



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

**HEPATOTOXIDADE DO
PARACETAMOL EM PACIENTES
COM DENGUE**

Rafael Tourinho Dantas

Salvador (Bahia)
Março, 2013

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Dantas, Rafael Tourinho
D192 Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue/ Rafael Tourinho Dantas.
Salvador : 2012.
viii; 51 p.

Orientador: Prof. Dr. José Tavares-Neto.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia, Salvador, 2012.

1. Dengue. 2. Acetaminofen. 3. Drogas – efeitos colaterais. I. Tavares-Neto,
José II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.91



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

HEPATOTOXIDADE DO PARACETAMOL EM PACIENTES COM DENGUE

Rafael Tourinho Dantas

Professor orientador: **José Tavares-Neto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, pré-requisito obrigatório e parcial à conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Hepatotoxicidade do paracetamol em paciente com dengue*, de **Rafael Tourinho Dantas**.

Professor orientador: **José Tavares-Neto**

COMISSÃO REVISORA

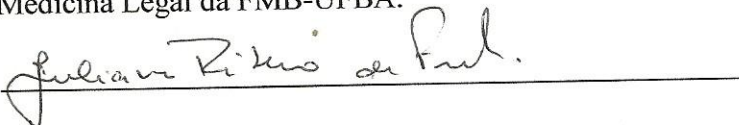
- **José Tavares-Neto** (Presidente), Professor orientador. Professor Associado IV e Livre Docente da FMB-UFBA; e Médico do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)/UFBA.

Assinatura: 

- **Maria da Glória Lima Cruz Teixeira**, Médica, Professora Associada IV do Instituto de Saúde Coletiva da UFBA.

Assinatura: 

- **Juliana Ribeiro de Freitas**, Médica, Professora Assistente do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA.

Assinatura: 

- **Joyce Moura Oliveira**, Doutoranda do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA

Assinatura: 

Membro suplente

Ana Tereza Brito Gomes, Médica, Preceptora do Programa de Residência Médica em Hepatologia, da Comissão de Residência Médica do Complexo HUPES e da Maternidade Clímério de Oliveira.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013

*“A mente que se abre a uma nova idéia,
jamais voltará ao seu tamanho original.”*
(Oliver Wendell Holmes, 1809-1894 – médico, professor e
escritor. Fonte: *Encyclopedia Britannica*).

Aos Meus Pais, **Marcelo Tourinho
Dantas e Ana Virgínia Silva Dantas**

EQUIPE

- ❖ **RAFAEL TOURINHO DANTAS**, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Informações para contato: Rua Emilio Odebrecht, Edifício Lagoa Azul, Ap. 303, Pituba, Salvador (Bahia), Brasil. Correo-e: rafael_ctd@hotmail.com.

- ❖ **JOSÉ TAVARES-NETO**, Professor orientador. Professor Associado IV e Livre Docente da FMB-UFBA; e Médico do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios do Professor orientador;
- Recursos próprios do Graduando.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador Dr. José Tavares-Neto, por todo aprendizado, disponibilidade e presença constante na realização desse trabalho além das orientações pertinentes para formação de um profissional diferenciado.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Índice de Tabelas e de Quadros | 3 |
| I. Resumo | 4 |
| II. Objetivos | 5 |
| III. Revisão da literatura | 6 |
| III.1. Dengue | 6 |
| III.1.1. Comprometimento hepático pelo vírus da dengue | 11 |
| III.2. Terapêutica aplicada ao controle da síndrome febril | 12 |
| III.2.1. Paracetamol <i>versus</i> comprometimento da função | 13 |
| IV. Metodologia | 16 |
| IV.1. Amostragem | 16 |
| IV.1.1. Amostra | 16 |
| IV.2. Estratégia de busca dos relatos de casos publicados | 17 |
| IV.2.1. Base de dados a serem pesquisadas | 17 |
| IV.2.2. Outras fontes de busca de relatos de casos publicados | 17 |
| IV.2.3. Etapas da seleção de artigos | 18 |
| IV.2.4. Análise do artigo selecionado | 19 |
| IV.2.5. Variáveis a serem pesquisadas | 19 |
| IV.2.6. Variável-resposta | 19 |
| IV.3. Plano de análise estatística | 19 |
| IV.4. Aspectos éticos e deontológicos | 19 |
| V. Resultados | 20 |
| V.1. Dados bibliométricos | 20 |
| V.2. Características demográficas dos casos selecionados | 21 |
| V.3. Quadro clínico predominante | 22 |
| V.4. Exames complementares | 23 |
| V.5. Isolamento viral e exames específicos | 24 |
| V.6. Outros indicadores do comprometimento hepático | 25 |
| V.7. Uso de paracetamol | 25 |
| V.8. Outras causas de injúria hepática | 26 |
| V.9. Forma de apresentação da dengue | 27 |
| V.10. Condição de saída | 27 |
| V.11. Características gerais e clínicas daqueles com uso de paracetamol <i>versus</i> outros grupos | 27 |
| VI. Discussão | 29 |
| VII. Conclusões | 35 |
| VIII. Summary | 36 |
| IX. Referências bibliográficas | 37 |

| | |
|--|-----------|
| X. Anexos | 43 |
| A. Ficha de registro de dados | 44 |
| B. Dados gerais dos casos publicados | 45 |
| C. Referências dos relatos de casos selecionados | 52 |

ÍNDICE DE TABELAS E DE QUADROS

TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA I. Incidência da dengue, Ministério da Saúde (Brasil), de 1990 á 2011. | 7 |
| TABELA 1. Frequência de ocorrência dos relatos de casos pelo ano de publicação do artigo. | 21 |
| TABELA 2. Frequência de origem das publicações dos casos, segundo País. | 21 |
| TABELA 3. Sinais e sintomas apresentados, por ordem de frequência, nos 17 casos com registro do quadro clínico. | 23 |
| TABELA 4. Exames complementares descritos nos casos estudados. | 24 |

QUADROS

| | |
|---|----|
| QUADRO I. Descritores utilizados como estratégia de busca, aplicados no estudo piloto. | 18 |
| QUADRO 1. Relatos de casos excluídos. | 20 |
| QUADRO 2. Principais características gerais e clínicas dos 18 casos selecionados. | 28 |

I. RESUMO

Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue. A doença viral dengue é um dos principais problemas de saúde pública do mundo contemporâneo, sendo também a arbovirose de maior incidência anual; e vírus responsável tem comprovado hepatotropismo, causa de lesão hepática de diversos graus de comprometimento. Contudo, medicação paracetamol, bastante prescrita pelos profissionais de saúde ou usada sob forma de automedicação, é outro conhecido agente de lesão hepática; e, portanto, uso no curso da dengue pode aumentar risco de lesão hepática mais grave. **Objetivo:** investigar na literatura relatos de caso de doença hepática em portadores de dengue, com ou sem uso do medicamento paracetamol. **Metodologia:** análise secundária de dados. **Resultados:** do período 1985 a 2012, foram encontrados 23 relatos de casos de envolvimento hepático no curso clínico da dengue, com (n=4) ou sem (n=4) uso de paracetamol, e de outros 15 relatos não houve registro se foi usado ou não paracetamol. Em mais da metade dos casos, houve aumento (>1.000 U/L) das enzimas hepáticas - AST (58,8%) e ou ALT (50%); e entre esses, 8 casos (50%; 8/16) apresentaram ambas enzimas com valores >1.000 U/L. Nos casos com adequada investigação clínica sobre prévias doenças e uso de drogas hepatotóxicas, 90% dos relatos apresentaram alguma condição ou fator de lesão hepática, incluído uso de paracetamol. **Discussão:** Estes resultados, apesar do limitado número de casos, são coerentes com patogenicidade do vírus da dengue descrita na literatura, e reforçam necessidade de revisão de alguns protocolos usados em serviços médicos ou indicados aos profissionais da área da saúde. **Conclusão:** uso do paracetamol por pessoas de locais com ativa circulação do vírus da dengue necessita de maior atenção pelas autoridades sanitárias e médicas.

Palavras chaves: 1. Dengue; 2. Febre Hemorrágica da Dengue; 3. Transaminases; 4. Acetaminofen; 5. Drogas – efeitos colaterais.

II. OBJETIVOS

Principal

Pesquisar na literatura especializada relatos de doenças hepáticas em portadores de dengue, com ou sem uso do medicamento paracetamol.

Secundários

- 1). Pesquisar na literatura especializada a farmacologia do paracetamol e quais os potenciais mecanismos de dano ao tecido hepático por esse medicamento;
- 2). Buscar na literatura especializada descrições da histopatologia hepática em pacientes portadores de dengue autopsiados em decorrência de morte por outra causa, especialmente por algum meio violento;
- 3). Associar os achados descritos de lesão hepática pelo uso de paracetamol e aqueles decorrentes da ação hepatotrópica do vírus da dengue.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1. DENGUE

O dengue é um dos principais problemas de saúde pública do mundo contemporâneo, constituindo a arbovirose de maior incidência, sendo epidêmica em grande parte dos continentes - exceto Europa (Claro *et al.*, 2004); no Brasil, ocorre em todos os Estados (Brasil, 2011). O número de casos registrados neste país, no período de 25 de Setembro de 2009 até 1º de Outubro de 2011, foi de 721.546, sendo a região Sudeste com maior número de casos notificados, seguida da Nordeste (Brasil, 2011) – **TABELA I**. No Estado da Bahia, naquele mesmo período, foram notificados 36.791 casos, correspondendo a uma redução de 11% em relação ao mesmo período do ano anterior (Brasil, 2011). Do total de casos notificados para o Estado da Bahia (n=36.791), menos de 1% (n=339) correspondeu aos casos classificados como forma clínica grave (febre hemorrágica do dengue, com ou sem síndrome do choque pelo vírus da dengue).

Não obstante, a gravidade dessa endemia em todo o território nacional é muito elevada a subnotificação de casos e também falhas dos sistemas de vigilância, epidemiológica, virológica e entomológica (Tauil, 2002).

O principal vetor responsável pela transmissão da dengue é o *Aedes aegypti*, inseto doméstico ou peri domiciliar, de hábitos diurno, que apesar de utilizar preferencialmente da água limpa para oviposição, tem mostrado grande capacidade de adaptação a ambientes desfavoráveis - exemplo da postura de ovos em águas poluídas (Tauil, 2002; Claro *et al.*, 2004; WHO, 2009).

A infecção do mosquito pelo vírus da dengue ocorre após a fêmea fazer repasto sanguíneo em pessoa infectada, na fase virêmica da doença; desse modo, não só passa a infectar outras pessoas como também a transmitir verticalmente vírus à nova geração, em razão da infecção transovariana (Singhi *et al.*, 2007; WHO, 2009).

TABELA I. Incidência da dengue, Ministério da Saúde (Brasil), de 1990 á 2011.

