

Utilização do paracetamol no tratamento da dengue e o comprometimento do fígado: revisão

Maria Jucileide dos Santos Pinheiro¹, Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos¹ & Luciana Arantes Dantas¹

¹ Centro Universitário do Sudoeste Goiano, UniBRAS, Rio Verde, Goiás, Brasil

Correspondência: Luciana Arantes Dantas, Faculdade de Farmácia, Centro Universitário do Sudoeste Goiano, UniBRAS, Rio Verde, Goiás, Brasil. E-mail: dra.luciana@hotmail.com

Recebido: Janeiro 01, 2023

Aceito: Janeiro 25, 2023

Publicado: Abril 01, 2023

DOI: 10.14295/bjs.v2i4.279

URL: <https://doi.org/10.14295/bjs.v2i4.279>

Resumo

A dengue é uma doença viral que, especialmente na América do Sul, tornou-se um considerável problema de saúde pública. Dependendo da gravidade, entre os diversos efeitos da doença no organismo, encontra-se a lesão hepática em vários níveis de comprometimento. Febre, dor de cabeça e dor no corpo em pessoas com dengue são sintomas para os quais os órgãos da saúde recomendam medicações analgésicas. O paracetamol é um medicamento que, a depender da dosagem, pode afetar o órgão hepático humano. Assim, o objetivo deste estudo é apresentar relação entre o paracetamol, a dengue e problemas hepáticos que podem ser desencadeados pela referida medicação. Verifica-se que grande parte dos estudos ainda não contemplam alternativas de uso sobre os medicamentos já existentes. São trabalhos que ainda reforçam ser o paracetamol, mesmo diante de possíveis danos, uma opção considerável para alívio dos sintomas de dengue. Foi possível compreender os riscos do uso de outros medicamentos para os sintomas da dengue, como também a atuação efetiva da população e do governo na prevenção da doença, por meio de campanhas e políticas públicas.

Palavras-chave: vírus da dengue, flavivírus, hemorragias, *Aedes aegypti*.

Use of paracetamol in the treatment of dengue and liver damage: review

Abstract

Dengue is a viral disease that, especially in South America, has become a considerable public health problem. Depending on the severity, liver damage at various levels of impairment can be among the different effects of that disease. Fever, headache, and body pain in people with dengue are symptoms for which health agencies recommend analgesic medications. Acetaminophen is a drug that, depending on the dosage, can affect the human liver organ. Considering this, the objective of this study is to present a relationship between acetaminophen, dengue and liver problems that can be triggered by the medication. It appears that a large part of the studies still don't consider alternatives for the use of existing drugs. These are studies that still reinforce that acetaminophen, even in the face of possible damage, is a considerable option for relieving dengue symptoms. From the study, it was possible to understand the risks of using other drugs for dengue symptoms, as well as the effective action of the population and the government in preventing the disease, through campaigns and public policies.

Keywords: dengue virus, flavivirus, hemorrhages, *Aedes aegypti*.

1. Introdução

A dengue é uma doença viral pertencente família flaviviridae e gênero flavivírus de ocorrência principal na América do Sul e já se tornou um problema de saúde pública. Dependendo da gravidade manifestada, entre os diversos efeitos da doença no organismo, está a lesão hepática com vários níveis de comprometimento do fígado. Nesse sentido, as ações governamentais têm buscado reduzir a multiplicação de seu principal transmissor: o mosquito *Aedes aegypti* (Dantas, 2013; Cesar; Piloto, 2015).

Em indivíduos infectados, os sintomas aparecem dentro do período de quatro a cinco dias e duram, aproximadamente, dez dias após a picada por um mosquito infectado. Esses indivíduos sofrem de febre alta (40 °C), fortes dores de cabeça, dores musculoesqueléticas, vômitos, glândulas inchadas, erupções cutâneas ou

fadiga. A dengue normal pode se desenvolver e se tornar fatal, causando a febre hemorrágica da dengue (FHD), caso o paciente não receba os devidos cuidados após o aparecimento dos sintomas (Murray; Quam; Wilder-Smith, 2013).

A FHD aparece no período de três a sete dias após a dengue normal, apresentando como sintomas característicos os seguintes: dor abdominal, diminuição da temperatura basal ($< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), sangramento das gengivas, fadiga e vômitos contínuos com ou sem sangue. Isso ocorre como resultado de inflamação sistêmica devido ao vazamento de plasma, acúmulo de líquido, dificuldade de respirar, disfunção orgânica (aumento do fígado e colapso do sistema cardiovascular) e redução da oferta de oxigênio (Murray; Quam; Wilder-Smith, 2013).

