

## Política de proibição da dipirona: uma reflexão

### Dipyrone ban policy: a reflection

DOI:10.34119/bjhrv4n3-109

Recebimento dos originais: 20/04/2021

Aceitação para publicação: 20/05/2021

#### **Flávia de Paula Gonçalves Guimarães**

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

E-mail: flavinhaguimaraes74@gmail.com

#### **Ernane Cláudio de Souza Júnior**

Doutor em Química de Produtos Medicinais e Naturais, University of Iowa, USA.

E-mail: ernane\_souza@pba.edu

#### **Carlos Alberto Mourão Júnior**

Doutor em Endocrinologia Clínica, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

E-mail: camouraojr@gmail.com

#### **Jorge Willian Leandro Nascimento**

Doutor em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: jorge.willian@ufjf.edu.br

### **RESUMO**

A dipirona é um dos analgésicos/antipiréticos mais utilizados no Brasil. Entretanto, devido às suspeitas de causar agranulocitose, esse medicamento foi retirado do mercado de mais de 30 países, incluindo: Estados Unidos, Japão, Austrália, e grande parte da União Europeia. Nosso objetivo foi questionar a proibição do medicamento. Dessa forma, foi realizada uma revisão comentada da literatura acerca das possíveis reações adversas e toxicidade associadas ao uso da dipirona bem como a polêmica questão relacionada à sua proibição. Apesar de a dipirona estar historicamente associada à ocorrência de agranulocitose, diversos estudos mostraram que quando comparada com outros analgésicos/antipiréticos disponíveis no mercado, esse fármaco apresenta melhor relação risco-benefício, além de possuir toxicidade em níveis aceitáveis. Em contrapartida, sua ampla disponibilidade, boa margem de segurança e baixo custo constituem-se importantes justificativas para seu uso e comercialização como medicamento isento de prescrição. Este ensaio discute ainda aspectos éticos, sociológicos e políticos que perpassam a proibição da dipirona.

**Palavras-chave:** Dipirona, Metamizol, Agranulocitose, Toxicidade, Farmacovigilância.

### **ABSTRACT**

Dipyrone is one of the most widely used analgesics / antipyretics in Brazil. However, due to the suspicion of causing agranulocytosis, this drug has been withdrawn in more than 30 countries, including: United States, Japan, Australia, and much of the European Union. The goal of this essay was bringing up some issues related to dipyrone's forbiddance. Thus, a

commented literature review was carried out about the possible adverse reactions and toxicity associated with the use of dipyron as well as the controversial issue related to its prohibition. Although dipyron has historically been associated with the occurrence of agranulocytosis, several studies have shown that when compared to other analgesics / antipyretics available, this drug has a better risk-benefit ratio, in addition to having toxicity at acceptable levels. On the other hand, its widespread, good margin of safety and low cost are important justifications for its use and commercialization as a non-prescription medicine. This essay also discusses ethical, sociological and political aspects that go beyond the prohibition of dipyron.

**Keywords:** Dipyron, Metamizole, Agranulocytosis, Toxicity, Pharmacovigilance.

## 1 O PROBLEMA

A dipirona está no mercado mundial há mais de 90 anos, sendo comercializada em mais de 100 países, entre eles a Alemanha, Espanha, Rússia, Índia, Israel, Argentina e México (Arellano e Sacristan, 1990; Maluf, Hamerschlak *et al.*, 2009). No Brasil, encontra-se entre os medicamentos isentos de prescrição mais utilizados pela população, sendo comprovadamente eficaz no que diz respeito a suas ações analgésicas e antipiréticas.

A dipirona (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico; Novalgina®; Metamizol), é um dos analgésicos/antipiréticos mais utilizados no Brasil, sendo indicada para tratamento de cefaleias, neuralgias, dores reumáticas, pós-operatórias e de outras origens, além do tratamento da febre (Arellano e Sacristan, 1990).

O ponto controverso em sua utilização seria o possível efeito depressor sobre a medula óssea, o que poderia levar a uma anemia aplásica ou, principalmente, agranulocitose. Esta reação adversa seria o motivo para que os órgãos de saúde de dezenas de países, incluindo os Estados Unidos, Japão e boa parte da Europa retirassem este fármaco do mercado e proibissem sua comercialização. Entretanto, em países como Espanha, Polônia, Rússia, Índia e, praticamente, em toda a América Latina sua venda é liberada, sendo inclusive comercializada no Brasil nas diversas apresentações farmacêuticas como medicamento isento de prescrição (MIP) (Halfeld, 1990).

