



# Metamizol: o abordare cuprinzătoare a profilului său beneficiu-risc

Waltraud Stromer, PhD și Mariana Palladini, PhD

Metamizolul este un medicament care se utilizează de mulți ani în unele țări, un număr mare de pacienți fiind expuși la efectele sale farmacologice. Evaluările de siguranță au fost efectuate în urmă cu câteva zeci de ani; prin urmare, merită să se facă o recapitulare pe scurt a stadiului actual al cunoștințelor privind profilul său beneficiu-risc.

**M**etamizolul (dipirona) a fost introdus pentru prima dată pe piață în 1922 și a devenit rapid utilizat pe scară largă în întreaga lume, datorită proprietăților sale analgezice, antipiretice și spasmolitice excelente. Metamizolul a fost utilizat pe scară largă ca analgezic neopioid (NOA) în Europa și America Latină [1], deși, timp de ani de zile, s-a afirmat că face parte din categoria medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Acesta oferă proprietăți spasmolitice suplimentare care îl diferențiază de alte medicamente din această clasă eterogenă de analgezice neopioide [2].

## Profilul de acțiune diferă de cel al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene clasice

Mecanismul de acțiune al metamizolului nu este înțeles pe deplin. Deoarece structura sa chimică aparține clasei pirazolinelor [3], medicamentul nu este un inhibitor tipic al ciclooxigenazei (COX), deși inhibă sinteza periferică și centrală a prostaglandinelor (PG) prin intermediul acțiunii asupra COX. Inhibarea COX-1 și COX-2 de către metamizol este slabă în comparație cu AINS clasice, ceea ce explică lipsa efectelor asupra agregării trombocitelor și efectele secundare minore prin inhibarea COX-2 [4]. Un alt posibil efect analgezic al metamizolului rezultă prin activarea sistemelor opioide și endocannabinoide endogene. Acesta activează receptorul canabinoid de tip 1 (CB1), sporind acțiunea căii inhibitorii descendente a durerii [4, 5]. Metamizolul blochează nu numai căile dependente de PG, ci și cele independente de PG (insensibile la indometacin), ceea ce sugerează un mod de acțiune antipiretic care diferă de cel al altor inhibitori COX și care ar putea fi avantajos în tratamentul febrei [6].

## Metamizolul și efectul său asupra reducerii durerii

O metaanaliză realizată de Cochrane Collaboration a arătat o rată mare de succes a metamizolului în ameliorarea durerii dentare, 62% dintre pacienți prezentând cel puțin 50% din

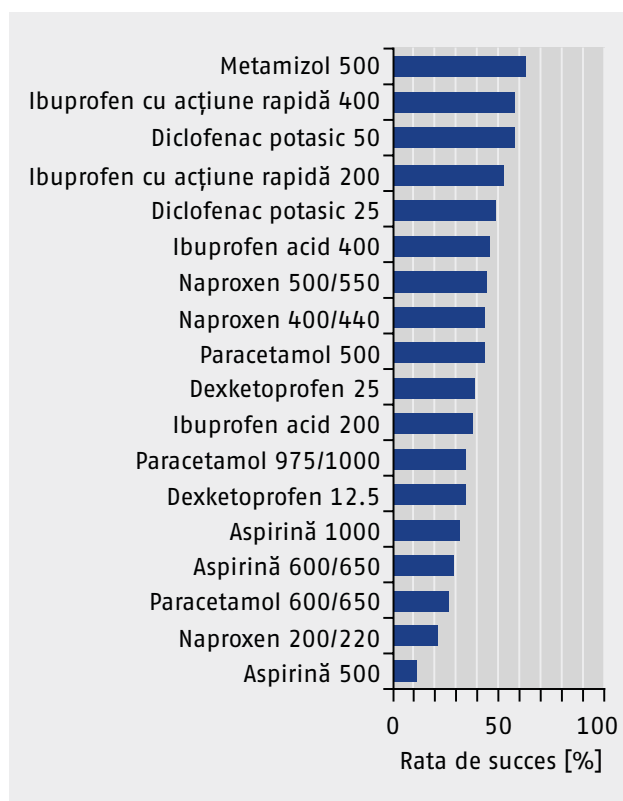


Fig. 1. Rata de succes: Procentul subiecților care au obținut cel puțin 50% din ameliorarea maximă posibilă a durerii cu un tratament analgezic, minus procentul subiecților care au obținut același efect cu placebo. (Adaptat după Moore et al. [7])