Diante de manifestações clínicas decorrentes desta patologia, os órgãos da saúde orientam a população para o uso de medicações com ação analgésica. O paracetamol encontra-se nas recomendações de uso, sendo ele o mais utilizado na predominância de alguns sintomas da dengue (Hoefer, 2015; Cesar; Piloto, 2015). Contudo, deve-se observar que a hepatotoxicidade do paracetamol pode provocar um extenso estresse oxidativo, mesmo que o organismo exerça o processo de detoxificação no fígado antes de ser excretado pelos rins (Riane et al., 2019).

Desse modo, quando ingerido em altas doses, o paracetamol aumenta a formação de radicais livres, resultando na depleção das reservas hepáticas de glutatona, principal mecanismo de sua toxicidade, comprometendo o órgão hepático humano (Dantas, 2013; Hoefer, 2015; Ferreira, 2018; Deen; Seidleen, 2019; Riane et al., 2019; Ferreira, 2020).

Mediante tal problemática, torna-se relevante a investigação sobre a relação entre o paracetamol e a dengue, visando-se esclarecer os riscos de complicações hepáticas decorrentes do uso deste medicamento no tratamento daquela patologia. Neste sentido, consideram-se também outros possíveis medicamentos que possam promover a melhora dos sintomas, sem elevação do risco de hepatotoxicidade.

2. Metodologia

2.1. Tipo de pesquisa

No presente estudo foi realizada uma pesquisa qualitativa, com elaboração de uma revisão de literatura narrativa e fundamentação obtida a partir de artigos das bases eletrônicas Google Acadêmico e Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). A pesquisa se baseou em artigos científicos publicados no período de 2012 a 2022, que elencassem informações relevantes quanto à temática em estudo. Também foram selecionados artigos experimentais.

Foram incluídos na pesquisa, trabalhos disponíveis na íntegra, escritos em língua portuguesa e em língua inglesa. Após a exclusão dos trabalhos que não atendiam aos critérios sobre a temática, foram selecionados 38 artigos para a discussão proposta nesta revisão. A formatação do trabalho foi realizada de acordo com o manual institucional vigente, o qual aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos (Morais, 2018).

3. Revisão de Literatura

3.1. Dengue

A dengue é uma infecção tropical comum, caracterizada como uma doença febril aguda. Ela pode se apresentar como uma infecção mortal, em casos de manifestação grave, provocando um choque hemorrágico da dengue. Tal patologia é causada pelo vírus da dengue (DENV), agente causador de um grande problema de saúde pública no Brasil. A dengue é definida como uma doença tropical negligenciada, que leva a 22 mil mortes em todo o mundo e 400 milhões de casos. As infecções por dengue são estabelecidas como endemias e epidemias (Bhatt et al., 2013; Cesar; Piloto, 2015; Shepard et al., 2016; Wan et al., 2018; Xisto, 2019; Vasikasin et al., 2019).

O DENV é um flavivírus da espécie dengue vírus, da família flaviviridae e gênero flavivírus, contendo RNA de fita positiva. Atualmente, existem cinco sorotipos de DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5), tendo sido o último descoberto em 2007, na Malásia. Esses sorotipos possuem vários subtipos ou genótipos derivados das variações do genoma viral. Embora em humanos um sorotipo forneça imunidade vitalícia contra a reinfeção, contra outros sorotipos, ele proporciona apenas imunidade temporária ou parcial (Heinz; Stiasny, 2012; Mustafa et al., 2015; Cesar; Piloto, 2015; Simmonds et al., 2017; Wan et al., 2018).

Os vetores primários e secundários do DENV são, respectivamente, os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes*

albopictus. O primeiro, encontrado em áreas tropicais e subtropicais, vive normalmente dentro das casas e de lugares fechados, reproduzindo-se em recipientes cheios de água e alimentando-se preferencialmente de sangue humano. O segundo é mais agressivo; prefere ambientes abertos e se alimenta exclusivamente de sangue humano (Xisto, 2019; Roy; Bhattacharjee, 2021).