Entretanto, poucos estudos clínicos controlados foram realizados de forma a, efetivamente, justificar a proibição da dipirona pelos órgãos regulatórios destes países e, os que existem, mostram-se inconclusivos. As diferenças genéticas entre as populações, variações metodológicas entre os estudos, diferentes formas de condução da farmacovigilância em cada país ou o uso concomitante de outros fármacos podem ter contribuído para a inconsistência das informações a respeito das discrasias sanguíneas

promovidas pela dipirona, tornando ainda mais polêmica sua proibição (Maluf, Hamerschlak *et al.*, 2009).

Desta forma, devido à obscuridade de seu mecanismo de ação e demais características farmacológicas e terapêuticas e às controvérsias internacionais quanto ao risco da utilização da dipirona, estudos relacionados ao tema podem auxiliar na definição do custo-benefício do uso terapêutico deste medicamento.

## 2 REAÇÕES ADVERSAS

A taxa de internação hospitalar devido a reações adversas ocasionadas pela dipirona varia entre 2,5% a 38%, sendo que a prevalência de internação corresponde ao uso em crianças, idosos ou em pessoas com antecedentes de alcoolismo ou doenças pépticas (Huic, Mucolic *et al.*, 1994).

Diversos estudos mostraram que a dipirona, quando comparada com outros analgésicos/antipiréticos comercializados no mercado, apresenta uma boa relação risco-benefício, além de possuir uma toxicidade em níveis aceitáveis, o que permite a esse medicamento ser comercializado no Brasil na forma isenta de prescrição. Os efeitos adversos, compreendem reações anafiláticas, alterações hematológicas, dermatológicas, no trato gastrointestinal, no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no sistema renal, segundo consta a própria bula do medicamento. Todavia aqui pesa o fato de que, todas as bulas de qualquer medicamento, contêm uma miríade de potenciais efeitos adversos, até para que os laboratórios e as indústrias farmacêuticas se preservem judicialmente (Caetano, 2005), principalmente nesta época de judicialização da saúde, na qual vivemos (Freitas, 2020).

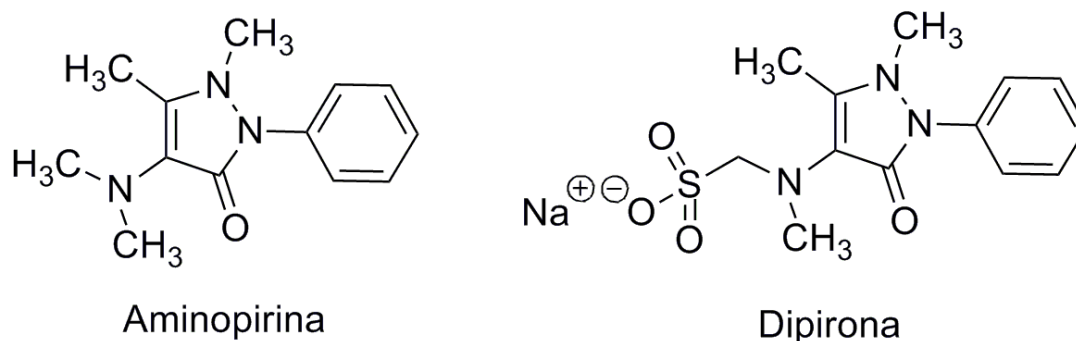
## 3 A DIPIRONA NO MUNDO

A dipirona foi sintetizada pela primeira vez na Alemanha em 1920 pela Indústria Farmacêutica Hoechst AG (Brogden, 1986), tendo sido introduzida no Brasil em 1922 sob o nome de Novalgina<sup>(R)</sup>. Sua comercialização no âmbito mundial foi crescente até a década de 1970, quando estudos que relataram casos de agranulocitose, possivelmente associados ao uso deste fármaco, foram utilizados como fundamento para a sua proibição em diversos países do Hemisfério Norte (Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2005).

Um desses estudos, realizado em 1964, apontou a incidência de apenas um caso de agranulocitose para cada 127 indivíduos expostos à aminopirina, cuja molécula apresenta

estrutura semelhante à da dipirona (veja a Figura 1). Tendo como base essa semelhança química, os autores do trabalho não fizeram distinção entre as duas moléculas e assumiram que os dados obtidos para a aminopirina seriam também aplicáveis à dipirona (Huguley Junior e Atlanta, 1964). Considerando os resultados divulgados nesse estudo, os EUA promulgaram a retirada da dipirona do mercado em 1977 (Halfeld, 1990).