ameliorarea maximă posibilă a durerii cu metamizol în decurs de 4 până la 6 ore, comparativ cu placebo (Fig. 1) [7]. Numărul de pacienți necesar să fie tratați (NNT) pentru o reducere de cel puțin 50% a durerii acute după administrarea

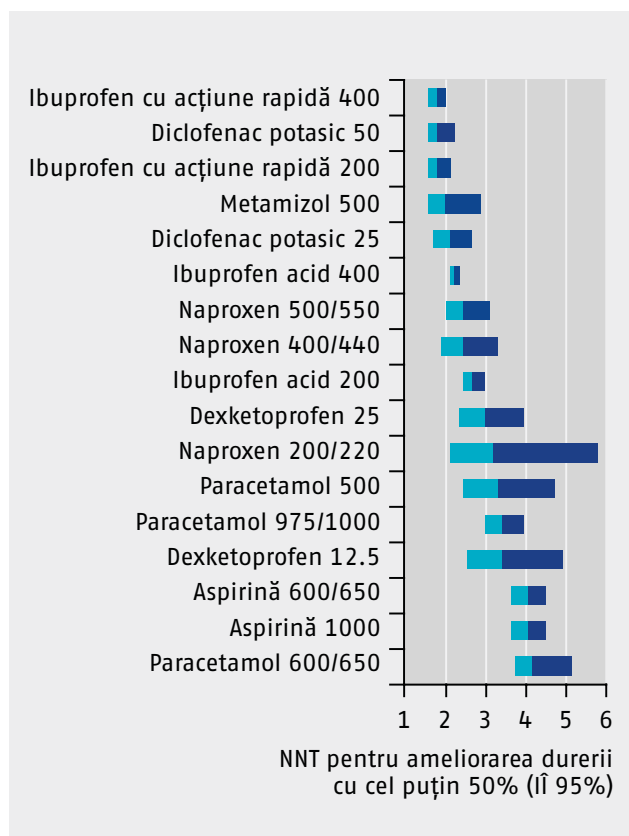


Fig. 2. NNT pentru obținerea unei reduceri a durerii de cel puțin 50% în decurs de 4 până la 6 ore comparativ cu placebo într-un context de durere nociceptivă acută (extracție dentară). Barele arată intervalul de încredere (ÎI) de 95%, iar schimbarea de culoare reprezintă estimatorul punctual. (Adaptat după Moore et al. [7])  
 ÎI, interval de încredere; NNT, numărul de pacienți necesar să fie tratați

orală a 500 mg de metamizol a fost de 2,3 (interval de încredere [ÎI] de 95%: 1,8–3,1), ceea ce se situează în intervalul mediu superior al inhibitorilor COX obișnuiți (Fig. 2). Dintre medicamentele unice investigate, metamizolul a avut cele mai bune valori NNT comparativ cu alte medicamente unice [7].

### Farmacocinetică independentă de calea de administrare

Caracteristicile farmacocinetice esențiale ale metamizolului după administrarea orală sau parenterală sunt destul de similare [4]. Vârful analgeziei este atins după aproximativ 1 oră de la administrarea tabletei de metamizol, independent de doză. În cazul durerii dentare provocate de stimularea electrică a pulpei dentare, s-a observat o creștere dependentă de doză a efectului de vârf, dar creșterea a fost mai puțin accentuată cu doze >1500 mg, iar timpul până la debutul acțiunii a fost independent de doza administrată [4]. În schimb, în cazul durerii postoperatorii, creșterea dozei a dus nu numai la un efect mai mare, ci și la un debut mai rapid. Prin urmare, până în prezent, nu a fost stabilită o relație clară doză-efect – în special care să acopere toate indicațiile.