Incidência de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011*

| Região e UF | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|----------------------------|-------------|--------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| Região Norte | 0,0 | 21,9 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 28,9 | 23,9 | 191,1 | 227,6 | 124,6 | 239,1 | 389,7 | 150,1 | 207,8 | 138,7 | 175,4 | 136,8 | 257,1 | 312,7 | 379,6 | 621,7 | 752,6 |
| Rorônia | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 4,4 | 1,8 | 75,5 | 253,4 | 120,3 | 109,4 | 205,7 | 228,9 | 388,1 | 272,7 | 287,7 | 373,4 | 1.345,8 | 1.298,9 | 206,0 |
| Acre | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,6 | 415,4 | 354,3 | 152,0 | 161,5 | 761,8 | 340,4 | 39,0 | 76,1 | 365,4 | 2.800,9 | 4.793,3 | 2.571,7 |
| Amazonas | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 551,2 | 215,0 | 227,9 | 661,0 | 75,8 | 132,3 | 29,6 | 31,8 | 19,3 | 68,2 | 226,2 | 51,7 | 216,0 | 1.779,2 |
| Roraima | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,0 | 165,5 | 149,3 | 99,0 | 1.490,4 | 2.248,8 | 1.137,4 | 351,1 | 1.390,2 | 158,0 | 602,8 | 252,1 | 209,7 | 1.193,8 | 756,4 | 1.684,9 | 322,1 |
| Pará | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,5 | 5,8 | 369,5 | 189,5 | 44,4 | 132,7 | 264,0 | 178,4 | 148,7 | 86,3 | 118,4 | 92,5 | 201,1 | 211,0 | 102,9 | 205,4 | 253,8 |
| Amapá | ... | ... | ... | ... | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 6,2 | 1,1 | 10,5 | 641,4 | 166,1 | 755,2 | 474,8 | 430,4 | 300,3 | 562,0 | 201,7 | 268,3 | 494,2 | 418,7 |
| Tocantins | ... | 238,5 | ... | ... | 1,8 | 317,1 | 187,4 | 79,8 | 170,0 | 175,5 | 252,6 | 417,3 | 163,9 | 153,1 | 122,8 | 257,1 | 448,1 | 957,0 | 791,0 | 343,9 | 668,8 | 855,4 |
| Região Nordeste | 38,2 | 18,9 | 0,0 | 1,8 | 112,2 | 131,6 | 281,0 | 420,8 | 496,7 | 242,5 | 254,5 | 310,9 | 548,4 | 305,3 | 45,1 | 148,8 | 135,4 | 241,1 | 339,8 | 232,9 | 333,2 | 388,0 |
| Maranhão | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 33,9 | 120,9 | 115,2 | 227,2 | 86,8 | 76,8 | 109,6 | 146,3 | 99,8 | 27,4 | 108,3 | 83,8 | 214,1 | 88,5 | 36,0 | 87,9 | 179,1 |
| Piauí | ... | ... | 0,0 | ... | 1,0 | 119,6 | 216,1 | 105,4 | 538,7 | 82,4 | 258,0 | 359,0 | 305,1 | 325,1 | 29,6 | 150,7 | 158,5 | 321,8 | 75,1 | 123,7 | 228,9 | 322,6 |
| Ceará | 250,1 | 105,3 | 0,0 | 0,1 | 711,9 | 29,7 | 30,8 | 95,2 | 190,9 | 229,2 | 281,3 | 452,1 | 257,1 | 429,6 | 50,8 | 335,9 | 346,5 | 412,4 | 574,5 | 76,9 | 251,4 | 747,8 |
| Rio Grande do Norte | ... | ... | 0,0 | ... | 13,6 | 200,6 | 258,3 | 986,0 | 680,1 | 737,1 | 616,6 | 1.331,5 | 765,0 | 719,5 | 91,7 | 160,1 | 275,6 | 437,4 | 918,4 | 80,6 | 247,7 | 731,4 |
| Paraíba | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 50,9 | 365,1 | 1.581,8 | 1.747,7 | 400,2 | 662,2 | 431,5 | 536,5 | 362,1 | 38,5 | 166,3 | 85,2 | 292,7 | 208,8 | 24,7 | 177,0 | 334,6 |
| Pernambuco | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 134,1 | 307,1 | 437,0 | 699,6 | 463,0 | 353,0 | 168,1 | 1.235,7 | 186,1 | 28,3 | 66,3 | 103,4 | 262,8 | 213,5 | 35,2 | 393,2 | 251,2 |
| Alagoas | 11,9 | 52,4 | 0,0 | 30,0 | 13,0 | 29,6 | 98,6 | 297,9 | 337,7 | 43,0 | 52,0 | 70,4 | 259,0 | 209,2 | 152,5 | 88,4 | 103,8 | 345,4 | 418,0 | 126,4 | 1.517,6 | 285,5 |
| Sergipe | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 0,0 | 194,7 | 675,1 | 1.620,9 | 688,9 | 486,2 | 195,2 | 288,7 | 255,1 | 22,9 | 33,8 | 57,4 | 60,7 | 1.065,6 | 72,9 | 38,8 | 189,9 |
| Bahia | ... | ... | 0,0 | ... | 15,2 | 272,9 | 513,8 | 357,6 | 170,4 | 60,7 | 83,4 | 212,6 | 582,4 | 315,3 | 34,4 | 129,5 | 49,0 | 67,7 | 238,2 | 683,4 | 324,1 | 282,6 |
| Região Sudeste | 36,9 | 143,2 | 2,7 | 7,9 | 1,5 | 70,7 | 51,2 | 33,3 | 333,0 | 58,8 | 74,1 | 210,3 | 477,3 | 92,2 | 28,2 | 27,1 | 151,5 | 230,0 | 350,6 | 122,7 | 594,8 | 449,6 |
| Minas Gerais | ... | 1,8 | 0,0 | 23,9 | 0,0 | 17,2 | 31,5 | 31,7 | 862,0 | 84,3 | 147,3 | 178,3 | 210,1 | 77,3 | 73,2 | 58,8 | 154,4 | 143,9 | 248,8 | 283,1 | 1.084,8 | 205,9 |
| Espírito Santo | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 97,8 | 203,9 | 453,3 | 1.354,4 | 21,6 | 629,0 | 243,5 | 796,1 | 900,1 | 105,7 | 80,7 | 292,0 | 194,8 | 756,0 | 767,4 | 742,0 | 1.147,6 |
| Rio de Janeiro | 155,5 | 670,6 | 12,8 | 4,8 | 2,2 | 265,0 | 121,0 | 17,0 | 236,7 | 65,8 | 29,7 | 431,5 | 1.691,9 | 37,1 | 8,2 | 8,9 | 171,0 | 367,7 | 1.249,1 | 42,5 | 186,5 | 1.036,8 |
| São Paulo** | 9,8 | 11,6 | 0,1 | 2,0 | 2,1 | 17,9 | 20,8 | 5,9 | 30,1 | 42,1 | 9,5 | 137,3 | 110,4 | 52,6 | 7,8 | 14,3 | 130,8 | 221,6 | 17,9 | 21,8 | 503,0 | 278,4 |
| Região Sul | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 13,5 | 22,2 | 3,0 | 12,2 | 6,0 | 19,0 | 6,7 | 20,9 | 42,8 | 0,8 | 4,3 | 5,1 | 100,7 | 7,6 | 7,1 | 153,4 | 131,4 |
| Paraná | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 35,8 | 57,8 | 7,8 | 29,2 | 14,4 | 48,9 | 16,4 | 73,8 | 111,4 | 1,6 | 10,3 | 12,0 | 259,3 | 17,7 | 17,4 | 365,5 | 339,3 |
| Santa Catarina | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 2,8 | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 5,3 | 1,1 | 0,3 | 0,8 | 1,0 | 2,5 | 1,5 | 0,8 | 3,0 | 2,8 |
| Rio Grande do Sul | ... | ... | 0,0 | ... | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 1,1 | 0,6 | 0,4 | 0,6 | 4,2 | 0,5 | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 3,8 | 1,2 | 0,7 | 34,1 | 3,4 |
| Região Centro-Oeste | 17,5 | 46,1 | 0,0 | 14,8 | 58,3 | 242,7 | 150,3 | 120,4 | 186,9 | 125,8 | 147,8 | 205,2 | 385,1 | 170,8 | 70,4 | 205,4 | 356,6 | 715,5 | 323,4 | 785,8 | 1.536,8 | 369,5 |
| Mato Grosso do Sul | 82,3 | 244,1 | 0,0 | 30,8 | 61,3 | 267,4 | 174,5 | 253,7 | 129,2 | 405,0 | 328,8 | 447,2 | 568,8 | 97,2 | 14,6 | 28,2 | 538,6 | 2.976,0 | 32,8 | 625,6 | 2.593,6 | 347,5 |
| Mato Grosso | ... | ... | 0,0 | 41,2 | 60,8 | 502,6 | 269,1 | 155,7 | 376,9 | 112,1 | 269,0 | 101,4 | 356,9 | 357,1 | 88,9 | 245,1 | 348,8 | 565,4 | 227,8 | 1.839,2 | 1.167,8 | 202,5 |
| Goás | ... | ... | 0,0 | ... | 78,8 | 190,1 | 139,9 | 79,9 | 135,2 | 52,6 | 51,9 | 210,5 | 421,6 | 161,5 | 108,1 | 335,3 | 424,4 | 166,5 | 609,4 | 646,4 | 1.700,1 | 565,6 |
| Distrito Federal | ... | ... | 0,0 | ... | 0,8 | 0,0 | 4,7 | 37,8 | 144,3 | 35,3 | 50,2 | 75,4 | 147,5 | 40,6 | 11,7 | 16,8 | 22,1 | 47,5 | 45,9 | 34,8 | 584,3 | 129,4 |
| Brasil | 28,0 | 71,1 | 1,1 | 4,9 | 30,9 | 88,1 | 117,0 | 156,1 | 313,8 | 112,3 | 134,3 | 221,9 | 399,7 | 158,9 | 40,5 | 81,9 | 138,9 | 251,0 | 292,8 | 205,5 | 630,3 | 400,5 |

Fonte: SES/SINAN (SINAN: a partir de 1999)

OBS: Dos dados obtidos pelo Sinan foram tabulados todos os casos, exceto os descartados.

* Atualizado em 31/01/2012. Dados sujeitos a alteração.

Na contemporaneidade, vários fatores têm contribuído para mais ampla distribuição e reprodução do *Ae. aegypti*, como: rápida urbanização nos países em desenvolvimento; aumento dos indicadores dos índices de pobreza; falta de saneamento básico, desde inadequado fornecimento de água ao sistema de coleta/destino de lixo (Tauil, 2002; Claro *et al.*, 2004; Valero *et al.*, 2006; WHO, 2009; Ferreira, 2012).

Nesse contexto, é mais difícil controle e prevenção dessa doença infecciosa, de etiologia viral e evolução aguda, caracterizada pelo amplo espectro clínico - desde forma inaparente aos quadros graves, da febre hemorrágica, choque e formas atípicas, como miocardite, encefalite e hepatite (Uehara *et al.*, 2006). No entanto, as causas determinantes de formas graves ainda não estão bem esclarecidas, mas provavelmente é decorrente de fatores multicausais, vinculados aos 3 elementos do ciclo biológico: pessoa susceptível (idade, sexo, raça, estado nutricional, infecção secundária e resposta imune exacerbada); vetorial/ambiente (densidade aumentada do vetor e condições ambientais favoráveis ao aumento da população vetorial) e virais (ampla circulação viral e virulência da cepa) (Tauil, 2002; Hadinegoro, 2012).

No Brasil, taxa de mortalidade pela dengue é de 468 por 100.000 habitantes (Secretaria de Vigilância em Saúde - M.S., 2011). Isso também justifica medidas de prevenção e de controle, contínuas, apesar de conhecidas dificuldades há algum tempo (Tauil, 2002), por serem únicas capazes de interromper cadeia de transmissão viral, mesmo porque não há vacina eficaz, medidas quimioproláticas ou tratamento etiológico (Tauil, 2002; Claro *et al.*, 2004; Ferreira, 2012).

Atualmente, tratamento do paciente depende do grau de gravidade da doença, se forma hemorrágica, com ou sem choque, ou sintomática, e se baseia em medidas de suporte (antitérmicos, repouso e hidratação oral ou venosa), das complicações associadas e do monitoramento clínico, especialmente naqueles casos com síndrome febril, na fase inicial, com risco de evolução grave (WHO, 2009).

No Brasil, circulam os 4 sorotipos do vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4), sendo que o DEN-4 é de introdução mais recente (em Julho de 2010), inicialmente na cidade de Boa Vista (RR), onde já havia sido isolado em 1983 (Claro *et al.*, 2004), seguido de casos autóctones nos Estados do Amazonas e Pará (Janeiro de

2011), e a partir de Fevereiro/Março do corrente ano nos Estados do Tocantins, Acre, Roraima, Rio Grande do Norte, Alagoas, Sergipe, Paraíba, Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul – isso até 11^a Semana Epidemiológica de 2012 (Secretaria de Vigilância em Saúde/M. S., 2011; Secretaria de Vigilância em Saúde/M. S., 2012).

A infecção por um sorotipo da dengue confere imunidade específica para esse mesmo sorotipo, mas a pessoa permanece susceptível a infecção aos outros sorotipos, sendo que a infecção secundária por outro sorotipo associada aos quadros clínicos mais graves (Singhi *et al.*, 2007; WHO, 2009; Wright *et al.*, 2012; Tang, 2012).

A Organização Mundial de Saúde criou definição mais prática para formas clínicas de dengue, que inclui provável dengue, dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave (WHO, 2009). Na dengue sem sinais de alarme, antiga febre da dengue, após um período de incubação de 4 a 7 dias, as manifestações clínicas mais comuns são: febre, cefaléia, dor retro-orbitária, náusea/vômitos, astenia, anorexia, mialgias, artralgias, exantema maculopapular e petéquias (Brasil, 2007; WHO, 2009; Thomas *et al.*, 2010; Wright *et al.*, 2012). A dengue com sinais de alarme, antiga febre hemorrágica da dengue, além das manifestações clínicas anteriores aparecem sinais e sintomas indicativos de maior gravidade, como: sangramento de mucosas, trombocitopenia, hemoconcentração, hepatomegalia dolorosa, vômitos persistentes, hipotermia, diminuição da diurese, entre outros (WHO, 2009; Hadinegoro, 2012). Já na dengue grave, antiga síndrome do choque da dengue, é caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes achados: extravasamento de plasma levando a choque, e/ou acúmulo de fluidos associado ou não a desconforto respiratório, e/ou sangramento severo, e/ou dano grave a um órgão (WHO 2009; Thomas *et al.*, 2010; Wright *et al.*, 2012).

No curso clínico da dengue vêm sendo descritos casos com hepatite (Malavige *et al.*, 2004; Brasil, 2007), insuficiência hepática (Singhi *et al.*, 2007), derrame pleural (Singhi *et al.*, 2007), miocardite (Brasil, 2007), manifestações do sistema nervoso (Malavige *et al.*, 2004; Brasil, 2007), insuficiência renal (Malavige *et al.*, 2004; Singhi

et al., 2007), síndrome hemolítico urêmico (Malavige *et al.*, 2004), entre outras complicações.

