



B1

ISSN: 2595-1661

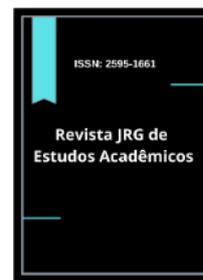
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em Portal de Periódicos CAPES

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Efeitos adversos e segurança do metamizol (dipirona): uma revisão dos riscos

Adverse effects and safety of metamizole (dipirone): a review of the risks



DOI: 10.55892/jrg.v8i18.1854

ARK: 57118/JRG.v8i18.1854

Recebido: 23/01/2025 | Aceito: 04/02/2025 | Publicado on-line: 06/02/2025

Emily Kessy Silva Souza¹

<https://orcid.org/0009-0004-6607-6064>

<http://lattes.cnpq.br/2983124058575636>

Centro Universitário Maurício de Nassau, SE, Brasil

E-mail: emilykessy@gmail.com

Laiza Santos Bianco⁵

<https://orcid.org/0000-0001-5125-8464>

<http://lattes.cnpq.br/0108348866139108>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: lay.za92@hotmail.com

Maria Arlete Nascimento de Andrade²

<https://orcid.org/0009-0008-3990-0029>

<http://lattes.cnpq.br/4621752274412168>

Centro Universitário Maurício de Nassau, SE, Brasil

E-mail: arleteleinha35@gmail.com

Jessica Sarah Barroso Meneses⁶

<https://orcid.org/0009-0009-3350-4903>

<http://lattes.cnpq.br/3329537428221739>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: jessicasarahbm@gmail.com

Marcos Daniel Seabra Santos³

<https://orcid.org/0009-0007-1551-4513>

<http://lattes.cnpq.br/9065134767801461>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: marcosdss_med@hotmail.com

Flávia Viana Moreira⁷

<https://orcid.org/0000-0002-6969-0199>

<http://lattes.cnpq.br/7443907524184578>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: viaeira12@gmail.com

Mônica Santos de Melo Seabra⁴

<https://orcid.org/0000-0002-7279-3498>

<http://lattes.cnpq.br/5360409032687472>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: monicameloseabra@yahoo.com

Marília Trindade de Santana Souza⁸

<https://orcid.org/0000-0002-0236-0398>

<http://lattes.cnpq.br/1240493730543122>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: biomari@hotmail.com

Resumo

O metamizol, comumente chamado de dipirona, é um medicamento amplamente empregado para aliviar a dor e reduzir a febre em várias partes do mundo, sendo especialmente utilizado em situações clínicas que envolvem esses sintomas. Apesar de ser eficaz, sua utilização gera debates por causa do risco de reações adversas, incluindo agranulocitose, que é uma condição rara, mas que pode ser fatal. Este trabalho visa analisar principalmente os riscos associados a reações indesejadas do metamizol, investigando sua segurança e os fatores que podem contribuir para esses eventos. A pesquisa foi realizada com base em uma análise de literatura nos bancos de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores

¹ Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

² Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

³ Médico Dermatologista. Doutorando em Biotecnologia pela Universidade Federal de Sergipe.

⁴ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

⁵ Doutoranda em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de Sergipe.

⁶ Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

⁷ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

⁸ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

utilizados para a busca foram “metamizol”, “dipirona”, “efeitos adversos”, “agranulocitose”, “segurança de medicamentos” e “farmacovigilância”, em português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão compreenderam artigos publicados nos últimos 20 anos, disponíveis em texto completo, que abordassem a segurança do metamizol, suas reações adversas, ou estudos de farmacovigilância envolvendo este medicamento. Foram priorizados estudos clínicos e revisões sistemáticas. Já os critérios de exclusão englobaram publicações que não apresentavam relevância direta ao tema, estudos com dados incompletos ou duplicados, e pesquisas realizadas em animais ou que não especificassem populações humanas. A pesquisa discute as circunstâncias clínicas em que o fármaco é recomendado, os principais perigos envolvidos e a correlação entre dosagem e resposta. Os achados ressaltam a necessidade de avaliar o perfil de segurança do metamizol, especialmente em grupos mais suscetíveis, como idosos e indivíduos com comorbidades. A importância desta avaliação está na extensa utilização do metamizol, principalmente em nações onde ele se apresenta como uma alternativa acessível para o tratamento da dor e da febre. Esta pesquisa tem a intenção de aprimorar a prática clínica de maneira segura, oferecendo dados recentes para os profissionais de saúde e enfatizando a urgência de um uso consciente do fármaco.

