

Desmistificando o Uso da Dipirona

*Nilton do Vale**

Dor e analgesia

A dor é uma experiência comum à história da humanidade, sempre ligada a idéias mágico-demoníaca-religiosas e ao empirismo medieval-renacentista até sua abordagem “medico-científica” nos séculos XX e XXI. Mesmo sendo considerada modernamente como 5º sinal clínico, a sensação de dor é um sintoma subjetivo marcado por uma ampla variabilidade individual em função do genoma e do aprendizado nódico prévio. Uma gama de fatores pode modificar a sua qualidade como: idade, sexo, raça, hora do dia, privação de sono, estresse, gravidez, depressão, entre outros. A síntese de modernos analgésicos e anti-inflamatórios no século passado, novos procedimentos terapêuticos invasivos, bem como a adoção de métodos analgésicos coadjuvantes e alternativos têm sido determinantes na atual qualidade estratégica de atendimento à dor aguda na SRPA, na enfermaria cirúrgica e na UTI. Os anestesiológicos lidam mais assiduamente com o tratamento e controle da dor aguda por lesão traumática, dor pós-operatória, odinofagia, mialgia, cefaléia pós-raquianestesia, odontalgia, cólica nefrética, biliar e menstrual.¹⁻⁴

A dor aguda é auto-referente, autolimitada, de curta duração e está sempre relacionada a uma causa determinante. Embora o fenômeno álgico agudo apresente características protetoras ao biopsiquismo e à integridade do paciente, a dor pós-operatória persistente e não adequadamente tratada tem repercussões nefastas pós-operatórias a nível comportamental, metabólico, hemostático e imunológico.³ Fator limitante da capacidade operacional e comprometedor temporária da qualidade de vida do paciente, a dor é responsável por prejuízos psicológicos como ansiedade e depressão, além de provocar perdas econômicas e distanciamento do afeto familiar ao retardar a alta hospitalar. Em que pese a técnica utilizada, a origem traumática da dor pós-opera-

* Prof. de Farmacologia e anestesiologia da UFRN
Doutor em farmacologia pela EPE
Conselheiro da Revista Brasileira de Anestesiologia

tória pode provocar neuralgia pós- cirúrgica imediata. Sua minimização por analgesia pré-emptiva e seu tratamento farmacológico constituem uma obrigação intransferível da equipe cirúrgica, seja por métodos adjuvante-alternativos, seja pela terapêutica tradicional. Pode-se empregar os analgésicos por via venosa ou peridural, seja por administração intermitente em *bolus*, seja por infusão contínua ou controlada pelo paciente (PCA), Na analgesia multimodal, injetam-se diversos grupos de drogas analgésicas aditivas (associação medicamentosa) ou que interajam por mecanismos de ação diferentes, mas sinérgicos.(1-12) (vide quadros I e II)

Quadro I - Métodos de Alívio Rápido de Dor Aguda Pós-Operatória

I) Não farmacológicos

Cognitivos-Comportamentais (hipnose, psicoterapia,etc)

Adjuvantes fisiátricos (calor/frio, massagem, quiropraxia, acupuntura, TENS,etc)

Alternativo (relaxamento, meditação, ar condicionado, rir, etc)

II) Farmacológicos

Anestesia local

Instilação da ferida ou intraperitoneal

Infiltração

Bloqueio de Plexo e Espinhal (Raque/Peridural)

Analgesia Sistêmica Parenteral

Opióides

PCA venoso/peridural

AINES - antiCOX₁₋₂-COX₃

Alfa2-adrenérgico (NE)

Antiglutaminérgico (NMDA)

Corticosteróides - antiFLA₂

Adenosina (A₁)

Quadro II - Agentes Parenterais para Analgesia Pós-Operatória

Analgesia local

Anestésico Local - Lidocaína, Ropivacaína, Bupivacaína

Analgesia Sistêmica

Opióides - morfina, codeína, meperidina, buprenorfina, nalbufina, sufentanil, fentanil

AINES

Não ácidos: Dipirona, Propacetamol

Ácidos: cetoprofeno, tenoxicam, ketorolac, diclofenaco, parecoxib

Alfa2-adrenérgico – clonidina, dexmedetomidina

Antiglutaminérgico - cetamina

Corticosteróides – dexametasona, prednisona

Adenosina



Na SRPA, a via oral está quase sempre indisponível e a retal é operacional apenas para crianças. Pacientes recém-operados apresentam uma linha de infusão venosa para reposição hidro-eletrolítica ou sanguínea. Assim, o bom senso justifica a eleição dos agentes analgésicos de uso parenteral, especialmente os venosos. Os agentes analgésicos preferenciais para analgesia pós-operatória são os **anestésicos locais (AL)**, pois são os que menos afetam a coagulação e o sistema imunológico. Os **opióides** naturais ou sintéticos são os analgésicos mais potentes e mais tóxicos, mas pouco afetam o processo inflamatório desencadeado pela manipulação traumática cirúrgica, sendo especialmente indicados no pós-operatório das cirurgias de tórax e do andar superior do abdômem. Nos casos de dor de menor monta, os antiálgicos tradicionais são os **analgésico-antitérmico-antiinflamatórios (AINES)** que inibem o processo químico inflamatório (PGs, IL, FNT, endoperóxidos), mas alteram também o sistema digestivo, a função hepato-renal, a crase sanguínea e aumentam a formação de leucotrienos (risco de alergia). Outros analgésicos menos empregados são a **cetamina**, a **dexametasona**, a **clonidina**, a **dexmedetomidina**, a **adenosina**.^{1-4,8-12} (vide quadro II) Como o início de ação é lento (<30 min) em função do bloqueio enzimático, os AINES venosos são a melhor opção nas dores de pequena e mediana intensidade, mas há variação farmacocinética: duração curta (ex.: *dipirona*-quatro doses/dia), intermediária (ex.: *parecoxib*-duas doses/dia) e prolongada (ex.: *tenoxicam*-uma dose/dia). Na associação medicamentosa habitual para dor mediana ou severa, os AINES podem ser considerados como “poupadores de opióides”, inclusive reduzindo a sua toxicidade na fase pós-operatória. (vide quadro III) As associações sinérgicas com duas ou mais drogas são favoráveis ao controle agudo da dor. Os AINES inibem a síntese de prostaglandinas (PGs) periféricas por inibição das enzimas COX₁₋₂, enquanto o paracetamol e a dipirona também inibem a COX₃. A dipirona também interfere sinergicamente a nível central com peptídeos analgésicos, serotonina e inibe o glutamato, o que qualifica o metimazol para a obtenção de analgesia multimodal.. A terapêutica anti-álgica tradicional pode também ser combinada a métodos adjuvantes e/ou alternativos: acupuntura, massagem, compressas, psicoterapia, efeito placebo, música suave, ar condicionado, TV, etc).¹⁻⁴