O diagnóstico da dengue é basicamente clínico, baseado nos sinais e sintomas já supracitados além também de testes como a prova do laço (>10 petéquias por 2,5cm²), sendo suficiente para iniciar tratamento (Singhi *et.al.*, 2007). No Brasil, o diagnóstico laboratorial não está disponível em todos os locais e pode ser feito a partir da detecção do vírus da dengue (isolamento viral, PCR-RNA ou pesquisa de antígeno viral [NS1]), ou, de modo indireto, pela pesquisa de anticorpos contra o vírus, das classes IgM e IgG. Os vírus podem ser detectados no sangue até 3º dia, e mais raramente até 5º dia, do início dos sintomas, a partir do qual os testes de pesquisa de anticorpos tornam-se mais sensíveis (Singhi *et.al.*, 2007; Wright *et al.*, 2012; Tang *et al.*, 2012).

A dengue pode ter quadro semelhante a outras síndromes febris agudas, e, portanto, no diagnóstico diferencial devem ser lembrados: mononucleose infecciosa, enterovirose, parvovirose B19, rubéola, sarampo, malária, riquétisiose, leptospirose, febre amarela, doença meningocócica, etc. (Singhi *et.al.*, 2007; WHO, 2009). Na Cidade do Salvador, síndrome febril de início abrupto deve ser avaliada hipótese de dengue ou leptospirose, em razão das elevadas incidências de ambas as infecções.

As alterações laboratoriais no curso da dengue podem ajudar o manejo clínico e na determinação da gravidade do quadro (Brasil, 2007). O hemograma, por exemplo, pode ser normal nos casos leves, mas com aumento da gravidade pode ocorrer diminuição da taxa de hemoglobina sérica, aumento do hematócrito (hemoconcentração, decorrente do extravasamento de líquido sérico para espaço extravascular), leucocitose como neutropenia, e/ou trombocitopenia, acompanhada ou não de alterações nas provas de coagulação (tempo de sangramento, TP, TPPa e INR) (Brasil, 2007; Mittal *et al.*, 2012). Outras alterações laboratoriais importantes na febre do dengue são nas enzimas hepáticas (AST e ALT), canaliculares (Fosfatase alcalina e γ -GT) e das bilirrubinas, mas essas alterações são discretas ou levemente aumentadas (Trung *et al.*, 2010; Nascimento *et al.*, 2011; Mittal *et al.*, 2012). Esse hepatotropismo do vírus da dengue tem como protótipo outro vírus da família Flaviviridae, da febre amarela, como é descrito no item seguinte.

III.1.1. Comprometimento hepático pelo vírus da dengue

Os vírus da família Flaviviridae, como o vírus da dengue, das hepatites C e G, bem como protótipo desse grupo, o vírus da febre amarela, têm como característica comum hepatotropismo (Souza *et al.*, 2007); ou seja, em graus variáveis esses vírus RNA lesam hepatócitos e provocam danos nas suas apresentações agudas e ou crônicas (Souza *et al.*, 2007). Corroborando esse fato, o vírus da dengue já foi isolado de células hepáticas em casos fatais (Smith *et al.*, 2009). Também, em casos de acometimento hepático grave, há relatos de aumentos de AST e ou ALT acima de 1.000 UI, semelhante à hepatite viral, bem como aumento considerável da bilirrubina direta (Mourão *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2012).

Como os flavivírus (vírus das hepatites C e G; dengue; e febre amarela), lesam células hepáticas, com elevação das aminotransferases e achados histopatológicos em graus variáveis (necrose centrolobular, típica lesão nos casos de febre amarela; alterações gordurosas, hiperplasia e destruição das células de Küpffer, infiltração de monócitos no espaço porta, corpúsculo de Councilman, esteatose microvesicular); assim, dano hepático é observação frequente em pacientes com dengue, evidenciada pela elevação das aminotransferases, especialmente nos pacientes em uso de paracetamol (Seneviratne *et al.*, 2006 ; Souza *et al.*, 2007; Paes *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009).

No estudo de Souza *et al.* (2007), foram verificadas alterações das aminotransferases em 65,1% dos 169 pacientes com dengue, e 3 desses pacientes classificados como portadores de hepatite aguda por apresentarem níveis de aminotransferases 10 vezes superior ao valor normal.

O vírus da dengue é capaz de se multiplicar tanto nas células de Küpfer quanto nos hepatócitos, provocando diversos efeitos citopáticos nessas células (Seneviratne *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009). É importante salientar que o vírus da dengue para infectar as células precisam se ligar à superfície celular e esse processo é o principal determinante para o tropismo tissular do vírus (Seneviratne *et al.*, 2006 ; Uragoda *et al.*, 2012). Nas células hepáticas, os principais mecanismos envolvidos nesse processo de ligação ainda não estão muito compreendidos, mas já se sabe de proteína da superfície

expressada por alguns tipos de hepatócitos, GRP78, utilizada pelo sorotipo DEN-2 para ingresso no espaço intracelular da célula (Seneviratne *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009).

O dano hepático nos casos de dengue refletida como hepatomegalia (decorrente, principalmente de extravasamento do líquido sérico e, conseqüentemente, espessamento da cápsula de Glisson), elevação das aminotransferases, hepatite fulminante, encefalopatia secundária, icterícia, foram relatados tanto em casos de dengue clássico com em casos de dengue hemorrágico, apesar de nessa última forma clínica apresentar maior risco de lesão hepática grave (Uehara *et al.*, 2006; Parkash *et al.*, 2010). Acredita-se que participa dessa lesão hepática tanto o efeito direto do vírus como a exacerbação da resposta imune e reações cruzadas de anticorpos (Seneviratne *et al.*, 2006; Nascimento *et al.*, 2011). Ainda, é relevante considerar que dano hepático moderado a grave no curso da dengue tem associação com aumento da letalidade, ou retarda a plena recuperação dos pacientes (Parkash *et al.*, 2010).

III.2. TERAPÊUTICA APLICADA AO CONTROLE DA SÍNDROME FEBRIL

De acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2007) e Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009), o controle da síndrome febril depende da gravidade do quadro clínico, indicando-se hidratação oral e/ou venosa, no uso de medicamentos sintomáticos (*e.g.*, antitérmicos) e orientação do paciente e familiar sobre os sinais de alarme em casos mais leves e internamento, entre outras medidas, nos casos graves.

Aquelas instituições (Brasil, 2007; WHO, 2009), indicam como medicamentos sintomáticos antitérmicos e analgésicos, que incluem: paracetamol e dipirona (Brasil, 2007), antieméticos (*e.g.*, metoclopramida, bromoprida), antipruriginosos (*e.g.*, loratadina, dexclorfeniramina) (Brasil, 2007; WHO, 2009). Medicamentos como ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno e outros agentes antiinflamatórios não esteróides são contra-indicados pelo risco de aumentar e agravar episódios de sangramento, em decorrência de alterarem agregação plaquetária no caso de doença (dengue) associada plaquetopenia ou trombocitopenia (Brasil, 2007; WHO, 2009).

Na síndrome febril, como a denominação já indica, o sintoma mais característico é a febre (elevação da temperatura corporal, axilar, $>37,8^{\circ}\text{C}$), sendo paracetamol o antitérmico mais usado em todo mundo, dado que dipirona é uma droga proibida em alguns países pelo risco de agranulocitose, de aproximadamente 1:1.000.000.000 pacientes tratados (Hedenmalm et al., 2002), como também salicilatos, pelo maior risco de Síndrome de Reye em crianças (McCullough, 1998; Warnwick, 2008).

Em doses terapêuticas, o paracetamol é relativamente seguro e eficaz; no entanto, o fácil acesso a esse medicamento e o desconhecimento dos seus efeitos nocivos têm aumentado o número de casos com efeitos adversos, incluindo intoxicação aguda em crianças (Warnwick, 2008; Sebben *et al.*, 2010; Moreira *et al.*, 2011).

Mesmo conhecido hepatotropismo dos flavivírus, paracetamol é popular medicamento sintomático utilizado amplamente em casos de febre, mialgias e cefaléia, queixas mais frequentes naqueles acometidos pela dengue (Brasil, 2007; Singhi *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2007); todavia, esse medicamento é também conhecido hepatotóxico (Pampín et al., 2002; Mahadevan *et al.*, 2006; Sebben *et al.*, 2010): uso da dose equivalente 150mg/kg a 200mg/kg, em adultos e crianças, é capaz de provocar grave hepatite fulminante medicamentosa e levar à insuficiência hepática e ao óbito (Sebben *et al.*, 2010), como descrito em alguns casos de suicídio (Pampín *et al.*, 2002).

III.2.1. Paracetamol *versus* comprometimento da função hepática

O paracetamol é antiinflamatório não-esteróide derivado do para-aminofenol (Sebben *et al.*, 2010), de uso pela via oral, com boa absorção pelo trato gastrointestinal, sendo a maior concentração plasmática entre 40 a 60 minutos após a administração (Sebben *et al.*, 2010). Esse medicamento tem metabolismo hepático, e os seus catabólitos podem provocar quadros reativos lesivos às células hepáticas (Mahadevan *et al.*, 2006; Larson, 2007; Sebben *et al.*, 2010), podendo também agravar condições pré-existentes, como hepatite viral crônica e ou cirrose (Mahadevan *et al.*, 2006; Larson, 2007). A excreção é unicamente renal e a dose diária máxima é de 4g, sendo droga contra-indicada em portadores de hipersensibilidade, de insuficiência renal (Junior,

2010; Muñoz-García *et al.*, 2011) ou naqueles com comprometimento da função hepática (Muñoz-García *et al.*, 2011).

Casos graves de intoxicação por paracetamol, principalmente com disfunção hepática de maior magnitude, são tratados com antídoto específico que é a N-acetilcisteína (Mahadevan. *et al.*, 2006; Ranganathan *et al.*, 2006; Sebben *et al.*, 2010).

A hepatotoxicidade do paracetamol depende do balanço entre a taxa de formação do seu metabólico tóxico, N- acetil-*p*-benzoquina (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 hepáticas (Larson, 2007; Mitchell *et al.*, 2011). A hepatotoxicidade do paracetamol pode ser detectada laboratorialmente pelo aumento das transaminases, tendo manifestações clínicas variáveis, desde sintomas inespecíficos (*e.g.*, náuseas, vômitos, palidez e epigastralgia), até aqueles mais graves (*e.g.*, dor no hipocôndrio direito, encefalopatia e distúrbio da coagulação) (Sebben *et al.*, 2010; Mitchell *et al.*, 2011).

Atualmente, muitos dos fatores de risco que influenciam negativamente hepatotoxicidade do paracetamol são de conhecimento da maioria dos médicos, os mais importantes consistem na idade, genética, presença de doença hepática crônica, uso concomitante de álcool e/ou de outras drogas hépatotóxicas, tabagismo e estado nutricional (Larson, 2007); no entanto, presença de infecções virais, que levam a injúria hepática, como fator de risco para hepatotoxicidade do paracetamol, ainda é desconhecido e/ou ignorado pela maioria (Lagerlov *et al.*, 2006; Ranganathan *et al.*, 2006). Isso foi bem ilustrado no estudo de Ranganathan *et al.* (2006), com observação de 25 casos de crianças com infecções febris virais e sem doença hepática prévia que desenvolveram hepatite fulminante após o uso do paracetamol em doses adequadas.

Mesmo assim, uso do paracetamol é indicado no manual patrocinado pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde (Brasil, 2007; WHO, 2009), além do uso indiscriminado pela população (Lagerlov *et al.*, 2006), há grande número de prescrições médicas com esse medicamento (Russell *et al.*, 2003). Em razão dessas constatações, o propósito deste estudo é levantar na literatura, dos últimos doze anos

(2000 a 2012), os relatos publicados de doenças hepáticas em portadores de dengue com ou sem uso de paracetamol.

IV. METODOLOGIA

O estudo foi realizado com dados secundários obtidos por meio da revisão sistemática de relatos de casos de dengue com hepatotoxicidade e prévio uso de paracetamol, nas bases de dados (MEDLINE™, SCOPUS™ e LILACS) e fontes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além dessas fontes, foi realizada a busca ativa nas referências bibliográficas da publicação do relato de caso recuperado. A pesquisa das referências teve como base quatro fundamentos:

- a. uso de vocabulário técnico-científico e escritos nas línguas portuguesa, espanhola ou inglesa;
- b. estratégia de busca estruturada com uso de termos análogos, segundo os descritores de assunto;
- c. busca sistematizada e hierarquizada; e
- d. estratégia de busca estruturada pelo emprego de operadores booleanos específicos da base de dados.

IV.1. Amostragem

IV.1.1. Amostra

Por meio da busca sistematizada, foram selecionados estudos publicados de 2000 até 25 de Outubro de 2012, sob formato de relato(s) de caso(s) de hepatotoxicidade do paracetamol em paciente com dengue e escritos nas línguas portuguesa, espanhola ou inglesa.

✓ Critérios de inclusão:

1. Os artigos foram selecionados em: revistas científicas; referências de artigos completos selecionados; ou “sites” com reconhecida vinculação institucional e acadêmica;
2. Publicações escritas nas línguas portuguesa, espanhola ou inglesa; e
3. Estudos publicados entre ano de 2000 até 25 de Outubro de 2012.

