

HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL EM PACIENTES COM DENGUE

HEPATOTOXICITY OF THE PARACETAMOL IN PATIENTS WITH DENGUE

VANESSA MARA CESAR¹, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia Clínica, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ.

*Rua Pioneiro Izaltino Martins Gomes, 134, Jardim Diamante, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87024-160. juliana_rocha88@hotmail.com

Recebido em 29/09/2014. Aceito para publicação em 09/10/2014

RESUMO

A dengue é a arbovirose de maior prevalência em humanos no mundo. É atualmente um problema de saúde pública de importância mundial. O vírus da dengue se divide em quatro sorotipos e possui hepatotropismo, ocasionando lesão hepática de diversos graus de comprometimento. O medicamento mais utilizado sob a forma de automedicação ou mais prescrito pelos profissionais de saúde é o paracetamol, outro conhecido agente de lesão hepática. Portanto, o uso desse medicamento no curso da dengue pode aumentar risco de lesão hepática mais grave. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a dengue, ressaltando principalmente o risco de hepatotoxicidade do uso de paracetamol em pacientes infectados por esta doença. Esses dados nos levam a ressaltar a importância de mais estudos sobre o risco da hepatotoxicidade da dengue associada ao uso de paracetamol, da necessidade de revisão de alguns protocolos usados em serviços médicos ou indicados aos profissionais da área da saúde e da necessidade de maior atenção pelas autoridades sanitárias e médicas frente a esse problema.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue, paracetamol, hepatotoxicidade.

ABSTRACT

Dengue is the arbovirose of the greater prevalence in humans in the world. Is currently a public health problem of worldwide importance. Dengue virus is divided into four serotypes and possesses hepatotropism, causing liver injury of varying degrees of impairment. The drug most commonly used in the form of self-medication or most prescribed by health professionals is paracetamol, other known agent of liver injury. Therefore, the use of this drug in the course of dengue may increase risk of severe liver injury. In this sense, this paper aimed to perform a bibliographical survey on the dengue, mainly highlighting the risk of hepatotoxicity of paracetamol use in patients infected with this disease. These data lead us to emphasize the importance of further studies on the risk of hepatotoxicity of dengue associated with use of paracetamol, of need to review some protocols used in medical services or indicated to health professionals and the need for greater attention by health and medical authorities on this problem.

KEYWORDS: Dengue, paracetamol, hepatotoxicity.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. A prevalência mundial dessa doença cresceu drasticamente nos últimos anos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que mais de dois bilhões de pessoas vivam em áreas de risco e cerca de 80 milhões de pessoas são infectadas anualmente, resultando em 550 mil casos de dengue hemorrágica e 20 mil óbitos¹.

Nas epidemias de dengue, as infecções a pessoas susceptíveis chegam a 80-90%. A maioria dos casos de dengue hemorrágica necessita de internação, e destes, grande parte é de crianças. Quando não há o tratamento adequado, os índices de mortalidade por dengue hemorrágica podem superar os 20%, contudo, com uma moderna terapia intensiva de suporte, essa taxa pode ser reduzida para menos de 1%².

Avalia-se que, nos próximos anos, diante do crescimento populacional e do aquecimento global, mais da metade da população mundial estará vivendo em áreas endêmicas da dengue³.

A dengue é a mais importante doença viral transmitida por artrópodes em seres humanos. É uma doença infecciosa, debilitante, causada pelo vírus da dengue e transmitida ao homem através da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*³.

O vírus dengue (DEN-1) foi isolado inicialmente no Japão, de soldados japoneses que apresentavam doença febril. Posteriormente, pesquisadores americanos isolaram o mesmo vírus de soldados americanos do Havai. Após, outro sorotipo (DEN-2) proveniente de Nova Guiné foi isolado. Em 1956 foram isolados os sorotipos DEN-3 e DEN-4 nas Filipinas. Contudo, relatos anteriores (265 a 420 d.C.) já documentavam uma doença semelhante a dengue, denominada “veneno da água”. Em 1789 uma epidemia semelhante a dengue foi relatada em Batavia (Jakarta), Cairo e Filadélfia, o que sugere que a infecção por dengue tem existido por mais de dois séculos³.

O vírus da dengue é um arbovírus pertencente à fa-

mília *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Possui formato esférico, exibindo envelope lipídico oriundo das membranas de células hospedeiras, RNA de fita simples e tamanho de 40-50 nm. Apresenta quatro sorotipos antigenicamente diferentes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), portanto, a infecção por um dos sorotipos dos vírus confere imunidade apenas para aquele sorotipo específico. Em teoria, pode ocorrer em um mesmo indivíduo a infecção pelos quatro sorotipos do vírus. A infecção secundária por outro sorotipo está associada aos quadros clínicos mais graves².

