

**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FLORIANÓPOLIS
DIRETORIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE
GERÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA**

DIPIRONA

O dipirona é um medicamento da classe das pirazolonas. Possui registro na ANVISA e faz parte da RENAME com indicação de uso como analgésico e antitérmico. O dipirona é amplamente utilizado não só no Brasil, mas também em mais de 100 países como França, Alemanha, Hungria, Israel, Espanha, Suécia, Tailândia, Holanda, Espanha, Finlândia, Argentina e México^{8,4}. Em pesquisa realizada no Hospital das Clínicas de São Paulo, Brasil, o dipirona foi citado como o analgésico número um por mais de 50% do participantes⁴. No ano de 2012, foram entregues 1.233.408 comprimidos, sendo o segundo analgésico mais utilizado na rede segundo os dados do INFOSAÚDE. De acordo com a European Medicines Agency, o dipirona está aprovado para uso humano e veterinário, mas está proibido em grande parte da EU devido ao risco de agranulocitose. O FDA proibiu o uso de dipirona em 1977 após relatos de distúrbios sanguíneos graves com desfechos fatais após seu uso. No entanto, o risco de agranulocitose de dipirona tem sido questionado. Seu uso foi restabelecido na Suécia em 1955 por ser considerado que o risco de agranulocitose não é maior que o risco de sangramento gastrointestinal por AINES e a incidência de agranulocitose não ter diminuído após sua suspensão⁸. Este parecer visa avaliar a segurança e eficácia de dipirona como analgésico e antitérmico. Para elaboração deste parecer foram realizadas duas buscas para análise de segurança. Inicialmente foi realizada pesquisa na Bvs com o termo *agranulocytosis* sendo encontrados 17 artigos e selecionados 4 pelo título. No Pub Med a busca foi realizada com os descritores Mesh terms (Dipyron or Metamizole or Metamizol or Methamizole or Methampyrone) and *agranuloyitosis* com os filtros Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis, publicado nos últimos 10 anos; sendo encontrados 7 estudos e selecionados 4 pelo título. Para avaliar eficácia também foram realizadas duas buscas. No Pub Med com os descritores Mesh terms (Dipyron or Metamizole or Metamizol or Methamizole or Methampyrone) and ((ibuprofen) or (acetaminophen or acetominophen or Paracetamol)) com os filtros Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis, publicado nos últimos 10 anos e Humanos, sendo encontrados 37 artigos e selecionados 23 pelo título. No BVS a mesma busca foi realizada encontrando-se 132 artigos sendo

selecionados 29 artigos. Além disso, realizou-se busca aberta na internet por artigos e documentos citados nos trabalhos selecionados. Devido aos frequentes questionamentos frente ao perfil de segurança de dipirona^{3,4,9,12,13,16,17,18,19,20,21,22,25,28} e seu grande uso no Brasil⁴, a ANVISA realizou em 2001 um painel para avaliação de segurança⁸. O documento faz um resgate histórico sobre o uso e suas proibições em humanos no mundo e avalia como um medicamento seguro, baseando-se principalmente nos resultados do estudo de Boston²¹. Este estudo envolveu 300 hospitais em 7 países: Alemanha, Itália, Hungria, Espanha, Israel, Bulgária, Suécia por um período de 4 anos, atingindo um total de 22,3 milhões de pessoas estudadas. Para definição de agranulocitose, foram considerados pacientes com agranulocitos <500/mm³ ou de leucócitos totais de < 3000/mm³, aos quais não foram submetidos a outras possíveis causas de agranulocitose (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, ou tratamento imunossupressor, pacientes com doenças sistêmicas que poderiam ter relação com neutropenia). Foram estudadas crianças maiores de 2 anos, pois abaixo dessa idade pode-se ter neutropenia transitória relacionada a infecções virais. Já em relação aos principais sintomas sugestivos de agranulocitose, foram observados dor de garganta, febre, calafrios e cefaleia. Como esses sintomas podem levar a tomar analgésicos, o estudo tentou determinar o que levou o paciente a usar o analgésico levando a hipótese que a agranulocitose não tenha sido causada pelo dipirona, mas sim o dipirona tenha sido usado para tratar os primeiros sintomas de agranulocitose. O estudo detectou um total de 422 casos de agranulocitose, correspondendo há uma incidência total anual de 6,2 casos de agranulocitose por 1.000.000 de habitantes (0,0006%). Esta incidência envolve todos os fatores de risco como uso de outras drogas e fatores não medicamentosos. Concluiu-se também que a incidência aumentou com a idade, sendo mais comum em mulheres acima de 60 anos. Ao levar em consideração somente o uso de analgésicos como fator de risco foram detectados apenas 221 casos, sendo evidenciado uma incidência de 0,0002% relacionada ao uso de dipirona e de 0,0009% relacionada ao uso de todos os outros analgésicos^{16,21}. Posterior a este parecer da ANVISA, temos a publicação do estudo LATIN –Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America. Neste estudo foram envolvidos 7 centros de pesquisa em várias regiões brasileiras, além de centros adicionais na Colômbia, México e Argentina. Concluiu-se que a incidência de agranulocitose foi de 0,5 casos por milhão de pessoas/ano e de anemia aplásica foi de 2,7 casos por milhão/ano e que existem grandes diferenças de incidência entre as regiões brasileiras. Portanto, este estudo define como baixa a incidência de anemia aplásica e agranulocitose na América Latina e

