

HEPATOTOXICIDADE DO ACETAMINOFENO (PARACETAMOL) NA DENGUE

Tharcilla Nascimento da Silva Macena (UNEB)

Raiane Gobira Salomão (FASB)

Tamy Alves de Matos Rodrigues (FASB)

Gislaine Mendes Coelho (FASB)

*Artigo recebido e aceito
em 25 de outubro de 2014*

RESUMO

A dengue é uma arbovirose originada do vírus da família *Flaviviridae*, considerado altamente tóxico às células do fígado. Com a disseminação dessa enfermidade os órgãos públicos de saúde elaboraram um protocolo visando tratar seus sintomas, já que não existe, atualmente, medicamento que combata o vírus. Estas orientações incluem o uso do acetaminofeno como principal fármaco no combate aos sintomas, descrito como seguro e eficaz. Entretanto, pesquisas demonstram que durante o processo de absorção do acetaminofeno são gerados metabólitos altamente tóxicos que podem causar sérios danos degenerativos aos hepatócitos, em casos de superdosagem. Com objetivo de demonstrar a relação entre o uso do acetaminofeno e sua hepatotoxicidade em casos de dengue realizou-se uma revisão de literatura, em bancos de dados, que serviram de subsídios para maior esclarecimento do tema.

Palavras-chave: Acetaminofen. Mosquito *Aedes aegypti*. Febre.

ABSTRACT

Dengue is an arbovirus originated from the *Flaviviridae* virus to be highly toxic to liver cells. With the spread of this disease Public health agencies developed a protocol aiming at treating your symptoms, since there is currently no medication that fights the virus. These guidelines include using acetaminophen as the main drug to combat the symptoms described as safe and effective. However, researches show that during the absorption of highly toxic acetaminophen metabolite that can cause serious damage to degenerative liver cells in cases of overdosage are generated. In order to demonstrate the relationship between the use of acetaminophen and its hepatotoxicity in dengue cases carried out a literature review in databases, which served as input for further clarification of the theme. Keywords: Acetaminophen. Flie. *Aedes aegypti*. Fever.

INTRODUÇÃO

Doenças infecciosas são responsáveis por um índice elevado de mortalidade, que atinge aproximadamente 14 milhões de pessoas por ano. Contudo, menos de 1% dos mais de 1300 novos medicamentos desenvolvidos nos últimos 25 anos foram destinados a essas doenças (MENDONÇA; SOUZA; DUTRA, 2009).

A dengue é uma doença cujo agente etiológico é um vírus pertencente à família flavivírus. O principal vetor dessa arbovirose é o mosquito *Aedes aegypti*, que através do processo de domiciliação adaptou-se ao ambiente tropical e às condições do meio urbano.

Sua progressão depende de condições socioambientais e ecológicas que facilitam a dispersão do vetor. Na ausência de uma vacina eficaz, o controle da transmissão do vírus requer o esforço conjunto da sociedade no combate ao vetor. Entretanto, com a grande capacidade de adaptação do *Aedes aegypti* ao ambiente esta tarefa nem sempre produz resultados positivos (CÂMARA, et al 2007).

No Brasil e em outras partes do mundo com condições propícias para o desenvolvimento do inseto – o homem, o vírus, o vetor e o clima – a dengue tornou-se um grave problema de saúde pública.

Atualmente são conhecidos quatro sorotipos distintos: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4. Em 2002, pesquisas com microscopia eletrônica mostraram que a dengue na verdade corresponde a um quadro de hepatite viral causado por um dos 4 sorotipos do vírus da dengue, em razão da hepatotoxicidade desta classe. As manifestações clínicas podem ocorrer desde uma síndrome viral simples, até quadros mais graves podendo levar a óbito.

Dentre as terapêuticas utilizadas para o tratamento dos sintomas ocasionados pela patologia – como a síndrome febril – os mais comuns são medicamentos antitérmicos e analgésicos, aos quais incluem o acetaminofeno, medicamento conhecido, também, como paracetamol e cientificamente como N-acetil-p-aminofenol. Esse antitérmico é abundantemente utilizado em todo o mundo, sendo indicado pelos órgãos de saúde nacional e internacional. Sua administração deve ser prescrita pelo médico já que o tratamento é diferenciado entre crianças e adultos, porém sua livre comercialização dificulta esse controle.

