

Brasília 24 de julho de 2001.

**“PAINEL INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO
DA SEGURANÇA DA DIPIRONA.”**
Brasília, 3 e 4 de julho de 2001.

A ANVISA realizou, nos dias 3 e 4 de julho de 2001, o “ **Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona**”, contando com a participação de renomados cientistas nacionais e estrangeiros, além de ouvintes representando diversas instituições, inclusive o Ministério Público. O objetivo deste painel foi a promoção de amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona, freqüentemente questionados por diversos segmentos médico-científicos e representantes de setores envolvidos com a defesa do consumidor. A dipirona é um analgésico e antipirético do grupo das pirazolonas já no mercado mundial há oitenta anos. É comercializado em mais de 100 países, entre eles a Alemanha, a Itália, a França, a Holanda, a Finlândia, a Espanha, a Argentina, o México. É o analgésico-antipirético mais utilizado no Brasil. A sua história é, no entanto, pontilhada por ataques frontais ao seu perfil de segurança. E por defesas igualmente apaixonadas. O relatório apresentado abaixo representa o estado-da-arte da literatura científica correlata, em cotejo com as experiências científicas dos diversos participantes nacionais e estrangeiros. O Relatório Final representa, portanto, a média dos debates desenvolvidos durante o Painel.

PARTICIPANTES.

1-Prof. Dr. Alexandre P. Corrado- Professor Emérito de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Ex-Presidente da Sociedade Latinoamericana de Farmacologia.

2-Dr. André Adriano Chaia- Consultor Técnico da ANVISA; Farmacêutico e Mestre em Microbiologia;

3- Prof. Dr. Celso Carlos Campos Guerra- Representante da Presidência da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

4-Claudio Nishizawa- Consultor Técnico da ANVISA; Farmacêutico; Especialista em Vigilância Sanitária e Saúde Pública.

- 5-Prof. Dr. David Rumel- Diretor Adjunto de Medicamentos da ANVISA; Médico e PhD em Epidemiologia; Ex-epidemiologista da Província de Calgary, Canadá.
- 6-Profa. Dra. Eliane M. Cesário Pereira Maluf- Médica; PhD em Epidemiologia e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná.
- 7-Prof. Dr. Gabriel Oselka- Médico; Especialista em Pediatria e Doenças Infecciosas. Hospital das Clínicas-USP.
- 8-Profa. Dra. Gilda Porta-Médica; Especialista em Pediatria; Hepatologista do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 9-Prof. Dr. Gonzalo Vecina Neto- Diretor-Presidente da ANVISA.
- 10-Prof. Dr. Granville G. de Oliveira- Gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos da ANVISA; Médico; Especialista em Clínica Médica, Cardiologia, Pneumologia, Medicina de Urgência e Terapia Intensiva; PhD em Farmacologia e pós-doutorado em Farmacologia Clínica na Harvard University, na University of Rochester, no FDA e no NIH; Fellow do American College of Clinical Pharmacology.
- 11-Profa. Dra. Heloísa Helena de Souza Marques- Médica; Especialista em Pediatria; Professora do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.
- 12-Profa. Dra. Janetti Nogueira de Francischi- PhD em Farmacologia; Professora Adjunta da Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
- 13-Prof. Dr. João Augusto Bertuol Figueiró- Médico; Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia; Médico do Grupo de Dor-Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.
- 14-Prof. Dr. José Américo de Campos- Médico; Especialista em Pediatria; Professor de Pediatria; Representante da Sociedade Brasileira de Pediatria.
- 15-Dr. José Rubens Bonfim- Médico sanitarista; Membro da Câmara Técnica de Medicamentos das ANVISA; Representante da SOBRAVIME.
- 16-Profa. Dra. Lenita Wannmacher- PhD em Farmacologia. Professora de Farmacologia e Farmacologia Clínica da Universidade de Passo Fundo- RS.
- 17- Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto- Consultor ad hoc da ANVISA; Médico; Especialista em Clínica Médica; PhD em Medicina; Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; Fellow do American College of Physicians.
- 18-Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira- PhD Neurocirurgia; Professor de Neurocirurgia e representante da Sociedade Brasileira de Estudos para a Dor.
- 19- Dr. Maurício Vianna- Gerente-Geral de Medicamentos- ANVISA. Médico; Especialista em Psiquiatria.
- 20-Dr. Murilo Freitas Dias- Chefe da Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Farmacêutico e Mestre em Farmacologia.
- 21-Prof. Dr. Nelson Hamerschlack- Médico; Especialista em Hematologia; PhD em Medicina; Chefe do Centro de Pesquisas do Hospital Israelita Albert Einstein.
- 22- Profa. Dra. Paula Franssineti Guimarães de Sá- Consultora Técnica da ANVISA; química; PhD em Bioquímica.
- 23- Profa. Dra. Regina Scivoletto- Membro da Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA; Médica; Professora Titular de Farmacologia da Universidade de São Paulo
- 24- Prof. Dr. Sérgio Graff- Consultor da ANVISA; Médico; Especialista em Clínica Médica e Toxicologia; Médico do Hospital Jabaquara(SP).
- 25-Profa. Dra. Suely Rosenfeld- Médica; PhD em Saúde Pública; Professora da Escola Nacional de Saúde Pública e representante do Instituto de Defesa