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre a dengue, seus aspectos históricos e epidemiológicos, manifestações clínicas, transmissão, tratamento e fisiopatologia, ressaltando principalmente o risco de hepatotoxicidade do uso de paracetamol em pacientes infectados com essa doença. Para isso, utilizou-se livros, revistas, periódicos e sites de literatura científica referentes ao assunto proposto. Após a coleta nestas bases, as informações foram selecionadas, discutidas e descritas no texto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado através de pesquisa bibliográfica do tipo exploratória descritiva nas bases de dados, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EBSCO, MEDLINE e SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*), e livros com o tema abordado, com as seguintes palavras-chave: paracetamol, dengue, hepatotoxicidade e outras que abrangem o sentido comum. A partir desta metodologia, foi possível analisar artigos selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, com a abordagem do paracetamol e seu uso na patologia conhecida como “dengue”, no qual foi delimitado um recorte no tempo de 1998 a 2013, estudos em português e inglês.

3. RESULTADOS

Aspectos históricos e epidemiológicos

A primeira epidemia de dengue bem documentada, conhecida como febre hemorrágica, ocorreu em Manila entre os anos 1953-1954, seguida por outra bem maior, em Bangkok no ano de 1958. Contudo, até a época da Segunda Guerra Mundial, os relatos de epidemias de dengue ocorriam somente a cada 10 a 30 anos e não eram frequentes em um mesmo local. Este padrão epidêmico começou a sofrer mudanças após esse período, onde mudanças ecológicas decorrentes do desenvolvimento da atividade econômica e urbanização da Ásia originaram condições ideais para o aumento da infecção

por dengue^{4,5}.

Ao final da década de 70, o mosquito *Aedes aegypti* foi disseminado na maioria dos países americanos, sendo que entre os anos 80 a 90 o número de países com epidemia de dengue aumentou significativamente. Atualmente, a dengue é considerada endêmica em mais de 100 países, distribuídos na Ásia, África, Austrália, América Central e América do Sul³. A OMS calcula que cerca de 40% da população mundial ($\pm$ 2,5 bilhões de indivíduos) vivendo em áreas tropicais e subtropicais está em risco.

No Brasil, o primeiro surto de dengue com confirmação laboratorial aconteceu no ano de 1981 em Boa Vista, Roraima, com o isolamento dos sorotipos 1 e 4. Esse surto não se alastrou pelo país, ficou restrito à região norte do país. Porém, em 1986, após a reintrodução do sorotipo 1 no Rio de Janeiro, houve uma epidemia. Em 1990, também no Rio de Janeiro, houve a introdução do sorotipo 2, registrando então, o primeiro surto de dengue hemorrágica no Brasil. O sorotipo 3 foi introduzido no Brasil em 2001, também no Rio de Janeiro, tendo rápida dispersão por todo o país⁵. Em 2010, o sorotipo 4 foi identificado em Roraima, após foram registrados infecções por esse sorotipo nos estados do Amazonas, Pará, Piauí, Ceará, Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo³.

Nas Américas, entre os períodos de 2001 a 2007, foram registrados em torno de 2,8 milhões de casos de dengue. O Brasil notificou cerca de 98,5% desses casos⁶. De fato, o Brasil é o país das Américas mais atingido em número de casos de dengue.

A circulação concomitante de todos os sorotipos na maioria dos estados brasileiros tem elevado o número de casos graves e hospitalização. Entre os anos de 1998 a 2002, a análise do registro de casos de dengue, incluindo a hemorrágica, constatou um aumento da proporção de casos em menores de 15 anos. Em 2006, foram notificados 345.922 casos de dengue. Em 2007, esse número aumentou para 559.954 notificações. Os estados que mais apresentaram aumento de casos foram o Mato Grosso do Sul, Paraná, São Paulo, Pernambuco e Rio de Janeiro. Os óbitos causados por dengue aumentaram de 77, em 2006, para 158, em 2007. No primeiro trimestre de 2008, foram registrados 230.829 casos suspeitos de dengue⁷. Em 2009, registrou-se aproximadamente 371 mortes decorrentes de dengue, no ano seguinte, 2010, esse número aumentou para 671 mortes⁸.

A rápida evolução da dengue pelo território brasileiro está relacionada com a expansão global, o aumento do tamanho da população humana, a urbanização descontrolada, a expansão do comércio e viagens internacionais. A incidência varia com o aumento da temperatura e da chuva. Atualmente, as principais causas do aumento significativo da dengue incluem a deposição imprópria do lixo e sistemas inadequados de esgotos, problemas agudos de abastecimento de água e coleta de lixo, a

produção excessiva de materiais não biodegradáveis. Associam-se a esses fatores as mudanças climáticas e a falta de estrutura de programas municipais para fazer frente a esses determinantes³.

