

São José do Rio Preto, 14 de outubro de 2010.

A Sua Excelência o Senhor  
Peterson de Paula Pereira  
Procurador da República  
Procuradoria da República do Distrito Federal  
SGAS 604, L2 Sul, Lote 23, 1º andar, Gabinete 110  
CEP: 70200-640 – Brasília/DF

Referência: Autos da Representação nº.1.16.000.001189/2010-12

Senhor Procurador,

Em atenção ao Ofício nº.385/2010-PP, de 29 de setembro de 2010, encaminho resposta quanto ao alegado pelo Ministério da Saúde em Nota Técnica nº.138/2010 CGPNCD/DEVEP/SVS/MS, de 8 de setembro de 2010.

Atenciosamente,

Renan Marino  
Médico – CRM/SP: 35896

Eu, Renan Marino, brasileiro, médico, professor auxiliar de ensino da FAMERP – Faculdade de Medicina de S. J. Rio Preto/SP, mestre em ciências da saúde desde 2006 por esta mesma instituição, com dedicação aos estudos epidemiológicos e investigação clínica de dengue nos últimos dez anos, venho conforme solicitação da Procuradoria da República do Distrito Federal, responder as alegações apresentadas pelo Ministério da Saúde, quanto ao uso do medicamento paracetamol no tratamento de pacientes com dengue.

No que se refere à Nota Técnica nº.138/2010 CGPNCD/DEVEP/SVS/MS, **item 1**, onde encontramos a assertiva com destaque e em negrito: “*Com uso de doses apropriadas, raramente causa efeitos adversos*”, contrapomos o alerta de que representa hoje uma falsa e perigosa alegação e que por mais que continue a ser repetida à exaustão pelos que defendem o uso do paracetamol na dengue, nem por isto jamais representará a verdade, uma vez que Guzmán, Kouri, no *Lancet*, jan, 2002, adverte que a toxicidade do Paracetamol tem relação direta com as **situações de risco**, que são condições em que o organismo apresenta importante diminuição de glutathione, substância produzida pelo fígado, que tem a função de imediatamente neutralizar os produtos intermediários altamente reativos do metabolismo do Paracetamol pela via do Citocromo P450, que uma vez livres e não inativados, se ligam irreversivelmente às paredes das células hepáticas, levando-as à morte celular. No *Pediatrics*, março/2002, conceituada revista médica, estão clinicamente definidas as situações de risco em que o Paracetamol apresenta alta toxicidade mesmo em doses abaixo das consideradas terapêuticas (750 mg de 6/6 horas para adultos e 15 mg/kg/dose de 6/6 horas para crianças), conforme abaixo:

- Crianças menores de 10 anos;
- Infecções virais (*dengue por exemplo*);
- Diabetes mellitus;
- Obesidade;
- Histórico familiar de hepatotoxicidade;
- Lesão hepática;
- Desidratação;
- Jejum prolongado (mais de 12 h.).

No **item 2**, há evidente tentativa de minimizar o fato de que as cepas dos 4 sorotipos dos vírus da dengue comprometem o fígado e resultam em quadro de hepatite viral. É importante salientar que este fato só passou a ter destaque e representar consenso com os trabalhos de Wahid et al, em *Southeast Asian Trop Med Public Health*, vol. 31, n°.2, june 2000, que já mostrava que as alterações hepáticas na dengue não são devidas às complicações, mas fazem parte da história natural da doença, conclusões de fundamental importância para a compreensão da fisiopatologia da dengue clássica e da evolução para a forma hemorrágica ou mesmo para quadros de dengue com complicações, pois coloca na dependência direta do potencial de hepatotoxicidade da medicação empregada no controle da febre e dores características desta doença, o prognóstico favorável ou desfavorável do paciente, portanto, não é verdadeira a afirmativa: “o comprometimento hepático na febre da dengue é conhecido desde a década de 70...”, como afirma a Nota Técnica. É importante lembrar ainda o dado histopatológico referido por Migowski (MIGOWSKI, E. *Uso de Antitérmicos em Doenças Infecciosas Virais*. Encarte Abbott do Brasil, 2002), ao afirmar que 100% dos casos de dengue apresentam algum nível de hepatite viral.