Palavras-chave: Dipirona. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Agranulocitose. Segurança dos fármacos

Abstract

Metamizole, commonly called dipyrone, is a drug widely used to relieve pain and reduce fever in various parts of the world, and is especially used in clinical situations involving these symptoms. Despite being effective, its use generates debate because of the risk of adverse reactions, including agranulocytosis, which is a rare condition, but which can be fatal. This work aims to analyze mainly the risks associated with undesirable adverse of metamizole, investigating its safety and the factors that may contribute to these events. The research was carried out based on a literature analysis in the PubMed, SciELO and Virtual Health Library (VHL) databases. The descriptors used for the search were "metamizole", "dipyrone", "adverse effects", "agranulocytosis", "drug safety" and "pharmacovigilance", in Portuguese, English and Spanish. The inclusion criteria included articles published in the last 20 years, available in full text, that addressed the safety of metamizole, its adverse reactions, or pharmacovigilance studies involving this drug. Clinical studies, systematic reviews, were prioritized. The exclusion criteria included publications that did not have direct relevance to the topic, studies with incomplete or duplicate data, and research carried out on animals or that did not specify human populations. The research discusses the clinical circumstances in which the drug is recommended, the main dangers involved, and the correlation between dosage and response. The findings underscore the need to assess the safety profile of metamizole, especially in more susceptible groups, such as the elderly and individuals with comorbidities. The importance of this evaluation lies in the extensive use of metamizole, especially in nations where it presents itself as an affordable alternative for the treatment of pain and fever. This research aims to improve clinical practice in a safe way, offering recent data to health professionals and emphasizing the urgency of a conscious use of the drug.

Keywords: Dipyrone. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Agranulocytosis. Drug safety

1. Introdução

O metamizol, também conhecido como dipirona, é um medicamento amplamente utilizado em diversos países devido às suas propriedades terapêuticas, destacando-se como um eficaz analgésico, antipirético e espasmolítico. Introduzido na prática clínica no início do século XX, o fármaco consolidou sua importância no manejo da dor aguda e crônica, além de sua capacidade de reduzir a febre de maneira eficaz, mesmo em situações em que outros medicamentos falham. Seu mecanismo de ação é distinto, envolvendo a inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e modulando vias centrais no sistema nervoso, como os receptores opioides e canabinoides, o que amplia sua utilidade em diferentes contextos clínicos. (Brasil, 2024).

A dipirona é responsável pela regulação da temperatura do corpo que depende do balanço entre produção de calor e perda de calor. A temperatura corporal é mantida constantemente em torno de 37 °C, segundo. É também responsável pela analgesia, onde a dor é uma das condições de saúde mais predominantes no mundo, é uma experiência sensível. A repulsão à sensação de dor faz com que o indivíduo evite situações em que será exposto a dano físico. Estudos populacionais em adultos no Brasil revelam uma prevalência de dor crônica de aproximadamente 40%. A prevalência de dor crônica intensa (intensidade ≥ 8) gira em torno de 10%; e de dor crônica com limitação grave ou generalizada em torno de 5%. Lombalgia é a dor crônica mais comum, seguida por dor em joelho, ombro, cabeça, costas e pernas ou membros inferiores. Um estudo realizado em capitais brasileiras mostrou prevalências de 77% para dor na coluna; 50%, no joelho; 36%, no ombro; 28%, no tornozelo; 23%, nas mãos e 21%, na cervical (Brasil, 2024).