✓ Critérios de exclusão:

1. Artigos científicos que não tenham como tema central dengue;
2. Publicações escritas nas línguas: japonesa, mandarim, alemã ou qualquer outra língua não incluída entre aquelas citadas nos critérios de inclusão; e

3. Estudos publicados antes do ano 2000 ou após 25.10.2012;
4. Estudos não incluídos nas bases de dados pesquisadas, exceto artigos sobre a farmacologia do paracetamol.

IV.2. Estratégia de busca dos relatos de casos publicados

Estudo-piloto

Foi realizado prévio estudo-piloto com objetivo de refinar quais palavras-chaves (descritores – BIREME, 2010), eram mais definidoras dos estudos publicados sob o formato de relato de caso de hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue, e quais os melhores indicadores booleanos (“and”, “or”, “not”, etc.). Inicialmente, foram aplicadas as estratégias descritas no **QUADRO I**, sendo exemplo a combinação na língua inglesa “Case reports” and “humans” and “hepatotoxicity” and “dengue” and/or “paracetamol”.

IV.2.1. Base de dados a serem pesquisadas

- Portal Periódicos¹ CAPES 1966 a 2011;
- BIREME/LILACS², a partir de 1982 a 2011;
- PUBMED³, a partir de 1966-2011;
- SCOPUS⁴, a partir de 1960 a 2011.

IV.2.2. Outras fontes de busca de relatos de casos publicados

- Entre as referências bibliográficas dos artigos selecionados (texto completo);
- Buscas nos livros especializados, entre as referências dos artigos relacionados à dengue e à hepatotoxicidade do paracetamol;
- Sites com vinculação institucional e especializada em hepatotoxicidade do paracetamol, dengue e afins; e
- Busca aos especialistas da área ou Grupo de Estudo.

¹www.capes.gov.br

²www.bireme.br

³www.pubmed.com

⁴www.scopus.com - via portal periódicos da CAPES.

QUADRO I. Descritores utilizados como estratégia de busca, aplicados no estudo piloto.

| Língua inglesa | Língua espanhola | Língua portuguesa |
|---|--|--|
| “Case Reports” | “Informes de Casos” | “Relato de casos” |
| AND | | |
| Humans | Humanos | Humanos |
| AND | | |
| Hepatotoxicity OR Liver damage OR Liver Injury OR Liver Failure OR Hepatic Dysfunction OR Hepatitis | La hepatotoxicidad OR Daño hepático OR Lesión hepática OR Insuficiencia hepática OR Disfunción hepática OR Hepatitis | Hepatotoxicidade OR Dano Hepático OR Lesão Hepática OR Falência Hepática OR Disfunção Hepática OR Hepatite |
| AND | | |
| Dengue OR Dengue Hemorrhagic OR Dengue vírus infection OR Dengue Shock Syndrome | Dengue OR El Dengue Hemorrágico OR Infección por el virus del dengue OR El síndrome de choque del dengue | Dengue OR Febre Hemorrágica da Dengue OR Infecção do vírus da Dengue OR Síndrome do Choque da Dengue |
| AND | | |
| Paracetamol OR Acetaminophen | Paracetamol OR El acetaminofeno | Paracetamol OR Acetaminofeno |

IV.2.3. Etapas da seleção dos artigos

- 1) Seleção da respectiva base de dados, pela leitura do título e, se presente, do resumo;
- 2) Arquivo da publicação selecionada, especialmente se observar os critérios de inclusão e de exclusão;
- 3) Solicitação do artigo completo à Biblioteca Regional de Medicina (BIREME – São Paulo, SP) ou pelo Periódicos CAPES;
- 4) Leitura do artigo completo; e

5) Seleção ou não do artigo completo.

IV.2.4. Análise do artigo selecionado

Para cada caso publicado no artigo, foi preenchida ficha de dados (**ANEXO A**); ou seja, se houve no artigo dois (2) ou mais casos, para cada caso relatado foi preenchida ficha de dados específica.

IV.2.5. Variáveis a serem pesquisadas

Descritas no **ANEXO A**, bem como operacionalização das mesmas. Devido variabilidade de métodos e valores de referência, em exames complementares foram considerados limites de valores normais àqueles descritos por Miller (2003).

IV.2.6. Variável-resposta

Caso se aplique, casos de dengue com aumento de alguma das aminotransferases serão comparados com aqueles com níveis normais, comparados com uso e dose de paracetamol.

IV.3.Plano de Análise estatística

Será preferencialmente aplicada análise descritiva, quando indicado os dados contínuos foram expressos pela média e desvio-padrão ou, se não houve distribuição normal, pela moda e mediana. As variáveis discretas foram descritas em percentuais.

IV.4. Aspectos éticos e deontológicos

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

V. RESULTADOS

Do período 1985 a 2012, foram encontrados 23 relatos de casos de envolvimento hepático no curso clínico da dengue, com (n=4) ou sem (n=4) uso de paracetamol e em outros 15 relatos não houve registro se foi usado ou não esse medicamento. Dois casos estavam em uma mesma publicação. Cinco desses relatos de casos foram excluídos em razão do exposto no **QUADRO 1** - um dos relatos excluídos tinha evidência de uso de paracetamol.

Portanto, foram incluídos 18 casos (**ANEXO II**) e esses publicados em 17 periódicos (**ANEXO III**).

QUADRO 1. Relatos de casos excluídos.

| Referência | Justificativa |
|---|--|
| Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH, <i>Dengue and Hepatic Failure. The American Journal of Medicine.</i> 79; 670-4; 1985. | Com texto completo, posteriormente foi verificado ter sido publicado antes do ano 2000 |
| Bowman S, Salgado C, Dewaay DJ. <i>Dengue fever presenting with hepatitis. AM J Med Sci.</i> 344(4); 335-6; 2012. | Não foi recuperado, pois estava localizado em uma revista inacessível às bibliotecas de referência na cidade do Salvador (Bahia) |
| Couvelard A, Marianneau P, Bedel C Drouet MT, Vachon F, Henin D, Deubel V. <i>Reporto f fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. Hum Pathol.</i> 30(9); 1106-10; 1999. | Com texto completo, posteriormente foi verificado ter sido publicado antes do ano 2000 |
| Sedhain A, Adhikari S, Regmi S, Chaudhari SK, Shah M, Sherestha B. <i>Fulminat hepatic failure due to dengue. Kathmandu Univ Med J(KUMJ).</i> 9(34); 73-5; 2011. | Não foi recuperado, pois estava localizado em uma revista inacessível às bibliotecas de referência na cidade do Salvador (Bahia) |
| Suh S, Seo SY, Ahn JH, Park EB, Lee SJ, Sohn J, Um SH. <i>A Case of Imported Dengue fever with Acute Hepatitis. The Korean Journal of Hepatology.</i> 13. 556-9. 2007. | Escrito em língua não incluída neste estudo |

V.1. Dados bibliométricos

Dos 17 artigos incluídos neste estudo, a moda (29,4%) do ano de publicação ocorreu no ano 2010, conforme distribuição apresentada na **TABELA 1**, para período de 2001 a 2012 – não houve relatos publicados no ano 2000. Apenas uma das publicações continha dois casos relatados, as outras 16 descreviam apenas um caso.

TABELA 1. Frequência de ocorrência dos relatos de casos pelo ano de publicação do artigo.

| Ano | Nº (%) |
|--------------|-----------------|
| 2001 | 1 (5,9) |
| 2002 | 0 |
| 2003 | 1 (5,9) |
| 2004 | 1 (5,9) |
| 2005 | 2 (11,8) |
| 2006 | 0 |
| 2007 | 3 (17,6) |
| 2008 | 2 (11,8) |
| 2009 | 0 |
| 2010 | 5 (29,4) |
| 2011 | 2 (11,8) |
| Total | 17 (100) |

A origem das 17 publicações teve distribuição mostrada na **TABELA 2**, sendo predominantes (47%) aquelas procedentes da Índia, seguidas as do Brasil (23,5%).

TABELA 2. Frequência de origem das publicações dos casos, segundo País.

| País de origem da publicação | Número de publicações(%) |
|------------------------------|--------------------------|
| Índia | 7 (41,2) |
| Brasil | 4 (23,5) |
| Singapura | 2 (11,8) |
| Canadá | 1 (5,9) |
| EUA | 1 (5,9) |
| França | 1 (5,9) |
| Reino Unido | 1 (5,9) |
| TOTAL | 17 |

V.2. Características demográficas dos casos selecionados

Idade

Nos 18 casos, a idade variou de 1 a 77 anos com moda de 22 anos, mediana de 26,5 anos e média de 32,2 anos. Em 2 casos, os pacientes eram menores que 1 ano.

Sexo

Nos 18 casos, 9 eram do sexo masculino (50%), 4 (22,2%) do sexo feminino e em 5 casos não houve registro do sexo dos pacientes (27,8%).

Grupo racial

Dos 18 relatos observados, somente de 3 os autores registram grupo racial do paciente, sendo todos pacientes brancos (16,7%).

Países ou regiões de procedência dos casos

Nos 18 casos observados, 4 eram provenientes do Brasil, 4 da Índia, 1 do Reino Unido, 1 das Índias Francesas e de 8 (44,4%) não houve registro da procedência do paciente.

V.3. Quadro clínico predominante

As principais manifestações clínicas encontradas nos 18 casos foram: febre (88,9%), mialgias, hepatomegalia, ascite, icterícia, alteração do nível de consciência (55,5%), exantema (50%), derrame pleural (42,1%; mas em 5 casos não houve registro de realização de Raio X de tórax), cefaléia, vômitos e hemorragia espontânea (38,9%). Menos predominantes foram os relatos de: náusea, petéquias (33,3%), diarreia (27,8%), alteração do comportamento, dor abdominal (22,2%), artralgia (16,7%) e disgeusia (5,5%). Prurido e dor retro orbitária não foram relatados em nenhum dos 17 casos. Em um dos casos não houve a descrição das manifestações clínicas do paciente relatado, portanto, na **TABELA 3** são descritos manifestações e achados clínicos dos 17 casos com essas informações.

TABELA 3. Sinais e sintomas apresentados, por ordem de frequência, nos 17 casos com registro do quadro clínico.

| DADOS CLÍNICOS | Número de relatos (%) |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Febre | 16 (94,1) |
| Mialgias | 10 (58,8) |
| Hepatomegalia | 10 (58,8) |
| Ascite | 10 (58,8) |
| Icterícia | 10 (58,8) |
| Alteração do nível da consciência | 10 (58,8) |
| Exantema | 9 (52,9) |
| Derrame Pleural | 8 (47,1) |
| Cefaleia | 7 (41,2) |
| Vômitos | 7 (41,2) |
| Hemorragia espontânea | 7 (41,2) |
| Náuseas | 6 (35,3) |
| Petéquias | 6 (35,3) |
| Diarreia | 5 (29,4) |
| Alteração do comportamento | 4 (23,5) |
| Dor abdominal | 4 (23,5) |
| Artralgias | 3 (17,6) |
| Disgeusia | 1 (5,9) |
| Dor retro orbitária | 0 |
| Prurido | 0 |

V.4. Exames Complementares

Os exames complementares descritos estão na **TABELA 4**, considerando resultados do primeiro exame realizado e também considerando os valores percentuais (%) denominador daqueles com exame realizado. Mais da metade dos casos tinha aumento (>1.000 U/L) de AST (58,8%; 10/17) e de ALT (50%; 8/16) e; entre esses, 8 casos (50%; 8/16) apresentaram ambas enzimas com valores >1.000 U/L.

TABELA 4. Exames complementares descritos nos casos estudados.

| Exames Complementares | Valores (limites) | Nº de casos (%) |
|---|-------------------|-----------------|
| Hemoglobina (g/dL) | <12 | 3 (27,3) |
| | 12 — 17 | 6 (54,5) |
| | >17 | 2 (18,2) |
| Hematócrito (%) | <36 | 2 (20) |
| | 36 — 50 | 6 (60) |
| | >50 | 2 (20) |
| Leucometria (x 10 ³ /mm ³) | <4 | 3 (30) |
| | 4 — 10 | 5 (50) |
| | >10 | 2 (20) |
| Linfócitos (%) | <20 | 4 (80) |
| | 20 — 45 | 0 |
| | >45 | 1 (20) |
| Plaquetas (x 10 ³ /mm ³) | <5 | 10 (66,7) |
| | 50 — 150 | 4 (26,7) |
| | >150 | 1 (6,7) |
| Aspartato aminotransferase, AST (U/L) | >1.000 | 10 (58,8) |
| | 48 — 1.000 | 7 (41,2) |
| | <48 | 0 |
| Alanina aminotransferase, ALT (U/L) | >1.000 | 8 (50) |
| | 48 — 1.000 | 7 (43,8) |
| | <48 | 1 (6,2) |
| Fosfatase Alcalina (U/L) | >120 | 10 (100) |
| | 40 — 120 | 0 |
| δ-Glutamiltransferase, δ-GT (U/L) | ≥60 | 4 (100) |
| | <60 | 0 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | ≥1,3 | 14 (100) |
| | <1,3 | 0 |
| Bilirrubina direta (mg/dL) | ≥0,4 | 9 (100) |
| | <0,4 | 0 |
| Albumina sérica (g/dL) | ≤4,0 | 9 (100) |
| | >4,0 | 0 |
| Globulinas sérica (g/dL) | <1,7 | 1 (20) |
| | 1,7 — 3,5 | 2 (40) |
| | >3,5 | 2 (40) |
| Tempo de protrombina (seg.) | <14 | 0 |
| | ≥ 14 | 11 (100) |
| Tempo tromboplastina parcial (seg.) | <50 | 1 (20) |
| | 50 — 100 | 4 (80) |

V.5. Isolamento viral e exames específicos

Nos 18 casos, a pesquisa de anticorpos anti dengue IgM foi realizada em 17 e 100% com resultado positivo. No caso da pesquisa de anti dengue IgG, não houve

registro em 3 casos, em 5 casos não foi pesquisado e; nos 10 com pesquisa, em 8 (44,4%) foi positiva e em 2 (11,1%) negativa.