### Dozare

Pe baza datelor disponibile, doza unică recomandată (administrare orală sau parenterală) pentru adulți și

adolescenți cu vârsta ≥15 ani este de 500 până la 1000 mg. O doză unică poate fi repetată de până la patru ori pe zi, la intervale de 6 până la 8 ore, ceea ce corespunde unei doze zilnice maxime de 4000 mg. Doza recomandată de metamizol pentru copii și adolescenți cu vârsta de până la 14 ani este de 8 până la 16 mg/kg de greutate corporală. Aceasta poate fi administrată și de până la patru ori pe zi [4].

### Indicație și tolerabilitate

Metamizolul are efecte analgezice, antipiretice, spasmolitice și efecte antiinflamatorii slabe. Pentru durerea moderată și severă, metamizolul este utilizat singur sau în asocieri cu opioide sau alte analgezice, ceea ce duce la un efect analgezic crescut și la o posibilă reducere a opioidelor. Experiența de tratament cu metamizol în Europa între 2006 și 2018 a fost de aproximativ 8 milioane de pacienți-ani [4].

În ceea ce privește toleranța, o metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu aproape 4000 de pacienți a evidențiat semnificativ mai puține evenimente adverse cu metamizol decât cu opioide [8]. Mai multe studii au arătat că metamizolul are un profil gastrointestinal [9, 10], cardiovascular și cerebrovascular favorabil comparativ cu AINS [11]. Unele studii incluse au fost prea mici pentru a estima apariția unor evenimente rare și severe. Cea mai gravă complicație a tratamentului cu metamizol este agranulocitoza, dar aceasta apare rar sau foarte rar. Estimările privind incidența variază de la 1:1500 la >1:1.000.000 [8]. Latența mediană între începerea tratamentului și apariția reacțiilor hematologice nedorite este de 7 zile (Fig. 3); agranulocitoza poate apărea după 2 zile. Aproximativ 96% din totalul cazurilor apar în primele 2 luni de tratament. Ulterior, riscul de reacții hematologice apărute în urma tratamentului scade

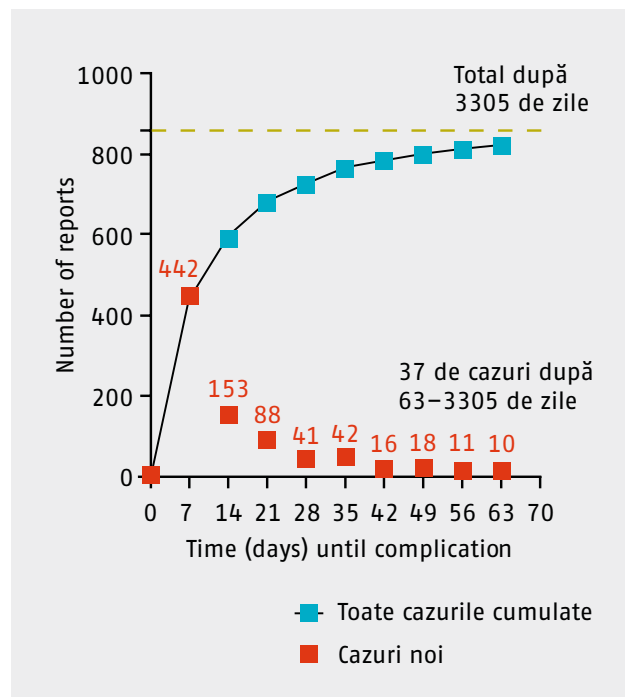


Fig. 3. Latența dintre începerea tratamentului cu metamizol și apariția reacțiilor hematologice nedorite, inclusiv agranulocitoza, pentru 858 de cazuri raportate la nivel internațional. (Adaptat după Malvar et al. [6])