Por si só, o fármaco já traz complicações severas em uso excessivo, ou em casos de alguma disfunção associada, ambos relatados em sua bula. Maiores informações a cerca da posologia e contraindicações certamente auxiliariam na diminuição de casos de intoxicação, entretanto, este não vem acompanhado de bula, negligenciando sua utilização e oferecendo mais riscos à população.

Condições como o crescimento global da população, urbanização e condições socioambientais, incluindo condições inadequadas de saneamento, ausência de tratamento adequado de lixo, má distribuição de renda e baixa escolaridade de grande parte da população, contribuíram muito para a disseminação do vetor (FERREIRA, et al 2009).

Os casos de epidemia de dengue no Brasil começaram a ser relatados desde 1986, inicialmente nos principais centros urbanos e logo após se difundindo para a maioria das cidades com perfil favorável para desenvolvimento do vetor e altos índices de infestação do mesmo.

No estado da Bahia, até o primeiro dia de Abril de 2013 foram notificados 29.363 casos de dengue, um aumento de 10,45% em relação ao mesmo período de 2012. Teixeira de Freitas foi destacado como o segundo município com maior número de casos, 2.446, sendo dois destes casos apresentados sob a forma grave da doença.

A correlação de todos esses dados reforça a importância de estudos onde ocorra a verificação e comprovação que os benefícios da utilização do acetaminofeno sejam maiores que os riscos. Justificando seu uso a partir de pesquisas, além da necessidade de se estabelecer um procedimento mais eficaz, seguro e com maiores alternativas de terapêutica para casos de dengue e associações. E foi a partir dessa problemática que o trabalho teve início, objetivando, principalmente, estabelecer a relação entre o comprometimento hepático e a administração do acetaminofeno na condição da dengue.

METODOLOGIA

Conforme descrito por Gil (2002), a pesquisa foi de natureza exploratória pelo objetivo, direta pelo tipo de abordagem e bibliográfica pelo objeto, cuja revisão foi realizada através de uma investigação em periódicos e livros com fim de estabelecer a relação entre o comprometimento hepático e a administração do acetaminofeno na condição da dengue. Tendo como preocupação central identificar e compilar os fatores, já observados por outros autores, que determinam ou que contribuem para a ocorrência dos fenômenos. Esse tipo de pesquisa engloba as ciências naturais valendo-se quase exclusivamente do método exploratório.

A metodologia integra uma pesquisa sobre o uso do paracetamol e a ocorrência de comprometimento hepático em casos de dengue, onde foi feita a partir de estudos publicados entre os anos de 1998 a 2013.

Os dados foram obtidos a partir de pesquisa bibliográfica, artigos científicos encontrados em bases de dados (PUBMED e SCIELO), trabalhos com vinculação acadêmica e revistas científicas. Na busca de artigos, os seguintes termos de pesquisa (Palavras-chaves) foram utilizados: acetaminofen, mosquito, *Aedes aegypti*, febre.

EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE NA BAHIA E EM TEIXEIRA DE FREITAS EM 2014

O Boletim Epidemiológico Dinâmico da Dengue é um aplicativo para produção automática de informações relativas à dengue no estado da Bahia e em seus municípios a partir do relacionamento de diversas fontes de dados alimentadas diariamente por trabalhadores que compõem o sistema de saúde estadual.

Dentre as fontes de dados inclui-se o Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), que é gerenciado pelo Ministério da Saúde. Graças a esse esforço coletivo, profissionais da saúde e população em geral têm acesso online às informações mais atualizadas e qualificadas do Estado e de seus 417 municípios.

No mês de janeiro deste ano o Brasil passou a adotar a nova classificação de caso de dengue revisada da Organização Mundial de Saúde, que classifica os casos de dengue em: dengue, dengue com sinais de alarme, e dengue grave. Com intuito de tornar mais específico e dar maior credibilidade aos dados emitidos pelas notificações.