Figura 1: Representação das estruturas químicas da aminopirina e da dipirona.



Fonte: Desenhada pelos autores.

Entretanto, apenas em 1980 começou a ser empreendido o primeiro grande estudo populacional, controlado, para se avaliar a prevalência de agranulocitose associada à molécula de dipirona propriamente dita (Laks, Bolsi *et al.*, 1999). Esse importante trabalho ficou conhecido como Estudo Boston e foi conduzido em Israel e em 7 países Europeus (Alemanha, Itália, Hungria, Espanha, Israel, Bulgária e Suécia) entre 1980 e 1984, tendo envolvido mais de 40 pesquisadores, 300 hospitais e 22,2 milhões de pessoas. Os resultados desse estudo apontaram uma incidência de agranulocitose de 1,1 casos por milhão de pessoas que estiveram expostas ao uso da dipirona durante o período de 7 dias antes do início da doença. Ainda em Israel, entre 1960 e 1972, foram avaliados 390.000 pacientes hospitalizados e verificou-se que a incidência de agranulocitose possivelmente relacionada à dipirona foi de 1:130.000, ou seja, 0,0007%, com probabilidade de morte inferior a 0,0002%. Outros estudos associando dipirona e agranulocitose também foram realizados em diversos outros países. Na Índia, um estudo retrospectivo envolvendo 431.896 pacientes hospitalizados entre 1969 e 1978 revelou 3 casos de agranulocitose possivelmente associados ao uso de dipirona, o que corresponde a uma taxa de 0,007% (Halfeld, 1990).

Na Suécia, a dipirona foi retirada do mercado em 1999 após um período curto de licenciamento. Um estudo internacional patrocinado pela indústria farmacêutica Hoechst, em 1986, relatou um baixo risco de agranulocitose para o uso da dipirona, de aproximadamente um único caso por milhão de usuários. Entretanto, alguns estudos contradisseram estes

dados. Entre 1969 e 1974 (ano em que o fármaco foi retirado do mercado sueco) 50 pacientes com graves efeitos adversos na contagem de leucócitos foram registrados na Suécia. Entre 1973 e 1975, foram avaliados, em Estocolmo, 45 pacientes diagnosticados com agranulocitose medicamentosa, dos quais um estava possivelmente relacionado ao uso de dipirona (Arneborn e Palmblad, 1979). De 1995 (primeiro ano em que o uso foi relicenciado) a 1999, 14 casos de agranulocitose foram documentados, calculando-se uma frequência de 1 para cada 1439 pacientes que utilizaram este medicamento (Hedenmalm e Spigset, 2002).

Na Polônia, país com um consumo de cerca de 75 milhões de comprimidos de dipirona por ano, foi empreendido um estudo no qual observou-se a prevalência de 0,16 casos por milhão de usuários deste fármaco. Esses valores são semelhantes àqueles observados em outros estudos internacionais, mas muito menores do que aqueles encontrados na Suécia (Sollero, 1976; Maj e Centkowsk, 2004; Basak, Drozd-Sokolowska *et al.*, 2010).

No Brasil, foi realizado um estudo retrospectivo que abrangeu o período de 1954 a 1974, tendo sido avaliados 531.261 pacientes, dos quais 15 tinham sido diagnosticados com agranulocitose. Dentre esses, 8 casos estavam relacionados ao uso prévio de derivados pirazolônicos e apenas 1 associado diretamente ao uso da dipirona (Sollero, 1976).

Em 2001 foi realizado o “Painel sobre eficácia e segurança da dipirona” promovido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil em que estiveram presentes autoridades e pesquisadores de reconhecimento internacional para discutir a respeito da segurança e eficácia da dipirona e sobre uma possível mudança em seu status regulatório. Tendo como base trabalhos presentes na literatura e evidências epidemiológicas existentes até o momento, houve consenso entre as autoridades e pesquisadores presentes de que a retirada da dipirona do mercado brasileiro ou mesmo uma alteração do seu status regulatório para “medicamento com venda sob prescrição médica” não atenderia aos interesses da população naquele momento, uma vez que a dipirona apresentava menor toxicidade do que outros fármacos da mesma classe e excelente relação custo-benefício (Agência Nacional De Vigilância Sanitária).