nenhuma associação foi encontrada com o uso de dipirona¹⁸. Na busca de artigos para avaliar a eficácia de dipirona, foram encontrados um grande número de artigos, sendo que a maior parte de estudos clínicos randomizados, com amostras pequenas. Diversos estudos analisados compararam a eficácia de dipirona com outros analgésicos não opioides, não demonstrando diferenças clinicamente significativas entre eles^{1,2,7,10,22,23,24,26,29,30,31,32,33,34,35}.

Em uma revisão sistemática avaliando uso de dipirona em dose única por via oral, intramuscular ou retal, no controle da dor pós operatória, foram analisados 15 estudos comparando dipirona com outros analgésicos e oito com placebo. 70% dos pacientes que utilizaram dipirona referiram pelo menos 50% de alívio da dor em comparação com 30% que referiram melhora da dor com placebo. Apenas 7% dos pacientes que utilizaram dipirona necessitaram de medicação de resgate e 34% dos pacientes que utilizaram placebo necessitaram de medicação de resgate. Não houve diferença significativa no alívio da dor comparando o uso endovenoso de dipirona com tramadol¹¹. Um ECR comparando o uso de paracetamol e dipirona e a necessidade de uso adicional de analgésicos opioides na dor pós- operatória em cirurgia de mama, concluiu que os pacientes que fizeram uso de paracetamol necessitaram de menores doses de opioides³¹. Na comparação sobre a eficácia de dipirona, paracetamol e parecoxib na dor pós operatória após microdissectomia lombar demonstrou que o dipirona é superior aos demais medicamentos para o alívio da dor pós-operatório imediata, com efeitos colaterais mínimos¹⁵. Na avaliação da eficácia para cefaleia tensional e enxaqueca, dipirona também se mostra mais eficaz do que outros analgésicos não opioides^{5,6}. Entretanto, um ECR que avalia o uso de dipirona, placebo, clorpromazina e sulfato de magnésio para o controle dos sintomas de aura da enxaqueca conclui que o sulfato de magnésio foi superior aos demais em relação à precocidade na resolução dos sintomas⁶. Para avaliação da eficácia de dipirona como antitérmico foram encontrados 3 estudos relevantes^{14,27,33}. Dois estudos avaliam a eficácia em crianças e apresentam dados conflitantes. Um estudo que avaliou 80 crianças entre 6 meses e 8 anos com temperaturas basais entre 38,0 – 40,3°C, concluiu que uma única dose de ibuprofeno oral tem uma eficácia maior do que uma única dose de dipirona²⁷. O outro estudo que avaliou 75 crianças entre 6 meses a 6 anos com temperatura de 38,3 – 39,8°C, avaliou que a eficácia antitérmica e tolerabilidade do ibuprofeno e de dipirona foram semelhantes³³. Na avaliação do efeito antipirético em 30 pacientes em ventilação mecânica com temperatura de 38,5°C ou superior concluiu que não existe

diferença entre o uso de dipirona ou paracetamol¹⁴ Considerando a larga experiência clínica com o uso deste fármaco, a eficácia comprovada e comparável aos outros analgésicos não opioides e a baixa incidência dos efeitos adversos graves o parecer é favorável a manutenção de dipirona na REMUME.