Transmissão

As fêmeas do mosquito *Aedes aegypti* são responsáveis pela transmissão e disseminação da dengue. O ciclo de transmissão inicia-se quando o mosquito se infecta ao ingerir sangue de um indivíduo infectado durante a fase virêmica (até o quinto/sexto dia após a infecção). Após um período de 8 a 12 dias de incubação extrínseca, o mosquito pode transmitir a infecção para um indivíduo susceptível através da picada. Uma vez infectado, o mosquito pode transmitir o vírus até o final de sua vida (6 a 8 semanas)⁹.

A transmissão mecânica também pode ser possível, uma vez que o repasto de sangue é interrompido e o mosquito, seguidamente, se alimenta num hospedeiro susceptível próximo. Não ocorre transmissão por contato direto de um indivíduo infectado ou de suas secreções com pessoa sadia, nem por intermédio de água ou alimento⁹.

A transmissão ocorre principalmente em cidades tropicais e subtropicais. O mosquito habita interiores de residências e lugares onde há pequenas poças de água. Os ovos do *Aedes aegypti* podem sobreviver por longos períodos de tempo².

Após a picada do mosquito infectado, o tempo médio de incubação do vírus é de 4 a 7 dias (variação de 3 a 14 dias). Nesse período a presença ou não de sintomas vai depender da cepa do vírus, idade, estado imunológico, entre outros fatores. Após, inicia-se a fase de viremia, seguida de febre e sintomas constitucionais que permanecem por 5 a 6 dias (variação de 2 a 12 dias)².

Manifestações clínicas

A infecção por dengue pode ocorrer de forma assintomática ou sintomática. Os sintomas podem variar desde a forma mais branda, a dengue clássica, até quadros de hemorragia e choque, podendo evoluir para óbito⁶.

Dengue clássica: o primeiro sintoma é a febre alta (39° a 40°C), que inicia-se abruptamente, em associação de dois ou mais sintomas que incluem, cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro orbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Em alguns casos hepatomegalia dolorosa pode ocorrer. Alguns aspectos clínicos variam com a idade do paciente. Assim, dor abdominal generalizada é mais frequentemente observada entre crianças, por outro lado, manifestações hemorrágicas como petéquias, epistaxe, gengivorragia e metrorragia têm sido relatadas mais comumente entre adultos, no final da fase febril. A duração da dengue clássica varia de 5 a 7 dias, porém, o período de conva-

lescença pode ser acompanhado de uma enorme debilidade física e pode prolongar-se por diversas semanas. No entanto, a maioria dos infectados apresenta a forma mais leve da doença, a dengue clássica que tem evolução benigna. Apenas em 1 a 2% dos infectados, a doença exibi uma evolução muito mais grave, como a febre hemorrágica da dengue/síndrome de choque da dengue⁶.

Dengue hemorrágica: os sintomas assemelham-se aos da dengue clássica, contudo há um agravamento do quadro clínico a partir do terceiro ou quarto dia de evolução, com surgimento de manifestações hemorrágicas e colapso circulatório. A dengue hemorrágica ocorre comumente após reinfecções com dengue, porém às vezes ocorre em pacientes com infecções primárias, principalmente em lactentes. Esses infectados apresentam carga viral consideravelmente mais elevada e taxa mais lenta de redução da carga viral e complexos imunes contendo o vírus do que infectados com dengue clássica. A tendência hemorrágica pode revelar-se de diferentes formas, como fragilidade capilar, evidenciada pela positividade da prova do laço, petéquias, equimoses ou púrpura, gengivorragia, epistaxe, hemorragias em vários órgãos (gastrointestinal, intracraniana, etc.) e hemorragia espontânea pelos locais de punção venosa. Casos graves da dengue hemorrágica apresentam choque entre o terceiro e sétimo dia de doença, na maioria das vezes precedida por dor abdominal. O choque decorre do aumento da permeabilidade vascular e falência circulatória. Possui curta duração e pode causar óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia antichoque adequada⁹.