do Consumidor(IDEA).

26-Prof. Dr. Samuel Shapiro- Full Professor of Medicine of the Boston University School of Medicine, Boston(USA).

27- Prof. Dr. Joan Ramón Laporte- Professor de Farmacologia Clínica da Universidad de Barcelona, Espanha.

OUVINTES

1)- Dr. Aurélio Villafranca Saenz- FARMASA e Sociedade Brasileira de Médicos da Indústria Farmacêutica.

2)-Dra. Eleonor Silva Lins- AventisPharma.

3)- Dr. Frederico Abreu- Pinheiro Neto.

4)- Dr. Guilherme Z. Schelb- Procurador da República no Distrito Federal.

5)- Dr. José Carlos Breviglieri- Boehringer Ingelheim.

6)- Dr. Piero Rapazinni- AFIPS.

7)- Dra. Sônia Mansaldo Dainesi- AventisPharma.

RELATÓRIO FINAL.

1)-Revisão Crítica..

A dor gerou, provavelmente, as primeiras atitudes terapêuticas da Humanidade. A fricção atávica de uma área traumatizada mostra, claramente, a existência de uma programação neurológica intrínseca destinada ao alívio da dor. “*Sedare dolorem opus divinum est*” seria o mais famoso aforisma atribuído ao próprio Pai da Medicina- **Hipócrates**. O uso da papoula e de seus sucedâneos opiáceos já eram preconizados no tratamento da dor em formulários tão antigos quanto o “Grande Herbário” chinês, do **Imperador Chen Nung** , com mais de 4700 anos.

No Século XIX, os médicos mostraram a sua grande preocupação com a analgesia e a anestesia, concentrando nesta direção os seus esforços de pesquisa terapêutica. Assim, dentre as várias moléculas dotadas de propriedades analgésicas, surgiu a família das pirazolonas, com a antipirina, sintetizada em 1884, na Alemanha. Anos mais tarde, em 1897 surgia outro parente, a aminopirina. Posteriormente, em 1913, a Hoechst AG desenvolvia o primeiro composto injetável da família, a melubrina. Posteriormente, em 1921, era introduzido no mercado farmacêutico alemão, a primeira pirazolona de uso clínico, que era, em realidade, um produto composto por 50% melubrina e 50% aminopirina. A indicação terapêutica era analgésico e antiespasmódico, apesar de ter sido testado até para o tratamento da tuberculose. No Brasil, a dipirona foi introduzida em 1922, pela Hoechst AG, com o nome de Novalgina Em 1922, coincidentemente, **Schultz** descrevia o primeiro caso de agranulocitose não-medicamentosa. (Joseph, M.: J. Abdom.

