

Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão*

Safety evaluation of dipyrone: a review

Patrícia Danieli¹ & Mirna Bairy Leal²

RESUMO – Para o tratamento da dor e febre há uma variedade de substâncias que atuam como analgésico e antipirético, dentre elas está a dipirona, que tem sido associada a discrasias sanguíneas, como agranulocitose e anemia aplástica, o que influenciou muitos países a retirar a dipirona do mercado. Este trabalho teve por objetivo relatar os principais estudos sobre a segurança da dipirona, bem como fazer sua análise crítica. Embora exista discussão na literatura, os resultados demonstraram que há um baixo risco de agranulocitose e nenhuma associação da dipirona com anemia aplástica. Os estudos mais recentes demonstraram que os riscos da dipirona são similares ou menores do que o de outros analgésicos-antipiréticos. Para a dipirona, os benefícios superam os riscos, o que justifica a sua existência no mercado. Entretanto, há a necessidade de novos estudos envolvendo grandes populações para se obter um posicionamento definitivo quanto à questão da segurança do fármaco.

PALAVRAS-CHAVE – Dipirona, agranulocitose, anemia aplástica, analgésico, antipirético.

SUMMARY – There are a variety of analgesics and antipyretics substances to treat pain and fever and among those be a dipyrone, that has been associated with blood discrasys, like agranulocytosis and aplastic anemia, wich influenced many countries to withdraw dipyrone from the market. This review had the aim to relate the main studies about dipyrone safety and to make its critical analysis. Although there are many discussions in the literature, the results demonstrate a short risk to agranulocytosis and no association with aplastic anemia. Recent studies show that the dipyrone's risks are similar or smaller than others analgesic-antipyretic. In relation to dipyrone, the benefits dominate the risks, which justify its existence in the market. However, it is necessary new studies involving bigger populations to obtain a conclusive attitude about the safety's drug.

KEYWORDS – Dipyrone, agranulocytosis, aplastic anemia, analgesic, antipyretic.

INTRODUÇÃO

A dor e a febre são sintomas que afetam indistintamente todos os indivíduos, sendo comuns a muitas patologias. A dor é um sintoma subjetivo muito difícil de ser quantificado, o que acaba merecendo atenção especial na clínica⁸. No Brasil, anualmente, milhares de crianças têm episódios de febre, correndo o risco de desenvolver convulsões febris com seqüelas neurológicas e até a morte, necessitando de tratamento antipirético eficiente^{10,16,33}.

Há uma gama muito grande de analgésicos-antipiréticos no mercado, e, dentre eles, está a dipirona. Existem, no país, 125 produtos à base de dipirona, 71 deles estão associados a outras substâncias, e mais de 80% das vendas ocorrem sem prescrição médica²⁴. Desde a sua introdução no mercado mundial, há mais de 100 anos, e, no mercado nacional, há mais de 70 anos, a dipirona tem sido amplamente utilizada, gerando um consumo de mais de 10 mil toneladas por ano no mundo¹¹. Em 1999, o consumo brasileiro foi de 190,54 toneladas²⁴.

A dipirona é um fármaco derivado da pirazolona, cuja ação terapêutica na dor e na febre já foi comprovada em vários estudos publicados^{4,5,6,15,16,33}. Quando administrada pela via parenteral, apresenta efeito analgésico similar aos antiinflamatórios não esteroidais e opióides fracos^{3,27}.

Também conhecida como metamizol, a dipirona vem sendo alvo de muita polêmica, sendo inclusive proibida em alguns países como nos EUA, em virtude do suposto papel de deprimir a medula óssea, causando anemia aplástica e, principalmente, a agranulocitose, sendo o fármaco mais frequentemente associado a essa discrasia sanguínea^{2,4,9}. A agranulocitose caracteriza-se por uma queda acentuada do número de granulócitos no sangue, podendo manifestar-se por febre, calafrios, dor de cabeça, ulcerações na garganta, no trato gastrointestinal e outras mucosas^{3,16,17,21,26}. Já a anemia aplástica é uma situação em que os pacientes não apresentam nenhuma célula precursora hematopoética, apresentando sintomas como fadiga, hematomas em excesso, hemorragias e infecções^{3,25,26}.

