



Metamizol: uma abordagem abrangente ao seu perfil de risco/benefício

Waltraud Stromer, PhD e Mariana Palladini, PhD

O metamizol é um fármaco usado há muitos anos em alguns países, e muitos pacientes estão expostos aos seus efeitos farmacológicos. As avaliações de segurança foram feitas há décadas, pelo que vale a pena resumir o estado atual dos conhecimentos do seu perfil de risco/benefício.

O metamizol (dipirona) foi introduzido no mercado pela primeira vez em 1922, tornando-se logo amplamente usado em todo o mundo, graças às suas excelentes propriedades analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas. O metamizol tem sido usado extensivamente como analgésico não-opioide (ANO) na Europa e na América Latina [1], apesar de, durante anos, se considerar que pertencia aos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs). Oferece propriedades espasmolíticas adicionais que o diferenciam de outros fármacos nesta categoria heterogênea de analgésicos não-opioides [2].

O perfil de ação é diferente daquele dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides

O mecanismo de ação do metamizol não é totalmente entendido. Dado que a sua estrutura química pertence à categoria das pirazononas [3], o fármaco não é um inibidor da ciclo-oxigenase (COX) típico, apesar de inibir as sínteses periférica e central da prostaglandina (PG) por ação nas COXs. A inibição da COX-1 e da COX-2 pelo metamizol é fraca em comparação com AINEs clássicos, o que explica a falta de efeitos na agregação dos trombócitos e os efeitos indesejáveis pouco significativos por inibição da COX-2 [4]. Outro possível efeito analgésico do metamizol é mediante a ativação dos sistemas opioide endógeno e endocanabinoide. Ativa o recetor canabinoide tipo 1 (CB1) aumentando a ação da via descendente de inibição da dor [4, 5]. O metamizol bloqueia não apenas as vias dependentes da PG como também as independentes da PG (insensíveis à indometacina), o que sugere um modo de ação antipirético diferente de outros inibidores da COX, e pode ser vantajoso no tratamento da febre [6].

O metamizol e os seus efeitos na redução da dor

Uma meta-análise da Colaboração Cochrane mostrou uma

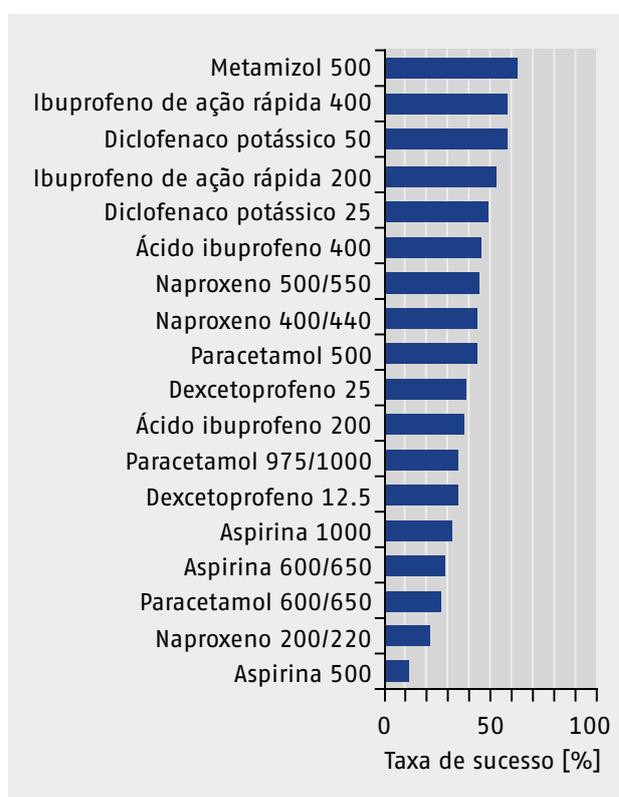


Fig. 1. Taxa de sucesso: Percentagem de sujeitos que conseguiram um alívio mínimo de 50% relativamente à dor máxima possível com tratamento analgésico menos a percentagem de sujeitos que conseguiram o mesmo efeito com placebo. (Adaptado de Moore et al. [77])

elevada taxa de sucesso do metamizol no alívio da dor de dentes com 62% dos pacientes a apresentar, com metamizol, um alívio mínimo de 50% relativamente à dor máxima