Dipirona

Nomes Comerciais mais comuns dentre uma centena de produtos (genérico e similar) que têm por base a dipirona, em grande parte associada a outras substâncias analgésicas: Algirona; Anador; Analgesil; Analgex, Analgin, Analverin; Anfebril; Apiron; Baralgin M; Baralgin composto Conmel; Debela Difebril; Dip-Ima; Dipimax; Dipiran; Dipirol, Dipirogen; *Dipirona*, Dipironati; Dipiron; Dipironax; Dipirosil; Dipirosim; Diusmed; Doralex; Doran, Doratyl; Dorilan; Dornal; Dorona; Dorostil; Dorpinon; DS500; Dyprin; Findor; FURP-Dipirona; Lomdor; Magnopyrol; Maxiliv; Multiralgin; Nalginin, Nevalgina, Novagreen; Novalex; Novalgex; **Novalgina®**; Pirogina; Salindor; Termonal; Termoprin.

Embora nem todos laboratórios farmacêuticos tenham a apresentação (ampola), esta diversidade manipulada de similares sal pode prejudicar o controle de qualidade do analgésico injetável...

Apresentação comercial de referência:

Dipirona sódica (aminopirina + melubrina)

(2,3 Dimetil-1 fenil-5 pirazolona-4 metilamina metanosulfonato sódico)

Caixa com 100 ampolas com 2mL

Cada ampola contém: *Dipirona Sódica* ... 500 mg

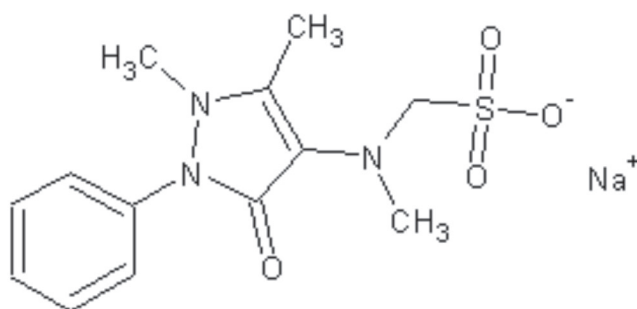
Veículo adequado q.s.p 2 mL

Metamizol ou Dipirona sódica: Fórmula: C₁₃H₁₇N₃O₄S P.M.: 311.35



Quadro III - Analgésicos-Antiinflamatórios não Esteróides (AINES) Venosos

| | dose | intervalo | pico | dose máxima/dia |
|---|---------|-----------|--------|---|
| I) de caráter ácido | | | | |
| a) <i>Alta potência e rápida eliminação</i> | | | | |
| Do ácido propriônico – cetoprofeno-50,100mg | 6-8h | 60min | 400mg | |
| (25mg=analgésico;75mg=antiinflamatório) | | | | |
| Do ácido arilacético – cetorolaco-15,30mg | 15-30mg | 4-6-8h | 30 min | 60mg |
| b) <i>alta potência e lenta eliminação</i> | | | | |
| Do ácido enólico – tenoxicam-20,40mg | 40mg | 24h | | 80mg |
| II) de caráter não ácido | | | | |
| a) <i>baixa potencia, rápida eliminação</i> | | | | |
| Derivado anílico – propracetamol -1g | | | | (<i>prodafalgan^R - não disponível no Brasil</i>) |
| b) <i>baixa potência, eliminação intermediária</i> | | | | |
| Derivado pirazolônico - dipirona (metimazol)-1g | | 4-6h | 30min | 8.000mg |
| 0,5g=antipirético;1g=analgésico;2g=antiinflamatório | | | | |
| c) <i>alta potencia e eliminação intermediária</i> | | | | |
| Derivado coxib: parecoxib(valdecoxib)-40mg | 40mg | 8-12h | 60min | 120mg |



([(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il) metilamino] metanosulfonato) ou **dipirona**

Analgésico, Antipirético, Anti-Inflamatório sintético extraído do alcatrão (anilina), pertencente ao grupo da pirazolona (*antipirina, aminopirina, fenilbutazona, oxfenbutazona*). O metimazol é classificado como analgésico-antiinflamatório não esteróide (AINE), dotado de efeitos diversos em função da dose empregada: **baixa** (10mg.kg⁻¹) – antipirético; **mediana** (15-30mg.kg⁻¹) – analgésico; **alta** (>50mg.kg⁻¹) antiinflamatório e antiespasmódico. Em ratos, em doses muito elevadas (200mg.kg⁻¹) apresenta efeito anticonvulsivante. ^(1,12-14)

História do Metimazol (dipirona)

A sua síntese remonta a 1883, quando Perkin pesquisava um termolítico sintético como substituto da quinina, produto extraído da casca de *Cinchona*, antimalárico peruano. Este produto de eficiência relativa e custo excessivamente alto teria como contraponto a aspirina extraída do sal-

gueiro europeu (*Salix alba*). Do lavado hidro-alcoólico do piche, Perkin isolou o 1º corante sintético – anilina – que serviu para extração do derivado pirazolônico - a antipirina (fenozona). O metamizol é pois um derivado pirazolônico (antipirina) sintetizado na Alemanha pela Hoechst AG em 1920. No ano seguinte, foi comercializada a primeira pirazolona de uso clínico (dipirona), composta por 50% melubrina e 50% aminopirina.^(15,16) Desde 1922, quando foi introduzido no Brasil sob o nome de *novalgina*^R, sua comercialização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70, quando foram, relatados graves casos de agranulocitose, uma condição clínica de déficit imunológico potencialmente fatal (7 a 25%), exigindo suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com potentes antibióticos. A maioria dos países do Hemisfério Norte, a Suécia (1974), os EEUU (1977), Austrália e Japão proscreveram a dipirona do receituário a não ser no mercado veterinário, pois há disponibilidade no receituário médico de AINES substitutos e menos tóxicos para tratamento da dor (paracetamol, salicilatos, cetorolac, clomifênio, etc). No entanto, a atual incidência estimada da agranulocitose é aceitável, pois oscila entre 0,2 a 2 casos por milhão de pessoas/dia de uso. Além disso, há drogas com maior risco de provocar agranulocitose como o antipsicótico clozapina com incidência de 8:1000/ paciente após 6 meses de tratamento. (vide quadro IV)^{1,2,15-18}

