

Artigos

Uso do paracetamol em pacientes com dengue

Rogério Hoefler

Farmacêutico do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - Cebrim
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Introdução

Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em regiões endêmicas ou áreas de potencial transmissão dos vírus causadores da dengue. Anualmente, ocorrem de 50 milhões a 100 milhões de infecções por esses vírus em todo o mundo, gerando cerca de 500.000 casos de dengue hemorrágica e 22.000 óbitos, principalmente em crianças. No Brasil, no ano de 2013, foram notificados 1.452.489 casos de dengue^{1,2}.

Observa-se certa insegurança por parte de muitos profissionais da saúde, no Brasil, quanto à seleção de um analgésico/antipirético para uso em pacientes com dengue, especialmente pelo temor dos efeitos hepatotóxicos associados ao uso do paracetamol. Considerando-se que a dengue é doença endêmica em nosso país e que há carência de informação bem fundamentada e consolidada sobre o tema, foi proposta esta breve revisão.

Dengue

A dengue é uma doença viral causada por quatro sorotipos diferentes de vírus pertencentes ao gênero *Flavivirus*, família flaviviridae. A transmissão do vírus aos humanos ocorre por meio de picadas de

mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*^{1,3}.

A infecção por qualquer dos sorotipos do vírus da dengue é assintomática na maioria dos casos. Porém, em alguns, pode resultar em variados sinais e sintomas, que vão desde uma síndrome semelhante à gripe branda [dengue clássica] até formas mais graves, caracterizadas por coagulopatia, aumento da fragilidade e permeabilidade vascular [dengue hemorrágica]. Pacientes com dengue hemorrágica podem evoluir para choque hipovolêmico [síndrome do choque da dengue]³. Portanto, infecção assintomática, dengue clássica, dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue são diferentes formas clínicas da mesma doença¹.

Os principais sinais e sintomas da dengue clássica são febre, artralgia, mialgia, cefaleia, dor retro-orbitária, prostração, desconforto gastrointestinal e exantema (rash)^{1,3}. Manifestações hemorrágicas menores podem ocorrer na forma de petéquias, epistaxe e sangramento gengival. Leucopenia é um achado comum, enquanto trombocitopenia pode ocasionalmente ser observada na dengue clássica, especialmente nos pacientes com sinais hemorrágicos³.

¶ Prova do laço é teste importante na triagem de pacientes com suspeita de dengue para detectar manifestação hemorrágica de grau I por aumento da fragilidade capilar. Segue procedimento recomendado pelo Ministério da Saúde: 1) desenhar um quadrado, com cerca de 2,5 cm de lado, no antebraço da pessoa e verificar a pressão arterial; 2) calcular o valor médio da pressão arterial [(pressão arterial sistólica + pressão arterial diastólica)/2]; 3) insuflar novamente o manguito até o valor médio e manter por cinco minutos, em adultos, ou três minutos, em crianças, ou até o aparecimento de petéquias ou equimoses; 4) contar o número de petéquias no quadrado. A prova será positiva se houver 20 ou mais petéquias, em adultos, e 10 ou mais, em crianças¹.

A dengue hemorrágica é caracterizada por todos os sinais e sintomas da dengue clássica, em combinação com manifestações hemorrágicas (resultado positivo para a prova do laço^β ou sangramento espontâneo), trombocitopenia, evidência de aumento da permeabilidade capilar e de redução do volume plasmático, associados à hemoconcentração, derrames cavitários ou hipoproteinemia^{1,3}.

A síndrome do choque da dengue oferece elevado risco de morte e se caracteriza por sinais e sintomas de falência circulatória¹, com pulso rápido e fraco ou hipotensão com resfriamento do corpo e da pele no estágio inicial do choque. Se não houver tratamento imediato e apropriado, o paciente pode evoluir para o choque profundo, no qual o pulso e a pressão arterial se tornam indetectáveis, resultando em morte dentro de 12 horas a 36 horas após o início do choque³.

Manifestações mais raras da dengue, potencialmente graves, incluem miocardite, hepatite, meningoencefalite e falência renal aguda^{1,4}.

Infecções pelo genótipo 2 do vírus da dengue, o qual se associa à dengue hemorrágica, são frequentes no Brasil⁴.