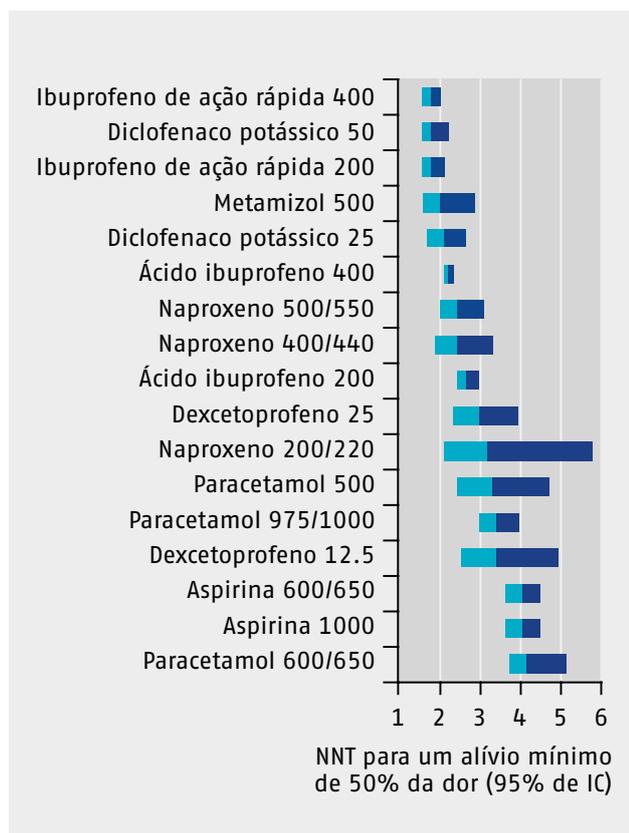


Fig. 2. NNT para conseguir uma redução da dor de, pelo menos, 50% ao longo de 4 a 6 h em comparação com placebo num cenário de dor aguda nociceptiva (extração de dente). As barras mostram 95% de intervalo de confiança (IC), e a mudança de cor é o ponto de estimativa. (Adaptado de Moore et al. [7])
IC, intervalo de confiança; NNT, número necessário para tratar

possível ao longo de 4 a 6 h em comparação com o placebo (Fig. 1) [7]. O número necessário para tratar (NNT) para, pelo menos, uma redução de 50% da dor aguda depois da administração oral de 500 mg de metamizol foi de 2,3 (95% de intervalo de confiança [IC]: 1,8–3,1), que se encontra na gama alta/média dos inibidores comuns da COX (Fig. 2). Entre os fármacos isolados investigados, o metamizol apresentou os melhores valores de NNT em comparação com outros fármacos isolados [7].

Farmacocinética independentemente da via de administração

As principais características farmacocinéticas do metamizol depois da administração oral ou parenteral são muito idênticas [4]. O pico da analgesia é obtido cerca de 1 h depois da administração do comprimido de metamizol, independentemente da dose. No caso da dor de dentes desencadeada por estimulação elétrica da polpa dentária, foi observado um aumento no efeito de pico dependente da dose, mas esse aumento foi menos significativo com doses >1500 mg, e o tempo até ao início da ação foi independente da dose administrada [4]. Ao contrário, no caso de dor pós-operatória, aumentar a dose resultou não só num maior efeito como também num início mais rápido. Até à data, ainda não foi estabelecida uma clara relação dose/efeito, sobretudo, uma que cobrisse todas as indicações.

Dosagem

Com base nos dados disponíveis, a dose única recomendada (oral ou parenteral) para adultos e adolescentes com ≥ 15 anos de idade é de 500 a 1000 mg. Uma única dose pode ser repetida até quatro vezes por dia em intervalos de 6 a 8 h, o que corresponde a uma dose diária máxima de 4000 mg. A dose recomendada de metamizol para crianças e adolescentes até aos 14 anos de idade é de 8 a 16 mg/kg de peso corporal. Também pode ser administrado até quatro vezes por dia [4].

Indicação e tolerabilidade

O metamizol tem efeitos analgésicos, antipiréticos, espasmolíticos e ainda um fraco efeito anti-inflamatório. Para dor moderada a forte, o metamizol é usado sozinho ou em combinação com um opioide ou outro analgésico, o que aumenta o efeito analgésico e uma possível redução do opioide. A experiência do tratamento com metamizol na Europa entre 2006 e 2018 foi de cerca de 8 milhões de pacientes/ano [4].