Quadro IV - Tipos De Discrasias Induzidas Por Fármacos

A) Drogas associadas à agranulocitose

amitriptilina, amoxicilina, bumetanida, carbenecilina, cefalexina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, clindamicina, clofibrato, clomifênio, clordiazepóxido, clorpromazina, clorpropamida, clortalidona
 clozapina, colchicina, diazepam, dipirona, disopiramida, espironalactona, flufenazina, furosemida, gentamicina, glisefulvina, hidralazina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, imipramina, isoniazida
 lincomicina, mebendazol, meclofenato, mefenamato, metaqualona, metimazol, metronidazol, mirtazapina, nifedipina, nitrofurantoina, paracetamol, penicilina, pentazocina, primidona, propranolol, quinidina, quinina, ranitidina, rifampicina, sulfametiazol, sulfametoxazol, tetraciclina, ticarcilina, trimetoprim, valproato, vancomicina

B) Drogas associadas à agranulocitose e à anemia aplástica

acetazolamida, alopurinol, anfetamina, captopril, carbamazepina, carbimazol, cimetidina, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, estreptomicina, etosuximida, fenilbutazona, fenitoína, indometacina, lisinopril, meprobamato, **metimazol**, mianserina, naproxeno, *pesticidas*, pirimetamina, piroxicam, sais de ouro, salicilatos, *solventes orgânicos*, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulindac, ticlopidina, tioridazina, trimetoprim+sulfametoxazol

A dipirona continua sendo medicada na Rússia, Brasil (tarja vermelha), Índia e em muitos outros países sul-americanos, caribenhos, africanos e asiáticos. Dipirona (*Hoechst & Merck*) é o principal analgésico da terapêutica brasileira ocupando 31,8% do mercado; o paracetamol- 29,7%; AAS em terceiro lugar, com 27,1% (*Gazeta Mercantil*, 22/05/2001). A dipirona é o analgésico de preferência em 50% dos usuários de hospitais públicos em S. Paulo.⁴ A maior parte das vendas (em torno de 80%) ocorre sem prescrição médica, representando um papel importante na condenável auto-medicação, apesar da ANVISA (dezembro de 2004) incluí-la na lista de tarja vermelha (venda sob prescrição médica).^(1,3,4,17,18)



Posologia

Via oral: 01 comprimido ou 30 gotas a cada 4 ou 6 horas; **via retal:** 1 supositório 4 vezes ao dia; **Via intramuscular (glúteo):** ½ a 01 ampola 4 vezes ao dia; **Intravenosa:** injeção lenta (3 min) diluída em 20 ml 4 a 6 vezes ao dia; nasal (em coelho)

Dose: 10mg/kg (antipirética); 30 mg/kg (analgésica); 50mg/kg (antiinflamatória)

Adultos e adolescentes: analgesia: > 15 anos: 1 a 2g até 4x dia.

Peso real: 10kg - 0,5g; 20kg - 1g; 50kg - 1,5g; 100kg - 3,0g/dia

Superdosagem pode provocar distúrbios renais transitórios (oligúria ou anúria, proteinúria e nefrite intersticial). Cuidados: repouso no leito, lavagem gástrica com carvão ativado, monitorização das funções vitais com terapêutica de suporte; eventualmente, diurese forçada e diálise.^{1,12-14}

Farmacocinética:

A injeção venosa proporciona altos níveis plasmáticos obtidos rapidamente, pois 58% da droga se fixa às proteínas do plasma. Os efeitos podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e duram aproximadamente de 4 a 6 horas. A biotransformação com alguns metabólitos ativos é hepática e a excreção renal. Dentre os 4 metabólitos hepáticos da dipirona, destacam-se **4-metil-amino-antipirina (4-MAA)** mais potente do que a dipirona, **4-amino-antipirina (4-AA)** ativo, 4-acetil-amino-antipirina (**AAA**) e 4-formil-amino-antipirina (**FAA**) pouco ativos. Hidrólise hepática não-enzimática determina a formação do metabólito 4-MAA que é metabolizado por demetilação em AAA e, por oxidação, a FAA. Nenhum desses metabólitos liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, sendo predominantemente excretados pelo rim. Os efeitos analgésicos correlacionam-se com as concentrações dos metabólitos ativos (**MAA e AA**). A **propriedade antiinflamatória** da dipirona ocorre sobre a cascata do ácido aracdônico, pois os metabólitos **4-MAA e 4-AA** inibem a síntese de prostaglandinas a nível das COXs, efeito comparável ao ácido acetilsalicílico; os outros dois metabólitos (AAA, FAA) mostraram-se praticamente inativos. Os metabólitos **4-MAA e 4-AA** são os principais responsáveis pelo efeito analgésico.⁽¹⁹⁻²³⁾

Mecanismo de ação

A despeito de inúmeros estudos comportamentais, neuroquímicos e eletrofisiológicos, o mecanismo de ação analgésico da dipirona ainda não está definitivamente elucidado por ocorrer a nível do sistema nervoso periférico e central, como também em diferentes níveis de processamento da informação dolorosa. A sua analgesia e efeito antiinflamatório difere da ação do corticosteróide (bloqueio da FLA₂) e dos AINES (bloqueio das COX₁₋₂). A analgesia da dipirona depende de efeito periférico (PGs e NO) e central por seu sinergismo peptidérgico (k), serotoninérgico (5HT1) e antagonismo glutaminérgico (NMDA).²⁴⁻⁵⁰

1. Efeito Antinociceptivo Periférico^(1,24-30)

A) Analgesia - A dipirona controla a hiperalgisia decorrente da lesão tecidual, por ativação dos canais de K⁺ sensíveis ao ATP e por inibição da ativação da adenilciclase por substâncias hiperalgésicas como por bloqueio direto do influxo de cálcio no nociceptor;⁽²²⁾
⁽²¹⁾ também contribui a interferência de uma via arginina-óxido nítrico/GMPc/proteino

quinaseG/ canais de K⁺ ATP sensíveis ao ATP (bloqueio da enzima NO-sintase);

B) Antiinflamatório: (altas concentrações) - bloqueio das COX₁₋₂ (doses elevadas) reduz síntese de PGs e da NO-sintase interfere na produção de citocinas pro-inflamatórias (IL,FNT); redução de radicais superóxidos

2. Efeito Antinociceptivo Central^{1,31-50}

A) **Antipirético** - Outros grupos⁽³¹⁾ Weithmann e Alpermann(44p a potente propriedade antipirética decorre da capacidade de inibição da COX3 na síntese de prostaglandina E no sistema nervoso central (SNC), notadamente no hipotálamo. Notadamente pelos seus dois metabólitos: 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) e 4-amino-antipirina (4-AA) Campos et al.⁸ em 1999,

B) **Ação analgésica** também é exercida pelos dois metabólitos ativos 4-MAA e 4-AA que são capazes de inibir as COX_{1,2 e 3} e atuar em vários níveis sinergicamente com o sistema petidérgico (endorfina e encefalinas) e serotonina. Estudos atribuem à dipirona ação sobre áreas talâmicas, sobre o núcleo magno da rafe (NMR) bulbo^(39,40), sobre a substância periaquedutal cinzenta (PAG).⁴² e de maneira relevante no corno dorsal espinhal. Neugebauer et al.⁽²⁴⁾ Reporta a importância da ativação de circuitos opioidérgicos, pois esta ativação é reversível pela naloxona. Também é relevante a atuação anti-álgica no sistema descendente inibitório bulboespinhal noradrenérgico e serotoninérgico. Atua Via arginina/ NO/ GMPc/proteína cinase G/canais de K⁺ ATP sensíveis ao ATP e proporciona Inibição dos receptores glutaminérgicos metabotrópicos Siebel,Beirith,Calixto (18)Inibição da COX3 central proporciona analgesia semelhante ao paracetamol. Além disso, interferência a nível de substância P, neurocinina₁ e na via da PKC parecem também contribuir para o efeito antinociceptivo da dipirona.