Surg. 1:57-60, 1959).

Em 1932, **Madison & Squier** estabeleceram, pela primeira vez, a relação entre o uso da aminopirina e agranulocitose. O primeiro caso de agranulocitose, possivelmente relacionado à dipirona, ocorreu em 1935. Entre 1934 e 1937, ocorreu, principalmente nos Estados Unidos, uma crescente atenção para tal possibilidade adversa. Assim, em 1937, a antipirina, que tinha mostrado um perfil bastante adverso no que concerne à incidência de casos de agranulocitose e anemia aplástica, foi retirado do mercado pelo Food and Drug Administration. A aminopirina, por sua vez, dado o seu parentesco com a antipirina, foi colocada no Schedule IV do Pharmacy and Poisons Act, de 1938, restringindo o seu uso para “sob prescrição médica”. Assim, a dipirona passou a ser olhada com desconfiança, dado o seu ominoso parentesco com drogas dotadas de um elevado potencial de indução de reações adversas graves, em especial, a antipirina.

Em 1952, **Discombe** (Brit. Med. J, 1:1270-1273, 1952) realizou um estudo retrospectivo agregando dados provenientes de três trabalhos, também retrospectivos, e uma comunicação pessoal. Esse trabalho pretendeu estudar a relação entre a aminopirina (não a dipirona) e a sua influência sobre a incidência geral de agranulocitose na população. O primeiro estudo utilizado por Discombe foi o de **Holten** (Nord. Med. Tidskr., 8:1659, 1934) que contou com 352 pacientes que tomaram aminopirina (alguns só uma vez) entre 1932 e 33, detectando aí 5 casos de agranulocitose. O próprio **Holten** não considerou confiável tal incidência, isto é, um caso em 70 exposições. Outro autor mencionado, **Rawls** (Am.J.Med.Sci,182:175-179, 1936) utilizou 400 pacientes em tratamento com a aminopirina, observando 4 casos de agranulocitose em 3 anos, com 3 mortes, o que perfaz uma incidência de 1 caso em 100 exposições. O terceiro trabalho utilizado por **Discombe** foi o de **Gsell e Müller** (Schweiz. Med. Wschr, 60:310, 1950) que, na observação de 220 pacientes que faziam uso do Irgapyrin, uma combinação de 50% de aminopirina e 50% de fenilbutazona (que por sí só induz agranulocitose), detectou uma incidência de granulocitose assumida por **Discombe** de 2 casos, se bem que os autores os tenham considerado, apenas, como granulocitopenia. O quarto elemento arrolado foi apenas uma comunicação pessoal- **Cermak** (1951), o que é tecnicamente inaceitável. Discombe dispôs, ao fim, de um total de 1272 pacientes expostos à aminopirina, com 11 casos possíveis de agranulocitose e 8 mortes. O que resultou numa elevadíssima incidência de morbidade de 1 caso em cada 115 exposições(8,6 em 1000) e uma mortalidade de 1 caso em cada 159 de exposições (6,2 por 1000). Os erros metodológicos desse trabalho são flagrantes e inaceitáveis pelos métodos bioestatísticos atuais.

Até 1955, a American Medical Association Registry of Adverse Reactions americano detectou 28 casos de agranulocitose provavelmente, e mais 8, possivelmente, relacionados a aminopirina. Entre 1955 e 59, aquele órgão registrou mais 10 casos de leucopenia, provavelmente associados à aminopirina. Importante ressaltar que os critérios de classificação leucopenia/agranulocitose eram bastante imprecisos àquela época. Entre 1960 e 64, aquela instituição detectou mais 18 casos possivelmente relacionados ao fármaco, sendo 7 casos incidentes em crianças, com uma mortalidade de 36%. De acordo com o US Tariff Commission, aquele país importou: 220 libras em 1959; 7.164 libras em 1960; 39.780 libras em 1961; 18.879 libras em 1962. Até a sua retirada do mercado, por outro lado, tinham sido aviadas, nada menos, que 30 milhões de receitas de dipirona. A

incidência de agranulocitose possivelmente induzida pela dipirona seria de 56 casos por 30 milhões de exposições, o que perfaz, grosso modo, algo como 1,5 caso por milhão, o que, em termos de saúde pública, pode ser considerado um risco muito baixo.

