
AGRANULOCITOSE RELACIONADA AO USO DE DIPIRONA: UMA REVISÃO**Agranulocytosis RELATED TO THE USE OF DIPYRONE: A REVIEW****PIRES¹, F. D.; OLIVEIRA², V. B.**

1 - Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário Campos de Andrade – UNIANDRADE

2 - Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPR), Prof. do Curso de Farmácia do Centro Universitário Campos de Andrade – UNIANDRADE.

Email: vinicius.bednarczuk@hotmail.com

RESUMO:

A prática da automedicação é um método muito utilizado pela população mundial, nos últimos anos 28% dos casos de intoxicação no país foram ocasionados por uso de medicamentos, dentre os mais utilizados está o fármaco dipirona. Conhecendo a disponibilidade do medicamento em questão ocasionar reações adversas como agranulocitose, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados Science Direct, google scholar, Lilacs e Scielo, para verificar o uso do fármaco como causa da discrasia sanguínea, para que o presente artigo possa auxiliar e incentivar novas pesquisas direcionadas ao tema abordado. As reações adversas ocasionadas pelo medicamento dipirona em pacientes suscetíveis, independente da dose administrada, são reações de hipersensibilidade, tendo como as mais graves, embora bastante raras anaflexia e discrasias sanguíneas. Caracteriza-se como agranulocitose uma redução total do número de granulócitos circulantes no sangue periférico, definido como contagem de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ é uma discrasia aguda do sangue a qual submete ao indivíduo elevado risco de adquirir infecções preocupantes, considerada uma patologia rara sua incidência varia entre 1,7-7,0 casos/milhão de pessoas/ano. Com base nos estudos realizados pode se considerar que o uso da dipirona está frequentemente relacionado aos casos de agranulocitose, porém com uma baixa incidência na população. Para que se possa de fato estabelecer um parecer favorável em relação ao risco/benefício com a possibilidade do órgão responsável efetuar a remoção ou permanência do fármaco na lista de medicamentos livres de prescrição, se fazem necessários novos estudos envolvendo grandes populações.

Palavras-chave: Reação Adversa; Agranulocitose Medicamentosa; Dipirona; Medicamentos Sem Prescrição.

ABSTRACT:

The self-medication is a method often used by the world's population in recent years 28% of cases of poisoning in the country were caused by drug use, among the most used is the drug dipyrone. Knowing the availability of the medicinal product concerned cause adverse reactions such as agranulocytosis, the aim of this study was to conduct a literature review in Science Direct databases, scholar google, Lilacs and Scielo, to check the use of the drug as a cause of coagulopathy, so this article can help and encourage new research directed to the topic discussed. Adverse reactions caused by the drug dipyrone in susceptible patients, regardless of dose, are hypersensitivity reactions, and as the most serious, although quite rare anaflexia and blood dyscrasias. It is characterized as agranulocytosis an overall reduction in the number of circulating granulocytes in peripheral blood, defined as neutrophil count less than $500/\text{mm}^3$ is an acute blood dyscrasias which submits to the high individual risk of acquiring troubling

considered a rare condition your incidence ranges from 1.7 to 7.0 cases / million persons / year. Based on the studies can be considered that the use of dipyrone is often linked to cases of agranulocytosis, but with a low incidence in the population. In order to actually establish a favorable opinion on the risk / benefit with the possibility of the responsible agency make the removal or drug residence in the list of free prescription medicines, are necessary new studies involving large populations.

Keywords: Adverse Reaction; Agranulocytosis Drug; dipyrone; Drugs No Prescription.

1. INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que o percentual de internações hospitalares provocadas por reações adversas à medicamentos ultrapassa 10% no mundo. Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), em 2010, os medicamentos foram responsáveis por 28% dos casos de intoxicação registrados no país. Os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios são os mais utilizados pela população sem o uso de atendimento médico e recomendações corretas referentes ao uso dos medicamentos. Sendo considerados os que mais causam intoxicação (ANVISA, 2007).