O vírus DENV é transmitido pela picada da fêmea (com hábitos matutinos e noturnos). No ciclo humano, em que o mosquito, ao picar um contaminado se torna um contaminante de outros humanos, observam-se sintomas leves ou agudos, tais como febre alta, dores de cabeça intensas e na parte anterior dos olhos, além de dores musculares e nas articulações, enjoos, alterações nos gânglios e manchas vermelhas na pele. A dengue pode ser assintomática ou ter complicações e evoluir para um estado grave com risco de morte. Denomina-se como dengue grave ou dengue hemorrágica quando ocorrem disfunções orgânicas e sangramentos significativos (Freire-Filha et al., 2019; Ornelas et al., 2019)

Pode ser detectada pela cultura ou amostra de sangue ou pela detecção de anticorpos antidengue no soro/plasma. Essa detecção pelo soro, plasma, células e até mesmo por tecidos circulantes é possível nos primeiros sete dias, período em que a febre leve tem início (Xisto, 2019).

Outros exames utilizados são: PCR (Polymerase Chain Reaction), a partir do isolamento do RNA viral, em tempo real de transcriptase reversa (RT-Q-PCR) e PCR quantitativa (Q-PCR), para identificar a carga viral dos fluidos corporais. Há também testes mais básicos, como a inibição da hemaglutinação (HI), fixação do complemento (CF), teste de neutralização (NT), ensaio imunoenzimático de captura de IgM (MAC – ELISA) e IgG ELISA indireto. No entanto, os diagnósticos do NS1 e IgM (imunoglobulina) não são confiáveis devido à possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus (Paranavitane et al., 2014; Xisto, 2019).

Os vírions da dengue são esféricos e possuem superfície lisa, com aproximadamente 50 nanômetros (nm) de diâmetro, uma camada de proteína externa acima de um núcleo interno e uma bicamada lipídica. Suas proteínas estruturais são: a membrana, o capsídeo, o envelope e sete proteínas não estruturais (proteínas NS – non structure), com as denominações NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 (Heinz; Stiasny, 2012; Xisto, 2019).

Quando a infecção é bem-sucedida o DENV ataca, replicando-se nas células dendríticas, infectando os monócitos, macrófagos e linfócitos. Essa entrada nas células ocorre a partir da endocitose mediada pelo receptor, a partir das moléculas da superfície celular, adentrando às células pelas vesículas revestidas de clatrina (Wan et al., 2018; Xisto, 2019).

A infecção inicial, definida como infecção primária, normalmente é assintomática, podendo gerar reações leves da doença. Essas reações são: febre, cefaleia, dor nas articulações, mialgia, erupção cutânea, linfadenopatia, trombocitopenia, leucopenia e dor retro orbital. Suas fases são definidas em febril, crítica e convalescente. A fase febril se caracteriza por uma febre alta e súbita, de dois a sete dias, levando à desidratação. Na fase convalescente, ocorre a recuperação, marcada pela coceira, aumento do apetite e erupção cutânea (Cesar; Piloto, 2015; Xisto, 2019).

Todavia, casos mais graves podem ocorrer. Eles são definidos pela febre hemorrágica da dengue (FHE) e síndrome do choque da dengue. Na febre hemorrágica, além da febre, ocorre mau funcionamento da hemostasia, aumento do vazamento vascular e aumento da permeabilidade vascular, o que pode levar à síndrome do choque. Esse é um tipo de choque hipovolêmico, que causa perfusão periférica, gerando, por vezes, lesão nos tecidos internos e falência dos órgãos (Paranavitane et al., 2014; Cesar; Piloto, 2015; Xisto, 2019).

3.2. Paracetamol

O Paracetamol é um composto químico sintético com a fórmula química $C_8H_9NO_2$ (Figura 1). Ele é um analgésico e antipirético não-opiídeo e é considerado um analgésico de baixa potência, solúvel em água e etanol, e tem um ponto de fusão de aproximadamente 170 °C. Este fármaco geralmente é encontrado como um pó cristalino branco ou como comprimidos (Anvisa, 2010). A mecanismo de ação exato do paracetamol não é completamente compreendido, mas acredita-se que ele funciona bloqueando a produção de prostaglandinas, substâncias químicas que contribuem para a dor e inflamação (Bomfim et al., 2022).