A OMS estabeleceu um critério de classificação das formas de dengue hemorrágica em quatro categorias, de acordo com o grau de gravidade:

Grau I – febre acompanhada de dois ou mais sintomas, que incluem dor de cabeça, dor retro orbital, mialgia e artralgia, prova de laço positiva, plaquetopenia (≤ 100.000 plaquetas por μL) e aumento de hematócrito, maior ou igual a 20%;

Grau II – além das manifestações constantes do grau I somam-se hemorragias espontâneas (sangramentos de pele, petéquias, epistaxe, gengivorragia, etc.);

Grau III – os mesmos sinais e achados laboratoriais do grau II, além de colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, agitação;

Grau IV - os mesmos sinais e achados laboratoriais do grau III, além de choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis.

A dengue hemorrágica grau III e IV corresponde à síndrome do choque de dengue⁶.

Síndrome do choque de dengue: é definida como dengue hemorrágica associada a sinais de insuficiência circulatória caracterizada por pulso rápido e fraco, diminuição da pressão de pulso (≤ 20 mmHg) e hipotensão,

reperusão capilar prolongada, agitação, pele fria e úmida. O choque apresenta início agudo e ocorre durante a defervescência, geralmente após 2 a 5 dias de febre. O derrame pleural e ascite são indicadores característicos de evolução para a síndrome do choque de dengue. O choque é de curta duração e comumente pacientes apresentam dor abdominal antes do seu início. A consciência conserva-se intacta. Geralmente ao final das 24 horas do início do choque o paciente vai a óbito ou se recupera rapidamente após uma adequada reposição de fluidos. Se não tratado, o choque resulta em acidose metabólica, hemorragia grave do trato gastrointestinal e de outros órgãos. Quando tratado adequadamente, a recuperação ocorre dentre de 2-5 dias, embora se possam detectar derrames pleurais e ascite algum período depois².

Tratamento

Atualmente, o tratamento da dengue varia de acordo com o grau de gravidade da infecção, não existe um tratamento específico. Fundamenta-se em medidas de suporte (antitérmicos, repouso e hidratação oral ou venosa), das complicações associadas e do monitoramento clínico, principalmente em casos que envolvem síndrome febril, na fase inicial, com risco de evolução grave¹⁰.

Em pacientes com dengue clássica o tratamento é sintomático, através do uso de analgésicos, antipiréticos (paracetamol) e hidratação oral, através da ingestão de bastante líquidos. Não é indicado o uso de salicilatos, antiinflamatórios não esteróides (ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida) e medicamentos com potencial hemorrágico, por aumentar o risco de hemorragias e evolução para as formas mais graves da doença. Após 48 a 72 horas do início dos sintomas recomenda-se o retorno ao serviço de saúde. Em casos de epidemia, todos os infectados necessitam de acompanhamento regular para a detecção precoce da dengue hemorrágica. A valorização de cada caso deve ser dinâmica, pois o quadro clínico do doente pode mudar rapidamente e necessitar de outras medidas terapêuticas¹¹.

O tratamento de pacientes com dengue hemorrágica varia de acordo com os sinais clínicos e evolução da hemoconcentração (hematócrito elevado). Contudo, na maioria dos casos, é indicada a hospitalização devido à necessidade de terapêutica médica e de suporte de órgãos. Pacientes que apresentam extremidades frias, inquietação, dor abdominal aguda, diurese diminuída, sangramento e hemoconcentração devem ser hospitalizados. Crianças que não apresentam sintomas clínicos, mas exibem aumento de hematócrito e plaquetopenia, também devem ser internadas. Com os cuidados intensivos e com a reposição adequada de fluidos, a dengue hemorrágica pode ser rapidamente revertida².

Fisiopatologia da dengue

Apesar do aumento no número de pesquisas para

compreender a biologia do vírus da dengue, os mecanismos pelos quais o vírus causa essa infecção ainda estão sendo elucidados. Acredita-se que um conjunto de interações entre fatores do vírus e do hospedeiro desencadeiam essa doença¹².

Após a inoculação do vírus, ocorre a replicação em lifonodos locais, em células estriadas e lisas e fibroblastos. Através dessa replicação inicial ocorre a viremia e o vírus se dissemina por todo o organismo, livre no plasma ou no interior de monócitos e macrófagos. O vírus apresenta tropismo pelas células fagocitárias, as quais são importantes sítios para sua replicação^{12,13}.

Existem basicamente duas maneiras opostas de resposta imune ao vírus da dengue. A primeira previne a infecção e propicia a recuperação e, a segunda está relacionada com a imunopatologia da dengue hemorrágica. A primeira maneira está relacionada com a resposta humoral, onde anticorpos ligam-se principalmente a epítopos da proteína E, no envelope viral, promovendo a lise do vírus ou bloqueio dos seus receptores, e consequentemente a neutralização viral. Adicionalmente, os anticorpos atuam como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos T8, através de seus receptores para a porção Fc de imunoglobulinas¹³.