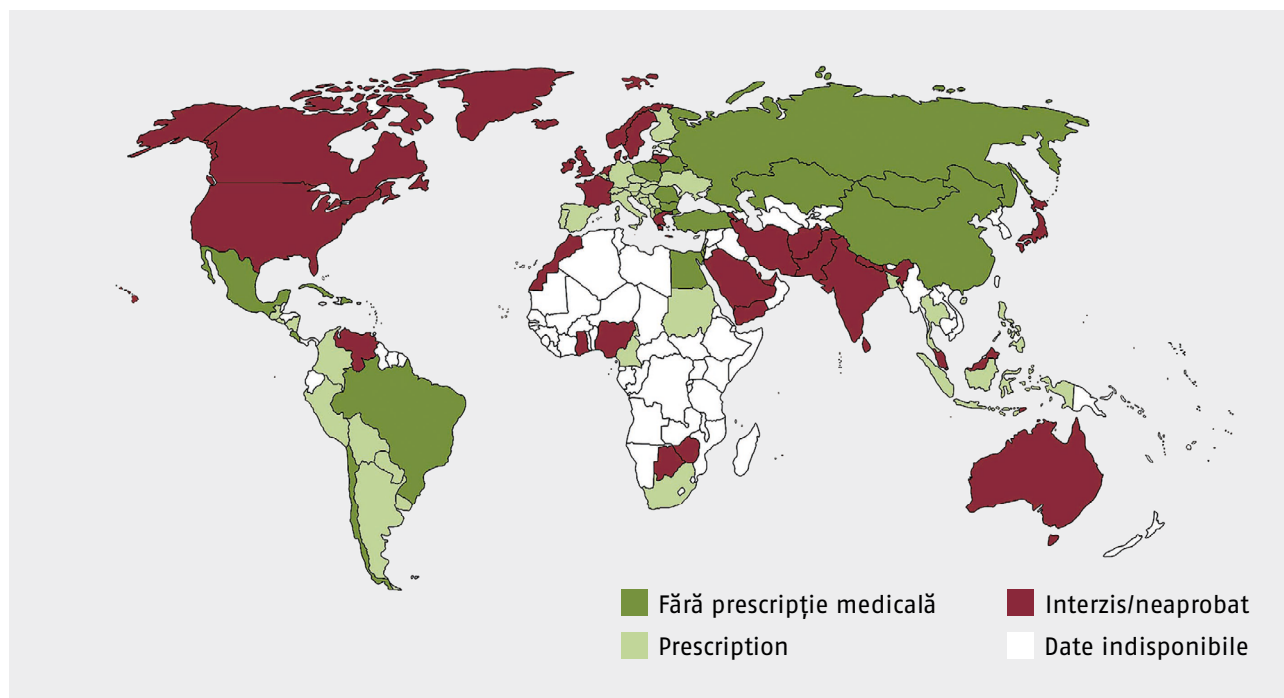


Fig. 4. Statutul legal al metamizolului la nivel mondial.

Începând cu anii 1960, metamizolul a fost interzis în mai multe țări (reprezentate cu roșu închis), ca urmare a unui număr tot mai mare de rapoarte privind evenimentele adverse, cum ar fi agranulocitoza. Cu toate acestea, metamizolul este încă disponibil în multe țări, fie pe bază de prescripție medicală (reprezentate cu verde deschis), fie fără prescripție medicală (reprezentate cu verde închis). Pentru țările reprezentate cu alb nu sunt disponibile date. (Adaptat de la [2])

rapid [8]. În timpul unui studiu de 4 ani în America Latină, după o perioadă de urmărire de minimum 30 de zile, 6 (11,5%) din 52 de pacienți cu agranulocitoză au decedat. Prin urmare, măsurile de diagnosticare pentru detectarea timpurie a acestui efect secundar par adecvate pentru a asigura protecția populației [12]. Furnizarea de informații mai bune pacienților și personalului medical cu privire la simptomele timpurii ale agranulocitozei ar putea fi o modalitate rezonabilă de a preveni complicațiile. Orice suspiciune de agranulocitoză ar trebui să ducă imediat la o hemoleucogramă diferențială și la retragerea tuturor medicamentelor care pot fi asociate cu agranulocitoza. Pacienții trebuie monitorizați și tratați în funcție de gravitatea simptomelor lor.