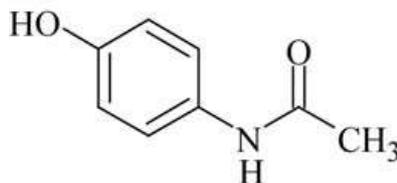


Figura 1. Fórmula estrutural do paracetamol

Fonte: Farmacopeia 5ª edição (2010)

3.3. Alterações hepáticas decorrentes da dengue e do uso do paracetamol

Pacientes portadores do vírus da dengue podem ter o fígado acometido, a depender da gravidade e da persistência da doença. Essa é uma complicação que altera os indicadores bioquímicos que sinalizam uma possível lesão hepática, presente em todos os estágios da doença. Tal complicação vem sendo associada a sangramento grave, acidose metabólica e alta taxa de mortalidade (Biassoti; Ortiz, 2016; Ferreira, 2019; Vasikasin et al., 2019; Ferreira et al., 2020).

Embora existam medidas de prevenção contra a dengue, esta é uma doença que ainda não possui cura. O tratamento existente é paliativo e tem o objetivo de amenizar os sintomas. Esse tratamento inclui a orientação de pacientes ao uso de analgésicos, com exceção do ácido acetilsalicílico, uma vez que esse fármaco pode acarretar complicações hemorrágicas (Bhatt et al., 2013; Mustafa, 2015; Ferreira, 2019; Ferreira et al., 2020).

Cerca de 90% dos casos são tratados com acetaminofeno, também conhecido como paracetamol. Este fármaco é classificado como anti-inflamatório não esteroideal (AINE) e é utilizado para aliviar a dor e a febre, com uma boa faixa segurança. Apesar disso, quando usado por vários dias seguidos ou em altas doses, o paracetamol pode causar lesão hepática. Nessa condição, persistindo-se no uso do medicamento, ele acarretará complicações, tais como insuficiência hepática que se configura um caminho para a morte (Ferreira, 2019; Vasikasin et al., 2019; Ferreira et al., 2020). Por isso, se recomenda evitar o uso do paracetamol, mesmo em doses ótimas, em pacientes com infecção por dengue e comprometimento hepático, levando em consideração a alta incidência de hepatotoxicidade associada a esse medicamento (Guyton, 2017).

O principal problema relacionado ao tratamento da dengue com o uso do paracetamol é quando há necessidade de uma dose maior do medicamento para reduzir os sintomas; uma dose que ultrapassa 20 gramas durante todo o período da viremia. Isso ocasiona uma desestabilização da homeostase hepática (Tafere; Wondafrash; Demoz, 2020). Ferreira et al. (2020) explicam que, em doses mais baixas de paracetamol, a lesão hepática sofre regeneração compensatória, a partir da mitose, local em que há a substituição de células mortas, o que leva à recuperação tecidual. No entanto, doses subtóxicas aumentam os genes relacionados aos mecanismos de regeneração da célula.

Os hepatócitos e as células de Kupffer, localizadas no fígado, são os principais alvos para infecção. Tal dano ocorre em pacientes com dengue e isso se deve à toxicidade viral ou por uma resposta imune desregulada ao vírus. Normalmente, promove alterações nos marcadores bioquímicos, principalmente, o aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT), alterações observadas, inclusive, em pacientes assintomáticos (Cesar; Piloto, 2015; Wan et al., 2018; Dissanayake; Seneviratne, 2018; Tafere; Wondafrash; Demoz, 2020; Dissanayake et al., 2021).

Não obstante, Deen Seidleen et al. (2019) explicam que as transaminases elevadas não são específicas para danos hepatocelulares. A ALT é específica para o fígado, enquanto o AST pode ser liberado após lesão hepática, cardíaca ou do músculo esquelético. Os autores também reforçam que, em doses normais, o paracetamol não afeta as células hepáticas. Porém, quando associado a uma doença que também afeta o fígado, a dose baixa pode acelerar o processo de estresse dos hepatócitos já comprometidos pela infecção.

Estudos indicam que a dengue pode comprometer o transcriptoma do hospedeiro. Esse comprometimento normalmente varia conforme as cepas do vírus e seu estágio de seu ciclo de vida (Zanini et al., 2018). Ferreira et al. (2020) analisaram a resposta transcricional das células AML-12 (alpha mouse liver 12) à infecção por DENV-2, constatando que processos biológicos enriquecidos por genes desregulados estão principalmente envolvidos no metabolismo lipídico e na organização mitocondrial.