Por estas razões representa um verdadeiro absurdo sustentar a indicação do paracetamol na dengue, uma vez que esta droga representa desde 1995, a principal causa de insuficiência hepática e transplante de fígado nos EUA: Tibbs and Williams, *Journal of Hepatology*, 1955;22 (suppl):68-73, atingindo igual condição em 1999 na Inglaterra: Tschiodt, *Atillatory. Liver Transpl. Surg.* 1999; 5:29-34.

Continuamos afirmando que o **Ministério da Saúde** adota um protocolo desatualizado para o tratamento da Dengue.

As evidências e descobertas recentes apontam o **Paracetamol** como a droga mais agressiva ao fígado em uso atualmente no mundo.

Apesar de indicar também o uso da Dipirona a partir de 2001, a manutenção do **Paracetamol** tornou-se incompatível diante dos novos estudos. É indispensável considerar as advertências de Guzmán Kouri, no *Lancet*, janeiro 2002, sobre o fato de não existir no mundo um estudo duplo-cego sequer avaliando o Paracetamol em casos

de dengue, o que significa, portanto, que não há trabalhos mostrando que seja viável e seguro o uso do Paracetamol em pacientes com dengue, situação esta que permanece inalterada até hoje.

Cerca de **90%** da classe médica, e aparentemente a própria equipe do Ministério da Saúde, ignoram as atualizações referentes ao quadro de Dengue e a grande **hepatotoxicidade** do **Paracetamol**, que desencadeia casos graves mesmo em doses consideradas terapêuticas.

É mais **absurda** ainda a indicação do **Paracetamol** como droga para tratamento de casos suspeitos ou confirmados de Dengue em gestantes, pela alta probabilidade de resultar em mortalidade materno-fetal.

Outro dado importantíssimo se refere às co-formulações, isto é, medicamentos que trazem o paracetamol na sua composição e que são utilizados inadvertidamente por pacientes, até mesmo em quadros de dengue e nestes casos, atingindo níveis de overdose, conforme relação abaixo, encontrada no DEF-Dicionário de Especialidades Farmacêuticas:

PARACETAMOL (Assoc.)	REGULADOR GESTEIRA (C.I.F.)
ALGI DORSEROL (Herald's do Brasil)	RESCOLD (Klinger)
ALGI TANDERIL (Klinger)	RESFENOL (Galenogal)
ALGI-REUMATRIL (Hertz)	RESFRIOL (Vitapan)
ANAGRIPE (Globo)	RESFRY (Neo-Química)
BESEROL (Sanofi-Synthelabo)	RESPRIN COMPRIMIDOS (Johnson & Johnson)
BUSCOPAN PLUS • (Boehringer Ingelheim)	RESPRIN ELIXIR (Johnson & Johnson)
CEDRILAX (Pharlab)	REUPLEX (Farmasa)
CEFADRIN (Cifarma)	SANILAX (Green Pharma)
CEFALIUM (Aché)	SARIDON (Roche)
CIBALENAA • (Novartis)	SEDALMERCK (Merck)
CIMEGRIPE (Grupo Cimed)	SEDILAX (Teuto Brasileiro)
CODEX • (União Química)	SINAREST (Leofarma)
DESCON • (Farmasa)	SINAREST SOLUÇÃO E GOTAS (Leofarma)
DIATYL • (Procter & Gamble)	SINUTAB (Aché)
DORILAX (Aché)	STILGRIP (Hertz)
ELCODRIX (Pharlab)	TANDENE (Bunker)
EXCEDRIN (Bristol-Myers Squibb)	TANDFRAL GIN (Delta)
GRIPEOL (Cifarma)	TANDRIFLAN (União Química)
MAXIDRIN (Hertz)	TANDRILAX (Aché)
MIO-CITALGAN • (Merck)	TENSILAX (Vitapan)
MIOFLEX (Farmasa)	TOPLEXIL (Aventis Pharma)
MIOFLEX A • (Farmasa)	TOPLEXIL PEDIÁTRICO (Aventis Pharma)
NALDECON BEBÊ (Bristol-Myers Squibb)	TORSILAX (Neo-Química)
NALDECON DIA • (Bristol-Myers Squibb)	TRILAX (Hexal)
NALDECON NOITE • (Bristol-Myers Squibb)	TRIMEDAL (Allergan)
NALDECON • (Bristol-Myers Squibb)	TYLEX (Janssen-Cilag)
NASALIV (União Química)	VICK PYRENA (Procter & Gamble)
NOTUSS (Aché)	VITALEN C 500 (Dovalle)
NOTUSS PASTILHAS (Aché)	
ORMIGREIN (Organon do Brasil)	
PAR (Daudt)	
PARALON (Janssen-Cilag)	
PARCEL • (Novartis)	
PARENZYME ANALGÉSICO (Medley)	