Preocupação Posológica no uso de Dipirona em casos especiais (> ASA II)

I) **Reduzir dose e duração do tratamento:** ^(3,5-7,22)

1. Paciente idoso debilitado - possibilidade de desenvolver insuficiência hepática e renal.
2. Crianças - supositório infantil é inadequado às crianças < 4 anos ou < 16 kg.
3. Coronariopatia, Choque -Monitorizar paciente em que a hipotensão é desastrosa
4. Intolerância ao álcool ou alcoólatras
5. Insuficiência renal e hepática - risco de overdose haja vista a taxa de eliminação é reduzida.
6. DPOC e apnéia do sono: Risco na associação com opióides (apnéia).

II) **Aumentar dose** ^(1-3,5-7,8,22-24)

1. Cirurgia torácica ou do abdome superior em função da maior intensidade dolorosa
2. Paciente com privação do sono total: hiperalgesia baixa o limiar álgico
3. Abuso de opióide: tolerância ao opiáceo

Uso clínico: droga única ou associada?

A eficácia clínica em diversos quadros álgicos agudos com dipirona associada ou não a opióide tem sido relatada no tratamento cirúrgico. ^(1,51-53)

Analgesia Preemptiva - Administração da dipirona previamente à incisão cirúrgica, trata-



se de uma droga com perfil farmacológico apreciável pela diversidade do mecanismo de ação e sua pouca *interferência sobre o sistema gastrointestinal e a coagulação sangüínea*. Rockemann et al.⁽⁶³⁾ demonstraram que a administração da dipirona previamente à incisão cirúrgica, redução do consumo de morfina/hora avaliada pelo método de analgesia controlada pelo paciente, caracterizando eficácia preemptiva e sua possível interferência com o fenômeno de sensibilização central.

Analgesia Multimodal - Associação de analgésicos com diferentes mecanismos de ação com a dipirona e/ou opióides tem se mostrado sinérgica com potencialização do efeito anti-álgico no tratamento da dor. Como resultante há redução de doses efetivas e da severidade dos efeitos colaterais de cada droga. *Efeito poupador de opióide* - Taylor et al evidenciaram na interação metimazol+morfina a ação preferencial da dipirona em reduzir a expressão dos demais genes, contrariamente à morfina, cuja administração correlacionou-se com a redução da expressão de c-fos espinhal. A dipirona aumenta a potência analgésica dos opióides e reduzir seus efeitos colaterais graves como depressão respiratória e retenção vesical em função da redução das doses de ambas as drogas.⁵⁴⁻⁶⁰

Além de ser analgésico de grande utilizada na medicina paliativa, a dipirona parenteral integra o *armamentarium* terapêutico intercontinental da prática anestésico-cirúrgica hospitalar ou ambulatorial⁶¹:

1. Dor pós-operatória, sala de recuperação anestésica (SRPA), enfermaria e UTI
55-57,62-65

A dipirona via parenteral é bastante utilizada como agente único ou coadjuvante dos opióides no tratamento da dor pós-operatória em cirurgia abdominal. (2g 4x/dia). Na dor pós-operatória, a analgesia provida por dipirona (35 mg.kg⁻¹) pode ser comparada com a proporcionada pela administração de opióides de potência intermediária, tais como tramadol e meperidina. Rawal et al.⁽⁵⁹⁾ descrevem um efeito poupador de opióides atribuível à dipirona quando administrada conjuntamente com a morfina, no período pós-operatório, a pacientes adultos submetidos a procedimentos abdominais e urológicos. No Brasil, o baixo custo e a boa eficácia da dipirona torna rotineira sua administração antes do início e ao término da maioria das cirurgias, tanto à população adulta quanto pediátrica. Assim, o metimazol constitui a primeira escolha como fármaco analgésico não-opióide único nas dores de leve e mediana intensidade ou como coadjuvante de opióides nas dores de moderada a forte intensidade.^{4,50,61}

2. Cefaléia pós-raquianestesia – dipirona 4g/dia associada à prednisona 24h após a cirurgia, durante 2 dias.⁶⁶

3. Cólicas nefréticas, biliares, menstruais e mialgia – ação analgésica paliativa^{67,68}

4. Dor dentária– ação analgésica e antiinflamatória paliativas.^{1,4}

5. Severa hiperpirexia (1) – Como mais potente antipirético, a dipirona bloqueia a ação hipotalâmica (Centro Termogênico) da PGE devido à atividade da IL6 inflamatória. A normalização da temperatura ocorre por sudorese e vasodilatação, mas com risco de hipotensão em crianças e anciãos debilitados.^{1,3-4}

Toxicidade

I) Reações anafiláticas/anafilactóides

As reações alérgicas são raras, mas podem ser severas: I) reação de hipersensibilidade cutânea (urticária), na conjuntiva e na mucosa nasofaríngea; II. Crise de asma em pacientes asmáticos (>

leucotrienos ?); III. Anafilaxia. Tipicamente, reações anafiláticas/anafilactóides leves manifestam-se em curto lapso de tempo (min), geralmente dentro da 1ª hora após a administração: sintomas na pele ou nas mucosas (*prurido*, ardor, *rubor*, urticária, edema- grau I), dispnéia e/ou hipotensão e, às vezes, sintomas gastro-intestinais. As reações leves podem progredir para formas graves, como urticária generalizada, *angioedema* severo de laringe, broncospasmo, cianose, arritmias cardíacas, queda da pressão arterial, pulso filiforme, cianose e *choque* circulatório de maior risco (choque anafilático). É indispensável o questionamento na pré-anesstesia do(a) paciente sobre história de alergia a medicamentos, particularmente os AINES e o grupo da pirazolona ! A injeção venosa sempre lenta (> de 3 min) e a ampola diluída previamente no frasco de soro ou numa seringa de 20 ml. Tratamento imediato: a) suspender imediatamente a administração b) paciente em decúbito dorsal com pernas elevadas e as vias aéreas livres; c) preservar linha venosa de infusão; d) diluir 1 ml de epinefrina a 1:1000 para 10 ml e aplicar 1 ml por via IV cada 3 minutos; e) ventilação com O₂ a 100% com pressão positiva intermitente; f) dose elevada de glicocorticoide IV; g) vasoconstrictor h) atropina -1g; i) aminofilina -250mg; j) anti-histamínico; k) manter linha de infusão venosa para reposição de plasma, albumina humana ou soluções eletrolíticas; l) medidas ABC de ressuscitação cardiopulmonar.⁶⁹⁻⁷⁶

