



FAEMA

FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ELUIZA APARECIDA PIGOZZO

A DIPIRONA E SEU EFEITO AGRANULÓCITO

ARIQUEMES – RO
2014

Eluiza Aparecida Pigozzo

A DIPIRONA E SEU EFEITO AGRANULÓCITO

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção de Grau de Bacharel.

Profº Orientador:

Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior

Ariquemes - RO
2014

Eluiza Aparecida Pigozzo

A DIPIRONA E SEU EFEITO AGRANULÓCITO

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, como requisito parcial à obtenção de Grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof.^a Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof.^a Ms. Flaviany Alves Braga
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes-RO, 06 de Novembro de 2014

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter realizado mais um desejo do meu coração, me dado força, e sustentado até o presente momento.

A minha dedicada mãe Clair, que nos momentos difíceis soube me incentivar como ninguém.

Ao meu amado esposo José, pelo apoio, suporte e solicitude.

Aos meus maravilhosos filhos, Danielle, Ana Clara e Emanuel José, que por tantas vezes compreenderam a minha ausência.

Aos meus irmãos, Eliani e Roni por serem exemplos de vida para mim.

Aos meus sobrinhos pela alegria que sempre nos trazem.

Ao Prof. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior, pela dedicação, esforços, orientações para concretização deste trabalho.

A todos os professores e colegas de curso pelos bons momentos de convivência.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente me auxiliaram na elaboração deste trabalho.

“A medicina é o remédio para todas as dores humanas, apenas o amor é um mal que não tem cura.”

(Propércio)

RESUMO

A Dipirona sódica pertencente à classe terapêutica dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) apresenta baixa ação antiinflamatória e comprovadamente elevada ação analgésica e antipirética. No Brasil é um medicamento isento de prescrição médica, ocupando 31,8% da terapêutica analgésica do mercado. Na década de 70, quando foram relatados graves casos de agranulocitose alguns países como a Suécia, os Estados Unidos da América (EUA), Austrália e Japão proscreeveram a Dipirona do receituário. O objetivo deste trabalho é discorrer sobre a Dipirona. A metodologia deste estudo é baseada em pesquisa bibliográfica exploratória, em sites virtuais utilizando como descritores: Dipirona, agranulocitose e metamizol. Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concluiu que os riscos atribuídos à utilização da Dipirona na população brasileira até aquela data eram baixos. O sistema nacional de farmacovigilância é recente, fato este que pode estar associado aos baixos dados de ocorrências de agranulocitose induzida por Dipirona, portanto cabe aos profissionais da saúde orientar os pacientes dos riscos a que está exposto e, quando fizer uso do medicamento, que seja com responsabilidade e bom senso.

Palavras-chave: Dipirona, Agranulocitose, Metamizol.

ABSTRACT

The Dipyron belonging to the therapeutic class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has low anti-inflammatory and demonstrably high analgesic and antipyretic action. In Brazil is a free prescription medication, occupying 31.8% of analgesic therapeutics market. In the 70s, when severe cases of agranulocytosis some countries such as Sweden have been reported, the United States of America (USA), Australia and Japan outlawed Dipyron's prescription. The objective of this work is to discuss the Dipyron. The methodology of this exploratory study is based on bibliographic research in virtual sites using descriptors such as Dipyron, agranulocytosis and metamizol. In 2001, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) concluded that the risks attributed to the use of Dipyron in the Brazilian population by that date were low. The national system of pharmacovigilance is recent, a fact that may be associated with low data instances of agranulocytosis induced by Dipyron, so it is up to health professionals advise patients of the risks to which it is exposed, and when you use the drug, which is responsibly and sensibly.

Keywords: Dipyron, Agranulocytosis, Metamizol.

LISTA DE ABREVIATURAS

4-AA	4-Amino-Anpirina
4-AAA	4-Acetil-Amino-Antipirina
4-FAA	4-Formil-Amino-Antipirina
4-MAA	4-Metil-Amino-Antipirina
AINEs	Antiinflamatório não Esteroidais
AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
C-4	Carbono-4
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
COXs	Ciclooxigenase
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
IASP	Sociedade Internacional para Estudo da Dor
IL	Interleucina
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
MMA	4-N-Metilaminoantipirina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PMN	Neutrófilo Polimorfonuclear
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SCIELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SINFAV	Sistema Nacional de Farmacovigilância
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFARM	Unidade de Farmacovigilância

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 METODOLOGIA.....	12
3.1 CARACTERIZAÇÃO DE ESTUDO	12
3.2 SELEÇÃO DA TEMÁTICA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO PERTINENTE.....	12
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
4.1 PIRAZOLONAS.....	13
4.1.1 Descoberta das Pirazolonas.....	13
4.1.2 Estrutura Química das Pirazolonas	13
4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DIPIRONA	14
4.3 EFEITOS ADVERSOS DA DIPIRONA.....	15
4.4 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	15
4.5 MECANISMO DE AÇÃO DA DIPIRONA.....	16
4.6 CONCEITO DE DOR E FÁRMACO DE ESCOLHA NA ANALGESIA	17
4.7 TEMPERATURA CORPORAL	18
4.8 MECANISMO PELO QUAL A DIPIRONA INDUZ A AGRANULOCISOTE.....	18
4.8.1 Características das Células Hematológicas com Grânulos	18
4.9 SINTOMAS DA AGRANULOCITOSE	20
5 HISTÓRIA DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL.....	21
CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS.....	24