Em 1922 a dipirona começou a ser comercializado no Brasil com o nome de Novalgina[®], sua utilização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70, quando foram relatados graves casos de agranulocitose. Comercialmente faz parte da lista de medicamentos livres de prescrição médica (MIP), e assim como os demais medicamentos pode apresentar reações adversas em indivíduos suscetíveis ou com a utilização de maneira errada e sem acompanhamento médico (DIOGO 2003; VALE,2006).

A dipirona apresenta algumas reações adversas como distúrbios no sistema imunológico como choque anafilático, distúrbios de pele como erupções cutâneas, distúrbios vasculares como hipotensão e distúrbios no sangue como a agranulocitose, caracterizada por uma relevante queda na taxa de granulócitos presentes no sangue, que se apresenta na clínica como ulcerações na garganta, no trato gastrointestinal e outras mucosas, que se acompanham por infecções graves (DALL'OLIO, BETTI *et al.*, 2003). Uma condição clínica de alto déficit imunológico, com grande porcentagem de letalidade (7 a 25%), ordenando suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com potentes antibióticos (VALE, 2006).

O primeiro caso de agranulocitose, provavelmente relacionado à dipirona, ocorreu em 1934, após esses relatos adveio principalmente dos Estados Unidos, um crescente zelo para tal possibilidade adversa. Sendo assim, a dipirona passou a ser observada com desconfiança, dada a sua semelhança com medicamentos que apresentavam um elevado potencial de indução de reações adversas graves, como a antipirina. Com dados de estudos realizados nesse período foi retirada do mercado em

países como Estados Unidos da América, Austrália, Suécia entre outros, após decisão do *Food and Drug Administration* (FDA) órgão conhecido e respeitado mundialmente (VALE, 2006).

Tendo em vista o conhecimento sobre a possibilidade da dipirona causar discrasias sanguíneas como agranulocitose, e ser de fácil acesso à população, pois trata-se de um medicamento de venda livre de prescrição médica, este estudo teve por objetivo realizar um levantamento de informações sobre a ocorrência de agranulocitose em diversos países, e que se reforce a importância do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, através de prática de atenção farmacêutica e farmácia clínica, para que se obtenha precocemente informações sobre a ocorrência de RAMs com o uso do medicamento.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente artigo, foi utilizado como base pesquisa bibliográfica e análises de publicações já existentes em bibliotecas eletrônicas como (Bireme, Lilacs, Google acadêmico e Scielo), selecionando artigos, monografias, dissertações, teses e livros que abordem o assunto proposto.

O critério para escolha do material pesquisado foram publicações atualizadas sobre o tema, porém houve dificuldade em encontrar artigos escritos após o ano de 2010 por não haver publicações recentes, sendo assim foram considerados artigos publicados entre 1990 a 2015, utilizando como palavras-chave: Agranulocitose, dipirona, reação adversa, automedicação.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O Fármaco Dipirona.

A dor faz parte da história da humanidade como integrante fundamental do ciclo de vida de cada indivíduo, apesar do desconforto causado a dor tem como função desencadear ações protetoras e de alerta ao nosso organismo, como um aviso de que algo vai mal. A procura crescente da população por alívio e tratamento dos sintomas da dor, estimulam as indústrias farmacêuticas, a desenvolverem novas fórmulas de analgesia, assim como melhorar as existentes no mercado. Dentre esses medicamentos, está o número um em utilização dos Brasileiros, a dipirona, corresponde a 31,8% do consumo de analgésicos no mercado, esta presente em mais de 125 produtos derivados da molécula e curiosamente são consumidos 190,54 toneladas do medicamento por ano (LUCCHETTI *et al.*, 2010).