Melo et al. (2018) e Ferreira et al. (2020) explicam que a infecção incentiva o processamento de corpos lipídicos e triglicerídeos, aumentando a produção viral, com a manipulação do metabolismo lipídico. Essa manipulação

ocorre por do estímulo β -oxidação no processo de autofagia, fundamental para a replicação viral, que envolve uma série de elementos que atuam no metabolismo.

Desse modo, considerando a complexidade com que o vírus e o medicamento atuam no sistema hepático, alguns estudos apresentam, de maneira técnica, como essa relação ocorre. Estes estudos apontam a relação direta entre a dengue e o uso do paracetamol, demonstrando como o medicamento ocasiona maior risco de desenvolver insuficiência hepática (Cesar; Piloto, 2015; Ferreira et al., 2020).

Um estudo realizado por Jácome (2021), com duas linhagens genéticas do DENV-2 envolvendo o modelo de camundongo BALB/c, observou aumento do peso dos rins nos níveis de creatina quinase (CK), ureia (BUN), AST e ALT. Todavia, Ferreira et al. (2020) e Vasikasin (2019) explicam que a lesão hepática pode estar relacionada a fatores específicos do paciente como, por exemplo, idade, sistema imunológico, metabolismo, doenças crônicas, genética, dieta, infecções, hábitos, entre outros. Isso torna possível compreender quais moléculas são alteradas em doses altas do paracetamol, colaborando para compreender os fatores de riscos específicos.

Importante ressaltar que alterações consideráveis ocorrem nos níveis de transaminases séricas e no perfil de ácidos graxos livres do fígado, além de alterações nos níveis de expressão gênica de ciclooxigenase, elongase, lipólise e lipogênese, fundamentais para o metabolismo lipídico hepático (Brayner; Silva; Almeida, 2018; Ferreira et al., 2018; Vasikasin; et al., 2019).

Em ensaio clínico, Vasikasin et al. (2019) compararam os efeitos do paracetamol e do placebo em pacientes jovens e saudáveis infectados pelo DENV e constataram alguns efeitos importantes do paracetamol no organismo, entre os quais: alteração média nas concentrações de AST e ALT e proporções cumulativas com elevação das transaminases 12% a mais do que no grupo placebo. Dos pacientes que receberam o paracetamol, dois sofreram hemorragia gástrica superior; um sofreu lesão renal aguda; e um paciente com dengue grave apresentou a elevação das transaminases.

Ferreira et al. (2020), por sua vez, avaliaram os mecanismos celulares e moleculares envolvidos, apontando as alterações transcricionais em hepatócitos e os possíveis efeitos, sobre estes, da combinação entre a doença e o medicamento. Os mesmos autores utilizaram para o estudo as células AML-12, com o objetivo de verificar os efeitos entre a dengue e o tratamento com o paracetamol. Essas células são hepatócitos transgênicos que expressam o fator de crescimento transformante humano alfa ($TGF\alpha$) e metabolizam o paracetamol.

Foram encontrados genes desregulados que fazem parte do processo biológico e que se relacionam com o metabolismo lipídico, demonstrando que o dano hepático gerado pelo uso do paracetamol afeta a homeostase desse metabolismo, além das vias de sinalização dos eicosanóides. De acordo com Ferreira et al. (2020) e Jácome (2021), são perceptíveis as alterações nos mecanismos celulares para o metabolismo lipídico, as quais foram induzidas pelo paracetamol.

3.4. Alternativas de substituição do paracetamol frente aos sintomas da dengue

Dantas (2013) apresenta opções terapêuticas com base na Organização Mundial da Saúde. O autor explica que o controle da febre deve ser realizado conforme o quadro clínico do paciente. Escolhe-se entre as opções de hidratação (oral ou venosa) e o uso dos medicamentos – dipirona, antieméticos (bromoprida e metoclopramida) e os antipruriginosos (loratadina e dexclorfeniramina).

Céspedes et al. (2018) pontuam a dipirona como uma alternativa ao uso do paracetamol, conforme estudo experimental durante um surto epidêmico entre janeiro e março de 2013. No estudo, os participantes (crianças) foram divididos em dois grupos: um com tratamento realizado por paracetamol e o outro, com dipirona. Ambos os grupos receberam as medicações por seis dias. Não foram constatadas diferenças nos hemogramas de ambos os grupos e os leucócitos e hemácias não sofreram alterações significativas. Porém, os valores basais da contagem de plaquetas foram menores no grupo tratado com paracetamol. Nos valores da transaminase glutâmico oxalacética, ambos os grupos apresentaram números elevados, enquanto a transaminase pirúvica, também conhecida como alanina aminotransferase (ALT), aumentou de maneira insignificante.

