

# DIPIRONA - FATOS

A dipirona (metampirona, metamizol) é uma pirazolona sintética que produz efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético similares a aminopirina e antipirina as quais foram banidas nos E.U.A. devido suas toxicidade (agranulocitose). A dipirona é farmacologicamente relacionada a oxifembutazona e a fenilbutazona. Ensaios clínicos indicam que a dipirona é um efetivo analgésico e antipirético, porém, sua eficácia comparada com outros analgésicos não está bem definida. Entretanto, a droga tem sido utilizada no tratamento de reumatismo muscular, ciático, neurites e nevralgia, cólica biliar aguda e outras condições dolorosas. Algumas vezes, a dipirona pode ser requerida em pacientes com em certas doenças malignas (ex: doença de Hodgkin's) quando a febre não pode ser controlada por nenhum outro meio. Graber (1971) estudou o efeito da dipirona no alívio de dor em 436 pacientes. A dipirona foi considerada efetiva no alívio da dor em doenças motoras locais ou cálculo renal mas menos importante na dor pós-operatória e doenças malignas. A dipirona tem sido também usada em ataques asmáticos e pós-parto para inibir a lactação e aliviar dores nas mamas.

A dipirona tem sido relacionada como causa de AGRANULOCITOSE, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica e ANEMIA HEMOLÍTICA. As discrasias sanguíneas secundárias ao uso da dipirona não são dose-dependentes e provavelmente são devidas a hipersensibilidade. O potencial da dipirona em produzir agranulocitose é similar a da aminopirina, embora haja alguma controvérsia sobre a incidência. O registro de reações adversas da Associação Médica Americana relatou 28 casos de agranulocitose em 1964 nos Estados Unidos e 9 em países estrangeiros relacionados com o uso destas drogas. 14 casos adicionais foram relatados na literatura mundial. Do total de 51 pacientes, 19 mortes foram relaciona-

das com a dipirona. A incidência de agranulocitose induzida pela dipirona foi variável geograficamente e de estudo a estudo (ex: alta incidência em Barcelona e Berlim, baixa incidência em Budapeste, Israel e Sofia). Diferenças regionais podem estar relacionadas a disponibilidade e os padrões de consumo em vários países, embora em alguns estudos esteja indicado que o risco diminuiu com aumento dos padrões de consumo. A incidência global estimada varia de 1,1 por milhão (durante a primeira semana de administração) a um caso para cada 3000 usuários. Cálculos baseados nos dados disponíveis têm sugerido que o uso de dipirona está associado com pelo menos 7000 casos por ano de agranulocitose no mundo.

Outros efeitos adversos da dipirona são "rash" cutâneo, edema, tremores, náusea e vômito, hemorragia gastrointestinal, reações alérgicas (asma e angioedema) e acentuação de hipoprotrombinemia.

Existem afirmações de que tais eventos sejam de menor expressão no Brasil devido a características fenotípicas predominantes, o que na verdade não está bem documentado. Entretanto, contraditoriamente, sabemos que nosso país é marcado pela heterogeneidade fenotípica. Por isso, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos sérios e isentos para que então se conheça o perfil farmacoepidemiológico da dipirona.

Diante disso e por estar relacionada com muitos casos de discrasias sanguíneas a dipirona deveria ser usada somente como um agente antipirético em pacientes com febres que representem alto risco de vida onde salicilatos e outras medidas ou drogas são conhecidamente ineficazes, contra-indicadas ou não toleradas.

