

AGRANULOCITOSE INDUZIDA PELO USO INADEQUADO DE DIPIRONA

Thais Oliveira Mariquito

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Higor Vinicius Spina Mariano

Graduando em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Natalia Marinho Dourado Coelho

Mestre em Ciência Animal – UNESP;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A automedicação é praticada de forma exacerbada ao redor do mundo, segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), uma das causas de intoxicações de grande significância é decorrente do consumo de medicamentos. Dentre esses medicamentos, a dipirona ganhou ênfase e se destaca por ser um fármaco muito utilizado pela população sem que antes haja uma recomendação por profissionais qualificados. O consumo exacerbado e de forma errônea pode trazer prejuízos significativos à saúde, podendo ocorrer efeitos adversos, com destaque para a agranulocitose (redução de leucócitos $<500/\text{mm}^3$). O objetivo desta revisão bibliográfica é relatar as reações adversas induzidas pela dipirona, com ênfase para a agranulocitose. Baseados em estudos descritos na literatura, a dipirona está relacionada como o fármaco que promove maior índice de agranulocitose e discrasias sanguíneas. Todavia, para que se retire ou que continue esse medicamento a disposição sem prescrições médicas, novos estudos deverão ser realizados para que seu uso seja seguro, sempre visando o bem-estar e qualidade de vida da população.

Palavras-chave: agranulocitose; dipirona; intoxicações; discrasias.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as internações hospitalares decorrentes de reações adversas a medicamentos são superiores a 10% da população mundial. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) demonstraram que os índices de intoxicações devido ao uso de medicamentos foram de 28%, no total. Dentre os medicamentos considerados de uso frequente e que mais está relacionado com a intoxicação são os fármacos da classe anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), dentre alguns com ações analgésicas e antipiréticas bem determinadas, como por exemplo, a dipirona, segundo a agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA, 2007).

É importante relatar que efeito adverso decorrente do mal-uso de medicamento causa risco a saúde do usuário, provoca desconfortos e agravos de patologias e atrapalha o efeito terapêutico do mesmo. Entre os efeitos adversos descritos para a dipirona na literatura, pode-se citar anemia aplástica, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e agranulocitose, que são incomuns, mas possivelmente letais. A venda da dipirona continua livre em países como Índia, México, Espanha e Brasil, mesmo após vários casos de efeitos adversos na década 1970 que resultou em sua retirada do mercado em países como Estados Unidos da América (EUA), Japão, Austrália, Suécia e alguns europeus (DANIELI; LEAL, 2003).

O Brasil tem como a dipirona o maior analgésico consumido. Pesquisas apontam que por ano é consumido toneladas desse medicamento. Seu efeito como analgésico e antipirético é indiscutível tanto que está presente nas mais diversas formulas, tanto para crianças quanto para adultos. No entanto, relatos de agranulocitose que se caracteriza por uma acentuada queda na taxa de granulócitos no sangue, e manifesta na clínica como ulcerações na garganta, no trato gastrointestinal e outras mucosas, têm alistado ao uso inadequado de medicamento (ANVISA, 2001).

Nas drogarias e farmácias comerciais, por fazer parte da lista medicamentosa isenta de prescrição médica (MIP), a dipirona é um medicamento de muito fácil acesso, conseqüentemente, com um maior aumento em seu consumo, muitas vezes, de forma irracional e sem acompanhamento de profissionais qualificados (VALE et al., 2006).

Nos EUA, foi relatado o primeiro caso de agranulocitose, possivelmente associado ao uso da dipirona (1934), passando então a ser cuidadosamente monitorado e seu uso proibido em diversos países, após decisão da agência *Food and Drug Administrations* (FDA) (VALE et al., 2006).

Com o conhecimento sobre possíveis patologias, (discrasias decorrente de medicamentos), ocorrido principalmente por dipirona, sendo de livre e fácil acesso, como citado anteriormente, é necessário intervir ou reforçar a importância do acompanhamento farmacológico por profissionais preparados, com a finalidade de alertar problemas relacionados a reações adversas a medicamentos (RAMs), que podem prejudicar a saúde e qualidade de vida dos usuários (DANIELI; LEAL, 2003).

2 OBJETIVOS

A pesquisa tem como objetivo descrever as principais reações do uso inadequado de dipirona, com ênfase para a agranulocitose, pontuando os possíveis mecanismos relacionados com essa reação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica desenvolvida após o levantamento de dados presentes em artigos científicos nacionais e internacionais indexados nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura médica (Medline). As combinações utilizadas na busca desses artigos foram: agranulocitose e dipirona. Foram utilizados 17 artigos dos 24 analisados, sendo que quatro deles estavam em língua estrangeira, cujo conteúdo central contribuiu para o embasamento da presente pesquisa.

4 DIPIRONA

Pesquisadores e indústrias farmacêuticas vêm se dedicando na busca de fármacos de ação analgésica, sendo as mesmas facilmente disponibilizadas e comercializadas em drogarias e farmácias. Na busca de minimizar a sensação da dor, um número agravante populacional vem crescendo de forma exacerbada utilizando dipirona de maneira descontrolada, cerca de 30% do uso das medicações analgésicas que vai além de 120 medicamentos que derivam da molécula da dipirona, sendo consumida uma grande quantidade desses medicamentos ao ano (LUCCHETTI et al., 2010).