### Utilizarea practică a metamizolului

Metamizolul este utilizat pe scară largă în multe țări, fie pe bază de prescripție medicală, fie fără prescripție medicală. Însă a fost retras în unele țări (Fig. 4) [2]. Efectele antipiretice și analgezice ale inhibitorilor COX sunt comparabile cu cele ale metamizolului atunci când patologia de bază este determinată de prostaglandine. În ceea ce privește efectul lor antipiretic și analgezic, inhibitorii neselectivi ai COX și coxibii sunt comparabili cu metamizolul, efectul lor analgezic, antipiretic și antiinflamator datorându-se influenței lor asupra sintezei de prostaglandine și leucotriene în țesuturile periferice și în sistemul nervos central prin inhibarea ciclooxigenazei [13, 14]. Spre deosebire de paracetamol și metamizol, inhibitorii neselectivi ai COX duc mai des la hemoragii gastrointestinale și ulcere (Tab. 1). Inhibitorii neselectivi ai COX (în afară de aspirină și naproxen) și coxibii sunt mai frecvent asociați cu evenimentele cardiovasculare și cu afectarea funcției renale. Ca urmare a profilului de siguranță bine cunoscut, AINS și

coxibii ar trebui prescriși doar în cea mai mică doză eficientă și pentru o perioadă cât mai scurtă posibil. În special riscurile asociate inhibitorilor neselectivi ai COX și coxibilor pentru evenimente cardiovasculare și renale sunt considerabil mai mari, din punct de vedere statistic, decât riscul de agranulocitoză asociată cu metamizolul [15]. Prin urmare, metamizolul este utilizat frecvent pentru tratarea durerii acute și cronice moderate până la severe la toate grupele de vârstă [8], fie ca primă linie de tratament în câteva țări, fie ca a doua linie de tratament, dacă alte măsuri terapeutice sunt contraindicate.

Creșterea numărului de comorbidități duce la creșterea polifarmaciei, ceea ce poate face ca alegerea analgezicelor adecvate să fie mult mai dificilă, deoarece crește riscul de interacțiuni care pot provoca efecte adverse. Atunci când se prescriu AINS, trebuie acordată o atenție deosebită posibilei polifarmacii. Metamizolul este un inductor major al CYP, prin metabolitul său principal, 4-metilaminoantipirina, și un inhibitor al CYP1A2 [16]. Cu toate acestea, interacțiunea cu receptorul constitutiv al androstanului este necesară pentru inducerea CYP [16]. În ultimii ani, au existat numeroase dezbateri privind siguranța administrării metamizolului. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că metamizolul în comparație cu AINS este considerat la fel de puternic și mai sigur, fără contraindicații, cum ar fi cele pentru comorbiditățile cardiovasculare, renale sau gastrointestinale [17], și cu un profil beneficiu-risc acceptabil și favorabil [18].

### Rezumat

Efectul analgezic al metamizolului este complex și cel puțin comparabil cu majoritatea celorlalte analgezice neopioide

