoto. **The TRPM2 channel: a thermo-sensitive metabolic sensor.** *Channels*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 426-433, 20 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19336950.2017.1344801>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/19336950.2017.1344801?needAccess=true>. Acesso em: 13 jul. 2022.

KUNDU, Pritam; DEBNATH, Shovan Lal; DEVNATH, Hiron Saraj; SAHA, Lopa; SADHU, Samir Kumar. **Analgesic, Anti-inflammatory, Antipyretic, and In Silico Measurements of Sonneratia caseolaris (L.) Fruits from Sundarbans, Bangladesh.** *Biomed Research International*, [S.L.], v. 2022, p. 1-16, 24 ago. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1405821>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/1405821>. Acesso em: 12 dez. 2022.

KUMAR, P. Sanjai; NAYAK, Tapas K.; MAHISH, Chandan; SAHOO, Subhansu S.; RADHAKRISHNAN, Anukrishna; DE, Saikat; DATEY, Ankita; SAHU, Ram P.; GOSWAMI, Chandan; CHATTOPADHYAY, Soma. **Inhibition of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel regulates chikungunya virus infection in macrophages.** *Archives Of Virology*, [S.L.], v. 166, n. 1, p. 139-155, 30 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-020-04852-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-020-04852-8>. Acesso em: 13 jul. 2022.

LAMAS, J. Antonio; RUEDA-RUZAFÁ, Lola; HERRERA-PÉREZ, Salvador. **Ion Channels and Thermosensitivity: trp, trek, or both?.** *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 2371-2387, 14 maio 2019. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20102371>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/10/2371>. Acesso em: 13 jul. 2022.

LEZAMA-GARCÍA, Karina; MOTA-ROJAS, Daniel; PEREIRA, Alfredo M. F.; MARTÍNEZ-BURNES, Julio; GHEZZI, Marcelo; DOMÍNGUEZ, Adriana; GÓMEZ, Jocelyn; GERALDO, Ana de Mira; LENDEZ, Pamela; HERNÁNDEZ-ÁVALOS, Ismael; FALCÓN, Isabel; OLMOS-HERNÁNDEZ, Adriana; WANG, Dehua. **Transient Receptor Potential (TRP) and Thermoregulation in Animals: structural biology and neurophysiological aspects.** *Animals*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-21, 2 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani12010106>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/1/106>. Acesso em: 12 dez. 2022.

LORENCETTI-SILVA, Francine; PEREIRA, Priscilla Aparecida Tartari; MEIRELLES, Alyne Fávero Galvão; FACCIOLI, Lúcia Helena; PAULA-SILVA, Francisco Wanderley Garcia. **Prostaglandin E2 Induces Expression of Mineralization Genes by Undifferentiated Dental Pulp Cells.** *Brazilian Dental Journal*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 201-207, jun. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201902542>. Disponível em: <https://www.scielo.br/>. Acesso em: 05 set. 2022.

MCALLEN, Robin M.; MCKINLEY, Michael J.. **Efferent thermoregulatory pathways regulating cutaneous blood flow and sweating**. Handbook Of Clinical Neurology, [S.L.], p. 305-316, jan. 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-63912-7.00018-7>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 set. 2022.

MORRISON, Shaun F.. **Efferent neural pathways for the control of brown adipose tissue thermogenesis and shivering**. Handbook Of Clinical Neurology, [S.L.], v. 156, n. 3, p. 281-303, jan. 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-63912-7.00017-5>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 set. 2022.

NOCK, Doshu Daniel; ABRAHAM, Idagu Godwin; AHMAD, Mubarak Hussaini. **Potential pharmacological properties of methanol leaves extract of *Culcasia Angolensis* (Araceae): antinociceptive, antiinflammatory and antipyretic activities in laboratory animals**. The Journal Of Basic And Applied Zoology, [S.L.], v. 83, n. 1, p. 1-11, 3 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s41936-022-00269-8>. Disponível em: <https://basicandappliedzoology.springeropen.com/articles/10.1186/s41936-022-00269-8>. Acesso em: 12 dez. 2022.

OLIVEIRA, Lucas Nicolau de. **Síndrome Febril**. 2014. Revisado por Elvys dos Santos Pereira. Disponível em: <https://lucasnicolau.com/?v=publicacoes&id=3>. Acesso em: 13 dez. 2022.

OSMAN, Walla'A A.; LABIB, Dina A.; ABDELHALIM, Mona O.; ELROKH, Elsayed M.. **Synergistic analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory effects of extra virgin olive oil and ibuprofen in different experimental models of albino mice**. International Journal Of Rheumatic Diseases, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 1326-1336, 7 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.13105>. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez182.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/1756-185X.13105>. Acesso em: 12 dez. 2022.

PEIXOTO, Victor; MACHADO, Fernando. **PHYSICAL METHODS MANAGEMENT FOR FEVER: it can be used?**. Residência Pediátrica, [S.L.], p. 1-21, jan. 2023. Residência Pediátrica. <http://dx.doi.org/10.25060/residpediatr-2023-954>. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/pprint954.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2024.