Em termos de tolerância, uma meta-análise de estudos controlados aleatorizados com quase 4000 pacientes mostrou haver muito menos eventos adversos com o metamizol do que com opioides [8]. Diversos estudos mostraram que o metamizol tem um perfil gastrointestinal [9, 10], cardiovascular e cerebrovascular favorável em comparação com AINEs [11]. Alguns estudos incluídos foram demasiado pequenos para estimar a ocorrência de eventos graves raros. A complicação mais grave do tratamento com metamizol é a agranulocitose, mas a sua ocorrência é rara a muito rara. As estimativas da incidência variam entre 1:1500 e >1:1 000 000 [8]. A latência mediana entre o início do tratamento e a ocorrência de reações hematológicas indesejáveis é de 7 dias (Fig. 3); a agranulocitose pode manifestar-se 2 dias

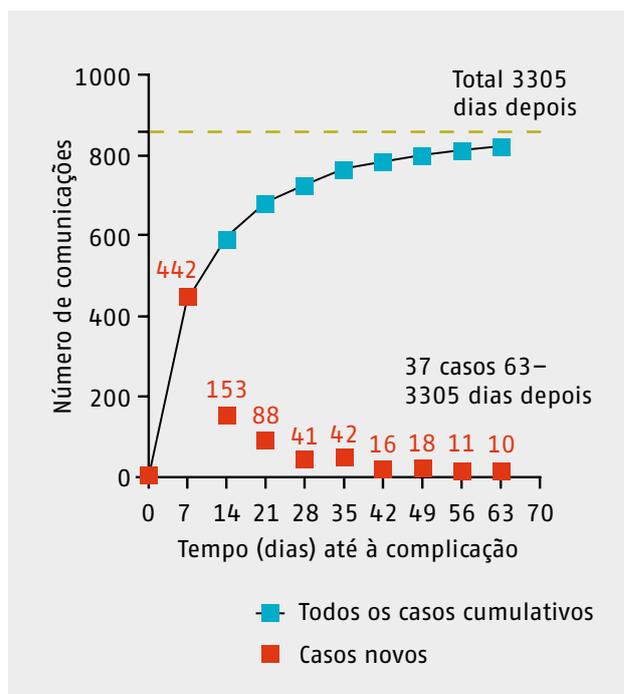


Fig. 3. Latência entre o início do tratamento com metamizol e ocorrência de reações hematológicas indesejáveis incluindo agranulocitose para 858 casos comunicados a nível internacional. (Adaptado de Malvar et al. [6])