No Brasil, a dipirona foi introduzida em 1922 pela NOVARTIS, com nome comercial de Novalgina®, e desde então a sua comercialização, tornou-se mundialmente

crescente até a década de 70, quando se deu início aos primeiros relatos de casos graves de agranulocitose, “uma condição clínica de déficit imunológico potencialmente fatal, exigindo como medida de urgência suspensão do uso do medicamento e tratamento com potentes antibióticos” (VALE, 2006).

A molécula de ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-etilaminometanossulfônico, conhecido mundialmente como dipirona, ou metamizol, é um dos fármacos mais empregados pela população brasileira, comercializado, sobretudo como medicamento isento de prescrição (MIP), podendo apresentar diversas formas farmacêuticas como solução oral, injetável, comprimidos e supositórios, as formulações que não sofrem ação do efeito de primeira passagem como soluções injetáveis são absorvidas pelo organismo mais rapidamente, tendo seu efeito farmacológico iniciado logo após a administração (KNAPPMANN, *et al.*, 2010).

O fármaco dipirona é considerado como um potente analgésico/antipirético, sendo indicado para o tratamento de patologias como cefaleias, neuralgias, dores reumáticas e de fibras musculares lisas, pós-operatórias e outras origens. Do mesmo modo é indicado para febre causada por quadros em que a utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) é desaconselhada. Sua absorção é eficaz pelas diferentes vias de administração, através da via oral sua implicação antipirética é observada em aproximadamente trinta minutos, É rapidamente hidrolisado pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), o qual é imediatamente absorvido pelo organismo, tendo como duração de seu efeito farmacológico entre quatro e seis horas. (KNAPPMANN *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação da dipirona consiste na inibição em níveis periféricos da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX I, II e III), impedindo com isso a sensibilização dos algioreceptores, entretanto podemos observar também ação no bloqueio da percepção dolorosa do tálamo (sistema nervoso periférico) (DALL'OLIO, BETTI, *et al.*, 2003). Em estados febris a dipirona apresenta atividade antitérmica acionada por meio de um efeito inibitório sobre os centros termorreguladores, ocasionando uma normalização da produção de calor a nível central. (HALFELD, 1997).

A partir do momento em que um medicamento de uso tradicional com venda livre perante o consumidor, tem como questionamento a sua segurança em relação à saúde do paciente, algumas desordens envolvendo a classe científica, grandes indústrias farmacêuticas, órgãos responsáveis e a população, surgem para que os problemas advindos sejam eficientemente estudados e elucidados por meio de publicações científicas de profissionais da área (DIOGO, 2003).

3.2 Agranulocitose Medicamentosa

Os glóbulos brancos também conhecidos como leucócitos, são células que fazem

parte do sistema imunológico e tem como função proteger o organismo contra agentes infecciosos e outras substâncias estranhas ao corpo (BERNARD *et al.*, 2000). São produzidos na medula óssea e se diferem em dois grupos: granulócitos que são subdivididos em neutrófilos, eosinófilos e basófilos (recebem este nome por possuírem vários grânulos) e o grupo dos agranulócitos que se difere em linfócitos e monócitos. Um adulto saudável pode produzir diariamente cerca de cem mil milhões de glóbulos brancos, porém esses valores diferem de indivíduo para indivíduo e ainda assim podem ser considerados valores normais, a contagem de leucócitos é feita em laboratório por meio de amostra sanguínea do indivíduo (BERNARD *et al.*, 2000).

Agranulocitose é o termo utilizado para definir uma redução total do número de granulócitos circulantes no sangue periférico, tecnicamente, essa redução inclui neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos, elementos que são de extrema importância contra agentes infecciosos, é uma discrasia aguda do sangue a qual submete ao indivíduo, o elevado risco de adquirir infecções, contra as quais o organismo fragilizado, não se encontra preparado para defender-se (SOUZA *et al.*, 2013).

Podemos definir neutropenia como uma contagem de granulócitos neutrófilos inferior a $1.500 / \text{mm}^3$. Esta definição pode ser aplicada a qualquer faixa etária, porém certos grupos de pessoas podem apresentar uma contagem menor de granulócitos no sangue periférico, com justificativa em relação a algumas características particulares pouco conhecidas. A agranulocitose pode ser definida como uma contagem de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ (CAVALCANTI; HAMERSCHLAK, 2005).