Alguns países vêm proibindo o uso da dipirona devido à mínima probabilidade de agranulocitose e salicilatos, aumentando as chances da Síndrome de Reye, em crianças e de anemia aplástica (Dantas, 2013). Contudo, se no Brasil o uso da dipirona é permitido, por qual motivo o Ministério da Saúde não suspende a recomendação do paracetamol?

Guimarães (2021) aponta que a dipirona apresenta uma boa relação risco-benefício, dado que sua toxicidade é

definida por níveis aceitáveis. Os efeitos adversos envolvem alterações hematológicas, dermatológicas, reações anafiláticas alterações no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no sistema renal. Contudo, o autor enfatiza que esses efeitos são orientados como em qualquer medicação, de modo a seguir normas técnicas.

Além disso, estudos apontam que os países que permitem o uso de dipirona e aqueles que não permitem não possuem diferenças nas taxas de mortalidade relacionadas à agranulocitose. Comparando-se a aspirina, o diclofenaco e a dipirona com o paracetamol, foi verificado que o risco estimado de mortalidade por agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e complicações no trato gastrointestinal é menor com a dipirona (Guimarães, 2021). Em contrapartida, no estudo de Gutierrez-Lemes et al. (2016), foi verificada maior possibilidade de mortalidade nos grupos de crianças que receberam dipirona como tratamento para os sintomas da dengue.

O uso do medicamento causa a redução das taxas de plaquetas, como observou Céspedes (2018), fato que aumenta o risco de desenvolvimento da dengue hemorrágica. Deen e Seidleen (2019) assinalam a ineficácia e insegurança do uso de antipiréticos e analgésicos para tratar a dengue. Inclusive, segundo eles, o ibuprofeno e a dipirona devem ser evitados, devido aos riscos de sangramentos e agravamento da gastrite. Trigoso e Vale (2022) afirmam que o ibuprofeno possui efeito mais rápido que o paracetamol, porém, quando usado por mais de duas semanas, piora os casos de úlceras gástricas podendo queimar o revestimento do estômago.

Em outro estudo, que investigou os efeitos do ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroide, no tratamento da dengue, Lima et al. (2016) expõem que, embora possua atividade anti-inflamatória, esse medicamento pode causar efeitos adversos gastrointestinais e renais. Os autores ressaltam que o ibuprofeno é contraindicado para tratar dengue, pois ele pode levar à agregação plaquetária, com risco de óbito para o paciente.

Os posicionamentos profissionais sobre medicamentos adequados para o tratamento da dengue ainda são conflitantes e, por isso, a Secretaria de Vigilância em Saúde orienta algumas condutas terapêuticas de tratamento. Entre essas condutas se incluem: acompanhamento ambulatorial, repouso e hidratação, ficando o uso de drogas para a sintomatologia submetido a cada classificação de gravidade dos pacientes. Além disso, é importante fazer a notificação e o retorno imediato ao hospital na presença de sinais mais graves, como hemorragia e hepatotoxicidade (Brasil, 2013).

4. Considerações Finais

O presente estudo buscou esclarecer a relação entre a dengue e o paracetamol, relacionando os efeitos adversos hepáticos causados pelo uso da medicação. Dessa forma, foi verificado que, dependendo da situação do paciente, o uso diário do paracetamol por um período pode influenciar em complicações negativas para o fígado. Por isso, a investigação de alternativas medicamentosas se faz necessária com possível substituição do paracetamol, de modo a não agravar ou influenciar danos hepáticos ao paciente.

Além disso, a partir dos estudos empreendidos, foi possível concluir que a dipirona e o ibuprofeno também possuem efeitos colaterais potenciais que oferecem riscos iguais ou maiores aos pacientes com dengue. Desse modo, conclui-se que os estudos ainda não contemplaram alternativas de uso sobre os medicamentos já existentes. Adicionalmente a isso, eles reforçam que o paracetamol, mesmo com os possíveis danos que podem causar, ainda é uma opção considerável para alívio dos sintomas das pessoas infectadas pelo vírus da dengue.

Também é importante ressaltar que, além da utilização de medicamentos que atendam de forma paliativa aos sintomas da dengue, é necessária a atuação efetiva da população e do governo na prevenção e no combate à dengue, por meio de campanhas e políticas públicas.