Farmacologicamente, o metamizol destaca-se por sua rápida absorção e metabolização, sendo convertido em metabólitos ativos que desempenham papel central em seus efeitos terapêuticos. Sua atuação no sistema nervoso central e periférico confere benefícios tanto na analgesia quanto no controle da febre, tornando-o uma alternativa importante, especialmente para pacientes com contraindicações ao uso de AINEs ou opioides. Contudo, embora seus benefícios sejam reconhecidos, o perfil de segurança do metamizol é um tema de intenso debate na literatura científica, uma vez que seus efeitos adversos podem ser severos, ainda que raros (Lima, 2023).

A utilização do metamizol varia amplamente entre os países. Enquanto em nações como o Brasil, México e Alemanha ele é amplamente prescrito, em outros, como Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, seu uso é proibido devido a preocupações com eventos adversos graves. Existe o risco de agranulocitose, uma condição hematológica rara, mas potencialmente fatal, caracterizada pela redução acentuada dos granulócitos. Além disso, outros efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade, hipotensão e complicações gastrointestinais, também têm sido relatados, embora com menor frequência (Marquez, 2011).

O debate sobre a segurança do metamizol ganha complexidade devido às diferenças metodológicas nos estudos que investigam seus riscos. Enquanto algumas pesquisas sugerem que a agranulocitose associada ao metamizol é extremamente rara, outras apontam uma incidência maior, especialmente em populações suscetíveis. Esses dados conflitantes dificultam a elaboração de diretrizes universais para o uso do medicamento e deixam profissionais de saúde diante de um dilema: priorizar a eficácia comprovada do metamizol ou optar por alternativas mais seguras, mas potencialmente menos eficazes (Pfaffenbach, 2002).

A relevância deste estudo está diretamente relacionada à necessidade de equilibrar os benefícios e riscos do uso do metamizol. Em um contexto em que a dor e a febre são sintomas frequentemente, mas com impacto significativo na qualidade

de vida dos pacientes, o metamizol desempenha um papel crucial. No entanto, as controvérsias sobre sua segurança destacam a necessidade de maior compreensão e conscientização acerca dos fatores que influenciam a ocorrência de efeitos adversos (Secoli, 2010).

No Brasil, não houve proibitivo após várias pesquisas comprovarem que o índice da reação adversa da agranulocitose e as taxas de mortalidade são relativamente baixas, além de existir uma correlação genética em outros países, como na Suécia, onde entre 1973 e 1975 foram confirmados 50 pacientes com graves efeitos na contagem de leucócitos. Nos brasileiros, apresenta-se uma boa relação quanto ao risco benefício, pois, entre 1954 e 1974, foram avaliados 531.261 indivíduos, dos quais 15 apresentaram a agranulocitose em seu diagnóstico. Dentre esses, apenas 8 estavam relacionados ao uso de pirazolônicos e apenas um diretamente à dipirona (Guimarães, 2021).

Apesar disso, a discussão sobre sua segurança atual, principalmente em relação a possíveis reações adversas graves, exige investigações. É essencial avaliar as condições clínicas em que seu uso é recomendado, identificar as reações adversas mais frequentes e explorar a relação entre a dosagem e a toxicidade para garantir um uso seguro e racional desse medicamento.

2. Metodologia

Foi utilizado o método de pesquisa descritiva com análise quantitativa e qualitativa com investigação científica epistemológica, com base em material já publicado, que continha evidências fundamentadas sobre os efeitos e os riscos causados à saúde pelo uso do metamizol (Dipirona), a partir do qual foi permitido coletar e consolidar dados científicos que abordam essa temática.

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, por pesquisa descritiva e abordagem qualitativa e quantitativa. As bases de dados consultadas foram: PubMed, BVS, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores Dipyron, Metamizole, Drug-Related Side Effects, Adverse Reactions, Side Effects of Drugs, Therapeutic Uses. A estratégia de busca está explanada no Quadro 1.

Quadro 1. Descritores extraídos do DeCs e estratégia de busca para as bases de dados.