A seguir, apresentamos um quadro informativo sobre a restrição de uso e banimento da dipirona em vários países do mundo:

PAÍS	ANO	DECISÃO
Austrália	1965	Proibição da importação de dipirona pelo Departamento de Saúde. (AUDEC Report nº 09).
Noruega	1976	Retirado do mercado.
Filipinas	1977	Dispensação sob prescrição, somente em casos graves em que outras alternativas de menor risco sejam descartadas (PHADO 330)
E.U.A	1977	Retirado do mercado pois os benefícios não superam os riscos associados com seu uso. (Federal Register 42-117- 30893)
Kuwait	1978	Restrição de uso, permitindo apenas o uso da forma injetável e somente para casos emergenciais. (Ministerial Decree 556/78)
Itália	1979	Preparações injetáveis com doses superiores a 1g e preparações intravenosas associadas foram banidas. Os rótulos dos produtos aceitáveis devem conter advertência com relação aos acidentes fatais em decorrência de hipersensibilidade.
Dinamarca	1979	Preparações farmacêuticas contendo dipirona foram banidas para uso sistêmico devido ao potencial risco de agranulocitose fatal (UGLAAD 873)
Arábia Saudita	1980	Todas preparações contendo dipirona foram proibidas devido aos sérios relatos de choque anafilático.
Emirados Árabes	1981	Preparações farmacêuticas contendo dipirona sódica estão banidas (UAEMD - Ministry of Health Decree N°694)
Sudão	1982	O Ministério da Saúde não concede mais registro de preparações contendo dipirona sódica, exceto para preparações parenterais para uso limitado.
Bangladesh	1982	Banido na forma de gotas orais e comprimidos devido a alta incidência de efeitos adversos e disponibilidade de alternativas mais seguras. A forma injetável, como monodroga, permanece disponível para doenças terminais como droga restrita para uso especializado.
Egito	1983	Após relatos de choque anafilático, nenhum registro de licença será concedido para preparações injetáveis contendo mais de 1g de dipirona.

PAÍS	ANO	DECISÃO
Israel	1985	Dipirona associado não é aprovado para registro. Preparações parenterais (dose única) estão restritas a uso hospitalar e em clínicas com facilidades para ressuscitação (em casos de choque anafilático). Preparações enterais (dose única) podem ser dispensados sem prescrição.
Bélgica	1987	Uso somente com prescrição (List IV of the 'Arrêté du Régent' of 02.06.1946) Dipirona associado com um espasmolítico pode ser dispensado no máximo de cinco vezes a partir de uma prescrição com validade de 6 meses BELAR.
Malásia	1987	Todos produtos contendo dipirona sódica foram retirados do mercado. (MYSDC n°6).
Alemanha	1987	As preparações com dipirona são dispensadas sob prescrição. As associações foram proibidas (FRGGH)
Paquistão	1988	Todos produtos contendo dipirona sódica associada foram retirados do mercado (PAKMH - Ministry of Health, Special Education and Social Welfare).
Espanha	1989	As indicações dos produtos contendo dipirona sódica foram restringidas para dor aguda pós-traumática ou pós-cirúrgica, cólica abdominal e febres intensas não responsivas a outros antipiréticos. Todas combinações foram retiradas do mercado, exceto naquelas em que está associada a espasmolíticos (ESPINS - Información Terapéutica de la Seguridad Social, 13(1), 6)
Gana	1989	Produtos contendo dipirona sódica ou seus sais estão banidos. (GHAPDR - Pharmacy and Drugs (Banned Drugs) Regulations, Legislative Instruments, 1484).
Holanda	1990	Considerando relatos de agranulocitose, os produtores concordaram voluntariamente em retirar do mercado a dipirona sódica apresentada em combinação com outras drogas (NPHWB - Pharmaceutisch Weekblad, 125(3), 82)
Suíça	1992	Os produtos farmacêuticos contendo a dipirona sódica estão sujeitas ao controle de prescrição (CHBCM - Bulletin Mensuel, 10, 686).
Sri Lanka	1992	Retirado do mercado os produtos farmacêuticos contendo dipirona sódica (formulação injetável), baseando-se no potencial desses produtos para induzir supressão da medula óssea. (LKADIB - Drug Information Bulletin, University of Peradeniya and Ministry of Health, 4(1)).
Bahrain		Produtos contendo dipirona sódica foram retirados do mercado.
Grécia		Produtos contendo dipirona sódica foram retirados do mercado, com exceção para preparações injetáveis contendo até 1g, devido a ocorrência de agranulocitose associada ao uso da droga.
Irlanda		Produtos contendo dipirona foram retirados do mercado.
México		Devido sua toxicidade, a dipirona não é aceita para uso em preparações pediátricas (elixir, solução, suspensão, supositórios). Drogas alternativas devem ser empregadas.
Peru		A embalagem e/ou bula dos produtos adverte que a droga deve ser utilizada mediante prescrição e que pode causar agranulocitose.
Singapura		A dipirona sódica e análogos estão banidos para importação.
Suécia		Produtos contendo a dipirona sódica foram retirados do mercado pelo produtor após discussão mútua devido a reações adversas como a agranulocitose.
Venezuela		Não aprovada para uso e/ou comércio.