O isolamento viral foi realizado em 6 (33,3%) dos 18 casos, sendo em 1 isolado sorotipo DEN-2, em 4 DEN-3 e outro com os quatro sorotipos virais (Fabre *et al.*, 2001). Em 4 casos, não houve registro se esse procedimento foi realizado ou não. Naquele caso com IgM anti dengue não pesquisada, houve isolamento viral dos 4 sorotipos (Fabre *et al.*, 2001).

V.6. Outros Indicadores do comprometimento hepático

A biopsia hepática foi realizada em 7 (38,9%) dos 18 casos, sendo que em 5 houve evidencia de replicação viral nos hepatócitos; e em 2 não foram encontrados sinais de replicação - nesses 2 casos, a biópsia foi *post mortem* e pelo menos 10 dias após início do quadro clínico de dengue (Lawn *et al.*, 2003; Soundravally *et al.*, 2010). A necrose hepatocelular, em zona 3, foi achada em 5 (71,4%) das 7 biopsias realizadas. Outros achados comumente encontrados nessas biopsias, foram: infiltrado inflamatório misto (5 [71,4%]), esteatose hepática (3 [42,9%]), fibrose (2 [28,6%]), colestase, nódulos hepáticos e congestão hepática (1 [14,3%]).

V.7. Uso de paracetamol

Nos 18 relatos estudados, três (16,7%) usaram paracetamol, sendo nos 3 casos antes da internação hospitalar do paciente (automedicação) e para um desses houve ainda uso como medicação sintomática durante a hospitalização, mas sem registro descrição da posologia e duração (Coelho *et al.*, 2008); além desses 3 casos, um dos relatos excluídos (**QUADRO 1**), tinha evidência de prévio uso do paracetamol. Apenas em 1 dos 3 casos foram especificadas dose diária e duração do uso: 1.500mg/dia durante 2 dias (Argawal *et al.*, 2011) - esse paciente tinha 33 anos de idade, com prévia hepatite pelo vírus B, que apresentava sinais de agressão hepática (*e.g.*, icterícia, hepatomegalia e ascite), IgM anti dengue positiva, mas sem isolamento viral, com AST de 882 U/L e ALT de 768 U/L, e teve de alta hospitalar.

Nenhum dos 3 casos com uso de paracetamol teve dosagem sérica desse medicamento ou de derivado metabólico.

O uso do paracetamol foi afastado em 4 (22,2%) dos 18 relatos, pela anamnese de admissão ou internamento. Em 1 desses 4 casos, dosagem sérica do acetaminofeno foi realizada e teve resultado indetectável (Lawn *et al.*, 2003).

Não houve registro e ou evidências objetivas para afastar uso do paracetamol em 11 dos relatos de casos obtidos. Em 10 desses 11 casos não houve informação suficiente para excluir uso do medicamento antes do internamento do paciente. Em 3 relatos dos 11 não foi especificado o tratamento utilizado durante o internamento do paciente; em 6 casos esse tratamento foi especificado e permitiu exclusão do uso do paracetamol durante permanência do paciente no hospital; nos 2 casos restantes os autores descreveram a utilização de medidas conservadoras, não especificando quais medicamentos faziam parte dessas medidas.

V.8. Outras causas de lesão hepática

Essas causas foram afastadas em 17 (94,4%) dos 18 casos, mas nesse caso sem registro também não houve registro de exclusão de outros agentes agressores do tecido hepático.

A distribuição da frequência, nos relatos, dos agravos afastados foi seguinte: hepatite A, B e C (83,3%), hepatite E (44,4%), malária (38,9%), CMV (38,9%), leptospirose (38,9%), vírus Epstein Barr (27,7%), HIV (27,7%), febre amarela (22,2%), HSV (16,7%), doença de Wilson (11,1%), toxoplasmose (11,1%), rickettsia (11,1%) e febre tifóide (11,1%).

Nos 5 casos com registro da pesquisa se paciente estava em uso de alguma medicação antes do adoecimento por dengue, em 3 havia história de uso de medicação prévia, no entanto, nenhum dos medicamentos utilizados eram hepatotóxico: captopril em 1 caso; bissulfato de clopidogrel e warfarina, ambos utilizado no mesmo caso; e hipoglicemiante oral (sem especificar qual), em apenas 1 caso.

Nos 18 relatos estudados, em 15 houve uso de algum medicamento após adoecimento: 2 tratados com medicamentos hepatotóxicos (doxiciclina - Viswanathan *et al.*, 2010; ou eritromicina - Lawn *et al.*, 2003). Nos 13 outros casos: 1 foi prescrito antibiótico sem especificar qual (Subramanian *et al.*, 2005); e os outros 12 casos foram usados uma miscelânea de medicamentos que não promovem toxicidade hepática - ceftriaxone, em 6 desses 12 casos; artesunato, lactulose e amicacina, em 2 casos cada; vasopressores (sem especificar qual), cefotaxima, manitol, insulina, vitamina K, N-acetil cisteína, furosemida, espironolactona, noradrenalina, dopamina, bicarbonato metronidazol e tiamina, todos utilizados em 1 caso cada.

V.9. Forma de apresentação da dengue

Nos 18 casos observados, houve descrição da forma clínica da dengue em 10 (55,6%), com a seguinte distribuição: 1 caso febre da dengue (sem hemorragia); 2 casos febre hemorrágica da dengue (sem choque da dengue); e 7 casos (70%), febre hemorrágica da dengue (com síndrome de choque da dengue). Em 8 (44,4%) relatos não ficou evidenciado ou especificado forma clínica da doença. Não houve registro de apresentação da dengue da forma oligossintomática ou atípica.

V.10. Condição de saída

Dos 18 relatos observados, em 9 (50%) os pacientes melhoram o quadro clínico e tiveram alta; 6 (33,3%) faleceram; e 3 (16,7%) sem registro do tipo de saída da unidade de saúde.

V.11. Características gerais e clínicas daqueles com uso de paracetamol versus outros grupos

No **QUADRO 2**, foram descritos todos os casos e respectivas variáveis de interesse.

QUADRO 2. Principais características gerais e clínicas dos 18 casos selecionados.

| Característica | Número do caso | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------|-----------------------|-------|-------|--------------------|-------------------|--------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|------|------------------|------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| Idade (anos) | 22 | 22 | 49 | 31 | 33 | 59 | 15 | 35 | 77 | 55 | 19 | 69 | 0 ^(a) | 1 | 0 ^(a) | 22 | 63 | 6 |
| Forma clínica ^(b) | FHDc | FHDs/c | FHDc | Febre | S.I | FHDc | S.I | S.I | S.I | S.I | FHDc | FHDc | S.I | S.I | FHDc | S.I | FHDc | FHDc |
| Icterícia | Não | Não | S.I | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | Não |
| Hepatomegalia | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Não |
| Paracetamol | S.I | Sim | Não | S.I | Sim | Não | S.I | S.I | Sim | S.I | S.I | Não | S.I | S.I | S.I | Não | S.I | S.I |
| Comorbidade | S.I | Alcool ^(c) | S.I | Não | VHB ^(d) | EH ^(e) | VHC ^(f) | Não | EH ^(e) | EH ^(e) | EH ^(e) | L+P ^(g) | S.I | S.I | S.I | Não | S.I | S.I |
| Dhepatotóxicas ^(h) | S.I | S.I | Sim | S.I | Não | Sim | S.I | S.I | Não | S.I | S.I | Não | S.I | S.I | S.I | Não | S.I | S.I |
| AST (U/L) x 1.000 | 1,02 | 7,08 | 8,98 | 2,87 | 0,88 | 4,06 | S.I | 4,08 | 8,81 | 0,54 | 2,12 | 0,073 | 5,90 | 3,71 | 0,814 | 0,86 | 0,075 | 0,567 |
| ALT (U/L) x 1.000 | 0,39 | 2,12 | 3,85 | 2,12 | 0,76 | 0,80 | S.I | 2,46 | 3,21 | 0,266 | 4,33 | 0,031 | 20,48 | 1,40 | 0,21 | 0,91 | S.I | 0,15 |
| Tipo de saída | Alta | Alta | Óbito | Óbito | Alta | Óbito | S.I | Alta | Alta | Alta | Óbito | S.I | Alta | S.I | Óbito | Alta | Óbito | Alta |

S.I., sem informação; ^(a) 0, se <1 ano; ^(b)FHD, febre hemorrágica da dengue com (c) ou sem (s/c) choque; Febre, febre clássica da dengue; ^(c)Alcool, alcoolismo; ^(d) VHB, hepatite pelo vírus B; ^(e)EH, Esteatose hepática; ^(f)VHC, hepatite pelo vírus C; ^(g)L+P, lúpus eritematoso sistêmico e adenocarcinoma de pulmão; ^(h)Dhepatotóxicas, uso de outras drogas hepatotóxicas.

VI. DISCUSSÃO

Como outros flavivírus, direto dano hepático pelo vírus da dengue não é incomum, além de poder alterar consideravelmente evolução dessa doença (Seneviratne *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2007; Paes *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009). Por sua vez, nos casos de dengue, paracetamol continua sendo medicamento largamente usado, pela população, sob forma de automedicação (Lagerløv *et al.*, 2006) ou até recomendado, no Brasil, pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2007), e em outras regiões do mundo pela Organização de Saúde (WHO, 2009). Todavia, esse medicamento, analgésico e antitérmico, é classificado pelos serviços de farmaco vigilância como hepatotóxico (Mahadevan *et al.*, 2006; Larson. *et al.*, 2007; Sebben *et al.*, 2010; MHRA, 2012), correspondendo 70.000 casos de intoxicação no Reino Unido (Clarck *et al.* 2012).

Portanto, em razão da elevada incidência anual de casos sintomáticos de dengue, na quase totalidade do território do Brasil (Ferreira, 2011; Brasil, 2011), e generalizado uso de paracetamol, chegando a 8,3 milhões/ano de prescrições em um país como o Canadá (Clarck *et al.* 2012; Warwick, 2012), era esperado encontro na literatura de número significativo de casos de dengue com alterações hepáticas, especialmente aqueles com uso de paracetamol durante fase inicial da doença clínica pelo vírus da dengue. Não obstante, nos anos de 2000 a 2012, só foram encontrados 18 casos, e entre esses só 16,7% (n=3) usaram paracetamol e só um caso teve descrição da dose diária e duração (Argawal *et al.*, 2011).

A presença de sinais de insuficiência hepática aguda, com encefalopatia hepática e hiperamonemia, na presença de infecção pelo vírus da dengue sem outra causa que explique esses achados, fazem com que a dengue seja hoje classificada como causa de insuficiência hepática aguda; todavia, essa conclusão tem nível de evidência 1c⁽²⁾ pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (Souto, 2010).

Este pequeno número de casos publicados, em parte pode ser explicado pelo aparente desinteresse de pesquisadores, possivelmente pelo dengue ser doença

⁽²⁾ evidência 1c (razoavelmente forte), fundamentada em estudo clínico ou metaanálise com pequeno número de pacientes (Bocchi & Marin Neto, 2001).

negligenciada (WHO, 2012), mas também porque há elevado número de casos sem complicações ou sinais de alerta (WHO, 2012), associado ao ainda difícil acesso aos serviços de atenção primária à saúde (Tauil, 2002; WHO, 2012), situações que favorecem auto cuidado e dificuldades de investigação quando o paciente é acompanhado mais tardiamente. Também, outra hipótese para o pequeno número de casos publicados possa ser desconhecimento dos profissionais da área da saúde, principalmente médicos, do hepatotropismo do vírus da dengue ou mesmo potencial efeito lesivo se usado paracetamol na dose diária de 4g (Muñoz-García *et al.*, 2011).

Por outro lado, dos 18 casos só em 38,9% (n=7) os autores descreveram, com mais propriedade ou de forma direta, investigação clínica do uso do paracetamol (Mourão *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2008; Argawal *et al.*, 2011) e/ou de outros medicamentos hepatotóxicos (Lawn *et al.*, 2003; Viswanathan *et al.* 2010). Essa falta de informações da hepatotoxicidade do paracetamol pode ser decorrente do desconhecimento ou desconsideração, na admissão ou durante os cuidados do paciente, mas também pode ser consequência da limitação, imposta pelos periódicos, quanto ao número de caracteres e ou de palavras para publicação de relatos de caso (Figueiredo *et al.*, 2004; Parente *et al.*, 2009).