DESCRITORES	
Inglês	
DeCs	Dipyron, Metamizole, Drug-Related Side Effects, Adverse Reactions, Side Effects of Drugs, Therapeutic Uses.
Estratégia de Busca	
1	Dipyron AND Metamizole AND Drug-Related Side Effects AND Adverse Reactions and Side Effects of Drugs and Therapeutic Use
2	Dipyron AND Drugs AND Therapeutic Uses
3	Metamizole AND Adverse Reactions
4	Metamizole AND Drug-Related Side Effects
5	Dipyron AND Metamizole AND Adverse Reactions
6	Dipyron AND Agranulocytosis
7	Metamizole AND Agranulocytosis

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

De acordo com os descritores extraídos dos DeCs, apresentados no quadro 1, foram criadas, tecnicamente, sete estratégias de busca para o desenvolvimento da pesquisa.

Quanto aos critérios de inclusão estabelecidos para essa pesquisa, foram utilizados artigos dispostos em plataformas online escritos na íntegra entre os anos 2000 e 2024, nos idiomas português e inglês. Dessa forma, foram selecionados os artigos clínicos epidemiológicos ou de revisão da literatura que abordem o efeito da dipirona no organismo.

Quanto aos critérios de exclusão, foram descartados os artigos cujas informações foram irrelevantes para a pesquisa, arquivos que continham apenas ensaios pré-clínicos ou com pesquisa de associações com outras drogas.

Para análise de dados, foi realizada a leitura na íntegra de todos os artigos selecionados, organizados de acordo com: autor, país, paciente, dose, condição clínica e desfechos, formulando uma base de dados para uma concepção qualitativa, obtendo mais informações com relevância para a pesquisa. Tendo-se, desta forma, um estudo de revisão de literatura integrativa sobre os efeitos deste medicamento.

3. Resultados e Discussão

Os artigos encontrados foram selecionados e organizados em uma tabela de acordo com o que foi fornecido nas bases de dados e os descritores. Quanto aos resultados obtidos na seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram contabilizados 2.108 artigos, sendo distribuídos em cada base da seguinte maneira: Pubmed = 1029; BVS = 967; Lilacs = 101; Scielo = 11, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Seleção dos artigos nas Bases de Dados BVS, Scielo, Lilacs e PubMed