A dipirona ou ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-etilaminometanosulfônico está disponível em diversas formas farmacêuticas, como soluções (oral), injetáveis e supositórios. As formas melhores absorvidas são as que não sofrem efeito de primeira passagem, que nada mais é que o metabolismo dos fármacos no qual a concentração do fármaco é significativamente reduzida (e inativada) pelo

fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Sendo assim, seu efeito farmacológico mais rápido (KNAPPMANN et al., 2010).

A dipirona é indicada para o tratamento de diversas patologias, dentre elas: cefaleia, dores reumáticas, hipertermia e quaisquer outras condições que envolvam dor e febre. É um fármaco bem absorvido pelo trato gastrointestinal e seu efeito farmacológico perdura entre 4-6 horas. Seu mecanismo de ação está relacionado com inibição da enzima ciclooxigenase (COX) (KNAPPMANN et al., 2010), em níveis periféricos, envolvendo prostaglandinas e na região de percepção da dor em nível do sistema nervoso central (região do hipotálamo) e nos estados febris, a atividade antitérmica da dipirona se processa através de um efeito inibitório sobre os centros termorreguladores, promovendo em nível central uma normalização da produção de calor (DALL'OLIO et al., 2003).

Muitos medicamentos, incluindo analgésicos e antitérmicos, são utilizados em crianças de forma *off-label*, ou seja, de forma não aprovada e autorizada. Porém o uso de dipirona é aprovado na farmacoterapia pediátrica no Brasil, pois pesquisas foram realizadas mostrando segurança no uso desta substância em pacientes pediátricos, assim como o paracetamol (FUCHS; WANNAMACHER, 2017).

O uso indiscriminado da dipirona é um fator importante, pois além de reações adversas e intoxicações que podem surgir, interações medicamentosas envolvendo a dipirona também é um fato importante, pois isso significa que o emprego da dipirona pode interferir na ação de outros medicamentos utilizados em um mesmo paciente, podendo reduzir o efeito de outros fármacos e inclusive potencializar, levando a níveis e efeitos tóxicos, outros medicamentos utilizados de forma concomitante à dipirona (PIVATTO JÚNIOR et al., 2009).

5 AGRANULOCITOSE

Os leucócitos, células de defesa vulgarmente conhecido como “glóbulos brancos”, são responsáveis em realizar a defesa do organismo e reparo tecidual (MORITZ et al., 2009). Produzidos em células progenitoras situadas na medula óssea, se diferem em dois grupos: granulócitos (com grânulos citoplasmáticos, como os neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e agranulócitos (desprovidos de grânulos citoplasmáticos, como os linfócitos, monócitos e macrófagos). Adultos saudáveis produzem milhões dessas células diariamente, alterando entre pessoas. Essas

células podem ser quantificadas por exames laboratoriais por meio de amostras de sangue (MORITZ et al., 2009). Todavia, para diagnóstico de agranulocitose é necessário que a concentração no sangue de leucócitos esteja reduzida em valores abaixo de 500 células/mm³ (DIOGO, 2003).

Os sintomas agudos e tardos que estão incluídos com a agranulocitose envolvem hipertermia, calafrios, faringite, sepse, pneumonia, estomatite em meio a outros (LOURENÇO, 2004).

6 AGRANULOCITOSE E DAPIRONA

A agranulocitose não é uma reação adversa exclusiva da dipirona, há um grande número de substâncias capazes de provocar essa discrasia sanguínea. Há dois mecanismos patogênicos capazes de provocar agranulocitose em pacientes suscetíveis a dipirona (PSCIOTTA, 1973).

A agranulocitose do tipo I caracteriza-se por uma queda súbita no número de leucócitos granulócitos, ocorrendo em períodos variáveis de tempo em que o paciente toma dipirona, sem aparecimento de outras reações adversas. Essa reação parece ter como base um mecanismo imunológico, pois o novo episódio de agranulocitose tem destruição rápida e seletiva dos granulócitos, já que doses baixas da dipirona são suficientes para o acontecimento deste evento, tornando-se o paciente suscetível (MOESCHLIN, 1997).

A agranulocitose do tipo II caracteriza-se pela diminuição lenta e progressiva do número de leucócitos granulócitos, ocorrendo após exposição prolongada a doses elevadas de dipirona. Esse tipo parece corresponder a uma reação tóxica que envolve a inibição da síntese do DNA. A agranulocitose neste caso depende das doses administradas e do tempo de tratamento, sendo que o dano nem sempre fica limitado aos granulócitos, ocasionando também anemia aplástica (PSCIOTTA, 1969).

Há ainda outro tipo de classificação, o tipo III ou denominado misto, pois envolve tanto mecanismos imunológicos quanto toxicidade. Cada grupo de drogas apresenta uma variável toxicidade sobre a medula óssea, e os AINEs derivados pirazolônicos (onde se enquadra a dipirona) estão entre as drogas que mais provocam esse tipo de toxicidade (DALL'OLIO et al., 2003).