Até a 42ª semana epidemiológica de 2014 foram informados pelas unidades de saúde e registrados no SINAN 20.602 casos suspeitos de dengue no estado da Bahia. Foram classificados como dengue 5.877 casos, como sinais de alarme 106 casos, como dengue grave 34 casos, foram descartados 7.389 pacientes que estavam sob suspeita, e estão sem classificação 11.958 casos, pois não houve diagnóstico laboratorial. No mesmo período de 2013 foram notificados 83.424 casos de dengue, portanto, o número de casos atual corresponde a um decremento de 75,3%.

No entanto, Teixeira de Freitas faz parte dos dez municípios com os maiores números de casos notificados em 2014, com estimativa até o momento de 346 casos confirmados e tratados. Mas, não se pode excluir a existência de casos onde não houve diagnóstico, pois o paciente não procurou o serviço de saúde e, logo, não foi notificado.

MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS CAUSADAS PELO VÍRUS DA DENGUE

A infecção pelo vírus da dengue possui uma série de manifestações clínicas, onde se apresenta desde sintomas parecidos com o resfriado comum, até complicações mais sérias, como derrame pleural, miocardite, manifestações do sistema nervoso, insuficiência renal e muito frequentemente o comprometimento da função hepática. Esse vírus é pertencente da família Flaviviridae e como os outros vírus dessa família, o vírus da dengue tem potencial de lesar células hepáticas.

Apesar de o fígado não ser o órgão-alvo da doença, achados histopatológicos, como necrose centrolobular, alterações lipídicas, hiperplasia das células de Kupffer, infiltração portal por linfócitos e monócitos, foram descritos em pacientes com dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue. Essa lesão hepática pode ser explicada pela resposta do hospedeiro ao agente, o que determina alterações na perfusão de vários tecidos, na tentativa de preservar outros órgãos vitais.

A dengue pode estar incluída no contexto da DILI (Drug Induced Liver Disease), ou lesão hepática induzida por droga (PARANÁ; WAKSMAN, 2011), que mesmo aparentemente rara no contexto das doenças hepáticas, são relativamente frequentes nos centros de referência para doenças do fígado, como é o caso da associação da utilização do acetaminofeno em pacientes acometidos pela patologia.

Um estudo realizado por Filho (2011) evidencia que a infecção pelo vírus da dengue é responsável pela maioria dos casos de hepatites, sendo de variável intensidade. E que na maioria das vezes, a hepatite associa-se às formas mais leves, diagnosticada pela elevação das aminotransferases, no entanto há casos de hepatite fulminante e hepatite icterícia.

As aminotransferases (ALT e AST) são liberadas pelos hepatócitos e detectadas no sangue periférico, uma vez que o vírus causa uma lesão parenquimatosa, privando o fígado de oxigênio (MACÊDO et al., 2010). Assim, dano hepático é frequentemente observado em pacientes com dengue, evidenciada pela elevação das ALT (Alanina Aminotransferase) e AST (Aspartato Aminotransferase).

ASPECTOS LABORATORIAIS DA DENGUE

É importante que se tenha agilidade em detectar precocemente as epidemias e casos de evolução grave da dengue, reduzindo a letalidade. Para isso, precisa-se de informações consistentes disponíveis, critérios de casos bem definidos, profissionais da saúde com conhecimento clínico da doença e diagnósticos laboratoriais otimizados (DUARTE; FRANÇA, 2006).

Além dos sinais e sintomas descritos na dengue, o diagnóstico é basicamente clínico. Podendo apresentar quadro semelhante a outras síndromes febris agudas, é importante que seja feito um diagnóstico diferencial, incluindo mononucleose infecciosa, rubéola, sarampo, enterovirose, doença meningocócica e febre amarela (DANTAS, 2013).

Várias técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico sorológico da dengue: a inibição de hemaglutinação (IH), a fixação de complemento (FC), a neutralização (N) e a técnica imunoenzimática (ELISA).