INTRODUÇÃO

Metamizol sódico ou Dipirona sódica é um fármaco da classe dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) que é empregado, principalmente, como analgésico e antipirético. Quimicamente é o composto (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico). É simplesmente denominado metamizol ou Dipirona ou ainda metilmelubrina, sem menção ao cátion ligante, que, embora mais comumente seja o sódio, pode também, ser o magnésio, originando a Dipirona magnésica. (PEREIRA, 2002).

Obtida por síntese farmacêutica no ano de 1920, pela empresa Hoechst AG, da Alemanha, é um derivado pirazolônico (antipirina). A comercialização da primeira pirazolona de uso clínico (Dipirona) ocorreu no ano seguinte, composta por 50% melubrina e 50% aminopirina. (DIOGO, 2003; RODRIGUEZ, 2012). Desde 1922, quando foi introduzida no Brasil, sua comercialização tornou-se mundialmente crescente, já que é amplamente utilizada para o tratamento de dor pós-operatória em vários países como Rússia, Espanha, Brasil, África do Sul, Índia, entre outros países da Europa, América Latina e Ásia. Porém, na década de 70, quando foram relatados graves casos de agranulocitose, uma condição clínica de déficit imunológico potencialmente fatal (7 a 25% de chances com o uso da Dipirona), a maioria dos países do Hemisfério Norte: a Suécia (1974), os EUA (1977), Japão, e a Austrália proscreveram a Dipirona do receituário. (VALE, 2006; BRASIL, 2001).

No Brasil é o analgésico e antipirético mais vendido, empregando dezenas de nomes comerciais, principalmente como constituinte de associações medicamentosas. É um medicamento isento de prescrição (MIP), de menor preço e com variadas formulações farmacêuticas: solução oral, injetável, comprimidos e supositórios, o que provavelmente, contribui para o abuso deste fármaco. (DIOGO, 2003; NASCIMENTO, 2005; KOROLKOVAS, 2008).

É prontamente absorvida pelas diferentes vias de administração. Por via oral, seu efeito antipirético é desencadeado em aproximadamente trinta minutos, com duração entre quatro e seis horas. É rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo

organismo. O mecanismo de ação consiste na inibição da biossíntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas conhecidas 1 e 2. Suas ações ocorrem tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico. (KENAPPMANN; MELO 2010).

Considerando-se que há disponibilidade de agentes analgésicos, antipiréticos e antirreumáticos tão eficazes quanto este fármaco e menos tóxico, o uso de derivados da 5-pirazolona só se justifica como último recurso para reduzir a febre, quando medidas mais seguras não surtirem efeito. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

Por se tratar de um medicamento isento de prescrição e um dos mais vendidos no país sem um efetivo acompanhamento da farmacovigilância no Brasil, a abordagem do tema deve constituir um assunto ininterruptamente discutido no meio acadêmico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Discorrer sobre a Dipirona.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar as discrasias sanguíneas: agranulocitose e anemia aplástica induzidas pela Dipirona;
 - Avaliar a relação risco benefício do uso da Dipirona;
 - Explicar o mecanismo que induz a agranulocitose.

3 METODOLOGIA

3.1 CARACTERIZAÇÃO DE ESTUDO

O método de escolha para o desenvolvimento deste estudo está fundamentado em pesquisa bibliográfica.

3.2 SELEÇÃO DA TEMÁTICA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO PERTINENTE

A metodologia deste estudo é baseada em pesquisa bibliográfica exploratória, tendo como embasamento de investigação: livros, periódicos, artigos científicos, dissertações, tese e todos os documentos eletrônicos relevantes para o desenvolvimento do assunto em questão.

A pesquisa documental utilizou como fonte de dados científicos sites como: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Google Acadêmico e em livros da Biblioteca Julio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, usando como descritores Dipirona, agranulocitose e metamizol.

Foram pesquisados artigos na língua portuguesa e inglesa, com conteúdo completo, compreendidos no período de 1986 a 2014.