5. Agradecimentos

Agradecemos *Anielle Aparecida Fernandes de Moraes* pelas correções gramaticais.

6. Contribuições dos autores

Maria Jucileide dos Santos Pinheiro realizou o rascunho original e redação. *Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos* realizou as correções e sugestões de abordagem. *Luciana Arantes Dantas* realizou as sugestões de abordagem, supervisionou todo o processo de escrita, correções e redação.

7. Conflitos de interesses

Não há conflitos de interesses.

8. Aprovação ética

Não aplicável.

9. Referências

- Anvisa (2010). *Farmacopeia Brasileira*. 5ª edição. Brasília: Anvisa.
- Biassoti, A. V., Ortiz, M. A. L. (2017). Diagnóstico laboratorial da dengue. *Rev UNINGÁ Review*. 29(1), 122-126.
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., & Moyes, C. L. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504-507. <https://doi.org/10.1038%2Fnature12060>
- Bomfim, M., Lima, C. C., Jucimara, M., Rosângela, C. (2022). *Intoxicação por paracetamol com análise de mitos e verdades: uma revisão da literatura*. Monografia (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário AGES, Paripiranga.
- Brayner, N. F., da Silva, A. A., & de Almeida, F. R. (2018). O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. *Revista Rios*, 12(16), 138-153.
- Brasil (2013). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde.
- Carrington, L. B., & Simmons, C. P. (2014). Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Frontiers in immunology*, 5, 290. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00290>
- Cesar, V. M., Piloto, J. A. R. (2015). Hepatotxicidade do paracetamol em pacientes com dengue. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 9(1), 91-98.
- Céspedes, M., Gutiérrez, S., Torrico, A., & Paz, F. (2018). Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Arch Pediatr Urug*, 89(2), 140-6.
- Dantas, R. (2013). *Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue*. Monografia (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- Deen, J., & von Seidlein, L. (2019). Paracetamol for dengue fever: no benefit and potential harm?. *The Lancet Global Health*, 7(5), e552-e553. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30157-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30157-3)
- Dissanayake, D. M. D. I. B., Gunaratne, W. M. S. N., Kumarihamy, K. W. M. P. P., Kularatne, S. A. M., & Kumarasiri, P. V. R. (2021). Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06681-9>
- Dissanayake, H. A., Seneviratne, S. L. (2018). Liver involvement in dengue viral infections. *Reviews in medical virology*, 28(2), e1971. <https://doi.org/10.1002/rmv.1971>
- Ferreira, R. A. X., Kubelka, C. F., Velarde, L. G. C., Matos, J. P. S. D., Ferreira, L. C., Reid, M. M., ... & Oliveira, S. A. D. (2018). Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(6), 753-760. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0036-2018>
- Ferreira, J. G. G. (2019). *Avaliação das assinaturas de expressão gênica em hepatócitos AML-12 após infecção pelo Dengue virus e tratamento com Acetaminofen*. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte.
- Ferreira, J. G., Gava, S. G., Oliveira, E. S., Batista, I. C., Fernandes, G. D. R., Mourão, M. M., & Calzavara-Silva, C. E. (2020). Gene expression signatures in AML-12 hepatocyte cells upon Dengue virus infection and acetaminophen treatment. *Viruses*, 12(11), 1284. <https://doi.org/10.3390/v12111284>
- Filha, L. G. F., & de Paula, A. M. (2019). Evolução da dengue no mundo. *Revista Gestão & Tecnologia*, 1(28), 33-50.
- Guimarães, F. D. P. G., de Souza Júnior, E. C., Júnior, C. A. M., & Nascimento, J. W. L. (2021). Política de proibição da dipirona: uma reflexão. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 11007-11019. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-109>