Efeitos da dengue sobre o fígado

A dengue está associada à ocorrência de alterações hepáticas em alguns pacientes, incluindo falência hepática fulminante e encefalopatia hepática⁵. Os sinais de comprometimento do fígado, em pacientes com dengue, são hepatomegalia e aumento das enzimas hepáticas⁵. O surgimento de icterícia pode indicar hepatite aguda. Falência hepática fulminante tem sido a causa de muitas mortes de crianças que desenvolvem dengue grave⁶.

Alterações histológicas observadas no fígado de pacientes com dengue incluem esteatose microvesicular, necrose hepatocelular, hiperplasia e destruição das células de Kupffer, hepatócitos apoptóticos e infiltrados celulares no trato porta. Embora seja baixa a incidência de lesão grave, a ocorrência de hepatomegalia e de elevações das enzimas hepáticas [aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT)], comumente observadas, indicam que o fígado é afetado^{3,5}.

As elevações das transaminases ocorrem em 65% a 97% dos pacientes, com pico durante o período de convalescença da doença (dias 7 a 10)⁷. Em estudo transversal realizado durante uma epidemia de dengue no Rio de Janeiro, com dados de 1.585 pacientes, foram observadas alterações das transaminases AST e ALT em 63,4% e 45% dos pacientes, respectivamente; aumento de 10 vezes nos níveis dessas enzimas em relação aos limites de referência, que caracteriza a hepatite aguda, foi observado em 3,8% dos casos⁸.

Em estudo retrospectivo, realizado em um hospital de Singapura, foram analisados 690 pacientes com diagnóstico de dengue, com o objetivo de avaliar a relevância clínica e a correlação entre os valores das transaminases e as formas de dengue hemorrágica e grave. Embora os valores médios das transaminases tenham sido mais elevados entre os pacientes com dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue, do que naqueles com dengue clássica e naqueles com dengue grave *versus* dengue não grave, apenas 1,0% dos pacientes apresentou AST ou ALT acima de 1.000 U/L. Notavelmente, nenhum deles desenvolveu insuficiência hepática e apenas um foi a óbito (0,1%). A maioria dos pacientes se recuperou sem complicação⁷.

A etiologia das elevações nos níveis das transaminases em pacientes com dengue aguda não é muito clara, pois, além do fígado, a AST é expressa no coração, músculo esquelético, hemácias, rins e cérebro, enquanto que a ALT é secreta da principalmente pelo fígado. Como a dengue pode causar lesão aguda nesses tecidos não hepáticos que expressam AST, os níveis elevados desta transaminase podem não estar totalmente relacionados a dano hepático grave. Portanto, pacientes com níveis elevados de AST não necessariamente terão prognóstico hepático ruim⁷.

Em um estudo transversal, no qual foram analisadas 120 crianças com dengue, 97 (80,8%) apresentaram hepatomegalia, o que foi mais comum nos casos de dengue grave (93,1%). Icterícia foi observada em 72 crianças (60%), e foi mais comum entre indivíduos com dengue grave (94,5%); por isso, sugere-se que icterícia seja um importante sinal preditor de dengue grave⁶.

Em outro estudo transversal foram analisadas 110 crianças, com idade entre 2 meses e 14 anos, com diagnóstico de dengue conforme critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), após exclusão de malária, febre entérica e hepatites A e B. Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes foram: febre (100%), dores no corpo (57%), dor abdominal (47%), vômito (40%), edema facial (40%) e exantemas (36%). Petéquias e púrpura foram observadas em 30% dos casos, enquanto 19% tiveram sangramento em mucosas. Cinco (4,5%) das crianças apresentaram icterícia. A maioria das 110 crianças (79%) apresentou hepatomegalia, sinal clínico mais observado entre aquelas com dengue hemorrágica (88,5%) e síndrome do choque da dengue (96%), do que no grupo com dengue clássica (67,8%), $p = 0,006$. Sensibi-

lidade hepática foi observada em 36,3% das crianças, com maior prevalência entre aquelas com dengue hemorrágica (53,8%) e síndrome do choque da dengue (56%) do que naquelas com dengue clássica (20,3%), $p = 0,001$. Neste estudo, as anormalidades nas funções hepáticas também foram mais significantes em pacientes com dengue hemorrágica ou síndrome do choque da dengue. Elevações nos níveis de AST mais de 10 vezes acima dos limites de referência foram observadas principalmente em pacientes com síndrome do choque da dengue (44%) e dengue hemorrágica (22,8%), em comparação à dengue clássica (3,4%)⁹.