Esta revisão de literatura, na primeira parte, discorrerá sobre a descoberta e síntese da Dipirona, enquanto que na segunda parte as discrasias sanguíneas: agranulocitose, anemia aplástica e a proscrição deste fármaco por alguns países como: Suécia, EUA, Austrália e Japão.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 PIRAZOLONAS

4.1.1 Descoberta das Pirazolonas

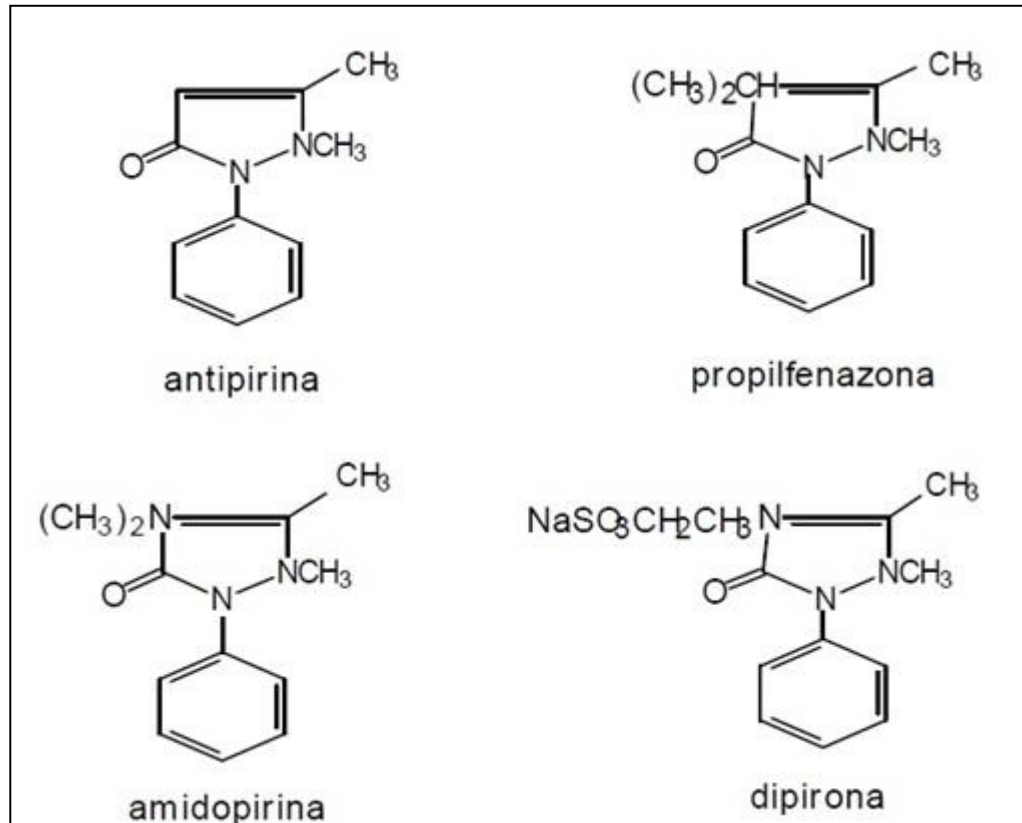
A descoberta das pirazolonas remonta de 1883, quando William Henry Perkin (1838-1907), pesquisava um termolítico sintético como substituto da quinina, um produto de custo excessivamente alto e de eficácia relativa, do lavado hidroalcolólico do piche, Perkin isolou o primeiro corante sintético a anilina, o qual foi utilizado para sintetizar o derivado pirazolônico antipirina (fenazona). (OLIVEIRA et al., 2013).

Posteriormente, utilizando-se a antipirina, foi sintetizado a aminopirina, outro analgésico derivado pirazolônico. Somente em 1889, as propriedades analgésicas da antipirina e da aminopirina foram constatadas. Em 1913, a empresa alemã Hoechst AG (hoje Sanofi-Aventis) desenvolveu a melubrina, o primeiro composto injetável da família pirazolona. Finalmente, em 1920, esta mesma empresa sintetizou o mais importante derivado pirazolônico, a Dipirona, também chamada de metamizol ou metilmelubrina, composta de uma associação de melubrina (50%) e aminopirina (50%). No Brasil, a sua comercialização se iniciou em 1922, com o nome de Novalgina®, sendo o principal analgésico utilizado nas unidades de emergência para combater a crise migranosa. (NETO, 2011). No mesmo ano Schultz descrevia o primeiro caso de agranulocitose medicamentosa induzida por pirazolonas. (DALL'OLIO, 2013).

4.1.2 Estrutura Química das Pirazolonas

A atividade terapêutica da antipirina (fenazona) foi incrementada pela substituição de um hidrogênio por um radical isopropil, no carbono 4 (C-4) produzindo a propilfenazona, o que melhorou as propriedades antipiréticas e analgésicas. (BROGDEN, 1986). A substituição do radical isopropil por um grupo dimetilamino, da propilfenazona, resultou na aminofenazona, mais referenciada como aminopirina ou amidopirina; cuja desvantagem é ter relativa insolubilidade na água. Pela ação analgésica e antipirética, muito similar aos salicilatos, a amidopirina

foi introduzida no mercado em 1887. A pesquisa por um composto mais solúvel levou à produção da dipirona, o sal sódico antipirínil-metilaminometano-sulfônico na Alemanha. (BROGDEN, 1986). A estrutura química dos derivados pirazolônicos está representada no quadro- 1.