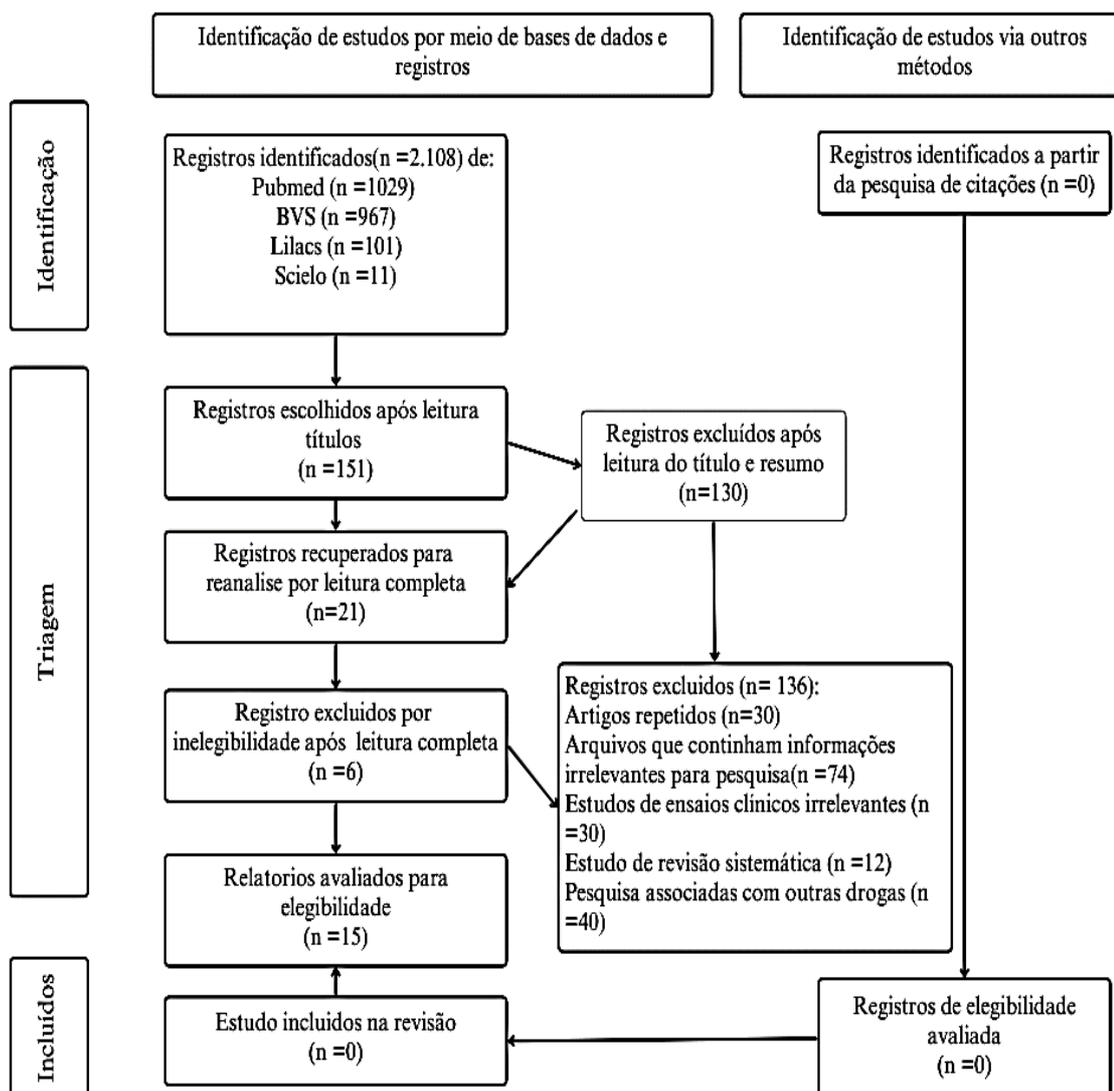
DESCRITORES	PUBMED	BVS	LILACS	SCIELO	TOTAL
Dipyron AND Metamizole AND Drug-Related Side Effects AND Adverse Reactions AND Side Effects of Drugs AND Therapeutic Use	137	5	1	0	143
Dipyron AND Drugs AND Therapeutic Uses	22	8	3	0	176
Metamizole AND Adverse Reactions	199	201	19	2	421
Metamizole AND Drug-Related Side Effects	52	109	5	1	167
Dipyron AND Metamizole AND Adverse Reactions	144	156	15	0	315
Dipyron AND Agranulocytosis	233	255	31	8	527
Metamizole AND Agranulocytosis	242	233	27	0	502
TOTAL	1029	967	101	11	2.108

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

De acordo os resultados apresentados na Tabela 1 e na Figura 1, foram separados 2.108 artigos após a leitura dos títulos que aparentemente estavam de

acordo com os critérios de inclusão. Foram eliminados 1.957 artigos que estavam em discordância ou em duplicata nas plataformas, restando apenas 151 artigos. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 130 artigos por não terem relevância para a pesquisa, restando 21 artigos para leitura completa. Após as leituras finalizadas, foram excluídos por inelegibilidade 6 artigos, desta forma, restaram 15 artigos para compor o estudo.

Figura 1. Fluxograma de Busca e Seleção das Publicações nas Bases de Dados.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Tendo em vista os critérios de inclusão e o período estabelecido, o Quadro 2 apresenta as 15 publicações. Foram extraídos os seguintes itens: autores, ano de publicação, país, título, tipo de estudo, características do estudo, doses, condições clínicas e desfechos, tendo como parâmetro o tema “Os efeitos do Metamizol”.