A doença tem como principal sintomatologia no período prodrômico manifestações clínicas como febre, calafrios, amigdalite e faringite, já na fase aguda da doença as manifestações são astenia, prostração, sepse, estomatite e pneumonia (BERNARD *et al.*, 2000). Dentre esses sintomas os mais característicos são a tríade sintomática, ou seja, febre em 100% dos casos, inflamação em 89% e a dor localizada na região da garganta, outros sintomas também são descritos em literatura como diarreia, afecções do trato urinário em mulheres e síndrome viral (PANAROTTO *et al.*, 2013).

O diagnóstico de agranulocitose se dá após a avaliação de vários fatores e exames, primeiramente o profissional realizará a anamnese do paciente o exame físico e clínico, após a suspeita de agranulocitose deve solicitar exames laboratoriais específicos como hemograma, contagem de leucócitos em lâmina microscópica e mielograma para que seja confirmado com urgência o diagnóstico de agranulocitose (PANAROTTO *et al.*, 2013).

A principal complicação do quadro de agranulocitose é a infecção da orofaringe em especial na mucosa oral e periodontal, onde à contaminação por bactérias oportunistas, a infecção por Gram negativo é a mais frequente, já a infecção por

Pseudomonas aeruginosa pode levar a evolução para sepse mais rapidamente, elevando a taxa de mortalidade em até 49% dos casos (PANAROTTO *et al.*, 2013; ZAMBRANA *et al.*, 2005).

A agranulocitose é uma patologia rara e sua incidência varia entre 1,7-7,0 casos/milhão de pessoas/ano. Apresenta uma taxa de mortalidade de 10%, também obtém resultados de uma recuperação completa em mais de 80% dos pacientes acometidos ao tratamento com medicamento fator estimulante de colônias de granulócitos macrófagos (GM-CSF), acompanhado de antibióticos de amplo espectro intravenoso, com o isolamento do paciente e interrupção de uso do medicamento suspeito (CAVALCANTI; HAMERSCHLAK, 2005; PANAROTTO *et al.*, 2013).

Segundo Finch (1976) existem duas classes gerais de agranulocitose induzidas por medicamentos à primeira classe pode-se caracterizar pela ocorrência de queda súbita do número de granulócitos, inclui a intercessão do medicamento, com alguma atividade metabólica do organismo fundamental para a produção de neutrófilos na medula óssea. A reação adversa parece apresentar um mecanismo imunológico, pois apresenta destruição altamente seletiva dos granulócitos a pacientes que se tornaram suscetíveis a agranulocitose após um contato inicial em doses usuais da droga, a condição indispensável é a manifestação de anticorpo ativo. A segunda classe de granulocitopenia apresenta uma reação tóxica ao medicamento envolvendo a síntese de DNA, possui uma diminuição mais lenta dos granulócitos que se dá a doses mais elevadas da droga em maior período de uso, não considerada como uma reação supostamente alérgica (DALL'OLIO *et al.*, 2003; DIOGO, 2003).

Alguns autores como Moeschlin & Wagner (1952) evidenciaram *in vitro*, que a aminopirina (molécula precursora da dipirona) ligada à proteína leucocitária atuaria como antígeno produzindo uma manifestação de anticorpo, que é ativo exclusivamente contra esse complexo, mediante a falta do medicamento, o anticorpo continua no plasma em sua forma inativa. Após a administração imediata do medicamento a um indivíduo já sensibilizado anteriormente, ativaria o anticorpo na superfície de granulócitos resultando em aglutinação maciça, tendo como resultado a remoção dos granulócitos da circulação (DIOGO, 2003).