Em 1964, foi publicado o trabalho crucial para o questionamento da segurança da dipirona, especialmente no Estados Unidos. De autoria de **Huguley** (JAMA,189:938-941, 1964), este trabalho, simplesmente, recompilou o trabalho de **Discombe**, utilizando a mesma base de dados, acrescentando os reduzidos resultados de mais 3 investigadores(apenas 127 casos), atingindo um total de 1399 casos de pacientes expostos. Curiosamente, os trabalhos dos autores arrolados não acrescentaram nenhum caso de agranulocitose. Desta forma, os cálculos apresentados por **Huguley** foram discretamente diferentes daqueles de **Discombe**: uma incidência de agranulocitose de 0,79%, ou seja, 1 caso em cada 127 exposições (7,8 em 1000) e uma mortalidade de 0,57%, ou seja, 1 casos em cada 174 exposições (5,7 em 1000). Um dos aspectos mais controversos desse trabalho foi a manifestação de indiscutível viés do autor ao, impropriamente, considerar que **“aminopyrine and dypirone are so similar that there is no reason to support that they are not likely to produce agranulocytosis”**. E isto, apesar de serem fármacos quimicamente distintos. A dipirona, em realidade, denomina-se aminopirina metilaminometanossulfonato de sódio. **Sir Richard Doll**, um dos mais renomados cientistas da atualidade assim se expressou: **“The evidence which led to the proscription of dypirone in the UK and USA, 30 years ago, was weak by modern standards”** (Doll, R: “Drugs Bad Name”. The Independent, 30/10/87). É, em realidade, assombroso como um país cientificamente tão desenvolvido quanto os Estados Unidos tenha se deixado envolver por tamanha falácia estatística. No entanto, as futuras reações do FDA, do Reino Unido e da Suécia, foram baseadas no trabalho de **Huguley**.

W.Pola efetuou interessantes extrapolações utilizando os números propostos por **Huguley**. A serem reais tais números, na Alemanha Ocidental(1973), com um consumo de 180 toneladas por ano numa dosagem de 1 grama por 14 dias de exposição, cerca de 12.860.000 teriam experimentado risco. Logo 102.000 pacientes desenvolveriam agranulocitose e com uma mortalidade esperada de 50%, à época, cerca de 51.000 morreriam. Dessa forma, a dipirona seria responsável por 7% de todas as mortes/ano daquele país, colocando-se em terceira causa de morte!

Adicionalmente, se considerarmos a população atual exposta ao risco por utilização do fármaco em diversos países, a utilização dos números de **Huguley** nos daria as seguintes incidências de casos de agranulocitose induzida por dipirona:

- 1)- **França**-25 milhões em risco: 195.000 casos.
- 2)-**Alemanha Ocidental**-45 milhões em risco: 351.000 casos;
- 3)- **Itália**- 25 milhões em risco: 195.000 casos;
- 4)- **Espanha**- 18,5 milhões em risco: 144.300 casos;
- 5)- **Bulgária**- 20, 3 milhões em risco: 123.500 casos.

Fica óbvio de tais números são errôneos, uma vez que baseados em premissas estatísticas falsas.

Por outro lado, as incidências de agranulocitose(**Kracke & Parker**), de todas as causas em diversas partes do mundo situam-se em níveis extremamente baixos, em dissonância com as previsões estatísticas baseadas **em Huguley**:

- 1)-Minnesota- 1,3 casos por milhão(1960-83);
- 2)-Michigan- 0,48 casos por milhão(1960-83);
- 3)-Florida-0,36 casos por milhão(1960-83);
- 4)-USA-3,5 por milhão;
- 5)-Alemanha- 5 casos por milhão;
- 6)-França-2,5 casos por milhão;
- 7)-Grã-Bretanha-0,12 por milhão.
- 8)-Estocolmo- 9 por milhão.(Ovtcharov et al.)