Muitos estudos foram realizados para avaliar a segurança da dipirona, porém, há opiniões divergentes quanto à interpretação dos resultados e metodologias empregadas. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão na literatura sobre a segurança da dipirona e a sua relação com as discrasias sanguíneas, bem como as razões para banir, limitar ou liberar a sua utilização, promovendo, dessa forma, um maior esclarecimento sobre o uso desse fármaco.

Estudos relatados sobre a segurança da dipirona

A agranulocitose como fator de risco para

Recebido em 25/8/2002

*Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) - Faculdade de Farmácia
¹Farmacêutica Industrial - PUC-RS; ²Profª Faculdade de Farmácia - PUC-RS

dipirona foi avaliada de forma muito variável em diferentes países do mundo. Os primeiros estudos publicados sobre a segurança do fármaco apresentavam pontos questionáveis, mas foram aceitos sem maiores críticas.

Em 1964, foi publicado o trabalho crucial, de autoria de Huguley, a respeito da segurança da dipirona, especialmente nos EUA. Esse trabalho recompilou o trabalho de Discombe de 1952, utilizando a mesma base de dados, acrescentando apenas os resultados de mais 3 investigadores. O estudo apontou uma incidência de agranulocitose de 0,79%, ou seja, 1 caso em cada 127 exposições. Tanto Huguley quanto Discombe, não fizeram distinção quanto ao agente causal envolvido, embora os dados se refiram à aminopirina, as conclusões são aplicadas à dipirona, que é um precursor da aminopirina, sendo quimicamente distintos. Baseado nos resultados dessa publicação, os EUA retirou a dipirona do mercado em 1977^{14,16,18,32}.

Afim de obter dados definitivos sobre a segurança do uso da dipirona e de outros analgésicos, foi realizado o Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica, conhecido como Estudo de Boston, publicado em 1986^{20,26}. Foi o primeiro grande estudo de controle de casos baseado na população para avaliar o risco de agranulocitose e anemia aplástica relacionados ao uso de fármacos analgésicos. Conduzido, na Europa e em Israel, durante o período de 1º de julho de 1980 a 30 de junho de 1984^{7,26}, envolveu mais de 40 pesquisadores, 300 hospitais e 22,2 milhões de pessoas em 7 países: Alemanha, Itália, Hungria, Espanha, Israel, Bulgária e Suécia^{16,26}.

Os resultados do referido estudo apontaram um risco excessivo de agranulocitose atribuível à dipirona de 1,1 casos por milhão de pessoas afetadas, que tivessem tomado o fármaco durante o período de 7 dias antes do início da doença. Alguns pacientes apresentaram sintomas característicos da anemia aplástica, mas esta não foi associada à dipirona²⁶. Os resultados também demonstraram a acentuada diferença nos índices de incidência de agranulocitose induzida por dipirona nas diversas regiões analisadas^{3,4,16,26,28,31} (Tab. I).

Pode-se observar, na Tab. I, que do total de 221 pacientes que apresentaram agranulocitose e que haviam usado analgésicos na semana anterior ao aparecimento dos primeiros sintomas, 51 tinham tomado pelo menos 1 dose de dipirona. Isso corresponde a uma incidência de 0,0002%^{16,26}.

As informações de pacientes com problemas hematológicos foram avaliadas, entre 1981 e 1990, em um estudo retrospectivo realizado no Centro de Hematologia de São Paulo. O objetivo do estudo era determinar a incidência e a prevalência de agranulocitose induzida por fármacos. Foram investigados 19.389 pacientes, mas apenas 5 tiveram diagnóstico de agranulocitose. Os resultados apontaram uma prevalência de um caso de agranulocitose para 3.878 casos hematológicos, enquanto que a

TABELA I
Incidências parciais de agranulocitose:
uso de dipirona em relação a todos os analgésicos na
semana anterior ao início da doença