Quadro 1 – Estrutura química dos derivados da pirazolona: antipirina, propilfenazona, amidopirina e Dipirona.

Fonte: (DIOGO; 2003)

4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DIPIRONA

A Dipirona sódica denominada por (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico) é farmacologicamente classificada no grupo dos AINEs, apresentando efeitos diversos em função da dose empregada que pode ser baixa (< 10 mg. Kg¹) para ação antipirética, mediana (15-30 mg. Kg¹) para ação analgésica), Alta (>50 mg. kg¹) para ações antiinflamatórias e antiespasmódica. (VALE, 2006).

4.3 EFEITOS ADVERSOS DA DAPIRONA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido Reação Adversa a Medicamentos (RAM), como: "qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade". (MAGALHÃES, 2011)

A reação adversa mais relevante decorrente do uso da Dipirona destaca-se a agranulocitose que se caracteriza por acentuada redução ou desaparecimento dos granulócitos neutrófilos no sangue periférico (neutropenia inferior a 500 leucócitos Polimorfonucleares (PMN)/mm³). (GENNARO, 2004; RODRIGUEZ, 2012). Todavia outras discrasias sanguíneas como a anemia aplástica que se caracteriza pela incapacidade da medula óssea em produzir as células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas) e trombocitopenia, também podem ocorrer como reação adversa. O quadro é grave quando a contagem de neutrófilos for inferior a 500/microlitro, as plaquetas forem inferiores a 20.000/microlitro e os reticulócitos inferiores a 1%, associado à anemia medular hipocelular. (LIMA, 2004).

Outros efeitos adversos da Dipirona de menor gravidade são: rash cutâneo, edema, tremores, náuseas e vômito, hemorragias gastrointestinais, reações alérgicas (asma e angioedema) e acentuadas hipoprotrombinemia. (ANDRADE, 2010).

4.4 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A Dipirona apresenta quatro metabólitos conhecidos, 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-acetil-amino-antipirina (4-AAA) e 4-formil-amino-antipirina (4-FAA) (VALE, 2006). Após a administração por via oral, a Dipirona passa por hidrólise não enzimática no suco gástrico, determinando a formação do metabólito 4-metil-amino-antipirina (4-MAA). Posteriormente, metabolizado no fígado por desmetilação a 4-amino-antipirina (4-AA) e por oxidação a 4-formil-amino-antipirina (4-FAA). Nenhum desses metabólitos liga-se extensivamente a proteínas plasmáticas, sendo predominantemente excretados pelos rins. Seu efeito analgésico correlaciona-se com as concentrações de 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) e 4-amino-antipirina (4-AA). (VALE, 2006; GRILLO, 2009). A propriedade antiinflamatória

da Dipirona ocorre sobre a cascata do ácido araquidônico, pois os metabólitos 4-MAA e 4-AA inibem a biossíntese de prostaglandinas em nível das ciclooxigenases COXs, os outros dois metabólitos (4-AAA, 4-FAA) mostraram-se praticamente inativos. (VALE, 2006).

4.5 MECANISMO DE AÇÃO DA DIPIRONA

O mecanismo de ação da Dipirona ainda não está totalmente elucidado, porém pondera que este consiste na inibição da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas 1 e 2 tanto em níveis centrais como periféricos, sendo esta responsável pela degradação do ácido araquidônico para produção de prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos). (GOODMAN e GILMAN, 2006).

O efeito analgésico fornecido pelo fármaco é alcançado pela diminuição de prostaglandinas, que diminui a sensibilização das terminações nervosas por mediadores inflamatórios como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. Relata-se que a Dipirona atua inibindo fracamente a COX-1 e a COX-2 nos tecidos periféricos, tendo sua ação provável nas enzimas ciclooxigenases cerebrais e mais especificamente inibindo a COX-3 na medula espinhal. (RANG e DALE, 2001).

A COX-2 é responsável pelos estados inflamatórios, estando envolvida diretamente na produção de prostaglandinas que levam a dor, sendo assim, os medicamentos que atuam na sua inibição refletem efeitos analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. (WANNMACHER, 2010). Os metabólitos 4-MAA e 4-AA exercem a inibição da síntese de prostaglandinas em suas ações periféricas. (VALE, 2006).

O efeito antipirético é mediado pela inibição da interleucina-1 que age na liberação de prostaglandinas no sistema nervoso central, elevando o ponto de ajuste do hipotálamo para o controle da temperatura. (RANG e DALE, 2001).

4.6 CONCEITO DE DOR E FÁRMACO DE ESCOLHA NA ANALGESIA

A Sociedade Internacional para Estudo da Dor, (IASP) em 1979, conceituou dor como:

Uma experiência sensorial e emocional desagradável que é descrita em termos de lesões teciduais, reais ou potenciais. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar este termo através de suas experiências traumáticas. (PIMENTA,1998).