Um dos mais renomados toxicologistas brasileiros, Dr. Anthony Wong, da USP, fala sobre o paracetamol em entrevista transcrita abaixo:

08/12/2005 - 21h36

### **Médico explica os riscos do paracetamol e diz que não sabe por que remédio continua no mercado**

#### **Da Redação**

Pesquisa divulgada pela revista científica *New Scientist* alerta sobre os riscos que o paracetamol traz para a saúde depois que foi divulgado que o analgésico se tornou a principal causa de insuficiência hepática nos Estados Unidos. O estudo mostra que a proporção de problemas no fígado causados pelo medicamento chegou a 51% do total em 2003. Em 1998, esta proporção era de 28%.

Os cientistas americanos responsáveis pelo estudo chegaram à conclusão de que 20 comprimidos de paracetamol por dia são suficientes para causar insuficiência hepática e levar à morte - a dose máxima recomendada é de oito.

Em entrevista ao UOL News, o toxicologista Anthony Wong, do Centro de Assistência Toxicológica do Hospital das Clínicas, deu uma aula sobre o que se deve e o que não se deve fazer no uso do paracetamol, admitiu não saber por que o remédio ainda continua no mercado e explicou que a dosagem perigosa varia de pessoa para pessoa.

"A quantidade de comprimidos é altamente variável. Só aqui no Brasil tem comprimido de 750mg. Na Inglaterra só tem de 500mg e de 360mg. Nos Estados Unidos existem comprimidos de até 1g, mas isso ainda é muito restrito. Nos Estados Unidos, inclusive, já há restrições, com advertência de caixa preta, para que as pessoas não tomem paracetamol com bebida alcoólica. Se tomar mais de 3 doses de bebida alcoólica não pode tomar paracetamol."

Ainda sobre a dosagem, lembrou: "20 comprimidos é uma dose média, mas há pessoas que já tiveram falência hepática tomando 8 comprimidos de 500mg, que dá 4g. É importante salientar que a máxima diária são 4g de paracetamol, desde que não tenha álcool, problema hepático ou o paciente não esteja tomando um outro remédio."

### **Nada de paracetamol na ressaca**

Ele contou que a velha prática de tomar um comprimido com paracetamol em dias de ressaca para combater a dor de cabeça deve ser completamente abolida da vida das pessoas. "É uma boa advertência para essa época de natal e ano novo. Não se pode tomar um porre e depois tomar paracetamol, pois pode causar lesão hepática fulminante mesmo em doses menores do que 20 comprimidos. Também não pode tomar aspirina, porque ela aumenta o sangramento gástrico."

Para Anthony Wong, a pesquisa vem numa boa hora. "É importante e muito bem-vindo o alerta, porque os americanos e principalmente os brasileiros tomam remédios como se fossem 'M&Ms'. Não pode." Ele contou que nos Estados Unidos, além da morte causada por falência hepática, o paracetamol é a principal causa de morte por intoxicação de todos os remédios que existem no país."

"Então por que ainda está no mercado?", perguntou a jornalista. "Nos Estados Unidos tem um forte trabalho de marketing em cima do FDA. Já na Europa há muitas restrições. Na Inglaterra, por exemplo, só se pode comprar uma caixa por mês."