Região	Nº de casos	Incidência %	
		Dipirona	Todos os analgésicos
Ulm, Alemanha Oc.	6/28	0,0001	0,0005
Berlim Oc.	6/17	0,0003	0,0009
Barcelona, Espanha	15/50	0,0004	0,0012
Israel	13/65	0,0003	0,0017
Budapeste, Hungria	4/30	0,0002	0,0015
Estocolmo/Uppsala, Suécia	0/12	-	0,0007
Milão, Itália	1/9	0,00004	0,0008
Sofia, Bulgária	6/10	0,0005	0,0009
Total	51/221	0,0002*	0,0009*

*Valores médios. Fonte: Halfeld G. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. Bol. Acad. Bras. Med. 1989-1990;150:32.

incidência variou de 0,44 a 0,82 casos de agranulocitose por milhão de habitantes a cada ano^{17,20}.

No mesmo ano, um estudo francês, ao avaliar o uso prévio da dipirona e derivados, não observou nenhuma correlação entre o uso do fármaco e anemia aplástica²³. Um estudo epidemiológico brasileiro analisou a relação entre o uso de vários fármacos e a incidência de anemia aplástica, com particular foco na dipirona e, a partir dos resultados, não se constatou qualquer associação entre dipirona e anemia aplástica^{4,22}.

Os estudos mais recentes sobre a relação da dipirona com as discrasias sangüíneas foram publicados em 1998. Um deles foi realizado na Holanda, no período de 1974 a 1994. Foram avaliados 425 relatos de agranulocitose, neutropenia ou leucopenia. Muitos fármacos foram relacionados a agranulocitose, e dentre os analgésicos-antipiréticos relatados, a dipirona foi a principal causadora da discrasia sangüínea²⁹. Outro estudo analisou os analgésicos dipirona, aspirina, diclofenaco e paracetamol com base em 4 aspectos de reações adversas: agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e hemorragia digestiva. A taxa de mortalidade de cada um dos fármacos foi calculada, e os resultados^{1,32} demonstraram que a dipirona foi a substância que apresentou a menor taxa, 25 mortes por 100 milhões de usuários.

Esses dados foram confirmados pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* em 1998, e são as bases que a ANVISA usou para manter o "status" da dipirona como medicamento de venda livre no Brasil, no Painel Internacional sobre Segurança da Dipirona realizado em junho de 2001²⁴.

O IV Relatório da CIOMS, da Organização Mundial da Saúde de 1998, efetivou uma avaliação comparativa da razão risco/benefício do

uso de analgésicos não-narcóticos como a dipirona. O relatório demonstrou que o risco de mortalidade associada à dipirona parece ser substancialmente menor do que o risco associado aos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES). Para dipirona, a taxa de mortalidade, decorrente de agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e complicações gastrointestinais graves, foi de apenas 1,7 por milhão³.

Está em fase de implantação o Estudo Latino sobre a incidência continental de agranulocitose e anemia aplástica relacionada a medicamentos. O estudo pretende envolver uma população bem mais ampla e um número mais expressivo de casos dessas patologias²⁴.

DISCUSSÃO

A possibilidade da dipirona induzir discrasias sangüíneas, em especial a agranulocitose, é um problema que preocupa a população, sobretudo a classe médica, já que se trata de um fármaco largamente consumido em nosso país. Os estudos realizados, até então, são marcados por muitas controvérsias que, constantemente, são revisadas por pesquisadores em busca de respostas para a discussão em torno da segurança do fármaco.

Com a proscrição da dipirona nos EUA, outros países acabaram sendo influenciados pela decisão americana, já que o *Food and Drug Administration (FDA)* é um órgão respeitado mundialmente. O estudo que levou os EUA a tomar essa decisão gerou muita polêmica, pois apresentava muitos erros. Os autores não fizeram distinção entre a dipirona e a aminopirina, ou seja, os dados se referem a aminopirina, mas foram aplicados a dipirona. Apesar dos dois fármacos pertencerem à mesma classe, eles são quimicamente diferentes, de modo que seus efeitos, ao contrário do que foi realizado no estudo em questão, não podem ser comparados. Considerando que o fármaco foi desenvolvido na Alemanha, país concorrente dos EUA, há rumores de um conflito de interesses na proibição americana da dipirona⁴.