Autor/Ano	País	Tipo de estudo	Característica do estudo	Dose	Condições Clínicas	Desfecho
Ferreira et al., 2024	Portugal	Relato de caso clínico	Mulher de 74 anos	Não apresentou dose específica	Apresentava doença renal crônica, osteomalácia secundária, terapia com corticosteroides, diabetes mellitus induzido por corticosteroides, dislipidemia e hipertensão arterial.	A confirmação se deu pelo Serviço de dermatologia após resultado exames de que a dipirona utilizada de modo atípico foi, provavelmente, o agente causador de lesões cutâneas, bolhas e necrose.
Zahn et al., 2021	Alemanha	Estudo transversal com coleta retrospectiva de dados	Análise retrospectiva de prescrição de medicamentos em pacientes pediátricos internados. Período: 1 de junho de 2015 a 31 de maio de 2020 Caso 1: menino 6 anos Caso 2: menina de 15 anos Caso 3: menina de 16 anos. Caso 4: menino de 15 anos. Caso 5: paciente de 10 anos.	Caso 1: 200 mg/dia. Caso 2: 3 x ao dia gotas orais, dose desconhecida. Caso 3: 125 mg/hora por 4 dias. Caso 4: 2 g/48 mL, administrado 2 mL/h) dose única Caso 5: 1500 mg/dia.	Caso 1: dor crônica após amputação transtibial. Caso 2: cólicas. Caso 3: pré-diagnóstico de trombofilia. Caso 4: mau estado nutricional para dor pós-operatória. Caso 5: epilepsia parcial focal.	Caso 1: Havia tomado metamizol por 14 dias consecutivos, apresentou sepse, agranulocitose e trombocitose. Caso 2: febre, dor na garganta e fadiga, devido a um abscesso intratonsilar, agranulocitose e leucocitopenia. Utilizou metamizol para cólicas por nove meses. Caso 3: peritonite, recebeu uma infusão contínua de metamizol por 4 dias como terapia pós operatória. No 20º dia após a terapia medicamentosa, a agranulocitose apareceu no hemograma. Os resultados deste estudo parecem sugerir que o metamizol é um analgésico e antipirético seguro se usado por períodos de curto prazo.
Juste et al., 2013	Brasil	Estudo de caso	Caso clínico de síndrome de Kounis, em homem de 66 anos.	Dose 2 g/dia	Apresentou condições operatórias de bipartição hepática com ligadura portal direita e exérese de duas metástases hepáticas nos segmentos II e IV, sob anestesia geral.	O metamizol atuou como alérgeno, desencadeando reação alérgica aguda acompanhada de síndrome coronariana, com ausência de lesões nas artérias coronárias.



Sümpelmann et al., 2016	Alemanha	Estudo multicêntrico	O estudo foi realizado em centros pediátricos, onde o metamizol foi utilizado em dose única para terapia da dor pré, pós e intraoperatória em bebês com idade entre 4 a 12 meses .	1 mg/kg	Apresentaram condições para administração pré, pós e intraoperatória.	Doses intravenosas únicas de metamizol utilizadas para prevenção ou tratamento da dor pós-operatória foram seguras em mais de 300 bebês com menos de 1 ano.
Maj; Centkowski, 2004	Polônia	Estudo prospectivo	Estudo de avaliação de riscos e complicações por metamizol em 2 casos clínicos. Caso 1: Mulher de 22 anos. Caso 2: Mulher de 70 anos.	Dose do Caso 1: 2500 mg/dia. Doses de Caso 2: posologia não descrita.	Apresentavam Febre, hipertireoidismo e anemia aplástica.	Nesse estudo, os efeitos colaterais graves foram muito raros e não tiveram caráter fatal. No entanto, foi recomendado evitar a administração de metamizol a longo prazo ou em altas doses.
Hoffmann; Bantel; Jobski, 2019	Alemanha	Análise retrospectiva de relatos de casos clínicos.	Analisar relatos espontâneos de agranulocitose atribuída ao metamizol com idade média 53,6 anos. Cerca de dois terços eram mulheres.	Doses de 1500 mg/dia	Alergias ou hipersensibilidade a medicamentos estavam presentes em 13,9%, doenças autoimunes em 9,6% e hepatite em 2,6%.	Agranulocitose associada ao metamizol ainda é uma condição com risco de vida, especialmente em idosos. Como a agranulocitose pode se desenvolver semanas após a última administração, independentemente da dose e duração do tratamento, os prescritores devem estar cientes dos seus sinais e sintomas.
Celeketić; Trpković;	Sérvia	Estudo de caso.	Um estudo de agranulocitose	Dose de 2 mg/dia	Apresentava condições pós-operatória de implante de prótese coxofemoral, febre	Risco de agranulocitose pareceu ser maior do que o estimado. Por causa dos