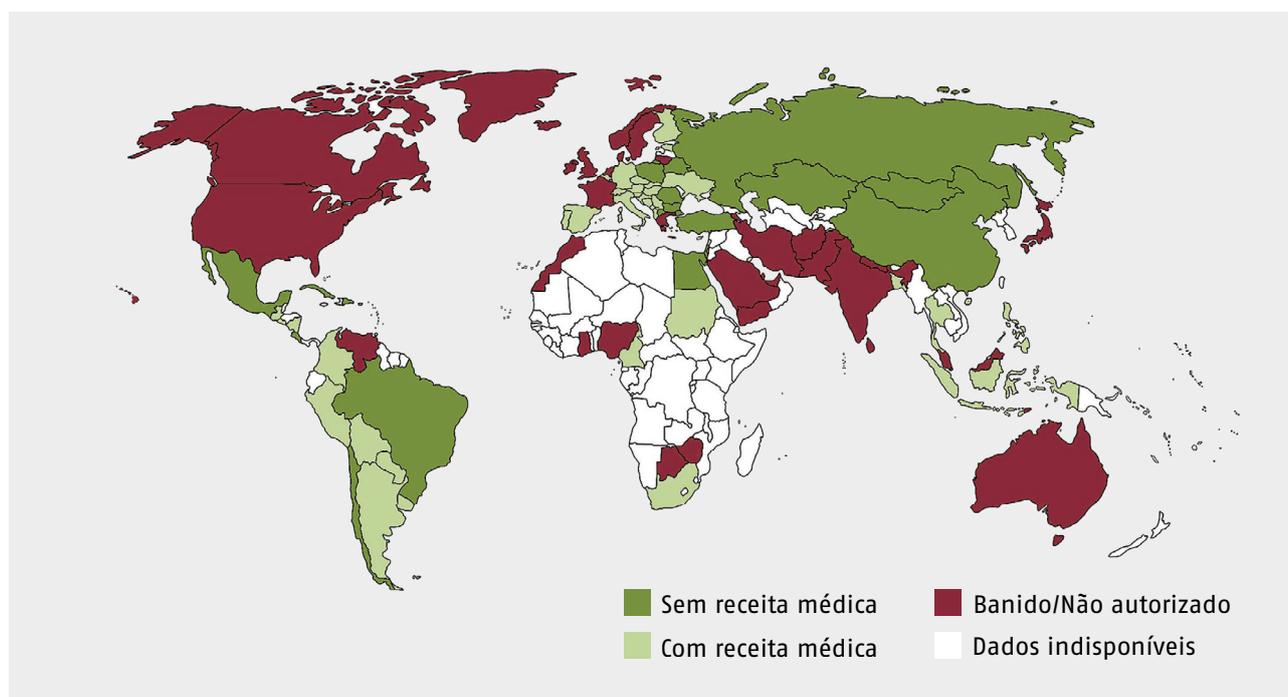


Fig. 4. Estatuto legal do metamizol em todo o mundo.

Com início na década de 1960, o metamizol foi banido em vários países (representado a vermelho-escuro) no seguimento de um número crescente de comunicações de eventos adversos, como a agranulocitose. Não obstante, o metamizol continua disponível em diversos países, quer com receita (representado a verde-claro) quer sem receita (representado a verde-escuro). Não há dados disponíveis para os países representados a branco. (Adaptado de [2])

depois. Cerca de 96% de todos os casos ocorrem nos primeiros 2 meses de tratamento. Depois disso, o risco de reações hematológicas com emergência de tratamento baixa rapidamente [8]. Num estudo de 4 anos feito na América Latina, depois de um período de acompanhamento mínimo de 30 dias, 6 (11,5%) de 52 pacientes com agranulocitose faleceram. Daí que pareça adequada a tomada de medidas de diagnóstico visando a deteção precoce deste efeito indesejável para garantir a proteção da população [12]. Informar melhor pacientes e profissionais de saúde sobre os primeiros sintomas da agranulocitose pode ser uma forma sensata de evitar complicações. Qualquer suspeita de agranulocitose deve levar imediatamente a um hemograma diferencial e à retirada de todos os fármacos possivelmente associados à agranulocitose. Os pacientes devem ser monitorizados e tratados de acordo com a gravidade dos respetivos sintomas.

Utilização prática do metamizol

O metamizol é amplamente usado em muitos países, com ou sem receita médica. Contudo, foi retirado em alguns países (Fig. 4) [2]. Os efeitos antipiréticos e analgésicos dos inibidores da COX são comparáveis aos do metamizol no caso de a patologia subjacente se dever às prostaglandinas. Em termos de efeito antipirético e analgésico, os inibidores não-seletivos da COX e os coxibes são comparáveis ao metamizol, nos casos em que os seus efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios se devam à influência na síntese das prostaglandinas e dos leucotrienos em tecidos periféricos e no sistema nervoso central através da inibição da ciclo-oxigenase [13, 14]. Ao contrário do paracetamol e do metamizol, os inibidores não-seletivos da COX provocam mais frequentemente hemorragias gastrointestinais e úlceras

(Tab. 1). Os inibidores não-seletivos da COX (exceto a aspirina e o naproxeno) e os coxibes são mais frequentemente associados a eventos cardiovasculares e a insuficiência renal. Devido ao perfil de segurança bem conhecido, tanto os AINEs como os coxibes só devem ser prescritos na dosagem eficaz mais baixa e durante um período tão curto quanto possível. Nomeadamente, os riscos dos inibidores não-seletivos da COX e dos coxibes para eventos cardiovasculares e renais são, em termos estatísticos, consideravelmente superiores ao risco de agranulocitose associada ao metamizol [15]. Por isso, o metamizol é frequentemente usado no tratamento de dores agudas e crónicas moderadas a fortes em todos os grupos etários [8], quer como tratamento de primeira linha, em apenas alguns países, quer como tratamento de segunda linha, no caso de estarem contraindicadas outras medidas terapêuticas.