Contudo, nos 7 (38,9%) casos com biopsia hepática em 71,4% (n=5) havia replicação viral pelo vírus da dengue nos hepatócitos, com necrose hepatocelular, em zona 3. Esses achados são concordantes com aqueles descritos na literatura, para vírus da dengue (Seneviratne *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2007; Paes *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009), especialmente quando a biopsia hepática é realizada até 5º dia da doença (Guzmán *et al.*, 1996), coincidindo com período de mais significativa viremia (Guzmán *et al.*, 1996; Singhi *et al.*, 2007; Wright *et al.*, 2012). Nos 2 casos nos quais os sinais de replicação viral não foram identificados, muito provavelmente porque essa pesquisa foi *post mortem* após 10º dia do início da doença, quando a probabilidade da presença do vírus, em sangue e/ou tecido, é praticamente nula ou indetectável (Guzmán *et al.*, 1996).

De acordo com o estudo de Tristão-Sá *et al.*(2012), elevação das aminotransferases no curso da dengue, além de ser evento mais comum no sexo masculino, constitui alteração persistente durando 1 mês em 40,7% dos pacientes e até 2 meses em 7,5%. Esse mesmo estudou relatou que o envolvimento hepático durante a

dengue esta associado à persistência de sintomas por até 2 meses e a doença com maior potencial de gravidade.

Portanto, como também antes descrito, não parece restar dúvida sobre a direta ação do vírus da dengue no tecido hepático. Isso foi claramente visto neste estudo, porque nos 17 casos com pesquisa da aspartato aminotransferase (AST) em 100% os valores foram superiores ao valor de referência de normalidade, enquanto naqueles (n=15) com pesquisa de alanina aminotransferase (ALT) em 93,8% estavam acima do valor de referência. No entanto, em todos esses casos de envolvimento grave do tecido hepático, no curso da infecção pelo vírus da dengue, não esta somente associada à ação direta do vírus, mas também a outros fatores de lesão hepática, como uso de drogas hepatotóxicas e ou doenças hepáticas (Seneviratne *et al.*, 2006; Paes *et al.*, 2008).

Contudo, esse comprometimento hepático grave, evidenciado por ambas aminotranferases com valores de hepatite-simile (>1.000 U/L), foi descrito em 50% dos casos deste estudo, reforçando hipótese que pelo menos nesses casos dano hepático foi causado por outros fatores, além da ação direta do vírus da dengue (Seneviratne *et al.*, 2006). Os 3 casos deste estudo com uso de paracetamol no curso da dengue tinham aminotranferases elevadas, um caso com ambas enzimas acima de 700 U/L e 2 acima de 2.000 U/L.

Entretanto, número limitado de casos publicados (n=18), e entre esses daqueles com uso de paracetamol (n=3), não permite inferência sobre efeitos no tecido hepático, quando esses 2 agentes estão presentes na pessoa. Não obstante, quase a totalidade (90%) dos 10 relatos deste estudo, com apropriada investigação clínica sobre doenças prévias e uso de drogas hepatotóxicas, apresentou uma ou mais dessas condições. Nos 4 casos com negativa do uso de paracetamol, só 1 caso não tinha nenhum potencialmente fator hepatotóxico, porquanto outro caso fez uso doxíciclina (Viswanathan *et al.*, 2010); mais outro era portador de esteatose hepática e usou eritromicina (Lawn *et al.*, 2006); e quarto caso tinha duas co-morbidades graves (Gasperino *et al.*, 2007), lúpus eritematoso sistêmico e adenocarcinoma de pulmão, respectivamente causa lesão hepática pelo efeito direto da doença e também decorrente do elevado grau de hepatotoxicidade dos medicamentos prescritos (Abraham *et al.*, 2003), enquanto a segunda morbidade acomete fígado por metástase e quimioterápicos (Fauci *et al.*, 2008).

É ilustrativo o caso descrito por Lim *et al.* (2012), porque apesar de não haver descrição dos medicamento utilizados pelo paciente antes do internamento, a criança de 6 anos, com diagnóstico de síndrome do choque da dengue, desenvolveu insuficiência hepática aguda no curso da dengue, com AST de 567 U/L e ALT de 150 U/L, sendo no primeiro momento tratada, com sucesso, com N-acetil-cisteína - medicamento utilizado como antídoto para casos de intoxicação grave por paracetamol (Mahadevan. *et al.*, 2006; Ranganathan *et al.*, 2006; Sebben *et al.*, 2010; MHRA, 2012). Essa observação clínica corrobora hipótese do vírus da dengue não ser agente isolado da lesão hepática, mas tem efeito potencializado se houver outros fatores associados. No caso por Lim *et al.* (2012), provável agente co-fator foi o paracetamol, considerando resposta terapêutica com uso da N-acetil-cisteína. Confirmada essa hipótese, a atual situação é grave em razão tanto do desconhecimento ou ignorância sobre seus efeitos na infecção pelo vírus da dengue, bem como pelo uso indiscriminado do paracetamol, como já supramencionado. Nesse caso descrito por Lim *et al.* (2012) suscita seguinte pergunta: casos com hepatite grave e insuficiência hepática aguda no curso da dengue, tratados com antídoto contra o paracetamol terão resolução favorável?

A presença de dano hepático no curso da dengue pode ocorrer em qualquer forma clínica da doença, no entanto essa situação é mais comum nas formas graves da doença, como a febre hemorrágica da dengue (Uehara *et al.*, 2006; Parkash *et al.*, 2010). Esse fato está claramente ilustrado neste estudo, porque, apesar de existirem formas mais brandas da dengue com envolvimento hepático, 70% dos pacientes que apresentaram esse envolvimento tinham febre hemorrágica da dengue (FHD), com sinais de choque presente; todavia, esse maior percentual de FHD grave pode ser decorrente de suposto maior atrativo à publicação, do que seriam os casos com formas clínicas mais brandas ou menos graves, os quais, em geral, não procuram serviço ou profissional de saúde.

Outro aspecto importante observado foi o aumento da letalidade da dengue nos casos onde houve comprometimento hepático. A letalidade mais usual da dengue é em torno de 6,1% (Brasil, 2011), sendo nos casos deste estudo de aproximadamente 33,3%. Esse fato já tinha sido descrito por Parkash *et al.* (2010), que relatou que nos casos de dengue com comprometimento hepático, além de haver recuperação clínica mais

demorada, houve aumento do risco de óbito pela doença. No entanto, isso carece de mais estudos, até porque esse tipo de observação pode decorrer do viés de publicação supramencionado.

Apesar do pequeno número de casos (n=18) publicados de dengue com lesão hepática, distribuição etária dos mesmos (0 a 77 anos), com predomínio em adultos jovens, coincide com o padrão observado nos últimos anos na população geral (Tantawichien, 2012; The *et al.*, 2012). Isso porque a dengue da forma clínica mais leve e sem sinais de alerta é doença que costuma afetar mais crianças, enquanto as formas mais graves têm maior prevalência entre pessoas adultas (Tantawichien, 2012; The *et al.*, 2012); por sua vez, esse achado é coerente com aqueles de estudos populacionais, pois as pessoas adultas portadoras das formas mais graves tiveram mais chances de infecção por mais de um dos 4 sorotipos, porquanto um dos riscos de desenvolver quadros graves da dengue é prévia infecção pelo vírus (Singhi *et al.*, 2007; WHO, 2009; The *et al.*, 2012). Essa situação, no entanto é bastante divergente na literatura, onde parte dela considera a criança como principal faixa etária comprometida pela doença devido imaturidade do sistema imunológico (Torres, 2005; WHO, 2009).

Neste estudo houve predominância de pessoas do sexo masculino, na proporção de 2 : 1. Esse achado não corresponde ao descrito na literatura, porque as formas clínicas mais graves de dengue predominam no sexo feminino (Torres, 2005); todavia, essa comparação é muito limitada considerando metodologia e número de casos deste estudo. De igual modo, grupo racial só foi descrito de 3 casos (16,7%), todos branco; entretanto, apesar dessa aparente pouca atenção dada pelos autores, existe evidência na literatura que as pessoas do grupo racial branco costumam ter quadros clínicos mais graves pela infecção do vírus da dengue (Torres, 2005). Nos casos com informação da procedência (n=9) casos, oito eram de países tropicais em desenvolvimento e 1 de país subtropical, mas esse com história de viagem a país de clima tropical.

Também foi observado neste estudo, reduzida variação de artigos publicados por ano, entre 2000 a 2012, variando de 0 a 3 artigos por ano, com exceção do ano de 2010 quando houve publicação de 5 artigos, quando no Brasil houve significativo aumento do número de casos de dengue (Brasil, 2011). Esse número de publicações foi maior nos países em desenvolvimento, Índia, Brasil e Singapura, todos de clima tropical, e onde há

favoráveis condições ambientais à reprodução e ao crescimento do mosquito transmissor, e, por consequência, ocorrem maiores taxas de incidência da infecção humana pelos vírus da dengue (Claro *et al.*, 2004). Nos casos publicados de origem em país desenvolvido, paciente tinha história de visita recente a algum país de clima tropical.

Os resultados deste estudo revelam quanto a dengue é ainda negligenciada, porque sendo doença de elevada incidência anual e por agente viral lesivo ao tecido hepático é corrente uso de droga hepatotóxica, como paracetamol, mas, mesmo assim, não foi localizada nenhuma publicação com estudo mais detalhado com avaliação da função hepática em pacientes nas diversas formas clínicas da doença. Por sua vez, protocolos nacionais (Brasil, 2007) e internacionais (WHO, 2009), ainda mantêm paracetamol como alternativa de controle da febre e das mialgias, comumente observadas nesses pacientes, sem ao menos alerta sobre eventuais riscos ao uso desse medicamento.

VII. CONCLUSÕES

- 1). É muito pobre a literatura com publicações concernentes às doenças hepáticas em portadores de dengue, com ou sem uso do medicamento paracetamol;
- 2). Não obstante, há muitas evidências, indicadas pela farmacologia do paracetamol, de potenciais mecanismos de dano ao tecido hepático, e de casos de toxicidade pelo uso do paracetamol;
- 3). Nos poucos casos encontrados com biópsia hepática, houve caracterização da replicação viral, bem como achados histopatológicos anormais no tecido hepático;
- 4). Não foi possível estudar possível associação, em virtude do pequeno número de casos publicados, entre achados descritos de lesão hepática pelo uso de paracetamol e aqueles decorrentes da ação hepatotrópica do vírus da dengue;
- 5). Todavia, há evidências que uso do paracetamol em paciente no curso da dengue, aumenta o risco de injúria hepática, e que esse medicamento deveria ser contra-indicado ou incluir esse alerta nos protocolos indicados aos profissionais da área da saúde;
- 6). Conforme casos publicados, apesar da grande limitação pelo número amostral, parecer ser mais frequente doença hepática mais grave naqueles com febre hemorrágica da dengue e choque; e
- 7). Importante a realização de estudos populacionais acurados, visando verificar o possível aumento da taxa de letalidade nos casos de dengue com comprometimento hepático.

VIII. SUMMARY

Hepatotoxicity of paracetamol in patients with dengue. The viral disease dengue is a major public health problem of the contemporary world, and is also the arboviral disease with the largest annual incidence, and virus responsible has proven hepatotropism, cause a hepatic injury of a large commitment spectrum. However, the medication paracetamol, widely prescribed by health professionals or used in the form of self-medication, is another agent of liver injury well-known; e, so, the use in course of dengue may increase risk of severe liver damage. **Objective:** investigate in the literature case reports of liver disease in patients with dengue fever, with or without use of the drug paracetamol. **Methods:** secondary analysis of data. **Results:** in the period 1985 to 2012, there were find 23 cases reports of hepatic involvement in the clinical course of dengue disease, with (n=4) or without (n=4) use of paracetamol, and the other 15 reports there was no record if was used or not paracetamol. In over half of the cases, there was a raise (>1000 U/L) in liver enzymes – AST (58.8%) and or ALT (50%); and among these, 8 cases (50%, 8/16) showed both enzymes with values > 1000 U/L. In the cases with adequate clinical investigation about previous disease and use of hepatotoxic drugs, 90% of the reports showed some condition or factor of liver injury, including use of paracetamol. **Discussion:** these results, despite the limited number of cases, are consistent with pathogenicity of the dengue virus described in the literature, and increase the need to review some protocols used in medical services or indicated to the health professionals. **Conclusion:** the use of paracetamol by people from locations with active circulation of dengue virus need more attention by health and medical authorities.