Neste Painel foi concluído ainda que seria recomendado aguardar a finalização do estudo envolvendo grandes amostras populacionais de países latinos como: Brasil, Argentina e México.

Um famoso estudo (Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2008), publicado em 2008, ficou conhecido como *Latin Study* e consistiu em estudo de caso-controle, prospectivo, realizado entre janeiro de 2002 a dezembro de 2005, envolvendo 7 centros de diferentes regiões do

Brasil (Campinas, Curitiba, Goiânia, Juiz de Fora, Manaus, Ribeirão Preto e São Paulo), 2 centros na Argentina (ambos em Buenos Aires) e um centro no México (Monterrey). O estudo teve como amostra populacional 548 milhões de pessoas, havendo registrado apenas 52 casos de agranulocitose (0,38 casos por milhão de habitantes/ano).

Apenas no Brasil, a incidência foi de 0,35 casos por milhão de habitantes-ano; na Argentina, de 2,09 casos por milhão de habitantes-ano; e na região investigada no México nenhum caso de agranulocitose foi identificado. Além disso, o estudo reportou que a agranulocitose é significativamente maior entre mulheres (75%), sendo que crianças (abaixo de 10 anos) e idosos (acima de 60 anos) encontram-se significativamente mais susceptíveis a apresentar essa doença. O estudo concluiu que, embora a média de fatalidade para agranulocitose seja alta (11,5%), sua incidência é relativamente baixa, não constituindo-se num problema eminente de saúde pública nas regiões investigadas (Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2008).

#### 4 DISCUSSÃO

A possibilidade da dipirona induzir discrasias sanguíneas, sobretudo a agranulocitose, tem sido objeto de discussão ao longo de muitos anos, exigindo a necessidade de se encontrar um parecer definitivo, fundamentando-se em evidências científicas comprovadas, sobre sua potencial toxicidade e segurança, já que este tema é de grande interesse da população. Entretanto, muitos dos estudos presentes na literatura a respeito deste tema tão polêmico apresentam resultados controversos e metodologias enviesadas, não podendo ser considerados como conclusivos.

Um desses estudos, por exemplo (Huguley Junior e Atlanta, 1964), publicado na década de 60, apresentou graves erros metodológicos e gerou muita polêmica, pois aplicava à dipirona os resultados de estudos realizados com a aminopirina. Mesmo sem realizar qualquer estudo com a dipirona propriamente dita, os autores concluíram que este fármaco em questão teria os mesmos efeitos que a aminopirina como potencial causador de agranulocitose (Huguley Junior e Atlanta, 1964). No entanto, apesar das semelhanças estruturais, esses medicamentos são quimicamente distintos devendo-se, portanto, ser realizados estudos específicos para avaliar os efeitos toxicológicos de cada um separadamente (Halfeld, 1990). Adicionalmente, o número amostral e as análises estatísticas empregadas neste estudo são consideradas inadequadas para os padrões exigidos atualmente.

Entretanto, naquele momento, este estudo foi um dos principais responsáveis pela retirada da dipirona do mercado dos Estados Unidos, o que fez com que outros países fossem influenciados, uma vez que a agência regulatória americana, o *Food and Drug Administration* (FDA), é um órgão respeitado mundialmente. Por outro lado, na década de 1980, com o objetivo de recuperar o mercado internacional da dipirona, a indústria farmacêutica *Hoescht* empreendeu o estudo Boston, envolvendo grandes amostras populacionais. Este trabalho apresentou um delineamento metodológico muito mais aprimorado do que os anteriores a fim de esclarecer as especulações que existiam até o momento sem embasamento científico adequado. Dessa forma, o laboratório investiu massivamente para a realização deste estudo e concluiu que a incidência de agranulocitose na população era baixa e não necessariamente coincidia com um maior consumo da dipirona. No entanto, este laboratório era o principal interessado em comprovar que um dos seus principais produtos, a dipirona, não estava envolvido de maneira significativa como causador de agranulocitose, havendo um evidente conflito de interesse. Adicionalmente, apesar da grande amostra populacional, de cerca de 22,2 milhões de pessoas, esse estudo é alvo de críticas por incluir poluentes e fatores ambientais como denominadores comuns para o cálculo da proporção de risco de agranulocitose ao invés de discriminar os fatores induzidos apenas por fármacos em uma categoria à parte, levando a uma redução no risco total estimado (Halfeld, 1990; Oliveira, 2001; Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2005)