PEREIRA, Diego Fleury de Lemos. **Neurofisiologia da dor**. 2018. Disponível em: <https://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4383>. Acesso em: 13 dez. 2022.

PITOLI, Pedro José; DUARTE, Brenda Katheryne; FRAGOSO, Andressa Amorim; DAMACENO, Daniela Garcia; MARIN, Maria José Sanches. **Febre em crianças: procura de pais por serviços médicos de emergência**. Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 445-454, fev. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232021262.40782020>. Disponível em: <https://www.search.scielo.org/>. Acesso em: 24 set. 2022.

RAHAMAN, Md. Mizanur; HASSAN, S. M. Hafiz; MARTORELL, Miquel; SHARIFI-RAD, Javad; ISLAM, Muhammad Torequl. **Ascorbic acid interaction with phytol: a modulatory effects on the anti-pyretic activity of paracetamol in swiss albino mice**. Clinical Phytoscience, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-5, 12 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40816-020-00200-0>. Disponível em: <https://link-springer-com.ez182.periodicos.capes.gov.br/article/10.1186/s40816-020-00200-0#citeas>. Acesso em: 12 dez. 2022.

RAMOS FREITAS, P.; DA SILVA MENDES, J. W.; DE OLIVEIRA DIAS, K. J.; NOGUEIRA DE CARVALHO FILHO, M. A.; JUSTINO DE ARAÚJO, A. C.; RIBEIRO FILHO, J. **ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS: UMA REVISÃO**. Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 318-324, 2019. DOI: 10.16891/638. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/638>. Acesso em: 15 set. 2022.

REGINATO, Cássia; SILVA, Kaline de Moura; BARRETO, Mirela Sangoi; RESENDE, Thais Polastri Antunes. **Aula 00 (Profª. Mirela): SEMSA Manaus (Cirurgião Dentista – Periodontista) Conhecimentos Específicos – 2021 (Pós-Edital)**. Disponível em: https://cdn.estrategiaconcursos.com.br/storage/temp/aula/1678376/0/curso-190460-aula-00-prof-mirela-c7b0-completo.pdf?Expires=1670993985&Signature=ASE0b63Ur3IlyznDn9mQ7ArBu0FaEUbF7r1ISAttFiwW4HA3JABC6vLjv7aNi8OPA-YQMR9gkllm5vKwyH2yQ1ZFIL8qtVtIDoT8CQWqilCCziJ3VofWY118EX1nYKq0-kDwiMkzfC8DxF-uewgPqoCmU0ijrSgXxn1ojZnkuZLC4Y8JRZ7hoxBIMbw41v223bHT44U~OJP~OjWU0BIH4rwaapPpmESODSZCRn26MKj5vCLZxycEmuYpE83F5c9VVYix3k~IYvfU2o81dXZEZDuZPumKutv1ZrhtCYnaoVVQhNZbAec2neI4Z3a4tZbolwm3b3rcUaerlcnvf6FA__&Key-Pair-Id=APKAIMR3QKSK2UDRJITQ. Acesso em: 13 dez. 2022.

SANTANA, Leonardo Fernandes; RODRIGUES, Mateus de Sousa; SILVA, Marylice Pâmela de Araújo; BRITO, Rodrigo José Videres Cordeiro de; NICACIO, Jandir Mendonça; DUARTE, Rita Marina Soares de Castro; GOMES, Orlando Vieira. **Fever of unknown origin in special groups**. Revista da Associação Médica Brasileira, [S.L.], v. 65, n. 10, p. 1308-1313, out. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.10.1308>. Disponível em: <https://www.search.scielo.org/>. Acesso em: 27 set. 2022.

SCARPELLINI, Carolina da Silveira. **Regulação da Temperatura Corporal: sensores e efetores térmicos**. 2016. 111 f. Tese (Doutorado) – Curso de Ciências Fisiológicas, Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas Ufscar/Unesp, Universidade Federal de São Carlos, Araraquara, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/7353/TeseCSS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 13 dez. 2022.

SHI, Jialu; LI, Huizhen; LIANG, Shengnan; EVIVIE, Smith Etareri; HUO, Guicheng; LI, Bailiang; LIU, Fei. **Selected lactobacilli strains inhibit inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages by suppressing the TLR4-mediated NF-κB and MAPKs activation**. Food Science And Technology, [S.L.], v. 42, n. 107621, p. 1-12, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/fst.107621>. Disponível em: <https://www.scielo.br/fj/cta/a/ZHLzpbQZHCbrBQNKyJzDSCM/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 05 set. 2022.

SIEMENS, Jan; KAMM, Gretel B.. **Cellular populations and thermosensing mechanisms of the hypothalamic thermoregulatory center**. Pflügers Archiv – European Journal Of Physiology, [S.L.], v. 470, n. 5, p. 809-822, 27 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-017-2101-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-017-2101-0>. Acesso em: 13 jul. 2022.