Segundo o médico, febre muito alta, jejum prolongado ou vômito prolongado em crianças ou adultos são muito perigosos. "Isso esfolia a pessoa de radicais que são necessários para neutralizar o paracetamol."

### **O efeito no fígado**

Segundo o médico, o efeito do paracetamol no fígado é tardio. "Depois de 12 horas a pessoa começa a sentir náuseas. Depois de 24 horas começa a ter dor de cabeça muito forte por causa da lesão do fígado. E aí não adianta dar nada, porque o antídoto só funciona, na melhor das hipóteses, antes de 24 horas. Depois disso é muito tarde."

Ele contou que há 3 anos saiu na *Pediatrics* um estudo alertando para esse efeito, dizendo que uma criança que tomou paracetamol e está vomitando poderia estar com overdose de paracetamol. "E tanto é verdade que muitos centros já aplicam um antídoto quando uma criança que tomou paracetamol é atendida e a mãe não sabe dizer qual foi a dose. Depois fazem a dosagem. Se for baixa, suspendem o antídoto."

### **O paracetamol e a febre**

Anthony Wong lembrou que vários antigripais contêm paracetamol. Lillian pediu para o médico citar alguns nomes-fantasia para que as pessoas pudessem saber de que remédio estão falando. Citou como alguns exemplos Tylenol, Naldecon, Cheracap, Cedrin e Dimetap. "Quase todos os antigripais têm paracetamol e muito facilmente causam overdose."

O especialista explicou que não se deve nunca começar um tratamento de gripe com aspirina. "Motivo: existe uma doença chamada Síndrome de Reye, que causa a destruição fulminante do fígado se a pessoa tomar aspirina e tiver propensão genética de destruição maciça no fígado." Ele contou que essa advertência sobre o uso da aspirina foi feita no fim da década de 70, começo da década de 80.

"Quando saiu essa advertência, a incidência de Reye nos Estados Unidos era mais ou menos de mil casos por ano. Praticamente 95% das pessoas morriam. No Brasil não era muito menor. Depois da advertência, o número de casos caiu para 25 ao ano. Isso demonstra que existe uma associação causal com uso da aspirina."

### **Alternativas**

O médico deu algumas alternativas ao paracetamol. "Tenho uma certa preferência pela dipirona (novalgina), mas o ibuprofeno (advil para adulto e alivium para criança), que está entrando agora no mercado, é bastante seguro." Wong lembrou que nem a aspirina nem o paracetamol podem ser ingeridos em casos de dengue. O primeiro porque causa sangramento e o segundo porque ataca o fígado.

Sobre reação anafilática, Wong explicou que independe do medicamento. "Pode acontecer com qualquer remédio, desde dipirona, penicilina (o mais comum de causar alergia), ácido acetilsalicílico, até picada de abelha. A dica é: evite ao máximo tomar remédio. Se precisar, tome com cautela, com cuidado, mesmo que seja a 1/10 de vez que estiver tomando aquele remédio."

Fonte: <http://noticias.uol.com.br/uolnews/saude/entrevistas/2005/12/08/ult2748u82.jhtm>

O Ministério da Saúde tem chamado a atenção para a iminência de epidemia de dengue de graves proporções nos próximos meses pelos vírus tipo 1 e 4 da dengue, que não circulam no país há mais de 30 anos e que poderá resultar em milhões de casos de dengue com riscos de alta mortalidade. Daí a importância de se colocar em prática o plano de redução de agravos e mortes na dengue, que consiste na imediata proibição do uso do paracetamol.

A afirmação encontrada no último parágrafo da Norma Técnica: *“Com base na literatura científica atual, pode-se constatar que o uso do paracetamol em pacientes com dengue e com doença hepática que apresentem reserva funcional hepática satisfatória pode ser realizado de forma segura e sem agravamento do quadro”* soa como prenúncio de milhares de óbitos que podem ser evitados, sendo o caso de perguntarmos a quem de direito, qual o interesse escuso que sustenta a leviandade de manter inalterada a exposição de seres humanos a riscos tão evidentes?

RENAN MARINO  
CRM: 35896