- Gutiérrez-Lesmes, O. A., Plata-Casas, L. I., & Montaña-Contreras, S. C. (2016). Mortalidad en pacientes menores de edad con diagnóstico de dengue y su relación con el uso de Dipirona. *Universidad y Salud*, 18(3), 550-555.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2017). *Tratado de Fisiología Médica*. 13. ed. São Paulo: Editora Elsevier.
- Heinz, F. X., & Stiasny, K. (2012). Flaviviruses and their antigenic structure. *Journal of Clinical Virology*, 55(4), 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.08.024>
- Hoefler, R. (2015). Uso do paracetamol em pacientes com dengue. *Farmacoterapêutica*, 19(2), 3-9.
- Jácome, F. C. (2021). *Estudos do tropismo de duas linhagens do vírus dengue tipo 2 em modelo experimental murino: análises clínicas, bioquímicas e morfológicas*. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- Lima, J. E. N., Gonçalves, L. L., Moreira, R. C. D., Cavalcante, N. S. R. (2016). O uso de AINEs no tratamento de doenças tropicais virais no Brasil. In: Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, *Anais*, I CONBRACIS
- Melo, C. F. O. R., Delafiori, J., Dabaja, M. Z., de Oliveira, D. N., Guerreiro, T. M., Colombo, T. E., ... & Catharino, R. R. (2018). The role of lipids in the inception, maintenance and complications of dengue virus infection. *Scientific reports*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30385-x>
- Morais, A. A. F. de. Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER. Rio Verde: Instituto de Ensino Superior de Rio Verde, 2018.
- Murray, N. E. A., Quam, M. B., & Wilder-Smith, A. (2013). Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical epidemiology*, 5, 299-309. <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S34440>
- Mustafa, M. S., Rasotgi, V., Jain, S., & Gupta, V. J. M. J. A. F. I. (2015). Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Medical journal armed forces India*, 71(1), 67-70. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>
- Ornelas, A. M. D. M., Xavier-de-Carvalho, C., Alvarado-Arnez, L. E., Ribeiro-Alves, M., Rossi, Á. D., Tanuri, A., ... & Cardoso, C. C. (2019). Association between MBL2 haplotypes and dengue severity in children from Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 114. <https://doi.org/10.1590/0074-02760190004>
- Paranavitane, S. A., Gomes, L., Kamaladasa, A., Adikari, T. N., Wickramasinghe, N., Jeewandara, C., ... & Malavige, G. N. (2014). Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC infectious diseases*, 14(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0570-8>
- Riane, K., Ouled-Haddar, H., Alyane, M., Sifour, M., Espinosa, C., & Esteban, M. A. (2019). Assessment of *Streptococcus salivarius* sp thermophiles Antioxidant Efficiency and its Role in Reducing Paracetamol Hepatotoxicity. *Iranian Journal of Biotechnology*, 17(4), e2061. <https://doi.org/10.30498%2FIJB.2019.91761>
- Roy, S. K., & Bhattacharjee, S. (2021). Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*, 67(10), 687-702. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>
- Shepard, D. S., Undurraga, E. A., Halasa, Y. A., & Stanaway, J. D. (2016). The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet infectious diseases*, 16(8), 935-941. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8)
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., ... & Consortium, I. R. (2017). ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. *The Journal of general virology*, 98(1), 2-3. <https://doi.org/10.1099%2Fjgv.0.000672>
- Tafere, G. G., Wondafrash, D. Z., & Demoz, F. B. (2020). Repurposing of N-Acetylcysteine for the Treatment of Dengue Virus-Induced Acute Liver Failure. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 12, 173-178. <https://doi.org/10.2147%2FHMER.S263840>
- Gonzales Trigoso, M. T., & Guzmán Valer, G. (2022). *Factores asociados a la automedicación por dengue en usuarios de la Botica Santa Beatriz en la ciudad de Puerto Maldonado - 2022*. Tesis (Titulo Profesional de Químico Farmacéutico) - Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica
- Vasikasin, V., Rojdumrongrattana, T., Chuerboonchai, W., Siriwiwattana, T., Thongtaeparak, W., Niyasom, S., ... & Changpradub, D. (2019). Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on

liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Global health*, 7(5), e664-e670. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30032-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30032-4)

Xisto, M. F. (2019). *Proteína recombinante ns1 de vírus dengue para diagnóstico*. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/26736/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em: 15 set. 2022.

Wan, S. W., Wu-Hsieh, B. A., Lin, Y. S., Chen, W. Y., Huang, Y., & Anderson, R. (2018). The monocyte-macrophage-mast cell axis in dengue pathogenesis. *Journal of biomedical science*, 25(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0482-9>

Zanini, F., Pu, S. Y., Bekerman, E., Einav, S., & Quake, S. R. (2018). Single-cell transcriptional dynamics of flavivirus infection. *Elife*, 7, e32942. <https://doi.org/10.7554/eLife.32942>

Copyrights

Copyright for this article is retained by the author(s), with first publication rights granted to the journal.

This is an open-access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).