Por meio de um estudo clínico experimental, alguns autores presenciaram através do teste de ELISA (*enzyme-linked immunoassay*) uma grande quantidade de anticorpos antigranulócitos, em 13 pacientes que apresentavam agranulocitose induzida por medicamento, cinco dos casos, relacionados ao uso de dipirona independente da dose administrada, estudo o qual veio fortalecer a hipótese de um mecanismo imunológico perante Agranulocitose medicamentosa (SALAMA *et al.*, 1989).

O grande questionamento a respeito da agranulocitose referente ao uso de medicamentos está em analisar qual fármaco veio a causar o problema, tendo

conhecimento que um grande percentual da população faz uso de vários medicamentos em conjunto, muitas delas por conta própria ou indicação de conhecidos, além dos medicamentos de uso contínuo, questiona-se se o paciente ingeriu o fármaco porque já estava com a patologia ou se o mesmo veio a causar a agranulocitose (HAMERSCHLAK *et al.*, 2005).

3.3 Dipirona Como Causa de Agranulocitose

Em geral todos os medicamentos podem causar algum tipo de efeito colateral, dentre esses efeitos aparecem às desordens hematológicas, observadas em bula como possível reação em vários fármacos. O efeito supressor medular da dipirona na formação de glóbulos brancos foi descrito pela primeira vez em 1934, o qual motivou alguns países como (Estados Unidos, Reino Unido, Austrália, Suécia entre outro) a suspender o medicamento da lista OTC (*over- the- counter*), limitando o seu uso somente a nível hospitalar (HAMERSCLAK *et al.*, 2005). Os primeiros estudos publicados sobre o tema apresentavam diversos pontos questionáveis, quanto à qualidade metodológica, surgindo à necessidade de um novo estudo comparativo (LEAL *et al.*, 2003).

Em 1986, foi publicado o estudo Internacional de agranulocitose e Anemia aplástica, conhecido popularmente como estudo de Boston, o qual foi o primeiro estudo baseado em uma grande população de indivíduos avaliados, envolveu mais de 40 pesquisadores entre eles David Kaufman e Samuel Shapiro, também estiveram envolvidos no estudo 300 hospitais de grande porte e 22,3 milhões de pessoas em sete países, sendo eles Alemanha, Itália, Hungria, Espanha, Israel, Bulgária e Suécia (ANVISA, 2001).

A (Tabela 1) apresenta o numero total de pessoas estudadas por região na pesquisa de Boston e o número de casos confirmados de agranulocitose, envolvendo toda e qualquer causa relacionada.

TABELA 1 – casos totais de agranulocitose entre as regiões estudadas: todos os fatores de risco

| Região do estudo | Indivíduos (milhões) | Nº de casos confirmados | Tempo de estudo (meses) |
|---------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Alemanha | 7,1 | 160 | 48 |
| Bulgária | 1,1 | 12 | 23 |
| Espanha (Barcelona) | 4,1 | 85 | 48 |
| Hungria (Budapeste) | 2,0 | 52 | 31 |
| Israel | 3,9 | 76 | 48 |
| Itália (Milão) | 2,3 | 15 | 45 |
| Suécia (Estocolmo) | 1,8 | 22 | 18 |
| Total | 22,3 | 422 | - |

FONTE: adaptada de (DALL'OLIO *et al.*, 2003).

A seguir na (Tabela 2) notou-se uma significativa diferença entre os países estudados, justamente nos países onde o consumo do fármaco é maior o risco de evolução para agranulocitose apresentou-se menor, essa diferença pode ser questionada em relação a uma possível falha na metodologia utilizada como a omissão de controles sobre o uso do medicamento, levando a superestimativa nos resultados, também apresenta a incidência diferenciada entre a dipirona e outros analgésicos de uso comum (HAMERSCHLACK N. *et al.*, 2005). A análise dos resultados geral da pesquisa evidenciou que de fato a reação de agranulocitose é consideravelmente rara, apresentando uma incidência de 3,4 novos casos por milhões de habitantes por ano. (HAMERSCHLACK N. *et al.*, 2005).