“Caracteristicamente, é uma resposta a um acontecimento indesejado causado por um trauma, câncer ou inflamação, lesão cerebral ou de nervo”. (RANG & DALE, 2001).

A partir de 1990 a dor, passou a ser preconizada e regulamentada o quinto sinal vital. “Já tínhamos quatro: a pressão arterial, o pulso, a respiração e a temperatura; sendo estes facilmente mensuráveis.” (NEUBARTH, 2004).

Embora, um fenômeno biológico importante para a defesa do organismo, é desconfortável para o indivíduo acometido, podendo ser aguda ou crônica. Dor é um dos sintomas físicos mais frequentes relatados por pacientes ambulatoriais e hospitalizados, causando importante redução na qualidade de vida do indivíduo. (PERES 2007). Medidas farmacológicas para pronto alívio da dor são empregadas, e em muitos casos a dipirona está entre os de escolha como mostra Ramacciotti (2007) em estudo constando 636 adultos apresentando cefaleia primária. Outro trabalho como o de Meiners e Bergsten-Mendes, (2001) avaliando a prevalência da prescrição de medicamentos em cinco enfermarias pediátricas, totalizando 332 pacientes, a Dipirona foi o medicamento mais prescrito com 88,3%, corroborando com o estudo de Ramacciotti. Já em estudo realizado por Fonseca et al. (2002) envolvendo puérperas, a Dipirona estava entre os 5 medicamentos mais utilizado. No estudo retrospectivo de Calil (2008) com amostra de 200 prontuários de pacientes internados em pronto-socorro apresentando traumas ocorridos no trânsito, 46,6% receberam Dipirona para alívio da dor. Já na dor pós-operatório o levantamento retrospectivo de Nascimento (2002) no período de 2000 a 2001 a dipirona apresentou um índice de 60,6%.

Como a dor pode ter variadas etiologias, e a Dipirona ser comprovadamente efetiva na analgesia das mesmas, isto pode justificar o fármaco ocupar 31,8% da

terapêutica analgésica do mercado brasileiro mais de 80% das vendas são sem prescrição médica. Em 1999 o consumo brasileiro de Dipirona chegou a 190,54 toneladas. (BRASIL, 2001; FERREIRA, 2013).

4.7 TEMPERATURA CORPORAL

A febre pode ser sintoma de uma infecção ou resultado de lesão tecidual, inflamação, rejeição de órgão, tecido ou doença maligna. Todas essas situações aumentam a formação de Interleucina (IL)-1B, Interleucina (IL)-6, Interferons e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). As citocinas incrementam a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) em áreas do hipotálamo, a PGE₂ por sua vez incrementa a Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPc) e faz com que o hipotálamo eleve a temperatura corporal, promovendo o aumento da geração de calor e a redução da sua perda. (GOODMAN E GILMAN, 2006; NUNES, 2010).

Segundo Guyton (2006) a temperatura interna é considerada normal na faixa entre 36,5° C e 37°C quando mensuradas por via oral e 0,6° C aproximadamente mais elevada quando mensurada por via retal. Quando a temperatura corporal mensurada for superior a 40,5° C pode acarretar injúrias às células. (MAGNI, 2011).

Rang (2001) acredita que o mecanismo de ação antipirético dos AINEs (Dipirona) seja devido em grande parte, à inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. A escolha da melhor terapêutica antitérmica sempre foi motivo de controvérsia, mas segundo Magni (2011) a Dipirona está entre os fármacos mais utilizados na prática pediátrica.

4.8 MECANISMO PELO QUAL A DIPIRONA INDUZ A AGRANULOCITOSE

4.8.1 características das Células Hematológicas com Grânulos

As células sanguíneas que contém grânulos citoplasmáticos são denominadas leucócitos polimorfonucleares. Existem três tipos de leucócitos polimorfonucleares: os neutrófilos, os eosinófilos, e os basófilos. (JANEWAY, 2007).

Os leucócitos polimorfonucleares neutrófilos são a população mais abundante de células sanguíneas brancas circulantes, e medeiam as fases mais iniciais das

respostas inflamatórias. (ABBAS, 2008). O núcleo de um neutrófilo é segmentado em três a cinco lóbulos conectados, originando o termo leucócito polimorfonucleares. O citoplasma contém grânulos de dois tipos: os chamados grânulos específicos preenchidos por enzimas tais como lisozima, colagenase e elastase, e os grânulos azurófilos que são lisossomas que contêm enzimas e outras substâncias microbidas, inclusive defensinas e catelicidinas. (ABBAS, 2008). Um ser humano adulto produz mais de 1×10^{11} neutrófilos diariamente, e cada um circula no sangue por apenas 6 horas. Os neutrófilos (Figura - 1) podem migrar para os locais de infecção dentro de poucas horas após a entrada de microrganismo. (ABBAS, 2008).