A infecção primária por dengue estimula a produção de anticorpos IgM, que são detectáveis a partir do quarto dia após o início dos sintomas, alcançando os níveis mais elevados no sétimo ou oitavo dia e declinando lentamente, passando a não serem detectáveis após alguns meses. Os anticorpos IgG são observados em níveis baixos, a partir do quarto dia após o início dos sintomas, e elevam-se gradualmente alcançando valores elevados em duas semanas, mantendo-se detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o sorotipo infectante provavelmente por toda a vida¹³.

A resposta imunocelular citotóxica por linfócitos T é descrita por estímulos das proteínas NS1, NS3 e E dos vírus da dengue. Linfócitos T4 lisam as células infectadas pelo vírus, portando receptores HLA do tipo II, produzem IFN γ , IL-2 e o fator estimulador de macrófagos e granulócitos. Adicionalmente, linfócitos T8 lisam as células infectadas, portando receptores HLA do tipo I. Assim, as células T participam ativamente na resposta imune, reduzindo o número de células infectadas com o vírus.

A sintomatologia geral de febre e mal-estar se relaciona à presença, em níveis elevados, de citocinas séricas, como o TNF, IL-6 e IFN. As mialgias se relacionam, em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular. A presença de leucopenia e plaquetopenia ocorrem por ações destrutivas direta do vírus sobre as células precursoras de medula óssea. A dor óssea comumente observada nos infectados é resultado da replicação viral ativa e destruição celular na medula óssea. Níveis elevados de transaminases também podem ocorrer. Nor-

malmente o aumento é moderado, variando de duas a cinco vezes acima do limite de normalidade. Porém, ocasionalmente pode ser mais acentuado, aumentando de cinco a quinze vezes o limite da normalidade¹⁴.

Estudos demonstram que o mecanismo que proporciona a dengue hemorrágica é composto por três elementos interativos necessários para indução imune da dengue. Esses elementos compreendem os anticorpos potencializadores da infecção, a desregulação da imunidade mediada por células onde ocorre uma reação cruzada na resposta da célula T ao vírus e a ativação do complemento. A interação desses três sistemas cria uma situação de potencial risco de vida durante uma segunda infecção pelo vírus da dengue^{13,14}.

A principal fisiopatologia observada em pacientes com dengue hemorrágica é o aumento abrupto da permeabilidade vascular, devido às lacunas endoteliais no leito vascular periférico. Posteriormente, ocorre o extravasamento do plasma para o espaço extravascular, resultando em hemoconcentração e diminuição da pressão arterial. Adicionalmente, também ocorre uma trombocitopenia devido a hipocelularidade da medula óssea, resultante da infecção direta do vírus sobre as células estaminais hematopoiéticas e célula do estroma. Com o início da febre, ocorre a hiperplasia da medula óssea e elevação da destruição imuno-mediada das plaquetas, causando trombocitopenia¹⁵.

Comprometimento hepático pelo vírus da dengue

O vírus da dengue, assim como outros vírus da família *Flaviviridae* possuem a característica de hepatotropismo, isto é, em diferentes graus esses vírus RNA danificam hepatócitos e causam danos nas suas apresentações agudas e/ou crônicas¹⁶.

Confirmando esse fato, Smith e Khakpoor (2009)¹⁷ isolaram o vírus da dengue de células hepáticas em casos fatais¹⁷. Adicionalmente, em pacientes com comprometimento hepático grave, existe relatos de aumentos das enzimas AST e ALT superior a 1.000 IU e aumento de bilirrubina direta, semelhante a quadros de hepatite viral¹⁸.

Em um estudo realizado por Souza e colaboradores (2008)¹⁶ envolvendo 169 pacientes infectados com dengue, observou-se que 65,1% dos casos apresentavam alterações das aminotransferases e três infectados foram classificados com hepatite aguda, uma vez que apresentaram níveis de aminotransferases 10 vezes superior ao valor de referência.

Uma vez que o vírus da dengue danificam células hepáticas, com decorrente aumento das aminotransferases e achados histopatológicos em diferentes graus, tais como necrose centrolobular, alterações gordurosas, hiperplasia e destruição das células de Küpfer, infiltração de monócitos nos espaço porta, corpúsculo de Council-

man e esteatose microvesicular, é observado frequentemente o dano hepático em paciente com dengue, principalmente nos casos que envolvem o uso de paracetamol^{17,19}.

Em adição, o vírus da dengue exibe a capacidade de se multiplicar nas células de Küpfer e nos hepatócitos. Assim, causam consequentemente vários efeitos citopáticos nessas células¹⁷. E, para infectar essas células, o vírus da dengue se liga a superfície celular, sendo esse processo o principal determinante para o tropismo tissular do vírus²⁰.