II. Outras reações da pele e mucosas

Ocorrem ocasionalmente erupções fixadas e raramente *exantema* (suspender a dipirona); casos isolados de erupções bolhosas (síndrome de Steven-Johnson ou síndrome de Lyell), somente após uso prolongado.^{1,72-74}

III. Hipotensão arterial

A administração venosa rápida pode causar queda da pressão sanguínea proporcional às doses administradas ou em pacientes com pressão arterial baixa (pré-existente redução dos fluidos corpóreos, desidratação, instabilidade circulatória) 2. Criança com *febre* excepcionalmente alta (hiperpirexia) por vasodilatação pronunciada (< pós-carga) e sudorese intensa (hipotensão + hiponatremia). A prática clínica fala a favor da administração venosa lenta (< 3 min) de dipirona, especialmente em crianças e idosos debilitados.^{1,3,72}

IV. Reações hematológicas

Embora rara, a ação tóxica da dipirona sobre a série de células brancas do sangue tenha justificado a sua condenação do uso médico em vários países na década de 70. Na maioria das vezes, a **agranulocitose** é precedida de febre alta, calafrios, mal-estar, faringite, ulcerações na boca, nariz e garganta com dificuldade em engolir, assim como nas regiões genital e anal e pode representar risco de vida. Imediata interrupção da medicação é a indicação para a completa recuperação. A contagem dos leucócitos em níveis muito baixos indica risco de morte, se não interrompido imediatamente o uso do metimazol e instituído antibióticos potentes. Em caso de ocorrência de sinais sugestivos de *agranulocitose* ou *trombocitopenia* deve-se interromper o tratamento e realizar contagem de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos). Entretanto, em pacientes recebendo antibioticoterapia, os sinais típicos de *agranulocitose* podem ser mínimos. A taxa de sedimentação de células vermelhas é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.⁷⁷⁻⁸⁸ Sinais típicos de *trombocitopenia*



incluem uma maior tendência para *sangramento* e aparecimento de manchas vermelhas ou purpúreas na pele e nas *membranas* mucosas. Em casos de anemia aplástica, deve-se interromper o tratamento com dipirona e instituir a terapêutica heróica.(costicosteróides, imunoglobulina, antibióticos, ciclosporina, talidomida, anabolizante, transfusões), além de isolamento e posterior transplante. Segundo Ibanez e outros autores (2005), a dipirona ostentaria o 4º lugar na etiologia da agranulocitose, atrás de ticlopidine, clozapina e metimazol.^{3,4,89-90} A dipirona diminui temporariamente a contagem plaquetar, mas sua normalização ocorre mais rapidamente do que o ceterolac. (3,4,89-90) É muito rara a ocorrência de aplasia medular no uso agudo de dipirona.⁹⁰⁻⁹¹

V). Nefrite intersticial aguda em pacientes com história de doença renal especialmente, nos idosos: uso prolongado pode levar à piora aguda da função dos rins, com oligúria, anúria ou proteinúria. Em pacientes que consumiam cronicamente (> 10 anos) derivados de la anilina e outros analgésicos se descreveu um quadro de nefrite intersticial que pode chegar a papilite necrotizante e insuficiência renal: nefropatia por consumo de analgésicos (o bloqueio das PGs vasodilatadoras levaria à hipóxia e hipoperfusão glomerular).^{1,92,93}

VI). SNC: doses elevadas podem provocar excitação ou hipotermia, sobretudo em crianças. A hipotermia mediana em estado de sepse, provoca uma exagerada resposta hiperinflamatória. Queixa comum via venosa: boca seca e sonolência.³

VII) Pode acentuar o oligoâmnios no final da gestação por redução da diurese do feto (hipoperfusão renal)⁹⁴

VIII) *Sobredosagem da dipirona* provoca várias reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência /insuficiência aguda dos rins; mais raramente, sintomas do SNC (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e do sistema cardiovascular (queda da pressão arterial até o choque, taquiarritmias cardíacas. Em caso de superdose acidental, institui-se tratamento de emergência: a) suspender a medicação; b) repouso em decúbito dorsal com as pernas elevadas; se consciente, lavagem gástrica e administração de adsorvente (carvão ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática. A excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.⁹⁵

Mortalidade dos AINES e da Dipirona

Atualmente, vários estudos demonstram a baixa incidência de graves alterações hematológicas, como agranulocitose, aplasia medular e trombocitopenia. Um estudo comparativo entre três AINES largamente utilizado (AAS, paracetamol, dipirona e diclofenaco) apontou para uma maior risco de letalidade do diclofenaco, apesar da maior incidência de agranulocitose com o metimazol.⁴

**paracetamol — 20/100 milhões; dipirona — 25/100 milhões;
ácido acetilsalicílico AAS — 185/100 milhões; diclofenaco — 592/100 milhões..²**

Contra-Indicações ^(1-3,93-96)

01. A 1ª questão a ser formulada ao paciente no pré-operatório: “Tem alergia a algum analgésico? Pacientes com *alergia à dipirona* ou a qualquer componente de sua formulação ou a outras *pirazolonas* (ex.: *fenazona*) ou a *pirazolidinas* (ex.: *fenilbutazona*, *oxifembutazona*). A injeção de dipirona no paciente alérgico é um risco especial para aparecimento de urticárias até reações anafilactóides e anafiláticas: mediação IgE e predisposição genética ligada ao locus HLA DQ. A reação alérgica seria mais comum nos

pacientes com: a) asma brônquica; b) rinosinusite poliposa c) urticária crônica; d) intolerante a *corantes* (ex.: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos).⁶⁹⁻⁷⁵

02. Crianças pequenas (<3 meses e <5kg) e idosos debilitados (IAM recente, coronariopatia), sobretudo com disfunção renal.
03. Gestantes (teratogênico), sobretudo no 1º trimestre; lactantes (presença no leite materno)
04. Insuficiência hepática e renal (risco de overdose por menor eliminação)
05. História de distúrbio hematopoiético: agranulocitose, aplasia medular e trombocitopenia
06. Doenças Metabólicas: a) portadores porfiria aguda do fígado (*usar opióides, como analgésico substituto*); b) carência congênita de Glucose-6-fosfato-disidrogenase (G6PD) pelo risco de hemólise.
07. *Medula óssea* insuficiente (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético
08. Hipovolemia, choque, desidratação severa e coronariopatia grave