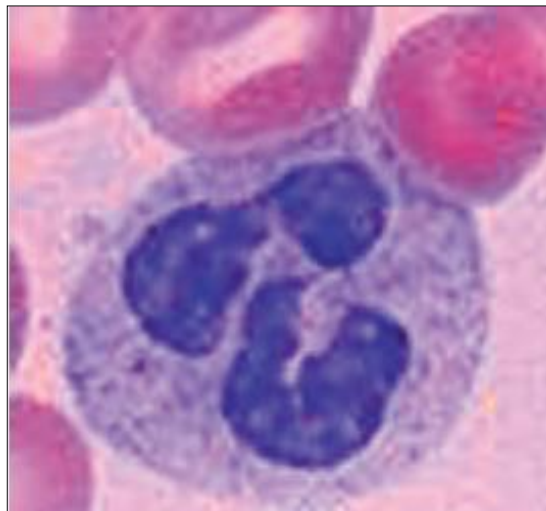


Figura 1 – Neutrófilo

Fonte: (ABBAS, 2012)

Os granulócitos eosinófilos estão normalmente presentes nos tecidos periféricos, em especial nos revestimentos de mucosa dos tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário, em casos de inflamação seu recrutamento pode aumentar. (ABBAS, 2008). O conteúdo dos grânulos dos eosinófilos inclui hidrolases lisossômicas, bem como proteínas específicas que são particularmente tóxicas para helmintos, bactérias e tecido normal. Os grânulos dos eosinófilos ainda catalisam a produção de ácido hipocloroso e hipobromoso, sendo estes produtos também tóxicos para helmintos, protozoários e células do hospedeiro. (ABBAS, 2008).

Os basófilos constituem menos de 1% dos leucócitos do sangue e normalmente não estão presentes nos tecidos, porém podem ser recrutados para pontos de reações inflamatórias. (ABBAS, 2008).

A agranulocitose é doença caracterizada por acentuada redução ou desaparecimentos dos granulócitos neutrófilos no sangue periférico. A neutropenia grave é definida por menos de 500 leucócitos polimorfonucleares (PMN/mm³), o mecanismo etiopatogênico pelo qual a Dipirona induz a agranulocitose ainda é desconhecido. (GENNARO, 2004; LIMA, 2004). Todavia, a aminopirina que é um dos componentes da Dipirona, o fármaco atua como hapteno (substância que se ligada a uma proteína carreadora no organismo, é capaz de induzir uma resposta imunológica) com proteínas plasmáticas, e verifica-se a produção de anticorpos dirigidos contra o complexo-droga-proteína. O complexo anticorpo-droga-proteína adere aos granulócitos e fixa o complemento. O leucócito é removido da circulação pelo baço. A princípio, com a destruição aumentada dos leucócitos, a produção também aumenta, mas conseqüentemente a medula óssea torna-se incapaz de acompanhar esse ritmo. (GENNARO, 2004).

4.9 SINTOMAS DA AGRANULOCITOSE

Os principais sintomas da agranulocitose induzida por Dipirona foram definidos: dor de garganta, febre, calafrios e cefaleias. Esses mesmos sintomas são indicações para uso de analgésicos e antitérmicos. (DALL'OLIO, 2013). O que demonstra a importância de se pensar no paciente como um todo, como já afirmava o pai da medicina Hipócrates, procurando associar seus sintomas e sinais a um possível acometimento sistêmico causado por outras doenças ou como efeito colateral de algum medicamento em uso. (ZAMBRANA, 2005).

Como medidas clínicas deve-se interromper o tratamento com a Dipirona e realizar contagem de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos), e instituir tratamento com antibióticos, corticosteroides e estimuladores de colônias granulocíticas. (VALE, 2006).

5 HISTÓRIA DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

No ano de 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999, cuja finalidade institucional é promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, sendo assim o órgão tem competência para proibir/vedar a fabricação, comercialização, distribuição, de produtos com risco iminente a saúde, como também estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica. (BRASIL, 1999).

Para promover estas ações juntamente com a ANVISA, foi criado o sistema nacional de Farmacovigilância, gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM). A UFARM é responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das diretrizes e normas técnicas de operação sobre o uso e vigilância de medicamentos. Em maio de 2001 foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial MS nº 696, de 7/5/2001. O CNMM está sediado na UFARM, e é responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) tendo como função principal a análise das informações recebidas, e encaminhamento ao banco de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS). (MENDES, 2008). A SINFAV recebe as informações e/ou notificações dos Hospitais Sentinelas, que é uma rede nacional constituída por cem grandes hospitais. (MENDES, 2008).