Vários outros estudos realizados posteriormente em diversas regiões do mundo - entre eles o *Latin Study* - também apontaram uma baixa incidência de agranulocitose potencialmente causada pela dipirona. Embora os autores desses estudos reportassem significância estatística próxima de zero para este fator, a dipirona era curiosamente apontada como o fármaco mais comumente associado às causas dessa discrasia sanguínea (Sollero, 1976; Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2008). A incidência exata de agranulocitose, no entanto, é difícil de ser quantificada, já que normalmente apenas os casos graves o suficiente para requerer atenção médica são reportados. É importante ressaltar ainda que os critérios de classificação de leucopenia/agranulocitose eram bastante imprecisos à época em que muitos dos estudos referidos foram realizados. Adicionalmente, a ineficiência dos sistemas de farmacovigilância e o uso concomitante de outros medicamentos certamente contribuíram para uma maior divergência dos riscos estimados. Dessa forma, quando comparados os resultados obtidos em tais estudos, pode-se observar uma variação significativa da incidência

de agranulocitose entre as diversas regiões avaliadas (Huguley Junior e Atlanta, 1964; Huic, Mucolic *et al.*, 1994; Hedenmalm e Spigset, 2002).

Uma hipótese para a discrepância da incidência de agranulocitose entre essas regiões baseia-se nos polimorfismos genéticos existentes entre as populações. As variações étnicas, como diferenças nas características enzimáticas, implicariam em diferentes velocidade de acetilação hepática e estariam envolvidas numa disparidade de metabolização do fármaco, culminando numa maior ou menor taxa de toxicidade. Dessa forma, indivíduos acetiladores lentos teriam maior predisposição a apresentar efeitos toxicológicos do fármaco, ao passo que acetiladores rápidos apresentariam menor decorrência dos seus efeitos secundários, uma vez que estes últimos expressam capacidade de eliminação do fármaco consideravelmente superior aos primeiros (Benseñor, 2001; Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2005).

Outra hipótese para as divergências leva em consideração uma análise mais crítica sobre a metodologia empregada nos estudos e os conflitos de interesse existentes na época em que os mesmos foram realizados. Dois interessantes estudos (Chtley, 1993; Benseñor, 2001) relataram uma grande disputa mercadológica entre o paracetamol, de patente americana, e a dipirona, de patente alemã, porquanto ambos os medicamentos estavam envolvidos numa disputa direta pelo mercado mundial de analgésicos e antipiréticos naquele momento.

Além disso, quando comparados países onde o consumo de dipirona é permitido e países onde o seu uso é proibido, não foi observada nenhuma diferença significativa das taxas de mortalidade relacionadas à agranulocitose (Oliveira, 2001). Em outro estudo, quando a dipirona foi comparada com outros fármacos analgésicos/antipiréticos, como a aspirina, paracetamol ou diclofenaco, concluiu-se que o risco estimado de mortalidade causada por agranulocitose, anemia aplásica, anafilaxia e complicações no trato gastrointestinal superior foram de: 1,85 casos por milhão para a aspirina; 5,92 por milhão para o diclofenaco; 0,20 por milhão para o paracetamol e 0,25 por milhão para a dipirona. Dessa forma, segundo este estudo, a avaliação global do risco de ocorrência de efeitos adversos e de letalidade foi menor com a dipirona, quando comparada aos três outros fármacos (Benseñor, 2001; Maluf, Hamerschlak *et al.*, 2009).

Outro fator confundidor para o risco do uso da dipirona seria os principais sintomas característicos de um estado agranulocítico: dor de garganta, febre, calafrios e cefaléias. Tais sintomas são comuns em muitas outras doenças e, para o tratamento dos mesmos, são normalmente indicados medicamentos analgésicos/antipiréticos como a dipirona. Por isso, é



possível que haja casos nos quais a agranulocitose não tenha sido causada diretamente pelo consumo de dipirona, e sim a dipirona tenha sido usada para tratar os sintomas iniciais de agranulocitose (Huguley Junior e Atlanta, 1964; Laks, Bolsi *et al.*, 1999; Hedenmalm e Spigset, 2002).