Atentar para sinais que obrigam interromper imediatamente o uso da dipirona:

1. Manifestações alérgicas na pele e mucosas (prurido e placas vermelhas) na 1ª hora ou *reação anafilática*; reações cutâneas bolhosas com comprometimento da mucosa são tardias (síndrome de Steven-Johnson ou síndrome de Lyell)

2. Dor de garganta ou outra anormalidade na boca e na garganta com ou sem febre podem indicar *agranulocitose*: solicitar leucograma. A amigdalite pode mascarar os primeiros sintomas de agranulocitose (angina agranulocítica)

3. Sinais e sintomas de *hipovolemia* (< 100 mmHg) por falta de monitoração hemodinâmica adequada ou falha na pré-anestesia: desidratação, infarto do miocárdio recente (<3 meses), lesões múltiplas coronarianas ou hipovolemia.

Interações Medicamentosas¹⁻³

I) Favorecem uma maior toxicidade da dipirona

1. **Alopurinol** - por inibição das enzimas hepáticas (metabolismo)
2. **Anticoncepcionais** - por elevação de níveis plasmáticos
3. **Drogas nefrotóxicas** - por redução da excreção renal
4. **Clorpromazina** - ação sinérgica pode produzir hipotermia grave.
5. **Álcool** - sua ação central potencializa seus efeitos hipodinâmicos

II) A dipirona reduz o efeito de

1. **Ciclosporina** - diminuição dos níveis plasmáticos
2. **Cumarínicos** - aceleração do metabolismo hepático.

3. Tiazídicos e furosemide – compete na excreção de sódio (<diurese)

A Polêmica do Uso da Dipirona e Incidência de Agranulocitose

Em 1902, Brown & Ophalus fazem a 1ª descrição de disfunção hematológica (citopenia periférica). Em 1931, Krake relatou uma faringite de etiologia química: o anel de benzeno da

Quadro V - 12 Mandamentos para manter a Eficácia da Prescrição de Analgésicos Venosos

01. Valorizar a origem, intensidade e quadro biopsíquicosocial do paciente
02. Conhecer a farmacologia: dose, início, efeito máximo, meia-vida, intervalo
03. Usar o mais potente ou aderir à analgesia pré-emptiva e/ou a multimodal
04. Prescrever a dose adequada – intermitente, contínua ou titulada (PCA)
05. Evitar somente injetar o analgésico, quando solicitado – esquema “SOS”
06. Na falha do 1º analgésico, fazer associações com opióides ou anestésico local
07. Respeitar o efeito teto dos AINES
08. Prevenir efeitos colaterais e valorizar o tratamento causal
09. Levantar em conta a variação circadiana: a noite facilita o processo algico-inflamatório
10. Reconsiderar métodos analgésicos adjuvantes e alternativos
11. Fatores facilitadores da dor: privação de sono, estresse, depressão, isolamento, calor
12. Receitar AINES para poupar opióides e reduzir doses de resgate analgésico

aminopirina seria responsável pela leucopenia. Em 1932, Madison e Squier estabeleceram, pela 1ª vez, a relação temporal entre o uso da aminopirina e agranulocitose. Em 1933, Watkins relaciona pirazolonas & agranulocitose e Blake (1935) faz o 1º relato de caso de agranulocitose & dipirona. Em 1937, a antipirina foi retirada do mercado americano pela FDA. A aminopirina, dado o seu parentesco com a antipirina, foi colocada no *Schedule IV do Pharmacy and Poisons Act* (1938), restringindo o seu uso “sob prescrição médica”. Começava a desconfiança com a dipirona... (uma pirazolona). Desde a década de 40, iniciam-se relatos relacionando agranulocitose com novos medicamentos: sulfas, metimazol, clopromazina e muitos outros (vide quadro IV). Em 1952, *Discombe* realizou um estudo retrospectivo agregando dados de três outros trabalhos retrospectivos e de uma comunicação pessoal, sobre a relação entre a aminopirina (e não a dipirona) e a incidência de agranulocitose na população geral. Tratava-se de um levantamento com erros metodológicos graves, mas que motivou a banição de dipirona em vários continentes. Países do Hemisfério Norte – Suécia, Finlândia, Canadá, EEUU e Japão se posicionaram na década de 70 contra o uso da dipirona devido ao risco de agranulocitose irreversível (alta incidência de então: 1:300!), inclusive retiraram o metimazol da relação de medicamentos básicos essenciais da OMS para uso humano. Esta oposição ferrenha contrasta com o uso corriqueiro no Hemisfério Sul (México, Brasil, América Latina, Ásia e África.) com a atual baixa incidência de aplasia medular e agranulocitose (0,5-2:1.000.000).^{1,4,6,7}

Uma hipótese sobre a discrepância na alteração hematológica entre os hemisférios Norte-Sul seria decorrente de diferenças geográficas, econômicas ou enzimáticas. Provavelmente, modificações enzimáticas que afetariam a sua velocidade de metabolização hepática a nível do CitP450, como ocorre entre os pacientes acetiladores rápidos e lentos que sejam usuários de analgésicos opióides ou AINES de metabolização hepática. O Estudo de Boston (1986), o estudo-piloto brasileiro Latin Study (2005) e outras análises epidemiológicas sobre uma incidência aceitável de agranulocitose pirazolônica (4º lugar após uso prolongado) tem favorecido a sua reintrodução em vários países do Hemisfério Norte europeu, mas não nos EEUU.⁴ Em 1993, foi publicado um artigo de A. Chetley que retrata o auge da disputa mercadológica farmacêutica no “*imbroglio*” do paracetamol (hepatotóxico) americano *versus* dipirona alemã (agranulocitose): “*Dipyrone: A drug no one needs.*” (vide Internet: www.haiweb.org) Uma nota adicional sobre a disputa econômica é a atitude dos articulistas na última edição (11ª) do livro clássico de Farmacologia “*Goodman &*

Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics” de 2005 em não discutir o metimazol sódico e remeter o leitor para edições anteriores do compêndio farmacológico em busca de informação sobre dipirona; além disso, o FDA ainda não liberou o acetoaminofen (1g) injetável, de fabricação européia (propacetamol), ficando analgésico-antipirético derivado da fenacetina com uso restrito à VO (paracetamol).^(17,18,77-88)