O espectro de envolvimento hepático entre pacientes com dengue varia de icterícia à elevação das transaminases, sendo a hepatomegalia o sinal clínico mais importante. Todavia, podem ocorrer elevações dessas enzimas na ausência daquele sinal. Enfim, a presença de febre, icterícia e hepatomegalia em pacientes provenientes de áreas endêmicas deveria despertar a suspeita de hepatite por dengue⁹.

A detecção de elevação anormal das transaminases entre pacientes com dengue é importante para o reconhecimento de suas formas graves (dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue) e em razão de sua possível associação com encefalopatia hepática^{5,9}. O rápido reconhecimento de alterações e o início imediato de tratamento de suporte apropriado podem reduzir morbidade e mortalidade⁹.

Uso de analgésicos por pacientes com dengue

A dengue é particularmente conhecida por causar intensa dor nos músculos e articulações, frequentemente levando os pacientes ao uso de quantidades substanciais de analgésicos⁵. O ácido acetil-

salicílico é especialmente contraindicado em razão de seus efeitos adversos sobre a função plaquetária e por estar associado ao desenvolvimento da síndrome de Reye em crianças¹⁰⁻¹². Diretrizes nacionais e internacionais consideram o paracetamol o analgésico/antipirético de escolha para pacientes com dengue¹². O uso de dipirona também é recomendado no Brasil, embora seja controverso.

Dipirona

A dipirona é largamente empregada no Brasil para o tratamento de pacientes com dor pós-operatória, cólica renal, dor oncológica, enxaqueca e febre, mas não apresenta eficácia diferente dos demais analgésicos não-opioides. Seu uso foi banido em diversos países por causa da ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiosincrasias (agranulocitose, em potência fatal)¹³.

Um estudo de coorte¹⁴, prospectivo, envolvendo 110 pacientes com idade acima de 12 anos, atendidos em instituições de saúde na Colômbia, teve como objetivo determinar o efeito da administração de dipirona, por curto prazo, sobre a gravidade da dengue. Entre os pacientes adultos, a administração de dipirona nos primeiros quatro dias da enfermidade associou-se à maior incidência de dengue hemorrágica [RR 7,29 (IC95%: 1,79-29,72); $p = 0,002$] e de trombocitopenia profunda (contagem de plaquetas $< 50.000/\mu\text{l}$) [RR 10,94 (IC95%: 1,05-114,05; $p = 0,01$). Na conclusão, os autores recomendaram que, enquanto não se dispuser de evidência cientificamente mais robusta, contrária aos achados deste estudo, o uso de dipirona deve ser evitado nos casos clinicamente indicativos de dengue. Todavia, no Brasil, o uso da dipirona é recomendado pelo Ministério da Saúde¹⁰.

Paracetamol

O paracetamol é um analgésico/antipirético seguro quando usado nas doses recomendadas, e é um dos medicamentos isentos de prescrição médica mais usados em todo o mundo^{15,16}. Com a retirada do ácido acetilsalicílico para uso pediátrico na década de 1980, em razão de sua associação com a síndrome de Reye, a OMS e a Associação Americana de Pediatria (AAP) recomendam o paracetamol como analgésico/antipirético de primeira escolha¹⁶.

Efeito hepatotóxico do paracetamol

Há anos, a segurança do paracetamol é motivo de debates. Em uma revisão da agência norte-americana *Food and Drug Administration (FDA)*, de 2002, concluiu-se que não seria necessário alterar a forma de comercialização do medicamento, tipo de embalagem e isenção de prescrição médica¹⁵, porque ainda era favorável o balanço entre seus benefícios e riscos.

Sabe-se que o paracetamol é hepatotóxico e nefrotóxico para adultos, especialmente, quando administrado em doses diárias superiores a 4 g¹⁵. Muitos dos pacientes hospitalizados por causa da dengue começam a usar o paracetamol antes da admissão, e alguns chegam a tomar mais de 4 g/dia para obter a analgesia apropriada¹².

Nos últimos 15 anos, especialmente na Europa e nos EUA, o paracetamol tem se tornado a causa mais importante de falência hepática aguda, condição em que mais de 85% dos pacientes com prognóstico ruim morrem se não receberem transplante. Em anos recentes, o uso de doses excessivas (a partir de 7 g/dia) tem sido a principal causa de falência hepática aguda induzida por paracetamol nos EUA¹⁵.