Assim, a Austrália retirou a dipirona do mercado em 1965. Em 1968, com base no novo Medicines Act e nos trabalhos de **Discombe e Huguley**, a Inglaterra solicita à Hoechst o reestudo da dipirona que era ali comercializada pela Bayer I.G.F Farben, desde o fim da II Guerra Mundial. Tal estudo não era interessante do ponto de vista econômico, por seu elevadíssimo custo(média atual de US\$357 milhões) e pelo fato de que a patente já havia expirado. A Suécia em 1973-74, faz o mesmo questionamento à Hoechst, que, de novo, não demonstrou interesse em realizar novos estudos pré-clínicos e clínicos devido os elevados custos. Assim, a Suécia e a Noruega, também, retiram a dipirona do mercado. Posteriormente, com base na rigidez regulatória do novo Estes Kefauver Amendment, surgido após a catástrofe da talidomida, em 1962, e, mais uma vez, com o apoio dos estudos de **Discombe e Huguley**, o FDA sugere às companhias Savage e Winthrop, fabricantes do Pylgin e Novaldin, a realização de novos estudos pré-clínicos e clínicos. A falta de interesse das companhias dado os elevados custos de tais estudos e pela expiração de patente, levou o FDA a retirá-las do mercado em 1977.

O **Estudo de Boston (8)**, por sua perfeição metodológica e pelo seu vultoso tamanho, veio a colocar um ponto final das especulações sem base científica aceitável. Sob o comando de **Sir Richard Doll**, de Oxford, envolveu mais de 40 pesquisadores, entre eles os famosos **David Kaufman** e **Samuel Shapiro** e, nada menos que 300 hospitais e 22,2 milhões de pessoas, em 7 países: Alemanha, Itália, Hungria, Espanha, Israel, Bulgária, Suécia por um período de 4 anos, atingindo um total de 80 milhões de anos humanos. O estudo detectou apenas 100 casos de agranulocitose. As maiores incidências de agranulocitose, universalmente reduzidas, não coincidiram com um maior consumo da dipirona. As conclusões desse estudo foram as seguintes:

- 1)- **A agranulocitose e a anemia aplástica podem ser causadas por muitos medicamentos, assim como agentes químicos e pesticidas;**
- 2)- **Com todas as causas consideradas, a incidência global de agranulocitose é de 6 por milhões de habitantes;**
- 3)- **A agranulocitose ocorre muito raramente em crianças; a incidência de agranulocitose aumenta com a faixa etária;**
- 4)- **A agranulocitose é, basicamente, uma reação alérgica. Os sintomas ocorrem entre 2-3 dias após a exposição ao medicamento ou agente químico;**
- 5)- **Quase 90% dos 442 casos de agranulocitose do Estudo de Boston recuperaram completamente com medidas terapêuticas apropriadas; a mortalidade situou-se em 9%;**
- 6)- **O excesso de risco de agranulocitose atribuível à dipirona é, quando muito, 1,1 caso por milhão de pessoas expostas, que tenham tomado o fármaco durante o período de 7 dias antes do início da doença;**

6)- A dipirona não está associada à anemia aplástica;

A guiza de exemplo, os hospitais universitários de Ulm e Berlin envolvidos no Estudo de Boston, mostraram uma incidência de 6 casos de agranulocitose por ano, para uma população de 7,1 milhões de habitantes, o que resulta numa incidência de 1,18 casos por milhão numa população de usuários da dipirona. A incidência de agranulocitose em Uppsala, na Suécia, onde não se usava a dipirona, foi de 5,1 casos por milhão. Em contrapartida, em Milão, onde a dipirona era comercializada, a incidência era de, apenas, 1,5 casos por milhão.