A técnica sorológica mais disponível para o diagnóstico é a técnica de ELISA, exame simples que detecta anticorpos antidengue. Neste teste, os anticorpos IgM permanecem detectáveis por aproximadamente 2 me-

ses, esta técnica tem sensibilidade de 100% e especificidade de 100% nos primeiros 3 dias da infecção, entre o sétimo e o décimo dia, este valor é reduzido para 95 a 97% (MACÊDO, et al., 2010).

Outro teste simples e rápido que vem sendo utilizado é o imunocromatográfico, que detecta qualitativamente e diferencia as imunoglobulinas IgG e IgM. Sendo que a sensibilidade deste exame é em torno de 99% e a especificidade de 98%.

Para o monitoramento dos casos pela vigilância epidemiológica e identificação dos sorotipos circulantes, pode ser feito o diagnóstico molecular através da reação em cadeia da polimerase, utilizando-se a transcriptase reversa (RT-PCR). A detecção da carga viral e do material genético do vírus para avaliação dos sorotipos deve ser feita de preferência no período da viremia, ou seja, na primeira semana da infecção. Esse exame tem sensibilidade de 100% e especificidade de 100%.

O hemograma pode ajudar na determinação da gravidade do quadro, sendo que pode ocorrer diminuição da taxa de hemoglobina sérica, aumento do hematócrito, leucocitose, neutropenia e ou trombocitopenia acompanhada ou não de alterações das provas de coagulação.

As enzimas ALT e AST, já citadas, fazem-se indispensáveis no diagnóstico da dengue, assim como a fosfatase alcalina e bilirrubinas.

Em relação aos avanços que vêm sendo obtidos nas técnicas laboratoriais, inclusive com a redução do tempo necessário para obtenção dos resultados dos exames nas infecções agudas, há ainda dificuldades para estabelecer com segurança e rapidez, se os indivíduos já foram anteriormente infectados por outros sorotipos (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

TERAPÊUTICA UTILIZADA

Para terapêutica da dengue, os medicamentos utilizados são direcionados aos sintomas e não à eliminação do vírus, ou seja, o tratamento é basicamente paliativo. O Ministério da Saúde e a Secretaria de Vigilância em Saúde recomenda como protocolo o uso do analgésico e antipirético, entre eles o acetaminofeno.

Em crianças é indicado 10-15mg/kg/dose até de 6/6 horas e em adultos 20-40 gotas ou 1 comprimido (500 a 750mg) até de 6/6 horas. Associações deste com fosfato de codeína (7,5 a 30 mg – 6/6 horas) são recomendadas nos casos de dor intensa em adultos. E em casos mais graves outras medidas de intervenção devem ser adotadas.

Em doses consideradas seguras (citadas no parágrafo anterior) o acetaminofeno age para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas. Em casos de superdosagem o acetaminofeno é altamente hepatotóxico, sendo os sinais e sintomas iniciais: náusea, vômito, sudorese intensa e mal-estar geral (MEDLEY, 2012).

Por ser recomendado pelo Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde, além de altamente indicado por médicos, a população reconhece o acetaminofeno como fármaco para o tratamento da dengue, fazendo uso de forma indiscriminada e sem instruções sobre contraindicações e afins.

Mesmo com todas as objeções, este medicamento é de venda livre, sendo comercializado sem haver necessidade de apresentação de receita, e ao comprá-lo o mesmo não vem acompanhado de bula. Associado ao desconhecimento, todos esses fatores abrangem os danos hepáticos já causados pelo vírus.

PARACETAMOL: COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

O acetaminofeno é o metabólito ativo da fenacetina administrado por via oral, atinge a concentração sanguínea máxima em 30-40 minutos (KATZUNG, 2005), é absorvido pelo trato gastrointestinal (Sebben et al., 2010) e tem meia vida de 2-3 horas. Para sua metabolização, liga-se a proteínas plasmáticas e é metabolizado em parte no fígado, onde as enzimas microsossomais hepáticas transformam-no em sulfato e glicuronídeo de acetaminofeno – farmacologicamente inativos. Um metabólito menor também é formado, podendo ser significativamente importante em casos de superdosagem, por ser altamente ativo e hepatotóxico.

O acetaminofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) de consumo liberado e sem controle médico. Esta droga segue uma trilha metabólica clássica. Alguns fatores influenciam na sua toxicidade, como o jejum e a utilização de álcool, que associados à superdosagem podem agravar seus efeitos colaterais. Outros medicamentos associados também podem piorar o quadro clínico da doença, já que por ser um medicamento metabolizado no fígado, este pode ser sobrecarregado.

Em doses terapêuticas o acetaminofeno não é tóxico para a mucosa gástrica, medula, plaquetas, fígado e rins, entretanto, após a ingestão de grandes quantidades (acima de 2000 mg/kg), pode lesar o fígado e os rins (BRICKS, 1998).

Quando administrado ele é metabolizado no fígado onde passa por dois processos, sulfatação e glucuronidação, assim uma pequena quantidade é convertida em um metabólito eletrófilo altamente tóxico através da ação de oxidação catalisada pelo citocromo P450. O glutatião interage com esse metabólito que é destoxificado (KATZUNG, 2005).

Em casos de superdosagem, o glutatião é depauperado, logo os metabólitos tóxicos irão se acumular nos hepatócitos, destruindo as macromoléculas nucleofílicas ligando-se covalentemente às proteínas e aos ácidos nucleicos. Três a quatro dias após a ingestão das superdoses, a toxicidade da droga é aumentada, diante da redução da concentração de glutatião in-

corporada à ligação covalente dos metabólitos tóxicos, o que culmina em necrose maciça de hepatócitos (KATZUNG, 2005).

CONCLUSÃO

Fica evidente que direto dano hepático pelo vírus da dengue não é incomum de ser observado em pacientes acometidos por esta condição patológica. Nestas situações o medicamento largamente utilizado é o acetaminofeno, sendo muitas vezes empregado de maneira indiscriminada sob forma de automedicação, ou até mesmo recomendado pelo Ministério da Saúde, ainda que este tenha potencial de hepatotoxicidade. Este fato confirma a hipótese do vírus da dengue não ter efeito hepático isolado, mas sim potencializado se houver outros fatores associados, neste caso, o acetaminofeno.

O dano hepático no curso da dengue pode ocorrer nas diferentes formas clínicas da doença, entretanto é mais comumente observado nas formas graves, como a febre hemorrágica da dengue (FHD).

Como os casos notificados no Brasil são de índice consideravelmente alto, e conseqüentemente com utilização elevada do acetaminofeno, espera-se uma maior atenção voltada ao assunto, seja pela informação à população, maior rigorosidade por parte do Ministério da Saúde ou até mesmo quanto ao número de estudos publicados sobre o tema, onde mostrasse a relação entre utilização do medicamento e o comprometimento hepático.

Neste país, existem poucos relatos de toxicidade grave pelo acetaminofeno, isso pode ser explicado pelo desconhecimento no momento de relatar esses dados para os órgãos responsáveis por seu processamento. Esses dados são possivelmente subestimados devido à falta de notificação dos surtos.

Mesmo diante da epidemia de dengue, quando este medicamento é largamente utilizado, não existem estudos que tenham demonstrado com clareza toxicidade pelo acetaminofeno como um problema de maior relevância na saúde pública do país.

Essa questão pode ser explicada pelo aparente número de casos de dengue sem complicações ou sinais de alerta, associada ao difícil acesso aos serviços de atenção primária à saúde, (DANTAS 2013), ou ainda até mesmo pelo desconhecimento dos profissionais da área quanto aos riscos hepatotóxicos do vírus/acetaminofeno na dengue.

Assim, mais estudos devem ser realizados, objetivando esclarecer tais questionamentos. Além disso, os médicos devem voltar sua atenção para a existência de casos com maior risco de gravidade frente à indicação do medicamento para pacientes acometidos pela doença.