O aumento das comorbidades resulta no aumento da polifarmacoterapia, o que pode dificultar substancialmente a escolha do analgésico indicado devido ao risco de interações que podem causar a subida de efeitos adversos. Ao prescrever AINEs, deve prestar-se especial atenção à possível polifarmacoterapia. O metamizol é um amplo indutor do CYP através do seu principal metabolito, a 4-metilaminoantipirina, e um inibidor do CYP1A2 [16]. Contudo, a interação com o recetor constitutivo de androstano é necessária para a indução do CYP [16]. Nos últimos anos, tem havido um debate considerável sobre a segurança de administração do metamizol. No entanto, diversos estudos mostraram que o metamizol em comparação com AINEs é igualmente considerado potente e seguro, não tem contraindicações, tais como comorbidades cardiovasculares, renais ou

Tab. 1. Características dos inibidores da COX

Grupo de fármacos/fármaco	Perfil de ação	RAMs importantes
Inibidores não-seletivos da COX (AINEs) <ul style="list-style-type: none"> Diclofenaco Ibuprofeno Indometacina Aspirina Naproxeno 	<ul style="list-style-type: none"> Analgésico Antipirético Anti-inflamatório Inibição da agregação plaquetária 	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras gástricas e intestinais Indometacina > aspirina/diclofenaco > ibuprofeno Efeitos indesejáveis renais <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência renal aguda Exacerbação da insuficiência renal crônica Nefropatia analgésica crônica Aumento do risco cardiovascular (exceto aspirina e naproxeno)
Inibidores seletivos da COX (coxibes) <ul style="list-style-type: none"> Celecoxib Etoricoxib Parecoxib 	<ul style="list-style-type: none"> Analgésico Anti-inflamatório Antipirético 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do risco cardiovascular Efeitos indesejáveis renais <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência renal aguda Exacerbação da insuficiência renal crônica Aumento da tensão arterial Menos 50% de efeitos indesejáveis gastrointestinais do que os inibidores não-seletivos da COX
Paracetamol (acetaminofeno)	<ul style="list-style-type: none"> Analgésico Antipirético 	<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoxicidade Insuficiência hepática aguda em caso de intoxicação
Metamizol	<ul style="list-style-type: none"> Analgésico Antipirético Espasmolítico 	<ul style="list-style-type: none"> Reações alérgicas, em casos extremos, choque anafilático Alterações no hemograma (agranulocitose)

COX, ciclo-oxigenase; RAM, reação adversa medicamentosa; AINEs, fármacos anti-inflamatórios não-esteroides

gastrointestinais [17] e apresenta um perfil aceitável e favorável de benefício/risco [18].

Resumo

O efeito analgésico do metamizol é complexo e, no mínimo, comparável à maioria de outros analgésicos não-opioides com ampla utilização de acordo com as diretrizes da EMA. O risco de agranulocitose é estatisticamente muito baixo e pode ser ainda mais reduzido através da monitorização do hemograma durante o tratamento. Ao contrário dos inibidores da COX, o metamizol tem menos efeitos na função renal e uma menor probabilidade de causar efeitos indesejáveis gastrointestinais ou cardiovasculares. Daí que seja especialmente indicado para pacientes com disfunção renal ou um risco acrescido de hemorragia. Concluindo, devido às suas excelentes propriedades analgésicas e antipiréticas, juntamente com a sua tolerabilidade gastrointestinal, favorável na maioria dos casos, o metamizol é usado em todo o mundo como fármaco com ou sem receita médica.

Bibliografia

- 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.
- Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433–42.
- 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.
- 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.).
- Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzel B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem*. 2012;20(1):101–7.
- 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.
- 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.
- Sznejder H, Amand C, Stewart A, Salazar R, Scala WAR. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eAO6353.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hammerschlak 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.
- 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.
- Mitchell JA, Akaraserenont P, Thiemermann 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.
- Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart 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.
- 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.
- Lampel C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014;28:584–9.
- Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1373–5.

Metamizol: uma abordagem abrangente ao seu perfil de risco/benefício

Conflitos de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Divulgação: Texto e taxa de publicação médica financiados por SanofiA-ventis Deutschland GmbH.

Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 19.11.2021

Data de aprovação: 01.09.2022

Data de publicação: 06.11.2022