Andrade et al.(J. Clin. Epidemiol., 51:1357-1365, 1998) revisando estudos de quatro analgésicos: dipirona, aspirina, diclofenaco e acetaminofeno com base em quatro aspectos de reações adversas: agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e hemorragia digestiva, calcularam o excesso de mortalidade de cada um deles, o que resultou nos seguintes dados: **a)- acetaminofen: 20 por 100 milhões; b)- dipirona: 25 por 100 milhões; c)-aspirina: 185 por 100 milhões; d)-diclofenaco: 592 por 100 milhões.**

O Relatório do Grupo de Trabalho IV da CIOMS(12), da Organização Mundial de Saúde, publicado em 1998, efetuou uma avaliação comparativa da razão risco/benefício do uso de analgésicos não-narcóticos, como a dipirona, a indometacina, o ácido acetilsalicílico, o diclofenaco, o acetaminofen, a propifenazona e o naproxeno. Este relatório demonstrou que o risco absoluto de mortalidade associada à dipirona parece ser substancialmente menor que o risco associado aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Além do que, a mortalidade excessiva estimada decorrente de agranulocitose, da anemia aplástica, da anafilaxia e das complicações gastrointestinais graves, como as hemorragias digestivas da dipirona, foi de, apenas, 1,7 por milhão. Quanto ao parâmetro específico da agranulocitose, a mortalidade excessiva por milhão de usuários foi de dipirona-0,074; indometacina: 0,035; aspirina:0,006%; paracetamol:0,001. Quanto ao parâmetro específico de anemia aplástica foi detectado o seguinte: dipirona:0,000; aspirina:0,003; paracetamol:0,003; diclofenaco: 0,054; indometacina: 0,120. Quanto ao parâmetro hemorragia digestiva: dipirona:0,171; paracetamol:0,190; aspirina:2,018; diclofenaco:5,857; indometacina: 11,576; naproxeno: 6,474. **Assim, a expectativa de mortes/milhão de usuários considerando-se o somatório daquelas complicações foi de: dipirona: 0,20; acetaminofeno:0,25; aspirina: 2,03; diclofenaco:5,92; naproxeno:6,48.; indometacina: 11,7**

Com as novas evidências científicas, a Suécia voltou atrás em sua decisão de 1974 e em 1995 a dipirona voltou a ser comercializada para uso por via oral e injetável. Em 28/04/1999, no entanto, a Läkemedelsvert(Agência de Produtos Médicos) retirou-a, de novo, do mercado com base na ocorrência de 11 casos de agranulocitose sem mortes. Esse número reduziu-se, de imediato, para 8 casos, por questões relacionadas a erro de classificação e inclusão. 50% dos casos restantes tinham tomado, certamente, vários medicamentos com potencial de indução de agranulocitose. Nos casos restantes, não foi possível afastar-se a administração concomitante de outros medicamentos, o que invalidaria as conclusões. O famoso epidemiologista e farmacologista clínico **Joan Ramon Laporte**, de Barcelona, foi incumbido pela União Européia de efetuar estudo sobre o ocorrido na Suécia. Este especialista, que compareceu ao presente Painel, concluiu que o que ocorreu

foi uma inexplicável série de erros técnicos, especialmente dado o viés arraigado de que a dipirona seria a única culpada pelos casos de agranulocitose, quando tinha ocorrido a sucessivas exposições dos pacientes a outros fármacos que poderiam tê-la provocado, como, por exemplo, as sulfas, largamente utilizadas naquele país. O relatório de **Laporte** fez com que a EMEA, a agência de controle de medicamentos da União Européia, simplesmente mantivesse o *status quo* da dipirona em toda União Européia.