Key words: 1. Dengue; 2. Dengue Hemorrhagic Fever; 3. Transaminases; 4. Acetaminophen; 5. Drugs – side effects.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal MP, Giri S, Sharma V, Roy Ujjawal, Gharsangi K. *Dengue causing fulminant hepatitis in a hepatitis B virus carrier. BioScience Trends.* 2011; 5(1): 44-5.
2. Basilio-de-Oliveira CA, Aguiar GR, Baldanza MS, Eyer-Silva WA, Paes MV. *Pathologic Study of Fatal Case of Dengue-3 Virus Infection in Rio de Janeiro, Brasil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2005; 9(3): 341-7.
3. Bocchi EA, Marin Neto JA. *Aplicação dos princípios da Medicina baseada em evidências em programa de avaliação de procedimentos e medicamentos de alto custo. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2001; 76 (4): 339-342.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Ministério da Saúde,* 2007.
5. Claro L, Tomassini H, Rosa M. *Prevenção e controle do dengue: uma revisão de estudos de conhecimentos, crenças e práticas da população. Cad. Saúde Pública.* 2004; 20(6): 1447-57.
6. Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. *Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observation study. BMC Clinical Pharmacology.* 2012; 12(11).
7. Fabre A, Couvelard A, Degott C, Langoce-Pages C, Bruneel F, Bouvet F, Vachon F. *Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. Gut.* 2001; 49: 864-5.
8. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison medicina interna 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.* 2008.
9. Ferreira GLC. *Global Dengue Epidemiology Trend. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2012; 54(18): S5-S6.
10. Figueiredo GC, Tavares-Neto J. *Comparação dos critérios valorizados na pesquisa científica por uma amostra de alunos e docente do curso de Medicina de Campina Grande (Paraíba). R. Ci. Biol.* 2004; 3(2): 218-23.
11. Gasperino J, Yunen J, Gug A, Tanaka KE, Kvetean V, Doyle Howard. *Fulminant liver failure secondary to haemorrhagic dengue in a international traveler. Liver international ISSN.* 2007; 1148-51.
12. Giri S, Agarwal MP, Sharma V, Singh A. *Acute hepatic failure due to dengue: A case report. Cases Journal.* 2008; 1:204.
13. Guzmán MG, Kouri G. *Advances in Dengue Diagnosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 1996; 3(6): 621-7.

14. Jhamb R, Kashyap B, Ranga GS, Kumar A. Dengue Fever presenting as acute liver failure – a case report. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2011; 323-4.
15. Junior EVM. *Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (Uso de álcool, Faixa etária, uso de outras medicações)*. *GED*. 2010; 29(2): 20-1.
16. Hadinegoro SRS. *The revised WHO dengue case classification does the system need to be modified?*. *Paediatrics and International Child Health*. 2012; 32: 33-8.
17. Hedenmalm K, Spigset O. *Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone(metamizole)*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58: 265-74.
18. Lagerløv P, Loeb M, Slettevoll J, Lingjærde O , Fetveit A. *Severity of illness and the use of paracetamol in febrile preschool children; a case simulation study of parents' assessments*. *Family Practice*. 2006; 23: 618–23.
19. Larson AM. *Acetaminophen Hepatotoxicity*. *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 525-48.
20. Lawn SD, Tilley R, Llyoyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, Rice P, Harrison TS. *Dengue Hemorrhagic Fever with Fulminant Hepatic Failure in an Immigrant Returning to Bangladesh*. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37: e1-4.
21. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. *Clinical Relevance and Discriminatory Value of Elevates Liver Aminotransferase Levels for Dengue Severity*. *Plos Negl Trop Dis*. 2012; 6(6): e1676.
22. Lim G, Lee JH. *N-acetylcysteine in Children with Dengue-associated Liver failure: A Case Report*. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2012; 58: 409-13.
23. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. *Fulminat hepatitis in dengue haemorrhagic fever*. *Journal of Clinical Virology*. 2007; 38: 265-8.
24. Mahadevan SBK, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. *Paracetamol induced hepatotoxicity*. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 59-603.
25. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Senevirante S. *Dengue viral infections*. *Postgrad. Med. J*. 2004; 80: 588-601.
26. McCullough HN. *Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children*. *Paediatr Child Health*. 1998; 3: 246-50.
27. Miller O. *O laboratório e os métodos de imagem para o clínico*. Editora Atheneu. 2003
28. Mittal H, Faridi MMA, Arora SK, Patil R. *Clinicohematological Profile and Platelet Trend in Children with Dengue During 2010 Epidemic in North India*. *India J Pediatr*. 2012; 79(4): 467-71.

29. 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.
30. Muñoz-García Á, Andrade RJ. *Acetaminophen and the liver. Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(5): 275.
31. Nascimento de D, Castro de ARCM, Froes IB, Bigaton G, Oliveira de ECL, Fabbro MFJD, Cunha da RV, Costa da IP. *Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with hepatopathy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2011; 44(6): 674-7.
32. Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (UK). *Simplification of the treatment of paracetamol overdose: Public and patient.* 2012.
33. Mitchell SJ, Hilmer SN, Murnion BP, Matthews S. *Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: impact ageing and frailty. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2011; 36: 327-35.
34. Oliveira de GSS, Nicodemo AC, de Carvalho VC, Zambrini H, Siqueira AM, Amato VS, Mendes-Correa MC. *Severe hepatitis and jaundice during the evolution of dengue virus infection: case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2010; 43(3): 229-42.
35. Osorio J, Carvajal C, Sussman O, Buitrago R. *Acute liver failure due to dengue virus infection. Int J Infect Dis.* 2007; 12(4): 444-5.
36. Paes MV, Lenzi HL, Nogueira AC, Nuovo GJ, Pinhão AT, Mota EM, Basílio-de-Oliveira CA, Schatzmayr H, Barth OM, Alves AM. *Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. Lab Invest.* 2009; 89(10): 1140-51.
37. Pampín JB y col. *Suicidal poisoning with paracetamol. Cuad Med Forense.* 2002; 29: 37-43.
38. Parente RCM, Oliveira de MAP, Celeste RK. *Erros metodológicos mais comuns encontrados em artigos dos tipos relato e série de casos. FEMINA.* 2009; 37(6): 293-6.
39. 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.
40. Ranganathan SS, Sathiadas MG, Sumanasena S, Fernandopulle M, Lamabadusuriya SP, Fernandopulle BMR. *Fulminant Hepatic Failure and Paracetamol Overuse with therapeutic Intent in Febrile Children. Indian Journal Pediatrics.* 2006; 73: 871-75.
41. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K. *Evidence on the use of paracetamol in febrile children. Bull World Health Organ.* 2003; 81(5): 367-72.

42. Sebben VC, Lugocho RW, Schlinker CS, Arbo MD, Vianna RL. *Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. J Bras Patol Med Lab.* 2010; 46(2): 143-48.
43. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. Balanço Dengue, Semana Epidemiológica 1 a 39 de 2011.*
44. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico.* 2012; 43(1).
45. Seneviratne SK, Malavige GN, de Silva HJ. *Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006; 100: 608-14.
46. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. *Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(2 Suppl): S22-35.
47. Silva P. *Farmacologia/Penildon Silva 8º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2010.* 1921.
48. Smith DR, Khakpoor A. *Involvement of the liver in dengue infections. Dengue Bulletin.* 2009; 33: 75-86.
49. Soundravally R, Narayanan P, Bhat BV, Soundraragavan J, Setia S. *Fulminant Hepatic in an Infant with Severe Dengue Infection. Indian Journal Pediatrics.* 2010; 77: 435-7.
50. Souto F. *A Dengue causa hepatite?. GED.* 2010; 29(2): 22.
51. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, Siqueira EWS, Souto Filho JTD, Cezário TA, Soares CE, Carneiro RC. *Aminotransferase Changes and Acute Hepatitis in Patients with Dengue Fever: Analysis of 1,585 Cases. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2004; 8(2): 156-63.
52. Souza L, Nogueira R, Soares L, Carlos Soares E, Ribas B, Alves F, Vieira F, Pessanha F. *The Impact of Dengue on Liver Function as Evaluated by Aminotransferase Levels. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2007; 11(4): 407-10.
53. Souza LJ, Coelho JMCO, Silva EJ, Abukater M, Almeida FCR, Fonte AS, Souza LA. *Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic Hepatitis Patient. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2008; 12(5): 456-9.
54. Subramanian V, Shenoy S, Joseph AJ. *Dengue Hemorrhagic Fever and Fulminant Hepatic Failure. Digestive Diseases and Sciences.* 2005; 50(6): 1146-7.
55. Tauil P. *Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Cad. Saúde Pública.* 2002; 18(3): 867-71.

56. Tang KF, Ooi EE. *Diagnosis of dengue: an update. Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10(8): 895-907.
57. Tantawichien T. *Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults. Paediatrics and International Child Health.* 2012; 32: 22-7.
58. Thomas L, Brouste Y, Najjoulham F, Hochedz P, Hatchuel Y, Moravie V, Kaidomar S, Besnier F, Abel S, Rosine J, Quenel P, Césaire R, Cabié A. *Predictors of severe manifestation in a cohort of adult dengue patients. Journal of Clinical Virology.* 2012; 48: 96-9.
59. The TD, Thu LTT, Minh DN, Van NT, Tinh HT, Vinh CHV, Wolbers M, Hoai TDT, Simmons C. *Clinical Features of Dengue in a Large Vietnamese Cohort: Intrinsically Lower Platelet Count and Greater Risk for Bleeding in Adults than Children. Plos Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1679.
60. Torres EM. *Dengue. Editora Fiocruz.* 2005; 344p.
61. Tristã-Sá R, Kubelka CF, Zandonade E, Zagne SMO, Rocha NSM, Zagne LO, Araújo NF, Amin B, Fazoli F, de Souza LJ, Cruz OG, da Cunha RV, do Nascimento D, Froes IB, Nogueira RMR. *Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2012; 45(6): 675-81.
62. Trung DT, Thao LTT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PTD, Chinh NT, Simmons C, Wills B. *Liver Involvement Associated with Dengue Infection in Adults in Vietnam. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 83(4): 774-80.
63. Uehara PM, Cunha RV da, Pereira GROL, Oliveira PA de. *Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon? Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2006; 39(6): 544-7.
64. Urugoda CG, Goonaratna C. *Pathogenesis of severe dengue infection. The Ceylon Medical Journal.* 2012; 57(3): 97-100.
65. Valero CN, Reyes VI, Larreal EY, Maldonado EM. *Aminotransferases serum levels in patients with Dengue type 3. Rev Med Chil.* 2007; 135(10): 1304-12.
66. Vijayalakshmi AM, Devaprasath S. *Fulminant Hepatic Failure in Primary Dengue Infection. Indian Pediatrics.* 2010; 47: 280.
67. Viswanathan S, Iqbal N, Anemon PP, Kumar GS. *Fatal Fulminant Hepatic Failure in a Diabetic with Primary Dengue. Journal of Tropical Medicine.* 2010; Volume 2010: 1-3.
68. Warwick C. *Paracetamol and fever management. The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health.* 2008; 128(6).

69. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition*. 2009
70. World Health Organization. *Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020*. 2012

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de registro de dados

| | |
|--|--|
| 1. Número do caso | |
| DADOS BIBLIOMÉTRICOS | |
| 2. Fonte (referência completa)? | |
| 3. Resumo de congresso ou outro texto sem acesso ao trabalho completo? (0-não; 1- sim) | |
| 4. Ano da publicação | |
| 5. País de origem do caso? (codificação posterior; código 99, se não registrado no artigo): | |
| 6. Número de casos no artigo? | |
| DADOS GERAIS DO CASO | |
| 7. Idade (em anos)? (0- se menor de 12meses; 999-não-registrado) | |
| 8. Sexo (0-feminino; 1-masculino; 2- indeterminado, ambígua ou situação semelhante; 99-não-registrado) | |
| 9. Peso (em kg)? (999- não registrado) | |
| 10. Procedência (estado e país onde mora)?(999-não registrado), codificação posterior, especificar?..... | |
| 11. Antecedentes mórbidos? (0-não; 1-sim (<u>especificar</u>); 99-não houve registro). Se sim: | |
| 12. Apresenta prévia doença hepática? (0-não; 1- sim (especificar); 99 -não houve registro). Se sim: | |
| 13. Outras informações do paciente? (especificar); 99-se não houve registro: | |
| 14. Medicações em uso?(0-não; 1- sim (especificar); 99-não houve registro). Se sim: | |
| QUADRO CLÍNICO INICIAL DO CASO (0-não ou negativa; 1-sim ou positiva; 9-não registrado) | |
| 15. Febre | |
| 16. Mialgias | |
| 17. Cefaléia | |
| 18. Dor retro-orbitária | |
| 19. Artralgias | |
| 20. Náuseas | |
| 21. Vômitos | |
| 22. Dor abdominal | |
| 23. Diarréia | |
| 24. Disgeusia | |
| 25. Exantema | |