## REFERÊNCIAS:

- Anon: Mefenamic acid (Ponstel(R)). Med Lett Drug Ther 1972; 14:29.
- Anon: Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256:1749-1757.
- Anon: Dipyrone as a cause of drug rashes: an epidemiologic study. A report from Boston collaborative drug surveillance program. Int J Epidemiol 1973; 2:167-170.
- Arellano F, Sacristan JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. Eur J Clin Pharmacol. 38(6):617-9, 1990.
- Banyase T et al: Clinical and clinical-pharmacological trials with Probon(R) (dipyrone). Ther Hung 1972; 20:104.
- Blacow N (Ed): Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 26th ed. The Pharmaceutical Press, London, England, 1972.
- Bacracheva N, Drenska A, Gorantcheva J, Tyutyulkova N, Vlahov V. Comparative bioavailability of two oral metamizole formulations. Influence of the acetylation phenotype. Arzneimittelforschung. 45(3):282-5, 1995 Mar.
- CCIS - Micromedex Inc. (DRUGDEX á), electronic version, vol. 92.
- CONSOLIDATED list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. 4. ed. New York: United Nations, 1994.
- Farid N et al: Hemolytic reaction to mefenamic acid. Lancet 1971; 2:382.
- Foukas M: Deutsch Med Wschr 1972; 97:396.
- Graber H: Clinical evaluation of analgesic action of Mz-144 (Probon(R)). Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1972; 6:354.
- Graber H et al: Clinical evaluation of the analgesic effect of Probon(R). Ther Hung 1971; 19:3.
- Groh R et al: Clinical studies with a new analgesic Tilidene(R) HCl (Dipyrone). Med Klin 1971; 66:1241.
- Hady S: Dipyrone in bronchial asthma. Br Med J 1973; 1:744.
- Hugley C: Council on drugs. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. JAMA 1964; 189:938.
- Kiatboonsri P & Richter J: Dipyrone trials in Thailand (letter). Lancet 1989; 2:107.
- Lee P et al: Adverse reactions in patients with rheumatic diseases. Retrospective analysis of causes of admission in outpatient attendance in a specialist center. Ann Rheum Dis 1973; 32:565.
- Meyler L: Side Effects of Drugs, Vol 5. Williams and Wilkins, Co, Baltimore, 1966; p 114.
- Mihajlovi G. Recall of metamizole from the market in countries with modern pharmacotherapy. Srp Arh Celok Lek. 124(1-2):44-6, 1996 Jan-Feb.
- Ribera A, Monasterio J, Acebedo G et al: Dipyrone-induced immune haemolytic anaemia. Vox Sang 1981; 41:32-35.
- Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA. 256(13):1749-57, 1986 Oct 3.
- Schmieder G, Stankov G, Zerle G et al: Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. Arzneim Forsch 1993; 43:1216-1221.
- Shinar E & Hershko C: Causes of agranulocytosis in a hospital population: identification of dipyrone as an important causative agent. Israel J Med Sci 1983; 19:225-229.
- Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T, Georgieff M, Seeling W. Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 31(3):143-7, 1996 Apr.
- Vlahov V & Bacracheva N: Agranulocytosis and dipyrone (letter). Lancet 1989; 2:1215.
- Vlakhov V, Bacracheva N, Popova L. The use of metamizole as a risk factor in the occurrence of agranulocytosis. Vutr Boles. 27(2):80-5, 1988.