SRIVASTAV, Gaurava; GUPTA, Dakshina; DUBEY, Anubhav; KUMAR, Neeraj. **Investigation of Anti-Pyretic Activity of Cinnamon Oil in Wistar Rat**. Journal For Research In Applied Sciences And Biotechnology, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 51-56, 16 ago. 2022. Stallion Publication. <http://dx.doi.org/10.55544/jrasb.1.3.7>. Disponível em: <https://jrasb.com/index.php/jrasb/article/view/18/43>. Acesso em: 13 nov. 2024.

SOBEH, Mansour; EL-RAEY, Mohamed; REZQ, Samar; ABDELFATTAH, Mohamed A.O.; PETRUK, Ganna; OSMAN, Samir; EL-SHAZLY, Assem M.; EL-BESHBISHY, Hesham A.; MAHMOUD, Mona F.; WINK, Michael. **Chemical profiling of secondary metabolites of Eugenia uniflora and their antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: a comprehensive approach**. Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 240, n. 111939, p. 1-12, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2019.111939>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119313078?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2022.

SOUZA, Mariana Vieira de; DAMIÃO, Elaine Buchhorn Cintra; BUCHHORN, Soraia Matilde Marques; ROSSATO, Lisabelle Mariano. **Manejo não farmacológico da febre e hipertermia da criança: revisão integrativa**. Acta Paulista de Enfermagem, [S.L.], v. 34, p. 1-10, jan. 2021. Acta Paulista de Enfermagem. <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2021ar00743>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/3gXPFJ74QR7rJRRwZwTSGJf/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SPENCER, Inês Mateus. **Febre: padrões de febre e o seu impacto na patologia**. 2015. 57 f. Dissertação (Doutorado) – Curso de Mestrado, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/cris/rp/rp13859>. Acesso em: 12 nov. 2024.

TAN, Chan Lek; KNIGHT, Zachary A.. **Regulation of Body Temperature by the Nervous System**. *Neuron*, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 31-48, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627318301430>. Acesso em: 13 jul. 2022.

THOMAZ, Tania Gouvêa; PAULA, Ana Ester Amorim de; ALVES, Daniel de Moraes; ALVES, Luana Lemos; FONSECA, Pedro Guilherme Mol da. **Migraine and sleep deprivation: integrative review**. *Brazilian Journal Of Pain*, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 379-387, 21 set. 2021. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20210068>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/k4twWDZ74hnQhhXqP-C3qDmx/abstract/?lang=en>. Acesso em: 13 jul. 2022.

TIMONEDA, Esther Garrigós. **Utilización de ibuprofeno por los usuarios de la farmacia comunitaria**. *Farmacéuticos Comunitarios*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 34-38, 30 mar. 2017. Edittec. [http://dx.doi.org/10.5672/fc.2173-9218.\(2017/vol9\).001.05](http://dx.doi.org/10.5672/fc.2173-9218.(2017/vol9).001.05). Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em: 28 set. 2022.

TOMAZETTI, Jorgete; ÁVILA, Daiana Silva; FERREIRA, Ana Paula Oliveira; MARTINS, Juliana Saibt; SOUZA, Fabiane Rosa; ROYER, Carine; RUBIN, Maribel Antonello; OLIVEIRA, Marli Redin; BONACORSO, Hélio Gauze; MARTINS, Marcos Antônio Pinto; ZANATTA, Nilo; MELLO, Carlos Fernando. **Baker yeast-induced fever in young rats: characterization and validation of an animal model for antipyretics screening**. *Journal Of Neuroscience Methods*, [S.L.], v. 147, n. 1, p. 29-35, ago. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.03.002>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 28 set. 2022.

TOSCANO, Valeria Gómez. **Uso de antipiréticos en Pediatría**. *Acta Pediátrica de México*, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 385, 29 nov. 2018. *Acta Pediatrica de Mexico*. <http://dx.doi.org/10.18233/apm39no6pp385-3881737>. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em: 28 set. 2022.

UCHIDA, Yuki; IZUMIZAKI, Masahiko. **Effect of menstrual cycle and female hormones on TRP and TREK channels in modifying thermosensitivity and physiological functions in women**. *Journal Of Thermal Biology*, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 1-9, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2021.103029>. Acesso em: 13 jul. 2022.

VOETS, Thomas; VRIENS, Joris; VENNEKENS, Rudi. **Targeting TRP Channels – Valuable Alternatives to Combat Pain, Lower Urinary Tract Disorders, and Type 2 Diabetes?** *Trends In Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 40, n. 9, p. 669-683, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614719301415?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jul. 2022.

ZHU, Bingqi; QIAN, Chaodong; ZHOU, Fangmei; GUO, Jingjing; CHEN, Nipi; GAO, Chengxian; JIN, Bo; DING, Zhishan. **Antipyretic and antitumor effects of a purified polysaccharide from aerial parts of *Tetragium hemsleyanum***. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 253, n. 112663, p. 1-11, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2020.112663>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119336499?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2022.