Recomendação: manutenção de dipirona sódica na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais. Referencias:

1. ABDULLA S, ECKHARDT R, NETTER U, ABDULLA W. **A randomized, double-blind, controlled trial on non-opioid analgesics and opioid consumption for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy.** *Acta Anaesthesiol Belg.*, 63(1):43-50, 2012.
2. ABDULLA S, ECKHARDT R, NETTER U, ABDULLA W. **Efficacy of three IV non-opioid-analgesics on opioid consumption for postoperative pain relief after total thyroidectomy: a randomised, double-blind trial.** *Middle East J Anesthesiol.*, 21(4):543-52. 2013 Jan-Feb
3. BLENDINGER I; EBERLEIN HJ. **Comparison of intravenous acetylsalicylic acid and dipyron in postoperative pain: an interim report.** *Br J Clin Pharmacol*; 10 Suppl 2: 339S-341S, 1980 Oct
4. BRASIL, ANVISA. **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatorioidipirona2.pdf>. Acesso em junho de 2013.
5. BORTOLUZI, MARCELO CARLOS; FRANCO, FERNANDA; FIGUEIREDO, MARIA A. Z. DE; YURGEL, LILIANE **Agranulocitose induzida por metimazol / Methimazole-induced agranulocytosis.** *RevGauchaOdontol*; 52(1): 39-41, jan.-mar. 2004.
6. BRODNER G, GOGARTEN W, VAN AKEN H, HAHNENKAMP K, WEMPE C, FREISE H, COSANNE I, HUPPERTZ-THYSSEN M, ELLGER B. **Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyron and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double-blind trial.** *Eur J Anaesthesiol.*, 28(2):125-32, 2011 Feb.
7. EDWARDS J, MESEGUER F, FAURA C, MOORE RA, MCQUAY HJ, DERRY S. **Single dose dipyron for acute postoperative pain.** *Cochrane Database Syst Rev.*, (9):CD003227, 2010 Sep 8
8. FALCI, MÁRCIO; ZWICKER, ROBERTO; APARECIDO, ZULEIKA OLIVEIRA; GUERRA, CELSO CARLOS DE CAMPOS. **Leucopenias por medicamentos / Leukopenia by drugs.** *Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter*; 9(144): 111-6 abr.-jun. 1987.
9. GRUNDMANN U, WÖRNLE C, BIEDLER A, KREUER S, WROBEL M, WILHELM W. **The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy.** *Anesth Analg.*, 103(1):217-22, table of contents, 2006 Jul.
10. HALFELD, G. **Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona.** *Rev. Ciênc. Farm.*, 1992; 14:9-35
11. **HAMERSCHLAK N, CAVALCANTI AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron.** *Sao Paulo Med J.* 2005 Sep 1;123(5):247-9. Epub 2005 Dec 8.
12. HAMERSCHLAK, NELSON; MALUF, ELIANE; PASQUINI, RICARDO; ELUF-NETO, JOSÉ; MOREIRA, FREDERICO RAFAEL; CAVALCANTI, ALEXANDREBIASI; OKANO, ÍRIARURIKO; FALCÃO, ROBERTO PASSETO; PITA, MARIMÍLIA TEIXEIRA; LOGGETTO, SANDRA REGINA; ROSENFELD, LUIZGASTÃO; LORAND-METZE, IRENE GYONGYVÉRHEIDEMARIE. **Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America. The LATIN study.** *Sao Paulo Med J*; 123(3): 101-104, May 2005. tab.
13. HAMERSCHLAK, NELSON; MONTEZUMA, MARIA PILAR V. TINSER; BACAL, NYDIA; SZTERLING, LEONEL NULMAN; ROSENFELD, LUIZ GASTÃO; GUERRA, CELSO CARLOS DE CAMPOS. **Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo-Brasil.** *Rev Paul Med*; 111(1): 294-298, Jan.-Feb. 1993.
14. **IBÁÑEZ L, VIDAL X, BALLARÍN E, LAPORTE JR. Population based drug induced agranulocytosis.** *Arch Intern Med.*, 165(8):869-74, 2005 Apr 25.
15. **International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (The Boston Study). Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia.** *JAMA*, 256:1749-1757, 1986.
16. KAMPE S, WARM M, LANDWEHR S, DAGTEKIN O, HAUSSMANN S, PAUL M, PILGRAM B, KIENCKE P. **Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for**

- postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin.*,22(10):1949-54 , 2006 Oct.
17. KOCUM AI, SENER M, CALISKAN E, BOZDOGAN N, MICOZKADIOGLU D, YILMAZI, ARIBOGAN A. **Intravenous paracetamol and dipyron for postoperative analgesia after day-case tonsillectomy in children: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study.** *Braz J Otorhinolaryngol.*, 79(1):89-94. English, Portuguese, 2013 Jan-Feb
 18. KORKMAZDILMEN O, TUNALI Y, CAKMAKKAYA OS, YENTUR E, TUTUNCU AC, TURECI E, BAHAR M. **Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery.** *Eur J Anaesthesiol.* 2010 May;27(5):428-32
 19. KOSTER HT, AVIS HJ, STEVENS MF, HOLLMANN MW. Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(14):A4323.
 20. LANDWEHR S, KIENCKE P, GIESECKE T, EGGERT D, THUMANN G, KAMPE S. **A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery.** *Curr Med Res Opin.* , 21(10):1569-75, 2005 Oct.
 21. MAGNI AM, SCHEFFER DK, BRUNIERA P. **Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children.** *JPediatr (Rio J).*;87(1):36-42.2011 Jan-Feb.Epub,English, Portuguese, 2011 Jan 11.
 22. MAJ S, CENTKOWSKI P. **A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland.** *Med Sci Monit.* 2004 Sep;10(9):PI93-5. Epub 2004 Aug 20.
 23. MONTANÉ E, VALLANO A, AGUILERA C, VIDAL X, LAPORTE JR. **Analgesics for pain after traumatic or orthopaedic surgery: what is the evidence--a systematic review.** *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(11):971-88. Epub, Review, 2006 Sep 21.
 24. NORONHA VR, GURGEL GD, ALVES LC, NOMAN-FERREIRA LC, MENDONÇA LL, AGUIAR EG, ABDO EN. **Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyron in lower third molar extraction: a randomized controlled trial.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 14(8):e411-5, 2009 Aug 1.
 25. OHNESORGE H, BEIN B, HANSS R, FRANCKSEN H, MAYER L, SCHOLZ J, TONNER PH. **Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial.** *Eur J Anaesthesiol.*, 26(8):648-53,2009 Aug.
 26. PEIRÓ AM; MARTÍNEZ J; MARTÍNEZ E; DE MADARIA E; LLORENS P; HORGA JF; PÉREZ-MATEO M. **Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain.** *Pancreatolgy*; 8(1): 25-9, 2008.
 27. PRADO J, DAZA R, CHUMBES O, LOAYZA I, HUICHO L. **Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial.** *Sao Paulo Med J.* ,124(3):135-40, 2006 May 4.
 28. SAMULAK D, MICHALSKA M, GACA M, WILCZAK M, MOJS E, CHUCHRACKI M. **Efficiency of postoperative pain management after gynecologic oncological surgeries with the use of morphine + acetaminophen + ketoprofen versus morphine + metamizol + ketoprofen.** *Eur J Gynaecol Oncol.*,32(2):168-70, 2011.
 29. ZERNIKOW B, SMALE H, MICHEL E, HASAN C, JORCH N, ANDLER W. **Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study.** *Eur J Pain.* 2006 Oct;10(7):587-95. Epub 2005 Oct 21
 30. FORTUNY J, KOGEVINAS M, GARCIA-CLOSAS M, REAL FX, TARDÓN A, GARCIA-CLOSAS R, SERRA C, CARRATO A, LLORETA J, ROTHMAN N, VILLANUEVA C, DOSEMECI M, MALATS N, SILVERMAN D. **Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Sep;15(9):1696-702. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Feb;16(2):363.