O estudo de Boston veio para esclarecer alguns pontos quanto à segurança de alguns analgésicos, em especial a dipirona. O custo do trabalho foi bancado pelo laboratório Hoescht, que era o maior interessado em esclarecer se um dos seus principais produtos estava ou não implicado com as discrasias sangüíneas. O laboratório não poupou esforços para manter a interpretação do estudo em favor do seu produto¹³. Os resultados, no entanto, não forneceram uma resposta clara à questão e acabaram sendo criticados em várias publicações em razão da sua metodologia^{12,19,28,30}. O cálculo da proporção do risco incluindo no denominador agranulocitose induzida por outros fármacos ou poluentes ambientais provavelmente reduziu o risco estimado^{13,30}.

Contudo, a principal questão está na interpretação dos resultados. O estudo fornece como dimensão do denominador "uma semana de uso", enquanto que a frequência de agranulo-

citose é usualmente dada como casos por ano. O estudo de Boston também revelou uma diferença regional na incidência de agranulocitose induzida pela dipirona^{3,26,28,31}. Essa variabilidade regional, possivelmente, está relacionada com alguns fatores genéticos que podem aumentar o risco de desenvolvimento da agranulocitose³¹. Por outro lado, a análise dos resultados demonstra que, nos países com alto consumo do fármaco, não houve registro de maior incidência de agranulocitose atribuível à dipirona, provavelmente devido à forma muito variável com que a dipirona foi avaliada nos diferentes países^{16,26}.

A dipirona é o fármaco mais freqüentemente relacionado à agranulocitose, porém, os estudos demonstram a sua baixa incidência na população^{1,3,32}. A incidência exata, no entanto, é difícil de ser quantificada, pois apenas os casos severos o suficiente para requerer atenção médica ou internação são reportados⁹. A baixa incidência de discrasias sangüíneas não deve, entretanto, contribuir para a desconsideração completa do problema. É preciso ter bom senso e equilíbrio, avaliando-se sempre o grau de risco em cada caso em comparação com outros fármacos.

Considerando-se riscos e benefícios, a retirada da dipirona do mercado não atende aos interesses da população. Há um consenso de que a eficácia do fármaco como analgésico e antipirético é inquestionável. Os estudos mais recentes demonstram que os riscos da dipirona são similares ou menores do que o de outros analgésicos-antipiréticos disponíveis no mercado^{24,32}.

O Painel Internacional realizado pela ANVISA sugere algumas recomendações, como aguardar os resultados do Estudo Latino, envolvendo inclusive o Brasil, sobre a incidência continental de agranulocitose e anemia aplástica relacionada à dipirona; proceder a revisão de bulas para promover uma linguagem adequada ao paciente; desenvolver um programa de educação quanto ao uso racional de analgésicos-antipiréticos e dar continuidade ao sistema de farmacovigilância da ANVISA²⁴.

Apesar dos estudos demonstrarem a eficácia da dipirona como analgésico e antipirético, ainda não existe um posicionamento definitivo sobre a questão da segurança da dipirona. Há a necessidade de estudos epidemiológicos prospectivos envolvendo grandes populações¹⁷. A realização do Painel Internacional demonstra que há uma preocupação em debater o assunto antes de tomar qualquer atitude regulatória. Para a dipirona, a relação risco/benefício pen- de nitidamente a favor do benefício. Considerando apenas esse aspecto já justifica-se a sua existência no arsenal terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgesics. *J Clin Epidemiol* 51 (12): 1357-65, 1998.
2. Arellano F, Sacristán JA. Matamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol* 38 (6): 617-9, 1990.
3. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals.