De forma geral, em números absolutos, a incidência global de discrasias sanguíneas, como agranulocitose e anemia aplásica, encontram-se em níveis extremamente baixos na população e podem ser causadas não apenas pela dipirona, mas por muitos outros medicamentos, assim como por agentes químicos e pesticidas e, dos pacientes acometidos com esses quadros patológicos, cerca de 90% recuperam-se completamente com medidas terapêuticas apropriadas (Oliveira, 2001; Hamerschlak, Maluf *et al.*, 2008; Maluf, Hamerschlak *et al.*, 2009).

Não obstante, devido ao seu consolidado uso clínico por quase um século, existem fortes evidências de que a dipirona apresenta uma excelente relação risco-benefício, além de possuir toxicidade em níveis aceitáveis, o que permite a ampla comercialização desse medicamento no Brasil, inclusive como medicamento isento de prescrição (Agência Nacional De Vigilância Sanitária; Benseñor, 2001; Caetano, 2005). Seu uso foi ainda estabelecido pelo Ministério da Saúde como um medicamento alternativo para o tratamento dos sintomas da dengue, apesar da notável escassez de estudos que avaliem sua interferência sobre a agregação plaquetária, o que aumentaria o risco do desenvolvimento de hemorragias nestes pacientes (Quijano, Centeno *et al.*, 2005).

Embora a eficácia da dipirona como analgésico e antipirético seja inquestionável, ainda existe a necessidade de mais estudos epidemiológicos prospectivos com diferentes aplicações clínicas para que se possa ter um posicionamento definitivo sobre a controversa e polêmica questão de sua segurança. Além disso, torna-se imperativa a necessidade de orientar a população e, em especial aos profissionais de saúde, quanto à prescrição e ao uso racional deste medicamento, realizando uma farmacovigilância eficiente, a fim de promover o devido acompanhamento dos pacientes, fornecendo-lhes informações com linguagem adequada e reportando sempre que necessário os riscos e efeitos adversos relacionados ao uso deste fármaco.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a dipirona esteja historicamente associada à ocorrência de agranulocitose, existe ainda grande controvérsia sobre as estimativas precisas desta reação na população.

Essa incerteza e especificidades de cenários nacionais de exposição podem levar a ponderações sobre risco-benefício diversas e por conseguinte a decisões regulatórias diferentes entre países. Dessa forma, embora a reação seja reconhecida como rara, existe forte necessidade de serem realizados mais estudos que considerem os vários fatores envolvidos no perfil toxicológico da dipirona, inclusive abrangendo áreas recentes do conhecimento como a farmacogenética.

Há consenso de que a dipirona se constitui, atualmente, num importante fármaco do arsenal terapêutico, o qual vem demonstrando eficácia tanto por seus efeitos antipiréticos como no tratamento de dores agudas, leves e moderadas. Além disso, quando comparada a outros fármacos analgésicos/antipiréticos, os riscos associados à dipirona são similares, ou até mesmo menores que seus pares. Conseqüentemente, seu baixo custo, adequada disponibilidade e boa margem de segurança continuam sendo importantes justificativas para sua utilização clínica e uma mudança da regulamentação atual que determinasse a retirada da dipirona do mercado poderia favorecer o aumento do consumo de outros fármacos de toxicidade ainda maior, agravando os riscos da ocorrência de efeitos adversos.

Finalizamos esse ensaio, deixando algumas reflexões para que o leitor busque suas próprias conclusões: (i) A quem poderia interessa a proibição de um medicamento supostamente eficaz e de baixo custo? (ii) Por que medicamentos eficazes, já usados há longa data, quando têm despencados seus custos por perderem as suas patentes, muitas vezes são retirados do mercado de maneira açodada, abrupta e injustificada? (iii) Até que ponto é ético, em uma sociedade cada vez mais desigual como a nossa, incentivar, ou até mesmo permitir, o investimento em medicamentos de alto custo, em detrimento de simplesmente manter outros que, muitas vezes, são tão ou mais eficazes e de custo baixo? (iv) Com que interesses a indústria e a própria mídia desestimulam o uso de medicamentos seguros e antigos (porém de baixo custo), exacerbando a ocorrência dos efeitos colaterais descritos em suas bulas, o que na verdade, todos os medicamentos apresentam? (v) Quando decisão da proibição de um medicamento ocorre em apenas alguns países, ela é uma decisão galgada unicamente em critérios técnicos e científicos? Ou pode haver a interferência de outros fatores numa decisão como essa, tendo em vista que, se essa substância fosse realmente nociva, ela não teria ficado tanto tempo no mercado e não permaneceria liberada em tantos outros países.