Tab. 1. Caracteristicile inhibitorilor COX

Grupă de medicamente/medicament	Profil de acțiune	RAM importante
Inhibitori neselectivi ai COX (AINS) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diclofenac</li> <li>▪ Ibuprofen</li> <li>▪ Indometacin</li> <li>▪ Aspirină</li> <li>▪ Naproxen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgezic</li> <li>▪ Antipiretic</li> <li>▪ Antiinflamator</li> <li>▪ Inhibarea agregării plachetare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ulcere gastrice și intestinale</li> <li>▪ indometacin &gt; aspirină/diclofenac &gt; ibuprofen</li> <li>▪ Efecte secundare renale               <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Insuficiență renală acută</li> <li>▸ Exacerbarea insuficienței renale cronice</li> <li>▸ Nefropatie analgezică cronică</li> </ul> </li> <li>▪ Creșterea riscului cardiovascular (în afară de aspirină și naproxen)</li> </ul>
Inhibitori selectivi ai COX-2 (coxibi) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Celecoxib</li> <li>▪ Etoricoxib</li> <li>▪ Parecoxib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgezic</li> <li>▪ Antiinflamator</li> <li>▪ Antipiretic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Creșterea riscului cardiovascular</li> <li>▪ Efecte secundare renale               <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Insuficiență renală acută</li> <li>▸ Exacerbarea insuficienței renale cronice</li> <li>▸ Creșterea tensiunii arteriale</li> </ul> </li> <li>▪ 50% mai puține efecte secundare gastrointestinale față de inhibitorii neselectivi ai COX</li> </ul>
Paracetamol (acetaminofen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgezic</li> <li>▪ Antipiretic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hepatotxicitate</li> <li>▪ Insuficiență hepatică acută în caz de intoxicație</li> </ul>
Metamizol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgezic</li> <li>▪ Antipiretic</li> <li>▪ Spasmolitic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reacții alergice; în cazuri extreme, șoc anafilactic</li> <li>▪ Modificări ale hemoleucogramelor (agranulocitoză)</li> </ul>

COX, cyclooxygenase; ADR, adverse drug reaction; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

utilizate pe scară largă, conform orientărilor Agenției Europene pentru Medicamente. Riscul de agranulocitoză este foarte scăzut din punct de vedere statistic și poate fi redus și mai mult prin monitorizarea hemoleucogramei în timpul tratamentului. Spre deosebire de inhibitorii COX, metamizolul are mai puține efecte asupra funcției renale și este mai puțin probabil să provoace efecte secundare gastrointestinale sau cardiovasculare. Astfel, este deosebit de potrivit pentru pacienții cu disfuncție renală sau cu risc crescut de sângerare. În concluzie, datorită proprietăților sale analgezice și antipiretice excelente, împreună cu tolerabilitatea gastrointestinală în cea mai mare parte favorabilă, metamizolul este utilizat ca automedicație sau ca medicament pe bază de prescripție medicală în întreaga lume.

#### Literatură

1. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2012;16(5):676–89.
2. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433–42.
3. Kotter T, da Costa BR, Fassler M, Blozik E, Linde K, Juni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918.
4. EMA. Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. 2019 (EMA/143912/2019. Accessed on May 06, 2022.).
5. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzler B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem*. 2012;20(1):101–7.
6. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1401–9.
7. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD010794.
8. Szejder H, Amand C, Stewart A, Salazar R, Scala WAR. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian popula-

tion. A retrospective cohort with over 380,000 patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eAO6353.

9. Batu OS, Erol K. The effects of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental induced gastric ulcers in rats. *Inflammopharmacology*. 2007;15(6):260–5.
10. Yildirim E, Sagioglu O, Kilic FS, Erol K. Effects of nabumetone and dipyrone on experimentally induced gastric ulcers in rats. *Inflammation*. 2013;36(2):476–81.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46.
12. Hamerschlag N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Junior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcao R, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: a multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(9):921–9.
13. Kokki H, Kumpulainen E, Laisalmi M, Savolainen J, Rautio J, Lehtonen M. Diclofenac readily penetrates the cerebrospinal fluid in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):879–84.
14. Mitchell JA, Akaraseenont P, Thiernemann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(24):11693–7.
15. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Post-operative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract*. 2017;17(3):402–8.
16. Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, et al. Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1505–16.
17. Lampl C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014;28:584–9.
18. Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1373–5.

Metamizol: o abordare cuprinzătoare a profilului său beneficiu-risc

Conflicte de interese: Autorii nu declară niciun conflict de interese.

Declarații: Redactare de texte medicale și publicare finanțate de Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

### **Informații privind manuscrisul**

Transmis la data de: 19.11.2021

Acceptat la data de: 01.09.2022

Publicat la data de: 06.11.2022