O **Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira**, Professor Titular de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Presidente da Sociedade Para o Estudo da Dor, indubitavelmente o cientista brasileiro de maior renome internacional na atualidade, assim se expressa em carta enviada recentemente (22/06/2001) ao Diretor-Presidente da ANVISA:

“1- Considerando riscos e benefícios, a retirada do mercado da dipirona não atende aos interesses da população: a)- a experiência clínica é unânime em sugerir que a dipirona é o melhor antipirético que existe no mercado(mesmo levando em consideração o paracetamol) e não está provado que a sua utilização na população infantil causa mais problemas que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais; b)- como analgésico, há indicações peculiares que são motivadas pelo mecanismo de ação completamente diferentes dos analgésicos não esteroidais; c)- o seu preço FOB está entre os mais baratos do mercado; d)- existe interesse velado de muitos laboratórios internacionais na retirada do produto;e)- os estudos que afastaram a sua entrada no mercado norte-americano e anglo-saxão atenderam mais a interesses comerciais do que científicos”. Finalmente, sugere que seja instituído um sistema de acompanhamento especial de farmacovigilância para este fármaco.

A dipirona é, em verdade, o principal analgésico da terapêutica brasileira, com 31,8% do mercado, sendo o paracetamol com 29,7%, em segundo e a aspirina, com 27,1%, em terceiro(Gazeta Mercantil,22/05/2001). Existem, no país 125 produtos a base de dipirona, sendo 71 em associação à outras substâncias. Mais de 80% das vendas são sem prescrição médica. Em 1999, o consumo brasileiro foi de 190,54 toneladas de dipirona. Se ministrassemos a dose de 1 grama/dia por 14 dias, teríamos uma população exposta à dipirona de 13.575.321 pacientes. Extrapolando os dados de incidência de **Huguley**, teríamos, no Brasil, um potencial de desenvolvimento da agranulocitose em 105.887 pacientes! Um número absolutamente impensável. O único produto com características similares- o paracetamol- além de dotado de potência analgésica e antitérmica inferior à da dipirona, tem mostrado uma estreita janela terapêutica, sendo 4 gramas o limite máximo seguro para a dose diária(FDA). **Anthony Wong** contando com dados do CEATOX, de S.Paulo, relata uma incidência de 39,4% de lesão hepática grave em crianças que sofreram sobredosagem do paracetamol, sendo que 9% desses casos chegaram à necessidade do transplante hepático.

Importante ressaltar, ainda, que a dipirona faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais(RENAME) desde a sua criação em 1971 até a sua última versão, quando foi restrita à forma injetável..

Hamerschlak(Bras. Rev. Pau. Med, 11:294-97, 1993), do Hospital Albert Einstein, em estudo retrospectivo, revisou 19.384 pacientes hematológicos, de setembro de 1981 à março de 1990 (8,6 anos), sendo detectados apenas 5 casos de agranulocitose. Isto é, 1 caso

de agranulocitose para cada 3.878 casos hematológicos, o que extrapolado para a população geral, daria uma incidência de 0,44 à 0,82 por milhão de habitantes/ano. Dadas as baixíssimas incidências de agranulocitose, o autor não pode estabelecer quaisquer correlações com possíveis agentes indutores. Tal fato culminou com a elaboração do **Latin America Aplastic Anemia and Agranulocytosis Associated with Therapeutic Intervention Network- o LATIN STUDY-** ainda em fase de implantação e que, por envolver uma população bem mais ampla, pretende amearhar um número mais expressivo de casos dessas patologias.

O estudo de **Hamerschlack** coincide, aproximadamente, com os achados de **Sollero**, de 1976(Ver. Bras. Pesq. Med. Biol., 9:79-86, 1976), o qual, revisando dados hematológicos de 531.161 pacientes vinculados a centros hematológicos brasileiros detectou apenas 15 casos de agranulocitose, o que provê uma incidência de apenas 0,0003%.

2)-As Sugestões Regulatórias do Painel.