TABELA 2 – Uso do fármaco dipirona em relação à causa de agranulocitose nos indivíduos estudados

| Região do estudo | Nº de casos | % de incidência ao uso de dipirona | % de incidência a outros analgésicos |
|----------------------|---------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Alemanha (Berlim)* | 12/45 | 0,0002 | 0,0006 |
| Bulgária | 6/10 | 0,0005 | 0,0009 |
| Espanha (Barcelona) | 15/50 | 0,0004 | 0,0001 |
| Hungria (Budapeste)* | 4/30 | 0,0002 | 0,0001 |
| Israel* | 13/65 | 0,0003 | 0,0001 |
| Itália (Milão) | 1/19 | 0,0004 | 0,0008 |
| Suécia (Estocolmo) | 0/12 | - | 0,0007 |
| Total | 51/231 | 0,0002 | 0,0010 |

FONTE: adaptada de (DALL'OLIO *et al.*, 2003).

* NOTA: países com maior consumo do fármaco.

Outro estudo de grande importância foi o *The Latin study* (o estudo latino), o qual foi projetado para tentar elucidar a vários questionamentos referentes à anemia aplástica e Agranulocitose, mediante a um estudo de caso-controle com avaliação de incidência. Teve como objetivo inicial a avaliação e possível associação de drogas, doenças, fatores ambientais e ocupacionais com agranulocitose e anemia aplástica (MALUF *et al.*, 2005).

Segundo Hamerschlak (2005) o presente estudo (piloto) iniciou se em abril de 2001 prevendo a inclusão de 164 casos de agranulocitose e 1.312 controles até a data de 2006, O estudo foi realizado em quatro países da América Latina sendo eles (Brasil, Argentina, Colômbia e México), teve como frente do estudo os principais hematologistas e professores universitários nesta área, também teve como Conselho Consultivo epidemiologistas autores de vários estudos sobre o tema, entre eles o Dr. Juan Laporte, Dr. David Kaufman e Dr. Samuel Shapiro, que forneceram toda a base científica necessária conhecida (MALUF *et al.*, 2005).

Os resultados encontrados pelos pesquisadores no estudo latino no Brasil

obteve uma incidência de casos de agranulocitose de 0,5/milhões de habitantes/ano, segundo relatórios os casos foram mais frequentes em adultos com idade média de 31 anos do sexo feminino, os pesquisadores chegaram à conclusão que a baixa incidência pode ser resultado de erros na notificação médica sobre pacientes que apresentavam a doença, porém não foram identificados (HAMERSCHLAK *et al.*, 2005).

Na tabela 3 pode-se observar os diferentes resultados em todas as regiões estudadas no país.

TABELA 3 – Incidência de agranulocitose em diferentes regiões estudadas no Brasil, registradas pelo estudo latino de agranulocitose.

| Região do estudo | Nº de casos | Incidência (casos/milhões/ano) |
|------------------|-------------|--------------------------------|
| Paraná | 7 | 0,7 |
| Ribeirão Preto | 3 | 1,1 |
| Pernambuco | 1 | 0,1 |
| Minas Gerais | 4 | 0,3 |
| Goiás | 0 | 0,0 |
| Amazonas | 1 | 0,5 |
| Total | 16 | 0,5 |

FONTE: adaptada de (HAMERSCHLAK *et al.*, 2005).