Os principais mecanismos envolvidos no processo de ligação do vírus da dengue nas células hepáticas ainda não estão bem estabelecidos, acredita-se que a proteína de superfície GRP78, expressada por determinados tipos de hepatócitos, é necessária para o vírus da dengue sorotipo DENV-2 ingressar no espaço intracelular da célula¹⁷.

Estudos relataram que tanto pacientes com dengue clássica e com dengue hemorrágica apresentaram dano hepático no fígado. Esses danos incluem hepatite fulminante, encefalopatia secundária, icterícia, aumento das aminotransferases e hepatomegalia (decorrente principalmente de extravasamento do líquido sérico e espessamento da cápsula de Glisson). Contudo, pacientes com dengue hemorrágica exibiram maior risco de lesão hepática grave^{21,22}. Acredita-se que participa desse dano hepático tanto o efeito direto do vírus como a exacerbação da resposta imune e reações cruzadas de anticorpos. Em adição, é importante considerar que dano hepático moderado a grave no curso da dengue tem associação com aumento da letalidade, ou retarda a plena recuperação dos pacientes²².

Hepatotoxicidade do paracetamol

Paracetamol, também denominado acetaminofeno, é um analgésico não narcótico e antipirético, comumente utilizado isolado ou em associação com outros fármacos. É um componente de muitas preparações patenteadas de venda livre²³.

No Brasil, o paracetamol foi exibido à sociedade brasileira, por meio de redes de comunicação e sob orientações médicas, como o medicamento mais seguro para o tratamento dos sintomas da dengue, o que procedia de diretiva advinda do Ministério da Saúde, através de literatura destinada aos profissionais médicos. As recomendações constantes da literatura nacional mostram que em caso de suspeita de dengue pacientes adultos devem administrar paracetamol em dosagens que variam até 750 mg de 6/6 horas ao dia e para crianças uma gota/kg de 6/6 horas ao dia²⁴.

Contudo, a hepatotoxicidade do paracetamol tem sido objeto de diversas pesquisas, principalmente na Europa e Estados Unidos, os quais avaliam seus efeitos e reações adversas, bem como sua interação com outros

fármacos e com o álcool^{25,26,27,28,29}.

Estudos relatam que a hepatotoxicidade causada pelo paracetamol vem sendo a principal causa de hepatite fulminante no mundo³⁰. Também há evidências de que o paracetamol é a segunda principal causa de ingestão de droga tóxica nos Estados Unidos, por meio de overdoses²⁵. Pesquisas realizadas no norte da Europa e Reino Unido apontam o paracetamol como causa comum de intoxicação e a principal causa de grave insuficiência hepática aguda²⁶. A hepatotoxicidade do paracetamol também foi objeto de estudo na Inglaterra e País de Gales, onde pesquisa mostrou que das 3000 mortes/ano ocorridas por envenenamento ou por drogas nesses países, o paracetamol foi apontado como o responsável por 20% deste total incidência de morte acidental e de suicidas, além de ser a maior causa de morte por intoxicação aguda em hospitais³¹. Na Escócia, a hepatotoxicidade do paracetamol também está relacionada como causa de suicídio^{31,32}.

De fato, a hepatotoxicidade do paracetamol, suas implicações ou relação com envenenamento ou suicídio não é assunto atual, pelo contrário, é objeto de frequente análise e estudo na União Européia e nos Estados Unidos, o que ainda não ocorre na mesma escala no Brasil²⁴.

Em termos de dosagem, a lesão hepática causada pelo paracetamol após absorção de menos de 125 mg/kg é muito incomum. Entretanto, após absorção de 250 mg/kg ocorre lesão grave em torno de 50% dos indivíduos e em todos aqueles que absorvem 350 mg/kg ou mais. Os alcoólatras podem apresentar hepatotoxicidade com doses menores³³.

O mecanismo de hepatotoxicidade do paracetamol envolve a formação do metabólito ativo *n*-acetil-para-benzoquinonimina (NAPQI) através das enzimas do citocromo P450 e depleção da glutatona. Depende do balanço entre a taxa de formação do seu metabólito tóxico NAPQI pelo citocromo p450, a capacidade de conjugação e eliminação desse produto e a taxa de síntese hepática de glutatona, que se liga ao NAPQI e previne ligação e o dano às células hepáticas³³.