Portanto, este estudo revela que a dengue é ainda muito negligenciada, e que mesmo seu agente viral associado ao corrente uso do acetaminofeno lesar o tecido hepático, continua sendo indicado pelo Ministério

da Saúde e Organização Mundial da Saúde, sem ao menos alerta sobre os riscos do medicamento. Ainda assim, estes Órgãos admitem que ainda há um longo caminho a ser percorrido para estabelecer um tratamento eficaz para a dengue.

REFERÊNCIAS

- BARRETO, M.L; TEIXEIRA, M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 53-72. 2008.
- BERTOLAMI, M. C. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, suplemento V, out. 2005.
- BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: Toxicidade - Parte I. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n.2, p. 126-136. 1998.
- CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: Características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 1192-196, mar-abr 2007.
- DANTAS, R. T. **Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue**. 2012. 51 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador. 2012.
- DUARTE, H. H. P; FRANÇA, E. B. Qualidade dos dados da Vigilância Epidemiológica da dengue em Belo Horizonte – MG. **Revista Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 134-142, mar 2006.
- FERREIRA, B. J. et al. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, Campinas, v. 14, n. 3, p. 961-972, abr 2009.
- FILHO, R.P.F. et al. Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs. **Revista Suplemento de Hepatotoxicidade**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 1-47, jan/mar. 2011.
- GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2005.
- MACÊDO, T.B. et al. Alterações na função hepática de pacientes pediátricos infectados pelo vírus da dengue em Salvador. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.9, n. 3, p. 216-223, 2010.
- MELO, E.B. et al. Histórico das tentativas de liberação da venda de medicamentos em estabelecimentos leigos no Brasil a partir da implantação do Plano Real. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, Paraná, v. 12, n. 5, p. 1333-1340. 2007.
- MENDONÇA, F. A; SOUZA, A. V; DUTRA, D. A. Saúde Pública, Urbanização e Dengue no Brasil. **Revista Sociedade e Natureza**, Uberlândia, v. 21, n. 3, p. 257-269, dez. 2009.

- MOREIRA, V.F; GARRIDO, E. Paracetamol e fígado, Acetaminofeno e fígado. **Revista Espanhola de enfermidades**, Madrid, v. 103, n. 5, mai. 2011.
- MOURÃO, M. P. G. et al. Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Manaus, v. 37, n. 2, p. 175-176, mar/abr. 2004.
- MOURÃO, M. P. G. et al. Dengue Hemorrhagic Fever and Acute Hepatitis: a case report. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Manaus, n. 6, p. 461-464, nov. 2004.
- OLIVEIRA, G.S.S. et al. Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 339-341, mai/jun, 2010.
- PARACETAMOL. Miriam Onoda Fujisawa. São Paulo: Medley, 2010. Bula de remédio.
- PARANÁ, R.; WAKSMAN, J. C. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. **Revista Suplemento Hepatotoxicidade**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 06-41. fev. 2011.
- RIBEIRO, N.M. Método para Quantificação de Paracetamol. **Revista do Centro Federal de Educação Tecnológica da Bahia**, Salvador, n. 5, jan/dez. 2008.
- RODRIGUES, D. et al. Transplante de hepatócitos isolados de fresco no modelo de hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno em ratos. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 49, n. 4. out/dez. 2012.
- SILVA, A. F.; SILVA, D. A. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **ACTA Biomédica Brasiliensia**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, dez. 2012.
- SOUZA, L. J. et al. Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic hepatitis patient - Case report, **Brazilian Journal of infectious diseases**, Salvador, v. 12, n. 5. oct. 2008.
- TAUIL. P.L. Urbanização e Ecologia da Dengue. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 17, p. 99-102. 2001.
- TIMERMAN, A. et al. Primeiro Painel em Atualização em Dengue. **Revista Panamericana de Infectologia**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 44-51. 2009.
- UEHARA, P. M. et al. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Campo Grande, v. 39, n. 6, p. 544-547, nov/dez. 2006.
- ZAGNE, S.M. O; MUNIZ, M. G. Integrando conceitos à prática diária na conduta ao paciente com dengue - Casos clínicos. **Revista Associação Médica Fluminense**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 15-17. 2002.