Um estudo publicado por Paul Watkins e colaboradores reabriu a questão da real segurança desse fármaco, quando usado em doses terapêuticas. Os pesquisadores conduziram um ensaio clínico controlado aleatório, paralelo, simples cego, comparando paracetamol a placebo (n = 145 voluntários sadios), com o objetivo de determinar as razões para a ocorrência de anormalidades hepáticas identificadas previamente em um ensaio clínico que testava a combinação de paracetamol com hidrocodona. Os participantes foram alocados aleatoriamente para receber placebo, paracetamol (4 g/dia), ou uma combinação desta dose de paracetamol com um de três opioides, por até 14 dias^{15,17}.

Embora as doses de paracetamol em qualquer dos grupos não tenham excedido o limite terapêutico recomendado, 31% a 44% das pessoas a ele expostas apresentaram concentrações de ALT mais de três vezes acima do limite superior do valor de referência, enquanto nenhum dos 39 participantes que receberam placebo apresentou tal elevação nesta enzima (p < 0,001). Aumentos da ALT mais de oito vezes acima do limite superior de referência foram observados em 27% das pessoas que tomaram paracetamol. Na vigência de doença hepática aguda, o uso de paracetamol pode exacerbar o dano ao fígado em alguns indivíduos. Portanto, ao atenderem pacientes com dano hepático agudo, os médicos devem considerar a hepatotoxicidade por paracetamol como uma possível causa, especialmente quando há aumento da ALT sérica e história de ingestão recente de paracetamol; tratamento imediato com o antídoto acetilcisteína também deve ser cogitado^{15,17}.

Em um estudo de caso-controle (n = 25 casos e 33 controles), envolvendo crianças com idade média de 3,5 anos (faixa de 1 ano a 12 anos), definiu-se doença

hepática como a presença de febre, náusea e vômito, com aumento da ALT mais de três vezes acima do limite superior de referência. Todos os casos (100%) e 11 controles (33%) haviam tomado paracetamol durante a enfermidade viral. Todos foram expostos a doses de paracetamol acima das recomendadas (superior a 60 mg/kg/dia) durante cada dia da doença, o que não ocorreu com os controles. A dose diária média de paracetamol nos casos foi de 145 mg/kg/dia [desvio padrão (DP) = 57,8], *versus* 40 mg/kg/dia (DP = 8,3) nos controles (p < 0,001). A duração média de uso do paracetamol antes da admissão para os casos foi de 3,5 dias (DP = 1,3) *versus* 1,8 dias (DP = 1,2) para os controles¹⁶.

Neste estudo foram identificados os prováveis fatores de risco que predispoem crianças, com febre e suspeita de infecção viral, ao desenvolvimento de hepatotoxicidade, quando expostas a múltiplas doses de paracetamol acima das recomendadas. Os fatores de risco identificados foram: dose diária de paracetamol superior a 90 mg/dia, duração da exposição superior a 3 dias, dose total ingerida durante a enfermidade superior a 400 mg/kg e exposição das crianças a formulações de paracetamol destinadas a adultos. A maioria das crianças tratadas com múltiplas superdoses de paracetamol tinha idade inferior a 2 anos e apresentava febre, desnutrição aguda e foi exposta ao fármaco por período superior a três dias. Apesar das limitações inerentes ao método, este estudo fornece evidência de que a exposição a doses supraterapêuticas de paracetamol contribui para o desenvolvimento de falência hepática fulminante em crianças febris¹⁶.

Segundo Ranganathan et al. (2006), os fatores que contribuem para a hepatotoxicidade do paracetamol podem ser evitados e são de fácil correção. Dessa

forma, recomendam que certas decisões regulatórias sejam tomadas em nível nacional para a proteção dos pacientes, entre as quais podem ser destacadas¹⁶:

- estimular a prescrição pela denominação genérica e informar aos pacientes ou responsáveis quando um produto contiver paracetamol;
- reavaliar os privilégios de propaganda relativos aos medicamentos isentos de prescrição médica, pois esta condição não isenta tais produtos de danos à saúde;
- alterar as atuais instruções das bulas dos medicamentos contendo paracetamol, incluindo informação, com suficiente destaque, sobre o risco de hepatotoxicidade pelo uso de dose excessiva, por tempo prolongado, ou até mesmo com dose terapêutica usual. Neste último caso, especialmente no tratamento de paciente com dengue;
- orientar os pais e os profissionais da saúde com relação às doses seguras de paracetamol e sobre o risco do uso de formulações destinadas a adultos em crianças com menos de 5 anos.