Mediante suas atribuições, no mesmo ano de sua criação, a ANVISA realizou o Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, contando com renomados cientistas nacionais e estrangeiros. O objetivo deste painel foi o amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da Dipirona, frequentemente questionados por médicos e cientistas. Após exaustivos debates houve consenso que os riscos atribuídos a sua utilização pela população brasileira, até aquela data eram baixos, e que os dados científicos disponíveis apontando a ocorrência destes riscos não eram suficientes para indicar uma alteração do status regulatório (venda sem prescrição); e mudança na regulamentação atual da Dipirona incorreria em aspectos negativos para a população, aumentando os riscos de utilização

indiscriminada de outros fármacos indicados para a mesma finalidade terapêutica.
(BRASIL, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No ano de 2001 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) realizou o Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. Após intensos debates, houve consenso de que os riscos atribuídos à utilização da Dipirona na população brasileira até aquela data eram baixos, e que os dados científicos disponíveis apontando à ocorrência destes riscos não eram suficientes para indicar uma alteração do *status* regulatório (venda sem prescrição médica); e que mudança na regulamentação atual da Dipirona incorreria em aspectos negativos para a população, aumentando os riscos de utilização indiscriminada de outros fármacos indicados para a mesma finalidade terapêutica.

No entanto, a ANVISA no Brasil foi criada no ano de 1999 e com ela o Sistema Nacional de Farmacovigilância, fato este que pode estar associado aos baixos dados de ocorrências de agranulocitose induzida por Dipirona, associado ainda a este fato que as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) não são fáceis de serem detectadas, sobretudo quando o paciente faz uso de mais de um fármaco simultaneamente.

Portanto cabe aos farmacêuticos e profissionais da saúde orientar os pacientes os riscos aos quais estão expostos e, quando fizer uso do medicamento, que seja com responsabilidade e bom senso.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; POBER, PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 6 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; POBER, PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 7 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ANDRADE, Ademar de. **Uso de Dipirona na Automedicação**. Dez. 2010. Disponível em: <http://www.bc.furb.br/docs/mo/2010/347562_1_1.pdf>. Acesso em: 28 set. 2014.

BRASIL, **Painel Internacional de Avaliação de Segurança da Dipirona**. 2001 Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2014.

BRASIL. Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, Cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e da outras providências. **Presidência da República**, Brasília. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm>. acesso em: 05 nov. 2014.

BROGDEN, R. N., **Pyrazolone Derivatives- Drugs 32, (suppl. 4): 60-70 (1986)**. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198600324-00006#page-2>>. Acesso em: 11 set. 2014.

CALIL, Ana Maria; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos. Gravidade da Lesão e analgesia in patients that sofreram Acidentes de Transporte. **Acta paul. enferm**, São Paulo, v. 21, n. 3, de 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002008000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 de ago. de 2014.

DALL'OLIO, Giancarlo, BETTI, Erika, MACHADO, Priscila L. Raele C., GUIMARÃES, Samuel de Oliveira. Agranulociose Induzida por dipirona. **RBM – Rev. Bras. De Medicina**, 2013 Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2396> Acesso em: 3 out. 2014.

DIOGO, Andréia Nillza Melo. **DIPIRONA: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Oraís**. 2003. Disponível em: <https://www.google.com.br/?gfe_rd=cr&ei=nFecU7OiCcii8weoylDYCA&gws_rd=ssl#q=andrea%20nilza%20melo%20diogo>. Acesso em: 03 jun. 2014.

FERREIRA, Adriana Lopes, et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. **Rev. Bras. Farm.** 94 (2): 94-101, 2013. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-94-2-2-2013.pdf>>. Acesso em: 15 de ago. de 2014.

FONSECA, Márcia Regina Campos Costa da; FONSECA, Edson da; BERGSTEN-MENDES, Gun. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 2, abr. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000200013&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 14 ago. 2014.

GENNARO, Alfonso R; **Remington a Ciência e a Prática da Farmácia**. 20 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1135-1136, 2004.

GOODMAN & GILMAN, **As Bases Farmacológicas da terapêutica**. 11 ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GRILLO, Mariana Calcagno, **Uso racional de antitérmicos em pediatria**. 2009. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Monografia_antitermicos.pdf>. Acesso em: 11 set. 2014.

GUYTON, Arthur C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

JANEWAY, Charles A.; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark; CAPRA, J. Donald. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 6 ed., Porto Alegre: Artmed, 2007.

KENAPPMANN, A. L.; MELO, Eduardo Borges. **Qualidade de medicamentos isentos de Prescrição Médica: um Estudo com Marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de cascavel (PR, Brasil)**. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-1232010000900021>. Acesso em: 13 Jun. 2014.

KOROLKOVAS, Andrejus; Burckhalter Joseph H. **Química Farmacêutica**. 1 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 193, 2008.

LIMA, Roberto Darcy. **Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia**. v. 1, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 719-720, 2004.

MAGALHÃES, Sérgia Maria Starling, CARVALHO, Wânia da Silva. **Reações Adversas a Medicamentos**. Abr. 2011. Disponível em: <http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/antibioticos/reacoes_adversas_aos_medicamentos.pdf>. Acesso em: 25 Set. 2014.

MAGNI, Ana Maria; SCHEFFER, Daniel Kashiwamura; Bruniera, Paula. Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona loscrianças febris. **J. Pediatr.**(Rio J.) , Porto Alegre, v. 87, n. 1, fevereiro 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572011000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 de ago. de 2014.