- Report of CIOMS Working Group IV. Geneva: World Health Organization; 1998.
4. Benseñor IM. To use or not to use dipyron? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question... *Rev Paul Med* 119 (6): 190-1, 2001.
 5. Bigal M, Bordini C, Speciali J. Intravenous metamizol (dipyron) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache-a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 21 (2): 90-5, 2001.
 6. Brogden RN. Pyrazolone derivatives. *Drugs* 32 (4): 60-70, 1986.
 7. Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 162 (1): 53-60, 2001.
 8. Daftary SN, Mehta AC, Nanavati M. A controlled comparison of dypirone and paracetamol in post-episiotomy pain. *Curr Med Res Opin* 6 (9): 614-8, 1980.
 9. Dorr VJ, Cook J. Agranulocytosis and Near Fatal Sepsis Due to "Mexican Aspirin" (Dipyron). *Southern Medical Journal* 89 (6): 612-4, 1996.
 10. Duarte JLB. Avaliação comparativa da eficácia e tolerabilidade do nimesulide, diclofenaco e dipirona sódica aplicados aos processos inflamatórios do trato respiratório superior em população pediátrica. *Pediatria Moderna* 33 (4): 208-12, 1997.
 11. Escoboza JRB, Larumbe MTC. Dipirona, la controversia. *Rev Invest Clin* 46: 73-4, 1994.
 12. Feldmann U, Gaus W, Kretschmer FJ, *et al.* Analgesic Use, Agranulocytosis, and Aplastic Anemia. *JAMA* 257 (19): 2590-1, 1987.
 13. Fuchs FD. Dipyron: the risk of agranulocytosis should restrict its use. *Ciência e Cultura* 40 (11): 1089-91, 1988.
 14. Fuchs FD, Rossi Filho RI. Agranulocitose Induzida por Dipirona: Uma revisão. *Revista do Hospital de Clínicas de POA* 3: 143-5, 1983.
 15. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica-Fundamentos da Terapêutica Racional*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
 16. Halfeld G. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. *Bol Acad Bras Med* 150: 23-45, 1989-1990.
 17. Hamerschlag N, Montezuma MPVT, Bacal N, *et al.* Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo-Brasil. *Rev Paul Med* 111 (1): 294-8, 1993.
 18. Huguley Júnior CM. Agranulocytosis induced by dipyron, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA* 189: 162-5, 1964.
 19. Kumana CR. Analgesic use, agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 257: 2591, 1987.
 20. Laks D, Bolsi DC, Longhi F. Dipirona e agranulocitose. *Rev Med PUCRS* 9 (2): 105-8, 1999.
 21. Laport JR, Carné X. Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic Analgesics. *The Lancet* (4): 809, 1987.
 22. Maluf EP. *Epidemiologia da anemia aplástica no Brasil [tese]*. São Paulo (SP): USP; 1999.
 23. Mary JY, Guiguet M, Baumelou E, *et al.* Drug use and aplastic anemia: the French experience. *Eur J Haemathol* 57: 35-41, 1996.
 24. Oliveira GG. *Painel Internacional de avaliação da segurança da Dipirona [Internacional Panel for the Evaluation of the Safety of Dipyron]*. Diário Oficial da União, Sec. I, p. 201-02, 16.08.2001.
 25. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Imunologia Médica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
 26. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 256 (13): 1749-57, 1986.
 27. Torres LM, Rodríguez MJ, Montero A, *et al.* Efficacy and Safety of Dipyron Versus Tramadol in the Management of Pain After Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Reg Anesth Pain Med* 26 (2): 118-24, 2001.
 28. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, *et al.* A Population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis. *Arch Intern Med* 159: 369-74, 1999.
 29. van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHCh. Drug-Associated Agranulocytosis: 20 Years of Reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol* 57: 206-11, 1998.
 30. van Dijke CPH. Analgesic use, Agranulocytosis, and Aplastic Anemia. *JAMA* 257 (19): 2590, 1987.
 31. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, *et al.* Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics* 6: 67-72, 1996.
 32. Wong A. A Reappraisal of Antipyretic and Analgesic Drugs. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* (1): 15-6, 2002.
 33. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, *et al.* Antipyretic Effects of Dipyron Versus Ibuprofen Versus Acetaminophen in Children: Results of a Multinational, Randomized, Modified Double-Blind Study. *Clin Pediatr* 40: 313-24, 2001.

Endereço para correspondência

Drª Mirna Bairy Leal - PUCRS - Faculdade de Farmácia
Caixa Postal: 1429 - Cep:90.619-900 - Porto Alegre - RS
mirnabl@puccrs.br