Ainda há incerteza se o paracetamol é mais tóxico ou se as doses deveriam ser reduzidas na presença de doença hepática crônica ou cirrose. Sugere-se, como medida de precaução, que seja reduzida pela metade a dose diária usual de paracetamol para os pacientes com doença hepática aguda ou crônica. Ou seja, para adultos, a dose máxima diária seria reduzida de 4 g para 2 g¹¹.

Considerações finais

Até o momento, não há medicamento antiviral específico para o tratamento de pacientes com dengue. Portanto, a melhor

conduta tem como base medidas de suporte, incluindo hidratação com cristaloídes, utilização de hemocomponentes, observação de sinais e sintomas, avaliação clínica cuidadosa e controle laboratorial¹.

A despeito da possibilidade de ocorrer hepatite fulminante e óbito, na maioria das vezes, a dengue é uma doença autolimitada, com retorno das transaminases e marcadores de função hepática aos valores de referência em duas a três semanas¹. Porém, é imprescindível o monitoramento estrito desses pacientes, com especial atenção àqueles que apresentam alteração das enzimas hepáticas ou algum dos sinais ou sintomas sugestivos de dano hepático, intervindo conforme a necessidade.

O uso de analgésico/antipirético em pacientes com dengue requer cautela. De um lado, os salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides e, possivelmente também a dipirona, aumentam o risco de hemorragias. O paracetamol, por outro lado, pode aumentar o risco de dano hepático. Ou seja, cada paciente deve ser analisado individualmente, cotejando-se os potenciais danos e benefícios da utilização de cada um desses analgésicos, conforme a evolução clínica.

Os profissionais da saúde e os pacientes devem ter ciência de que a administração de paracetamol, mesmo em doses geralmente consideradas seguras, pode levar ao aumento das transaminases, com algum grau de dano hepático. Isto é especialmente importante para pessoas com provável risco aumentado de hepatotoxicidade pelo paracetamol, isto é, que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes condições: alcoolismo, desnutrição grave, uso de paracetamol por tempo prolongado ou em doses excessivas, tabagismo, doença hepática aguda, ou uso concomitante de indutores de enzimas hepáticas¹⁵.

Embora o paracetamol não seja contraindicado para pacientes com dengue, o dano ao fígado induzido por doses elevadas e/ou uso prolongado deste analgésico pode contribuir para os efeitos hepatotóxicos produzidos pela virose. Considerando-se que sua utilização é amplamente recomendada em diretrizes de tratamento da dengue, seria razoável que tais documentos incluíssem advertência relativa à possível ocorrência de efeitos danosos ao fígado.

Referências bibliográficas

- de Oliveira GSS, Nicodemo AC, de Carvalho VC, Zambrini H, Siqueira AM, Amato VS, Mendes-Correa MC. Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010; 43 (3): 339-41.
- Brasil. Ministério da Saúde. SES/SINAN. Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2013. Atualizado em 10.07.2014.
- Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 22(4): 564-81.
- Figueiredo LTM. Dengue no Brasil. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical* 2012; 45(3): 285.
- Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100: 608-614.
- Roy A, Sarkar D, Chakraborty S, Chaudhuri J, Ghosh P, Chakraborty S. Profile of Hepatic Involvement by Dengue Virus in Dengue Infected Children. *North American Journal of Medical Sciences* 2013; 5 (8): 480-5.
- Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical Relevance and Discriminatory Value of Elevated Liver Aminotransferase Levels for Dengue Severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(6): e1676. doi:10.1371/journal.pntd.0001676.
- de Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, Siqueira EWS, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis with dengue fever: analysis of 1585 cases. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:156-63.
- Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic Involvement in Dengue Fever in Children. *Iranian Journal of Pediatrics* 2012; 22 (2): 231-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: Lowering the Risks of Hepatic Failure. *Hepatology* 2004; 40: 6-9.
- Seneviratne SL, Wijewickrama A, Perera J. Could paracetamol aggravate liver injury in dengue? [Internet] *BMJ* 19 January 2007. Available from: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/01/could-paracetamol-aggravate-liver-injury-dengue>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 81. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf.
- Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(10):593-7.
- Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *The Lancet* 2006; 368: 2195-6.
- Ranganathan SS, Sathiyadas MG, Sumansena S, Fernandopulle M, Lamabadusuriya SP, Fernandopulle BMR. Fulminant Hepatic Failure and Paracetamol Overuse with Therapeutic Intent in Febrile Children. *Indian J Pediatr* 2006; 73 (10): 871-5.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93.