Em 3 a 4 de julho de 2001, foi realizado pela ANVISA o “painel sobre eficácia e segurança da dipirona” optando como medida conclusiva do simpósio a manutenção do medicamento no Brasil, levando em consideração sua eficiência farmacológica e os dados fornecidos até o presente momento sobre a segurança do uso do fármaco, também veio ressaltar a necessidade de acompanhamento do estudo Latino para uma reavaliação da frequência de casos de agranulocitose relacionados ao uso da dipirona. (HAMERSCHLACK *et al.*, 2005; ANVISA, 2001).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a avaliação dos artigos pesquisados e com informações de interesse público, pode-se afirmar que a dipirona um dos fármacos mais utilizados no país está frequentemente relacionado aos casos de agranulocitose. Porém com uma baixa incidência na população, levando em consideração as conclusões dos estudos publicados até o presente momento, e analisando a linha metodológica utilizada pelos mesmos, acredita-se que os resultados obtidos com relação à segurança do medicamento dipirona e seus derivados, ainda são bastante falhos, devido aos estudos existentes serem pouco conclusivos e só serem relatados casos de agranulocitose que apresentem um devido grau de risco ao paciente.

Para que se possa de fato estabelecer um parecer favorável em relação ao risco/benefício com a possibilidade do órgão responsável efetuar a remoção ou permanência do fármaco na lista de medicamentos livres de prescrição, são necessários novos estudos envolvendo grandes populações. Até o presente momento a retirada da dipirona do mercado não se faz necessária, devido a sua eficácia farmacológica, porém deve se agir com bom senso na avaliação sobre a utilização do fármaco, avaliando o risco para cada caso com relação a outros medicamentos que apresentem uma toxicidade menor ao paciente.

Vale ressaltar que este conhecimento é de fundamental importância no âmbito farmacêutico, ainda mais com a criação da farmácia clínica com o objetivo promover saúde e bem-estar realizando o acompanhamento farmacoterapêutico atuando principalmente na redução de erros de medicação.

5. REFERENCIAS

AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. Resolução RE no 1.260, de 15 de agosto de 2001. **Determina a Publicação do Relatório final do ,Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona.** D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 16 de agosto de 2001. Disponível em URL: < <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showact.php?id=2407&word> > Acesso em 10/ Nov. 2014.

ANACLETO, T.A. **Erros de dispensação em uma farmácia hospitalar de Belo Horizonte**, Minas Gerais. 2003. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322007000300007 > Acesso em 15/ out. 2014.

ANVISA. **Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona.** Brasília, julho de 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatorio_dipirona2.pdf>. Acesso em 21/ set. 2014.

ANVISA. **Os perigos do uso inadequado de medicamentos.** Brasília, julho de 2007. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/reportagens/060707.htm>> Acesso em 23/ set. 2014.

AMORIN L. A. M; CARDOSO A. M; **A Farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos.** Revista Saúde e Desenvolvimento. Vol.4 n.2. jul/dez 2013.

CAVALCANTI B. A; HAMERSCHLAK N. **Agranulocitose e dipirona**. Hospital Albert Einstein, 3(2): 134. 2005. São Paulo – SP.

DALL'OLIO, Giancarlo; BETTI, *et. al.* **Agranulocitose induzida por dipirona**. Grupo Editorial Moreira Jr. São Paulo, 2003. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2396> Acesso em: 21/set. 2014.

DIOGO M. N. A. **dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais**. Dissertação (Pós- Graduação em Vigilância Sanitária)- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2003.

DOMEQ, C, PAULOS, C, PEZZANI, M, RUIZ,I, VARGAS, M *et al.* Curso latino-americano de Farmácia Clínica. Universidade de Chile. Faculdade de Ciências Químicas y Farmacêuticas. 3and, 1991.251p. (p.152-168).

FINCH, S. C. **Distúrbios dos granulócitos – anormalidades quantitativas benignas de granulócitos**. In: Mc Graw Hill. *et a.l.* Hematologia. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro–RJ. 1179p. 1976.

HALFELD, G. **Uma análise crítica sobre os benefícios e riscos da dipirona**. Bol. Acad.Bras. Med., 150:23-45, 1989-1990 e 151: 95, 1990-1991. <<http://bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-222951>> Acesso em: 25/ set. 2014.

HALFELD, G. **Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona**. Rev. Ciênc. Farm., 1992; 14:9-35. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=167904&indexSearch=ID>> Acesso em: 10/ nov. 2014.