Após intensos debates, os grupos de trabalho manifestaram-se através de relatórios parciais, que de forma consolidada refletiram os seguintes pontos de vista, aprovados por maioria absoluta : **dezenove votos a favor e quatro contra:**

A)-CONCLUSÕES:

- 1)-Há consenso de que a eficácia da **DIPIRONA** como analgésico e antitérmico é inquestionável;
- 2)-Há consenso que os riscos atribuídos à sua utilização em nossa população até esta data, são baixos, e que os dados científicos disponíveis apontando a ocorrência destes riscos não são suficientes para indicar uma alteração do status regulatório(venda sem presecrição);
- 3)- Os dados apresentados neste painel permitem aos participantes concluir que os riscos da **DIPIRONA** são similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado;
- 4)- A mudança de regulamentação atual da **DIPIRONA** incorreria em aspectos negativos para a população, aumentando os riscos de utilização de outros fármacos indicados para a mesma finalidade terapêutica;

B)-RECOMENDAÇÕES:

- 1)-Aguardar os resultados do Latin Study sobre a incidência continental de agranulocitose e anemia aplástica relacionada a medicamentos;
- 2)-Proceder à revisão de bulas com informações ao paciente com linguagem adequada;
- 3)-Desenvolver programa de educação quanto ao uso racional de analgésicos e anti-inflamatórios;

- 4)- Dar continuidade ao sistema de farmacovigilância da ANVISA;
- 5)- Criação de um grupo permanente de consultores ad hoc constituído de peritos em anti-inflamatórios, analgésicos e antitérmicos;
- 6)-Revisão de todas as associações de analgésicos e anti-inflamatórios;

C)-OBSERVACÃO: Dois dos votos contrários mantiveram a opinião de que a **DIPIRONA** deveria ser vendida sob prescrição médica; os dois outros votos contrários foram favoráveis a manter a **DIPIRONA** apenas sob a forma injetável.

3)-Conclusão.

A ANVISA demonstra, com a realização deste Painel, a sua responsável preocupação em respaldar-se cientificamente, sem paixões, antes de tomar qualquer atitude regulatória que, no afã de proteger a saúde da população, possa, ao contrário, representar um grave prejuízo para a mesma. Finalmente, a Diretoria Colegiada da ANVISA determinou a adesão técnica do órgão às conclusões e recomendações do referido Painel.

3)- ALGUMAS REFERÊNCIAS RELEVANTES.

- 1)Arellano, F; Sacristan JÁ: Metamizole: Reassessment of its therapeutic role. Eur. J Clin Pharmacol., 38:617, 1990.
- 2)-Daftary SN: A controlled comparison of dipyron and paracetamol in post-episiotomy pain. Curr. Med. Res.Opin., 6:614, 1980.
- 3)-Gonzalez-Garcia CA et al.: Comparative study of ketorolac and dipyron administered orally in the treatment of postoperative pain. Proc. West. Pharmacol. Soc., 37:121, 1994.
- 4)-Lempa M; Koehler L: Postoperative pain releif in morbidly obese patient: Feasibility of a combined dipyron/tramadol infusion. Acute Pain, 172:175, 1999.
- 5)- Stankov G et al: Observer-blind multicentre study with dipyron versus tramadol in postoperative pain. Wur. J. Pain, 16:1-1, 1995.
- 6)- Tempel, G et al: The opiate-sparing effect of dipyron in postoperative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. Intensive Care Med, 22:1043, 1996.
- 7)- 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.

8)-International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study(The Boston Study)- Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. JAMA, 256:1749-1757, 1986.

9)-Vlahov V: Agranulocytosis and dipyron. Lancet, 1215, nov, 18, 1999.

10)- Vlahov V et al.: Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Pharmacogenetics, 6:67-72, 1996.

11)- Wong, A et al.: Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinacional, randomized, modified double-blind study. Clinical Ped., 40: 313-324, 2001.

12)- CIOMS Working Group IV- Gneva, 1998- -Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals.

13)-Shapiro S et al.: Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: A predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. A, J. Trop. Med. Hyg. : 60:573-577, 1990.

14)-Larregina Alejandra, MC et al: Incidencia y etiologia probable de agranulocitosis toxica em una poblacion definida de la provincia de Buenos Aires.(1963-1976). Medicina(Buenos Aires), 54:13-16, 1980.

15)- Forster C et al.: Differential effects of dipyron, ibuprofen and paracetamol on experimentally-induced pain in man. Agents and Actions, 35: 112-113, 1992.