A absorção do paracetamol após administração oral é imediata e os níveis plasmáticos máximos são alcançados entre 30 a 120 minutos. O tempo de meia vida é em torno de 3 horas. Cerca de 2% do paracetamol é excretado inalterado na urina e os conjugados de sulfato e glicuronídeo não são tóxicos e abrangem cerca de 95% do fármaco. Aproximadamente 3% do paracetamol são oxidados através do sistema hepático do citocromo P450, gerando um intermediário quimicamente reativo que se liga à glutatona hepática para formar uma substância não tóxica. Porém, após a administração de doses elevadas do paracetamol, o suprimento de glutatona hepática fica esgotado e o excesso de intermediário reativo arilante se liga covalentemente à necrose. De fato, necrose hepática e óbito foram observados após superdosagem

de paracetamol e dano hepático é possível se um adulto ingerir mais de 15g em dose única ou se uma criança de dois anos ingerir mais de 3g³⁴.

A potencialização do paracetamol em indivíduos que ingerem etanol tem sido amplamente estudada. De acordo com Gyamlani e Parikh (2002)²⁵, doses terapêuticas de paracetamol em associação com etanol pode potencialmente danificar o fígado, uma vez que ocorre a aumento da atividade do sistema citocromo P450, conduzindo ao aumento da produção do metabólito tóxico e interferindo com o mecanismo protetor por deixar a glutatona disponível.

Além do álcool, muitos outros fatores de risco influenciam negativamente a hepatotoxicidade do paracetamol. Os mais importantes consistem na idade, genética, presença de doença hepática crônica, uso concomitante drogas hepatotóxicas, tabagismo e estado nutricional³⁵.

A hepatotoxicidade do paracetamol pode ser detectada laboratorialmente pelo aumento das transaminases, tendo manifestações clínicas variáveis, desde sintomas inespecíficos, que incluem vômitos, epigastralgia, náuseas e palidez, até sintomas mais graves, como encefalopatia, distúrbio da coagulação e dor no hipocôndrio direito³⁵.

4. DISCUSSÃO

Conforme mencionado acima, o vírus da dengue, assim como outros flavivírus, pode causar dano ao fígado. Logo, nos casos de dengue, o paracetamol continua sendo amplamente utilizado pela população mundial, seja por recomendação ou sob forma de automedicação. Entretanto, esse fármaco é classificado pelos serviços de farmacovigilância como hepatotóxico. Consequentemente, em razão da elevada incidência anual de casos sintomáticos de dengue no Brasil e generalizado uso de paracetamol, é observado na literatura um número significativo de casos de dengue com alterações hepáticas, principalmente aqueles com uso de paracetamol³⁵.

Apesar de não restar dúvida sobre a ação direta do vírus da dengue no tecido hepático, a maioria dos casos de envolvimento grave do tecido hepático, no curso da infecção pelo vírus da dengue, não está somente associada à ação direta do vírus, mas também a outros fatores de lesão hepática, como doenças hepáticas ou o uso de medicamentos hepatotóxicos, entre eles o paracetamol^{36,19}.

Segundo Lim e Lee (2012)³⁷, uma criança de seis anos internada com diagnóstico de síndrome do choque da dengue, desenvolveu insuficiência hepática aguda durante o curso da doença. Apesar de não descrever os medicamentos utilizados pela paciente antes do internamento, observou-se que após a administração de *N*-acetilcisteína, um medicamento utilizado com antídoto para casos de intoxicação grave por paracetamol, houve sucesso no tratamento. Essa observação clínica confirma a hipótese de que o vírus da dengue pode não ser agente

isolado da lesão hepática, mas tem seu efeito potencializado se houver outros fatores associados. Nesse caso, o possível agente cofator foi o paracetamol, tendo em vista a resposta terapêutica com uso de *N*-acetil-cisteína³⁷.

Isto pode ser confirmando por Abeysekera e colaboradores (2012)³⁸, que exibiram em seu estudo uma paciente diagnosticada com dengue febre hemorrágica que fazia uso de paracetamol e, que apresentava insuficiência hepática aguda e encefalopatia hepática. E, foi tratada com sucesso após a administração de *N*-acetilcisteína.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto analisado, podemos observar que a dengue é um dos principais problemas de saúde pública do mundo contemporâneo, sendo também de grande incidência anual. Uma vez que o vírus responsável por essa infecção exibe comprovado hepatotropismo, causando lesão hepática de diversos graus de comprometimento, fica comprovado que o uso de paracetamol no curso da dengue pode aumentar risco de lesão hepática mais grave, visto que esse medicamento é outro conhecido agente de lesão hepática.

Assim, é importante que mais estudos sejam realizados a fim de avaliar o risco da hepatotoxicidade da dengue associada ao uso de paracetamol, pois esse medicamento é o mais utilizado por pacientes diagnosticados com essa infecção. Além disso, a automedicação, a isenção de prescrição e o baixo custo desse medicamento, torna-o um dos medicamentos mais consumidos no mundo.

REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Informativo DECIT nº 3; 2008.
- [2] Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. *J Pediatr* 2007; 83(2):22-35.
- [3] Silva AM. Caracterização molecular do vírus dengue circulantes em Pernambuco: implicações epidemiológicas. [tese] Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
- [4] Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *The Lancet* 1998; 352:971-77.
- [5] Câmara FP, Theophilo RLG, Santos GT, Pereira SRFG, Câmara DCP, Matos RRC. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2007; 40(2):192-96.
- [6] Organização Mundial da Saúde. Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: New Edition; 2009.
- [7] Maciel IJ, Siqueira Júnior JB, Martelli CMT. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Revista de Patologia Tropical* 2009; 37(2):111-30.
- [8] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015; Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- [9] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- [10] World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition. 2009.
- [11] Nunes JS. Dengue: Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global. [dissertação] Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2011.
- [12] Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology* 2006; 80(23):11418-31.
- [13] Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-96.
- [14] Dias LB, Almeida SCL, Haes TM, Mota LM, Roriz-Filho JS. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Medicina* 2010; 43(2):143-52.
- [15] Rico-Hesse RR. Dengue virus evolution and virulence models. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44(11):1462-66.
- [16] Nielsen DG. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. *Virology Journal* 2009; 6(1):1-7.
- [17] Teo D, Ng L, Lam S. Is dengue a threat to the blood supply? *Transfusion Medicine*. 2009; 19(2):66-77.
- [18] Souza LJ, Coelho JMCO, Silva EJ, Abukater M, Almeida FCR, Fonte AS, et al. Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic Hepatitis Patient. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008; 12(5):456-9.
- [19] Smith DR, Khakpoor A. Involvement of the liver in dengue infections. *Dengue Bulletin* 2009; 33:75-86.
- [20] Mourão MPG, Lacerda de MVG, Bastos MS, Albuquerque de BC, Alecrim WD. Dengue Hemorrhagic Fever and Acute Hepatitis: A case report. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(6):461-4.
- [21] Paes MV, Lenzi HL, Nogueira AC, Nuovo GJ, Pinhão AT, Mota EM, et al. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. *Lab Invest*. 2009; 89(10):1140-51.
- [22] Urugoda CG, Goonaratna C. Pathogenesis of severe dengue infection. *The Ceylon Medical Journal* 2012; 57(3):97-100.
- [23] Uehara PM, Cunha RV, Pereira GROL, Oliveira PA. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006; 39(6): 544-7.
- [24] Parkash O, Almast A, Jafri SMW, Hamid S, Akhtar J, Alishah H. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterology* 2010; 10:43-50.
- [25] Rang HP, Dale, MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G.

Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

- [26] Marques AG. Da ausência de divulgação ostensiva do risco do paracetamol e da responsabilidade civil. [dissertação] Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2010.
- [27] Gyamlani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Critical Care* 2002; 6(2):155-9.
- [28] Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:707-15.
- [29] Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005; 54:686-90.
- [30] Stumpf JL, Skyles AJ, Alaniz C, Erickson SR. Knowledge of appropriate acetaminophen doses and potential toxicities in an adult clinic population. *J Am Pharm Assoc* 2007; 47(1):35-41.
- [31] Ali FM, Boyer EW, Bird SB. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Alcohol* 2008; 42(3):213-8.
- [32] Schmidt LE. Paracetamol self-poisoning among adolescents in a department of hepatology. *Int J Adolesc Med Health* 2001; 13:327-34.
- [33] Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. *Journal of Public Health* 2005; 27(1):19-24.
- [34] Newsome PN, Bathgate AJ, Henderson NC, MacGilchrist AJ, Plevris JN, Masterton G, et al. Referral patterns and social deprivation in paracetamol induced liver injury in Scotland. *Lancet* 2001; 358:1612-3.
- [35] Silva P. *Farmacologia*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- [36] Gennaro A. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
- [37] Dantas, RT. *Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue*. [monografia] Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2013.
- [38] Seneviratne SK, Malavige GN, Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100:608-14.
- [39] Lim G, Lee JH. *N-acetylcysteine in children with dengue-associated liver failure: a case report*. *Journal of Tropical Pediatrics* 2012; 58:409-13.
- [40] Abeysekera RA, Illangasekera U, Jayalath T, Sandeepana AGW, Kularatne SAM. Successful use of intravenous *N-acetylcysteine* in dengue haemorrhagic fever with acute liver failure. *Ceylon Medical Journal* 2012; 57:166-7.