MEINERS, M.M.M.A.; BERGSTEN-MENDES, G.. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade?. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 47, n. 4, dez. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000400036&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 14 ago. 2014.

MENDES, Maria Cristina Prata et al. História da Farmacovigilância no Brasil Pharmacovigilancehistory in Brazil. **Rev. Bras. Farm.**, 89(3): 246-251. 2008. Disponível em:<http://www.rbfarma.org.br/files/148_pag_246a251_historia_farmacovigilancia.pdf>. Acesso em: 16 de set. de 2014.

NASCIMENTO Junior, Paulo do; MODOLO, Norma Sueli Pinheiro; RODRIGUES JUNIOR, Geraldo Rolim. Analgesia pós-operatória para crianças com menos de 1 ano: análise retrospectiva. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Campinas , v. 52, n. 6, nov. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942002000600011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 11 set. 2014.

NASCIMENTO, Andréia Peraro do. **Desenvolvimento e Validação de metodologia para Medicamentos Contendo Dipirona Sódica e Cloridrato de Papaverina Isolados e em Associações.** 2005. Disponível em: <[file:///C:/Users/Dani/Downloads/TESE_Andreia_Peraro_Nascimento%20\(7\).pd](file:///C:/Users/Dani/Downloads/TESE_Andreia_Peraro_Nascimento%20(7).pd)>. Acesso em: 16 e set. de 2014.

NETO, Raimundo Pereira da silva. **Cronologia do Tratamento Medicamentoso da Crise Migranosa.** Disponível em: <[http://www.miltonmarchioli.com.br/artigos/2010-2012-HeadacheMedicine/2011/cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa.pdf](http://www.miltonmarchioli.com.br/artigos/2010-2012-HeadacheMedicine/2011/cronologia%20do%20tratamento%20medicamentoso%20da%20crise%20migranosa.pdf)>. Acesso em: 10 jun. 2014.

NEUBARTH, Fernando. Dor, quinto sinal vital. **RevBrasReumatol**, v. 44, n. 1, p. 71-4, jan./fev., 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v44n1/a13v44n1>> Acesso em: 09 Ago. 2014.

NUNES, Cleudia Alves et al. **Paracetamol, ibuprofeno e dipirona: atividade antipirética em Crianças.** 2010. Disponível em: <<http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Paracetamolibuprofenoedipironaatividadeantipireticaemcriancas.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2014.

OLIVEIRA, Bruno Valesi M. C.; SANTOS, Nayara Martins dos; BRITO, Aline de Souza. **Validação Metológica do Teor de dipirona em HPLC.** 2013. Disponível em: <<http://fug.edu.br/2010/pdf/tcc/VALIDACAO%20METODOLOGICA%20DO%20TEOR%20DE%20DIPIRONA%20EM%20HPLC.pdf>>. Acesso em: 03 Jun. 2014.

PEREIRA, Airton Vicente et al. Determinação espectrofotométrica de dipirona los Produtos Farmacêuticos Por Injeção los Fluxo Pela Geração de íons triiodeto. **Quím.Nova**, São Paulo, v. 25, n. 4, julho de 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422002000400008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 de ago. de 2014

PERES, Mario F. P. et al. A importância da integração da espiritualidade e da religiosidade no manejo da dor e dos cuidados paliativos/ **Rev. Psiq. Clín.** 34, supl 1; 82-87, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v34s1/a11v34s1.pdf>>. Acesso em: 15 de ago. de 2014.

PIMENTA, Cibele Andruccioli de Mattos. Conceitos culturais e a experiência dolorosa. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 32, n. 2, ago. 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62341998000200011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 09 ago. 2014.

RAMACCIOTTI, Adriana de Souza, **Dipirona nas crises de cefaleia primária.** 2007. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dmed/medurgencia/teses/mestrado/Adriana_Ramacciotti.pdf>. Acesso em: 09 de ago. de 2014.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J.M. **Farmacologia.** . 6 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 41 , p. 588-596, 2001.

RODRIGUEZ, Yessika Paola Torres, LEÓN, Santiago Ochoa, **Caracterización de Eventos Adversos e Intoxicaciones Reportadas por Dipirona al Programa Distrital de Farmacovigilancia bogotá d.c. 2008-2012.** Disponível em: <<http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/236/1/203737.pdf>>. Acesso em: 3 out. 2014.

VALE, Nilton. **Desmistificando o Uso da Dipirona.** 2006. Disponível em: <http://www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20-%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2014.

WANNMACHER, Lenita, **Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre,** 2010 Disponível em: <<http://www.cff.org.br/cebrim/arquivo/7320/201202281339420.pdf>>. Acesso em: 15 de ago. de 2014.

ZAMBRANA, Jorge T. et al . Agranulocitose e tonsilite associadas ao uso de metimazol.**Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 71, n. 3, jun. 2005 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992005000300019&lng=pt&nrm=iso>. acessos em : 05 nov. 2014.