| | |
|---|--|
| 26. Prurido | |
| 27. Petequias | |
| 28. Hemorragia espontânea | |
| 29. Ascite | |
| 30. Icterícia | |
| 31. Derrame pleural | |
| 32. Hepatomegalia | |
| 33. Prova do laço positiva | |
| 34. Outros dados clínicos. Especifique (codificação posterior): | |
| EXAMES COMPLEMENTARES (considerar 1º exame) | |
| 35. Hemoglobina (g/dL) (999-não registrado) | |
| 36. Hematócrito (%) (99- não registrado) | |
| 37. Leucometria (/mm ³) (999999-não registrado) | |
| 38. Linfócitos (%) (99- não registrado) | |
| 39. Plaquetas (/mm ³) (999999-não registrado) | |
| 40. AST (U/L) (9999-não registrado) | |
| 41. ALT (U/L) (9999-não registrado) | |
| 42. Fosfatase alcalina (U/L) (9999-não registrado) | |
| 43. δ-GT (U/L) (9999- não registrado) | |
| 44. Bilirrubina total (mg/dL) (99- não registrado) | |
| 45. Bilirrubina direta (mg/dL) (99-não registrado) | |
| 46. Albumina sérica (g/dL) (99-não registrado) | |
| 47. Globulinas sérica(g/dL) (999-não registrado) | |
| 48. Tempo protrombina(s) (999-não registrado) | |
| 49. TTPa(s) (999-não registrado) | |
| ISOLAMENTO VIRAL E EXAMES ESPECÍFICOS | |
| 50. Anti-dengue IgM (0-negativo; 1-positivo; 8-não pesquisado; 9-não registrado) | |
| 51. Anti-dengue IgG (0-negativo; 1-positivo; 8-não pesquisado; 9-não registrado) | |
| 52. Isolamento viral (0-não; 1-DEN-1; 2-DEN-2; 3-DEN-3; 4-DEN-4; 5-sim, mas sem genotipagem; 9-não registrado) | |
| OUTROS INDICADORES DO COMPROMETIMENTO HEPÁTICO | |
| 53. Sinais de replicação viral nas células hepáticas (0-Não; 1- Sim (especificar); 2- Biopsia não realizada; 99- não há registro) | |
| 54. Necrose hepatocelular em Zona 3 (0-Não; 1- Sim; 2-Biopsia não realizada 99- não registrado) | |
| 55. Outros achados do estudo hispatológico (0-biopsia não realizada; 99-não registrado). Registro, codificação posterior: | |
| USO DE PARACETAMOL | |
| 56. Duração do uso, em dias (0-não usou; 1-sim, mas sem registro da duração; 99- sem registro) | |
| 57. Dose diária, em mg (0-não se aplica; 999-sem registro) | |
| 58. Uso de outras substâncias/medicamentos hepatotóxicos (0-Não; 1-Sim; 2- Sim, mas não concomitantemente; 99-Não registrado) | |
| 59. Dosagem sérica do acetaminofeno(0-Não usou; 99-não há registro) | |

| CONCLUSÕES | |
|---|--|
| 60. Afastado outras causas de injúria hepática (0-Não houve injúria; 1-Sim (especifique quais); 99- não há registro):..... | |
| 61. Forma de apresentação da dengue (0-não especificada; 1-oligossintomatico; 3-Febre da dengue (sem ou com hemorragia [espontanea ou não]); 4-Febre Hemorrágica da dengue (sem choque da dengue); 5-Febre Hemorrágica da dengue (com síndrome do choque da dengue); 6-Formas atípicas (dengue visceral-miocardica, hepática, encefalica); 99- não há registro) | |
| 62. Condição de saída? (0-óbito; 1-alta; 99-não registrado) | |
| OUTRAS OBSERVAÇÕES: | |
| | |

ANEXO II

Dados Gerais dos casos publicados

| | | |
|--|-----------|----------|
| CASO 1: | | |
| Periódico da publicação: <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> | | |
| Procedência: São Paulo-Brasil | Ano: 2010 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 1029 | ALT: 391 |

| | | |
|---|------------|------------|
| CASO 2: | | |
| Periódico da publicação: <i>The Brazilian Journal of Infectious Disease</i> | | |
| Procedência: Amazonas-Brasil | Ano: 2004 | |
| Antecedentes mórbidos: a) Uso regular de álcool e (b) Febre da dengue três anos antes | | |
| Doença Hepática Prévia: Não | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 7.082 | ALT: 2.129 |

| | | |
|--|------------|------------|
| CASO 3: | | |
| Periódico da publicação: <i>Journal of Tropical Medicine</i> | | |
| Procedência: Não registrada | Ano: 2012 | |
| Antecedentes mórbidos: (a) Diabético e (b) Obeso | | |
| Doença Hepática Prévia: Abstêmio | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Hipoglicemiantes orais | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 8.980 | ALT: 3.850 |

| | | |
|--|------------|------------|
| CASO 4: | | |
| Periódico da publicação: <i>Int J Infect Dis</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2007 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: (a) Viagem para Colômbia dias atrás e (b) Sem história prévia de dengue | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 2.876 | ALT: 2.120 |

| | | |
|---|-----------|----------|
| CASO 5: | | |
| Periódico da publicação: <i>Int J Infect Dis</i> | | |
| Procedência: Delhi-Índia | Ano: 2011 | |
| Antecedentes mórbidos: Não | | |
| Doença Hepática Prévia: Hepatite B crônica | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Uso de Paracetamol por 2 dias | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 882 | ALT: 768 |

| | | |
|--|------------|----------|
| CASO 6: | | |
| Periódico da publicação: <i>Clinical Infectious Disease</i> | | |
| Procedência: Reino Unido | Ano: 2003 | |
| Antecedentes mórbidos: a) HAS sob controle, (b) DM tipo II e (c) dislipidemia | | |
| Doença Hepática Prévia: Não | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: (a) Natural da Índia, (b) História de viagem recente a Bangladesh e (c) Sem história prévia de dengue | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 4.067 | ALT: 802 |

| | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| CASO 7: | | |
| Periódico da publicação: <i>Gut</i> | | |
| Procedência: Guadalupe-Índia Francesa | Ano: 2001 | |
| Antecedentes mórbidos: Não | | |
| Doença Hepática Prévia: Hepatite C | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: Não houve registro | ALT: Não houve registro |

| | | |
|--|------------|------------|
| CASO 8: | | |
| Periódico da publicação: <i>Digestive Disease and Science</i> | | |
| Procedência: Índia | Ano: 2005 | |
| Antecedentes mórbidos: Não | | |
| Doença Hepática Prévia: Não | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Sem história de consumo de álcool | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 4.080 | ALT: 2.460 |

| | | |
|--|------------|------------|
| CASO 9: | | |
| Periódico da publicação: <i>The Brazilian Journal of Infectious Disease</i> | | |
| Procedência: Rio de Janeiro-Brasil | Ano: 2008 | |
| Antecedentes mórbidos: (a) HAS, (b) historia de dengue prévia, (c)ex-fumante e (d)abstêmio | | |
| Doença Hepática Prévia: Esteatose hepática | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): (a) Captopril e (b) Paracetamol | | |
| Outras Informações de interesse: | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 8.813 | ALT: 3.213 |

| | | |
|--|-----------|----------|
| CASO 10: | | |
| Periódico da publicação: <i>Journal of Clinical Virology</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2007 | |
| Antecedentes mórbidos: Infecção prévia pelo Den-4 | | |
| Doença Hepática Prévia: Esteatose hepática | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 540 | ALT: 266 |

| | | |
|--|------------|------------|
| CASO 11: | | |
| Periódico da publicação: <i>Asian Pacific Journal of Tropical Medicine</i> | | |
| Procedência: Delhi – Índia | Ano: 2011 | |
| Antecedentes mórbidos: Não | | |
| Doença Hepática Prévia: Esteatose hepática | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Sem história prévia de dengue | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 2.120 | ALT: 4.330 |

| | | |
|---|-----------|---------|
| CASO 12: | | |
| Periódico da publicação: <i>Liver International</i> | | |
| Procedência: Não Registrado | Ano: 2007 | |
| Antecedentes mórbidos: (a) LES, (b) Insuficiência cardíaca, (c) Adenocarcinoma de pulmão e (d) Desordem de coagulação | | |
| Doença Hepática Prévia: Não | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): (a) Plavix (Bissulfato de Clopidogrel) e (b) Warfarina | | |
| Outras Informações de interesse: | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 73 | ALT: 31 |

| | | |
|--|------------|-------------|
| CASO 13: | | |
| Periódico da publicação: <i>Indian Pediatrics</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2010 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue) Não houve registro: | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 5.907 | ALT: 20.480 |

| | | |
|--|------------|-----------|
| CASO 14: | | |
| Periódico da publicação: <i>Indian Pediatrics</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2010 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 3.713 | ALT: 1401 |

| | | |
|--|-----------|----------|
| CASO 15: | | |
| Periódico da publicação: <i>Indian Journal of Pediatrics</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2010 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 814 | ALT: 212 |

| | | |
|---|-----------|----------|
| CASO 16: | | |
| Periódico da publicação: <i>Cases Journal</i> | | |
| Procedência: Delhi-Índia | Ano: 2008 | |
| Antecedentes mórbidos: Não | | |
| Doença Hepática Prévia: Não | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não | | |
| Outras Informações de interesse: (a) Sem historia de sangramento prévio, (b) Sem historia de consumo de álcool e (c) Sem historia de exposição a drogas hepatotóxicas | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 868 | ALT: 910 |

| | | |
|---|-----------|--|
| CASO 17: | | |
| Periódico da publicação: <i>The Brazilian Journal of Infectious Disease</i> | | |
| Procedência: Rio de Janeiro-Brasil | Ano: 2005 | |

| | | |
|--|---------|-------------------------|
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 75 | ALT: Não houve registro |

| | | |
|--|-----------|----------|
| CASO 18: | | |
| Periódico da publicação: <i>Journal of Tropical Pediatrics</i> | | |
| Procedência: Não houve registro | Ano: 2012 | |
| Antecedentes mórbidos: Não houve registro | | |
| Doença Hepática Prévia: Não houve registro | | |
| Medicações em uso (antes do diagnóstico de dengue): Não houve registro | | |
| Outras Informações de interesse: Não houve registro | | |
| Aminotransferases (1º exame): U/L | AST: 567 | ALT: 150 |

ANEXO 3

Referências dos relatos de casos selecionados

1. Agarwal MP, Giri S, Sharma V, Roy Ujjawal, Gharsangi K. *Dengue causing fulminant hepatitis in a hepatitis B virus carrier. BioScience Trends.* 2011; 5(1): 44-5.
2. Basilio-de-Oliveira CA, Aguiar GR, Baldanza MS, Eyer-Silva WA, Paes MV. *Pathologic Study of Fatal Case of Dengue-3 Virus Infection in Rio de Janeiro, Brasil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2005; 9(3): 341-7.
3. Fabre A, Couvelard A, Degott C, Largoce-Pages C, Bruneel F, Bouvet F, Vachon F. *Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. Gut.* 2001; 49: 864-5.
4. Gasperino J, Yunen J, Gug A, Tanaka KE, Kvetean V, Doyle Howard. *Fulminant liver failure secondary to haemorrhagic dengue in a international traveler. Liver international ISSN.* 2007; 1148-51.
5. Giri S, Agarwal MP, Sharma V, Singh A. *Acute hepatic failure due to dengue: A case report. Cases Journal.* 2008; 1: 204.
6. Jhamb R, Kashyap B, Ranga GS, Kumar A. *Dengue Fever presenting as acute liver failure – a case report. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2011; 323-4.
7. Lawn SD, Tilley R, Llyoyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, Rice P, Harrison TS. *Dengue Hemorrhagic Fever with Fulminant Hepatic Failure in an Immigrant Returning to Bangladesh. Clinical Infectious Diseases.* 2003; 37: e1-4.
8. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. *Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. Journal of Clinical Virology.* 2007; 38: 265-8.
9. Lim G, Lee JH. *N-acetylcysteine in Children with Dengue-associated Liver Failure: A Case Report. Journal of Tropical Pediatrics.* 2012; 58: 409-13.
10. 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.
11. Oliveira de GSS, Nicodemo AC, de Carvalho VC, Zambrini H, Siqueira AM, Amato VS, Mendes-Correa MC. *Severe hepatitis and jaundice during the evolution of dengue virus infection: case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2010; 43(3): 229-42.
12. Osorio J, Carvajal C, Sussman O, Buitrago R. *Acute liver failure due to dengue virus infection. Int J Infect Dis.* 2007; 12(4): 444-5.
13. Soundravally R, Narayanan P, Bhat BV, Soundraragavan J, Setia S. *Fulminant Hepatic in an Infant with Severe Dengue Infection. Indian Journal Pediatrics.* 2010; 77: 435-7.

14. Souza LJ, Coelho JMCO, Silva EJ, Abukater M, Almeida FCR, Fonte AS, Souza LA. *Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic Hepatitis Patient. The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2008; 12(5): 456-9.
15. Subramanian V, Shenoy S, Joseph AJ. *Dengue Hemorrhagic Fever and Fulminant Hepatic Failure. Digestive Diseases and Sciences.* 2005; 50(6): 1146-7.
16. Vijayalakshmi AM, Devaprasath S. *Fulminant Hepatic Failure in Primary Dengue Infection. Indian Pediatrics.* 2010; 47: 280.
17. Viswanathan S, Iqbal N, Anemon PP, Kumar GS. *Fatal Fulminant Hepatic Failure in a Diabetic with Primary Dengue. Journal of Tropical Medicine.* 2010; Volume 2010: 1-3.