Conclusão

A importância da dipirona venosa como fármaco analgésico nos processos álgicos de curta duração (<5 dias) decorre de sua alta eficácia no tratamento de dores agudas fracas e medianas, seu baixo custo, ampla e ubíqua disponibilidade, boa margem de segurança, mormente nos pacientes hepatopatas, nefropatas e cardiopatas; possibilidade de associação com outros analgésicos: analgesia pré-emptiva e multimodal. Sua prescrição ou não do arsenal terapêutico dependerá de futuro estudo multicêntrico internacional sob a luz da medicina baseada em evidência (*international population-based case-cohort study of dipyron-associated agranulocytosis*).^(1,4,7-14) Para manter a eficácia da prescrição da dipirona alguns ditames terapêuticos devem ser valorizados. (vide quadro V) O seu perfil terapêutico tem sido consagrado há nove décadas em nosso país, sob supervisão da ANVISA(2001).⁽⁹⁷⁾ Em função da dose, a dipirona comporta-se como fármaco **antitérmico, analgésico e, potencialmente, antiinflamatório**, sendo referendado diuturnamente pelo seu amplo uso como agente principal ou coadjuvante no tratamento das dores agudas na SRPA, UTI, enfermaria e clínicas odontológicas.

Referências Bibliográficas

1. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA - Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents; Pharmacotherapy of Gout, em: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL – Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill 11th ed N York, 2005, p 671
2. Sabatowski R, Schafer D, Kasper S M et al - Pain Treatment: A Historical Overview Current Pharmaceutical Design, 2004;10: 701-716
3. Kehlet H - Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989;63:189-95
4. Benseñor MI.- To use or not to use dipyron. Or maybe, Central Station versus E.R.? That is the question. São Paulo Med J, 2001;119:190-191.
5. Onem S. H, Alloui A, Gross A et al -The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects.J Sleep Res. 2001; 10:35-42
6. Yildirim E, Killic F S, Sirmagul B et al - Chronopharmacological evaluation of the antinociceptive activities of aspirin and dipyron in mice.The Pain Clinic. 2006;18:195-200
7. Davis KM, Esposito MA, Meyer BA - Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: A randomized controlled trial. Am J Obstet & Gynecol, 2006; 194:967-971
8. Resman-Targoff BH. Ketorolac: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory drug. Ann Pharmacother 1990; 24: 1098-1104.
9. Beaulieu P. Intravenous administration of paracetamol (propacetamol) for postoperative analgesia. Anesthesia 1994; 49: 739-740.
10. Apan A, Ozcan S, Buyukkocak U et al-Perioperative intravenous adenosine infusion to extend postoperative analgesia in brachial plexus block.Eur J Anaesthesiol 2003; 20:916-919
11. Desjardins PJ, Grossman E H., Kuss M E. et al –The Injectable Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Parecoxib Sodium Has Analgesic Efficacy When Administered Preoperatively Anesth Analg 2001;93:721-727



12. Brack A, Rittner HL, Schafer M - Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use (*in German*) Anaesthetist. 2004;53:263-280.
13. Arellano F, Sacristán JA. Metamizol: reassessment of its therapeutic role. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: 617-619.
14. Doretto M , Garcia-Cairasco N, Pimenta NJ .et al - Dipyrone, a novel anticonvulsant agent? Insights from three experimental epilepsy models. Neuroreport, 1998; 9:2415-2421
15. Auer A - Über novalgin. Ther D Gegenw 1931;72:154-156.
16. Brogden RN. Pyrazolone derivatives. Drugs. 1986;32:60-70. Suppl 4
17. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (*The Boston Study*) - Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with reference to analgesics. J Am Med Assoc 1986; 256: 1749-1757
18. Hamerschlak N, Maluf E, Paquini R, et al. - LATIN study – Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America. Sao Paulo Med J. 2005;123:101-104.
19. Rohdewald P, Drehsen G, Milsmann E, et al - Relationship between saliva levels of metamizol metabolites, bioavailability and analgesic efficacy. Arzneimittelforschung 1983;33:985-990
20. Levy M, Flusser D, Zylber-Katz E et al - Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators. Eur J Clin Pharmacol 1984;27:453-458. 20 metabólitos ativos
21. Weithmann KU, Alpermann HG - Biochemical and pharmacological effects of dipyrone and its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. Arzneimittelforschung 1985; 6: 947- 952.
22. Brogden RN - Pyrazolone derivatives. Drugs. 1986; 4:60-70. Suppl32
23. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyrone metabolites in man. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:187-91.
24. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. Agents Actions 1994;41:188-192
25. Ferreira S. H.. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nature New Biol,1972: 240: 200-203.
26. Ferreira S. H., Nakamura M. - II-Prostaglandins hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. Prostaglandins. 1979;18:191-200.
27. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. J Physiol Pharmacol 2000; 51: 573-86.
28. Weithmann KU, Alpermann HG. Biochemical and pharmacological effects of dipyrone and its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. Arzneimittelforschung 1985;(6):947-52
29. Levy M, Brune K, Zylber-Katz E, et al. Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. Clin Pharmacol Ther 1998;64:107-112.
30. Campos C, Gregorio R, García-Nieto R. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol 1999;378:339-47
31. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al - COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:13926–13931
32. Simmons DL: Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. Thromb Res 2003; 110:265–268
33. Lorenzetti BB, Ferreira SH - Mode of analgesic action of dipyrone: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. Eur J Pharmacol 1985; 114: 375-381.
34. Ferreira SH, Lorenzetti BB, De Campos DI - Induction, blockade and restoration of a persistent hypersensitive state. Pain 1990; 42: 365-71.
35. Ferreira SH, Duarte IDG, Lorenzetti B B - The molecular mechanism of action of peripheral morphine analgesia: stimulation of cGMP system via nitric oxide release. Eur J Pharmacol, 1991; 201: 121-122.
36. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Activation of the arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurones contributes to dipyrone-induced spinal and peripheral analgesia. Inflamm Res 1996;(45)308-311.
37. Alves D, Duarte I. Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. Eur J Pharmacol 2002;(444):47-52.31.

38. Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K⁺ channel pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 ;101:3680-3685.
39. Erol K, Kilic FS, Yildirim E et al - Modulation of central antinociceptive or dipyrone by serotonergic mechanism. *Fund Clin Pharmacol* 2004; 1:41-48 Suppl 18
40. Ferreira SH, Lorenzetti BB - Glutamate spinal retrograde sensitization of primary sensory neurons associated with nociception. *Neuropharmacology.*, 1994;. 33:1479-1485..
41. Carlsson KH, Jurna I. - The role of descending inhibition in the antinociceptive effects of pyrazolone derivatives, metamizol (dipyrone) and aminophenazone (pyramidon). *NaunynSchmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987;335:154-159.
42. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I - Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in the rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988;32:313-26.
43. Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I. Activation of inhibition from the periaqueductal gray matter mediates central analgesic effects of metamizol (dipyrone). *Pain* 1986;27:373-390.
44. Siebel JS, Beirith A, Calixto JB - Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyrone in mice. *Brain Res.* 2004; 1003: 61 - 67.
45. Karl-Heinz C, Ilmar J- The role of descending inhibition in the antinociceptive effects of the pyrazolone derivatives, metamizol (dipyrone) and aminophenazone (Pyramidon) *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1987; 335: 154 – 159
46. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994;57:197-205
47. Tortorici V, Vásquez E, Vanegas H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res* 1996;(725):106-10.
48. Vanegas, H; Tortorici, V - Opioidergic Effects of Nonopioid Analgesics on the Central Nervous System. *Cel Molec Neurobiology*, 2002; 22:655-661
49. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W et al - Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: Involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res* 2005;1048:211-217.
50. Neugebauer V, Schaible HG, He X et al - Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone. *Agents Actions* 1994;41:62-70.
51. Phero JC, Becker D. Rational use of analgesic combinations. *Dent Clin North Am* 2002; 46: 691-705
52. Taylor J, Mellström B, Fernaud I et al - Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1998;351:39-47.
53. Tortorici V, Vásquez E, Vanegas H.- Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res*, 1996;725:106-110.
54. Daftary SN, Mehta AC, Nanavati M. A controlled comparison of dipyrone and paracetamol in post-episiotomy pain. *Curr Med Res Opin.* 1980;6:614-618.
55. Gonzalez-Garcia CA, Ibarra-Ibarra LG, Barbosa-Vivanco Comparative study of ketorolac and dipyrone administered orally in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc.* 1994;37:121-122.
56. Saray A, Buyukkocak U, Cinel I et al - Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast* 2001;43(3):71-6
57. Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A et al - Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:118-124.
58. Meshlich DR. Review of the comparative analgesic efficacy of salicylates, acetaminophen and pyrazolones.



- Am J Med 1983;5:47-52
59. Rawal N, Allvin R, Amilon A et al - Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg*. 2001;92(2):347-351.
 60. Oborilova A, Mayer J, Pospisil Z et al - Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage*, 2002; 24:608-615
 61. Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E, et al- Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. *Palliat Med*. 2004;18:100-107
 62. Lal A, Pandey K, Chandra P et al - Dipyrone for treatment of post-operative pain. *Anaesthesia* 1973;28:43-7
 63. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C et al - Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996;:1027-1034.
 64. Avellaneda C, Gomez A, Rubio MM et al - The effect of a single intravenous dose of metamizol 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:85-89
 65. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC et al - Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD003227.
 66. Neves JFNP, Vieira VRL, Saldanha RM et al – Uso de hidrocortisona no tratamento e na prevenção da cefaléia pós-punção da dura-máter. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005; 55: 343-349
 67. Cohen S; Mullings R; Abdi S - The Pharmacologic Treatment of Muscle Pain *Anesthesiology*, 2004; 101:495-526
 68. Garcia-Alonso F, Gonzales Des Suso MJ, Lopez-Alvarez M, Palop R, Lucena MI, Marin R. Comparative study of the efficacy of dipyrone, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:543-546.
 69. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:401-45S.
 70. Anderson JA, Adkinson NR Jr. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1987;258:2891-2899
 71. Levy M. Dipyrone as a cause of drug rashes: an epidemiologic study. *Int J Epidemiol*. 1995;28:216-234
 72. van der Klauw MM, Stricker BHC, Herings RMC, et al. A population based case-cohort study of drug induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400-408.
 73. Kowalski ML, Woszcze G, Bienkiewicz B, et al. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigen. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1153-1158
 74. Levy M - Hypersensitivity to pyrazolones *Thorax*, 2000;55S72-S74 (Suppl 2)
 75. Molto L, Pallares R, Castillo J, et al - Severe anaphylactic reaction to metamizol during subarachnoid anesthesia (in spanish) *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2004;51:151-154.
 76. Eckle T, Ghanayim N, Trick M et al - Intraoperative metamizol as cause for acute anaphylactic collapse. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 810-812
 77. Schultz W. Uber eigenartige Halserkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1922;48:1495.
 78. Madison FW, Squier TL. The etiology of primary granulocytopenia. *JAMA* 1934;102:755.
 79. Boettiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasia in Sweden. *Br.Med. J*. 1973;III:339-343.
 80. Sabbaga J, Osawa C, Pahl FH - Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dipyrone — a different mechanism of dipyrone toxicity? *Annals of Hematology*, 1993; 66: 153 - 155
 81. Wiholm, B-E; Emanuelsson, S - Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system, 1985-1994. *Eur J Haematol*, 1996; Supp. 57:42-46, Suppl No.60 Sweden (proibida a dipirona)
 82. Faich GFA. Analgesic risk and pharmacoepidemiology. *JAMA* 1986;256:178. Levy M. Role of viral infections in the induction of adwers drug reactions. *Drug Safety* 1997;16:1-8.
 83. van der Klauw M, Goudsmit R, Halie MR et al – A Population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis. *Arch Intern Med*, 1999; 159:369-374
 84. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone

- (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58: 265-274,
85. Andres E, Noel E, Kurtz J-E et al - Life-Threatening Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis in Elderly Patients. *Drugs & Aging*, 2004; 21:427-435 3-12:1.000.000
 86. Hamerschlak N, Cavalcanti AB - Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. Sao Paulo Med J. 2005 ;123:247-249 LATIN Study
 87. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E et al - Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-829.
 88. Ibanez, L; Vidal, X; Ballarin, E et al - Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. *Arch Intern Medic*, 2005;165:869-874
 89. Geisslinger G, Peskar BA, Pallabies A, et al -The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyron. *Thromb Haemost.* 1996;76:592-597.
 90. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:265-74. 2002
 91. Kaufman, DW, Kelly, JP, Jurgelon, J M - Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol.* 1996; Supplementum. 57 :23-30 Suppl No. 60.
 92. Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 445–450
 93. Sánchez de la Nieta MD, Rivera F, de la Torre M *et al.* Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypiron (metamizol) in a pregnant woman. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1679–1680
 94. Catalán JL, Santonja J, Martínez L, Jiménez NV. Oligoamnios asociado al uso de dipirona magnésica. *Med Clin* 1994; 105: 541–543
 95. Bentur Y, Cohen O - Dipyron Overdose *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2004; 42: 261 – 265
 96. Bar-Oz, B, Bulkowstein, M, Benyamini, L et al – Use of Antibiotic and Analgesic Drugs during Lactation. *Drug Safety.* 2003; 26:925-935
 97. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona; 2001 Jul 3-4. Brasília: ANVISA; 2001.