HALFELD, G. **Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona**. An. Acad. Nac. Med., 1997; 157:,40-52. Disponível em: <<http://bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-222951>> Acesso em: 10/ nov. 2014.

HAMERSCHLAK N; MALUF E; PASQUINI, R. *et al.* **A incidência de anemia aplástica e agranulocitose na América Latina: o estudo LATIN**. São Paulo Med. J. 2005; 123 (3): 101-4.

HUDSON W.O; JENNYFF L. S; NETO M.S. **A importância do profissional farmacêutico no combate a automedicação no Brasil**. Curso de farmácia da faculdade de Imperatriz FACIMP. Imperatriz - MA Revista eletrônica de farmácia vol. V(1), 67-72, 2008.

KNAPPMANN, 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*. vol.15 supl.3, Rio de Janeiro, Nov./2010.

LEAL B. M; DANIELLI P. **Avaliação da segurança da dipirona**: uma revisão. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Faculdade de farmácia. *Revista Brasileira de Farmácia* 84(1): 17-20, 2003.

LUCCHETTI G; GRANERO L. A; ALMEIDA C. G. L; BATTISTELLA M. V. **Pancitopenia associada ao uso de dipirona- relato de caso**. Serviço de terapia intensiva do hospital de aeronáutica de São Paulo – SP. *Revista Brasileira clinica medica*, 2010; 8:72-76.

MALUF, E. M.; PASQUINI, R.; ELUF, J. N.; KELLY, J. KAUFMAN, D. W. **A anemia aplástica no Brasil**: incidência e fatores de risco. *Sou J Hematol*. 2002; 71 (4): 268-74.
MOESCHLIIN S. & WAGNER, K. **Agranulocytosis due to the occurrence leukocyte-agglutinins (pyramido and cold agglutinins)**, *Acta Haematology*. 8:29-41, 1952.

MUNIR. N.C.; HOWARD E.G.; SCOTTA.W.; **Adverse Drug Reactions: A Review**. *Drug Information Journal*, V.32 p 323-338, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE- OMS. Departamento de medicamentos essenciais e outros medicamentos. **A Importância da Farmacovigilância**. Brasília: Organização Pan-americana da saúde, 2005.

PANAROTTO D; MAYER I; PEDRUZI G. N. **Agranulocitose Após o Uso de Metimazol**, Relato de caso. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre – RS, 57(2): 139-142 abr-jun, 2013.

RAWLINS,MD, THOMAS, SHL. **Mechanisms of adverse drug reactions**. In: DAVIES, DM, FERNER, RE, GLAVILLE, H. *Davies’s Textbook of adverse drug reactions*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. 971p. (p.40-64).

ROZENFELD, S. **Farmacovigilância**: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 14, n.2, p.237-263, 1998.

SALAMA A. et al., **Immune-mediated agranulocytosis relates to drugs and their metabolites**: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *British Journal of Hematology*, 72: 127-132, 1989.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TOXICO FARMACOLÓGICAS (SINITOX). Fundação Osvaldo Cruz. Casos registrados de intoxicação e/ou envenenamento: Brasil 2010. Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/sinitox/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=379>> acesso em 10/01/2015.

SOUZA J. K; OLIVEIRA C. M. J; GOMES D. R; BRESSA C. R; BRESSA N. N. J. **Agranulocitose relacionada à oxacilina**. Relato de caso. Faculdade de medicina e curso de Farmácia. Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE –SP, 2013.

VALE N. **Desmistificando o Uso da Dipirona**. In: Cavalcanti II, Cantinho FAF, Assad A. Medicina Peri operatória. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. Cap. 126, p. 1110-1111.

ZAMBRANA T. J; ZAMBRANA F.T; NETO R.S.F. **Agranulocitose e Tonsilite Associada ao uso de Metimazol**. Relato de caso. Rev. Bras de Otorrinolaringologia. Vol 71 n(3). São Paulo – SP. Mai/jun 2005.