Gandolfi e Andrade (2006) relata que a dipirona está entre os cinco princípios ativos mais constantes de toxicidade devido à má administração, falha na prescrição e automedicação.

As chances de a dipirona induzir discrasias sanguíneas, em especial a agranulocitose, é um problema preocupante, apresentando atenção voltada dos profissionais de saúde e classe médica, já que se trata de um fármaco largamente consumido em nosso país. Os estudos feitos, até então, são um tanto controversos, pois apesar desse fármaco ser proibido em diversos países por conta da indução de discrasias sanguíneas. No Brasil são raros os casos de agranulocitose relacionados ao uso de dipirona (DIOGO, 2003). Estudos comprovaram como a agranulocitose induzida por dipirona é de um predomínio baixo no Brasil (KNAPPMAN, 2010).

Em consequência ao não consentimento mundial sobre como deve ser seu consumo adequado (ANVISA) realizou o debate “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona” que retratava os questionamentos sobre a segurança desse medicamento, admitindo ocorrências de agranulocitose, mas como as taxas de incidência era mínima, seu resultado se manteve sobre venda livre e sem controle especial de receita (ANVISA, 2001). No entanto, alguns autores discutem esse resultado, assegurando que o conteúdo que embasa o painel esta obsoleta e contem erros metodológicos, assim necessários mais verificações para assim uma conclusão concreta sobre as imponderações e proventos ao consumo desse medicamento (DIOGO,2003). O Ministério Público Federal instou em 2010 que todos os medicamentos que contivesse dipirona fossem depostos por meio de prescrição médica, mesmo com a comprovação dos riscos a saúde que a dipirona também poderia causar, a ANVISA desatendeu e defendia os benefícios cobriam os riscos e que os efeitos colaterais eram baixos (CRFSP, 2010).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório que o uso exacerbante de dipirona induz a agranulocitose e discrasias sanguíneas nos usuários e que devido a estes sintomas o seu uso, bem como sua venda, foi restringida em vários países.

Com base nesta pesquisa, podemos observar que a agranulocitose induzida por dipirona está longe de ser um problema de saúde no Brasil. Este fato pode ser explicado, por exemplo, por variações genéticas entre as populações. Contudo, é

evidente que deve ser feito, especialmente onde o consumo da dipirona é excessivo, estudos epidemiológicos precisam ser realizados com maior profundidade no tema, para assegurar de fato a plena garantia ao consumo a dipirona. A falta de esclarecimentos do produto põe em risco a confiabilidade do risco e benefício do mesmo

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA, 2010.

ANVISA. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília, 24 jul. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>>. Acesso em: 21 mai. 2018.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CRFSP. Notícias: Justiça mantém venda de dipirona em farmácias e drogarias - 12/05/2010. 2010b. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/noticias/2051-justica-mantem-venda-de-dipirona-em-farmacias-e-drogarias-12052010.html>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

DANIELI, P.; LEAL, M. B.; Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. Revista Brasileira de Farmácia, v. 84, n. 1, p. 17-20, 2003.

DALL'OLIO, G.; BETTI, E.; MACHADO, P. L. R. C.; GUIMARÃES, S. O.; FEDER, D. Agranulocitose induzida por dipirona. Revista Brasileira de Medicina, v. 60, nº 9, p. 693-700, 2003.

DIOGO, A. N. M. Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. 89 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional De Controle De Qualidade Em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

FUCHS, W. Farmacologia Clínica e Terapêutica. 5ª Edição, Editora Saraiva, 2017.

KNAPPMAN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). Ciência & Saúde Coletiva, v. 13, nº 3, p. 3467-3476, 2010.

LOURENÇO, D. M. Trombocitopenias. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, Cap. 68, p. 763-770, 2004.

LUCCHETTI, G.; GRANERO, A. L.; ALMEIDA, L. G. C.; BATTISTELLA, V. M. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. Revista Brasileira de Clínica Médica, v. 8, p. 72-76, 2010.

MOESCHLIN S.; WAGNER, K. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. Anais da Academia Nacional de Medicina, v. 157, p. 40-52, 1997.

MORITZ, E. et al. Human neutrophil alloantigens systems. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 81, n. 3, p. 559-569, 2009.

PISCIOTTA, A. V. Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. Jama, v. 208, p.1862, 1969.

PISCIOTTA, A. V. Immune and toxic mechanisms in drug-induced agranulocytosis. Smim. Hematol., v. 10, p. 279, 1973.

PIVATTO JÚNIOR, F. et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. Revista da AMRIGS, v. 53, nº 3, p. 251–256, 2009.

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. Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas, v. 9, p.79-86, 1976.

VALE, N. Desmistificando o uso da dipirona. In: Cavalcanti, I.L.; Cantinho, F.A.F.; Assad, A. Medicina perioperatória. Rio de Janeiro: Editora da Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, p. 1107-1124, 2006.