Por fim, a análise dessas questões transdisciplinares, que perpassam a área biomédica e assumem matizes sociológicos, econômicos e antropológicos, nos leva a acreditar que há

muitas outras variáveis em jogo, quando órgãos públicos decidem por liberar ou proibir medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona [relatório]**. Brasília, 2001. Disponível em: <http://www.pharmanet.com.br/pdf/relatoriodipirona2.pdf>. Acessado em 21/09/2020.
- ARELLANO, F.; SACRISTAN, J. A. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. **Eur J Clin Pharmacol** v. 38, p. 617-619, 1990.
- ARNEBORN, P.; PALMBLAD, J. Drug-induced neutropenia in the Stockholm region 1973-1975: frequency and causes. **Acta Med Scand** n. 204, p. 83-86, 1979.
- BASAK, G. W.; DROZD-SOKOLOWSKA, J.; WIKTOR-JEDRZEJCZAK, W. Update on the Incidence of Metamizole Sodium-Induced Blood Dyscrasias in Poland. **J Intern Med Research** v. 38, p. 1374-1380, 2010.
- BENSEÑOR, M. I. To use or not to use dipyrone. Or maybe, Central Station versus ER? That is the question. **São Paulo Med J** v. 119, n. 6, p. 2001, 2001.
- BROGDEN, R. N. Pyrazolone derivatives. **Drugs**, v. 32, n. 4, p. 60-70, 1986.
- CAETANO, N. **Guia de Remédios**. 7ª Edição. ed. São Paulo: Escala, 2005.
- CHTLEY, A. **Dypirone: a drug no one needs**. Buelefeld: BUKO Pharma-Campaign, 1993.
- FREITAS, I.V. Judicialização da saúde: uma revisão sistemática. **Braz J Hea Rev** v. 3, n. 4, p. 6244-6251, 2020.
- HALFELD, G. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. **Bol Acad Bras Med** v. 150, p. 23-45, 1990.
- HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; BIASI CAVALCANTI, A.; AVEZUM JÚNIOR, A.; ELUF-NETO, J.; PASSETO FALCÃO, R. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: A multicenter study. **Eur J Clin Pharmacol** v. 64 n. 9, p. 921–929, 2008.
- HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; PASQUINI, R.; ELUF-NETO, J.; MOREIRA, F. R.; CAVALCANTI, A. B. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study. **São Paulo Medical Journal** v. 123, p. 101–104, 2005.
- HEDENMALM, K.; SPIGSET, O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with metamizol. **Eur J Clin Pharmacol** v. 58, p. 265-274, 2002.
- HUGULEY JUNIOR, C. M.; ATLANTA, M. D. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. **Jama** v. 189, p. 162-165, 1964.
- HUIC, M.; MUCOLIC, V.; VRHOVAC, B.; FRANCETIC, I.; BAKRAN, I.; GILJANOVICS, S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. **Int J Clin Pharmacol Ther** v. 32, n. 12, p. 675-682, 1994.

LAKS, D.; BOLSI, D. C.; LONGHI, F. Dipirona e agranulocitose. **Rev Med PUCRS** v. 9, p. 105-108, 1999.

MAJ, S.; CENTKOWSK, P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. . **Med Sci Monit** v. 10, p. 93-95, 2004.

MALUF, E.; HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A. B.; JÚNIOR, A. A.; ELUF-NETO, J.; FALCÃO, R. P. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. **Haematologica** v. 94, n. 9, p. 1220-1226, 2009.

OLIVEIRA, G. G. **Painel Internacional de avaliação da segurança da Dipirona [International Panel for the Evaluation of the Safety of Dipyron]**. Brasília, 2001. (Diário Oficial da União de 16/08/2001, Seção 1, página 201).

QUIJANO, F. A. D.; CENTENO, L. A. V.; VEJA, R. A. M. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. **Enferm Infecc Microbiol Clin** v. 23, n. 10 p. 593-597, 2005.

SOLLERO, L. Incidence of agranulocytosis and the use of dipyrone in Brazil. Results of an inquiry carried out by F. A. P. B., reviewing the incidence of this blood dyscrasia and its medico-social relevance in Brazil. **Rev Pesquisas Med Biol** v. 9, p. 79-86, 1976.