Cvetković, 2005			em homem de 63 anos.		alta por infecção respiratória.	seus efeitos colaterais, o metamizol é proibido ou retirado do mercado de um grande número de países. Considerando este fato, mais estudos são requeridos sobre o uso do metamizol que incluam um maior número de países.
Sebode et al., 2020	Alemanha	Estudo de caso	Um estudo de 154 casos peculiares de lesão hepática induzida por medicamentos causado por metamizol. Média de idade 40 anos e 65% dos pacientes eram do sexo feminino.	Não apresenta dose específica.	Apresentavam icterícia e lesão hepática induzida por medicamentos	Metamizol está entre os medicamentos com alto potencial para lesão hepática. A conscientização sobre o metamizol como causa de lesão hepática induzida por medicamentos precisa ser estimulada.
Klose et al, 2019	Alemanha	Estudo de corte	Um estudo com 630.285 pacientes expostos ao metamizol, com média de 51,9 anos, sendo 304.166 homens e 326.119 mulheres.	Não apresenta dose específica.	40.169 pacientes apresentavam insuficiência cardíaca congestiva, 78.005 pacientes arritmia cardíaca, 37.842 doença valvular, 9.842 distúrbio da circulação pulmonar, 48.704 distúrbios vascular periférico, 234.538 hipertensão arterial, 11.460 paralisia, 25.286 doenças neurodegenerativas, 134.960 doenças pulmonar crônica, 76.840 diabetes sem complicações, 31.973 diabetes com complicações, 64.758 hipotiroidismo, 33.467 insuficiência renal, 62.708 insuficiência hepática, 10.740 úlcera peptídica, 4499 linfoma, 14.592 câncer metastático.	O risco de desenvolver agranulocitose e neutropenia induzidas por medicamentos após prescrição de metamizol foi de 1:1.602 (IC 95%, 1:1.926 a 1:1.371). No entanto, devido às limitações do estudo, é provável que o resultado subestime o risco real.
Blaser et al, 2014	Suíça	Estudo descritivo retrospectivo	Estudos com 1417 casos internacionais de reação	Doses de 4000 mg/dia.	Não apresenta condições clínicas específicas.	Foi estimada taxa de incidência anual de agranulocitose de 0,46–1,63 por milhão de pessoas por dia. Este é um risco mínimo, uma vez que a subnotificação é



			adversa hematológica, com idade média de 57 anos, sendo 62% mulheres e 36% homens			conhecida por ser substancial para dados de farmacovigilância.
Stammschulte et al., 2015	Suíça	Análise retrospectiva e descritiva.	449 relatos de agranulocitose associada ao metamizol com idade média de 56,8 anos, sendo 64,6% mulheres e 35,4% homens.	Dose de 500 a 5000 mg, com média 4000 mg/dia.	Apresentavam febre, sepse, amidalite, pneumonia, dor aguda intensa após trauma ou cirurgia, cólica, dor devido a câncer.	Não foi possível identificar fatores específicos para agranulocitose associada ao metamizol que ajudariam a caracterizar pacientes, padrões de dosagem ou circunstâncias clínicas com um risco aumentado. Assim, não há nenhuma alça que permita reduzir o risco individual de agranulocitose associada ao metamizol.
Pohl et al., 2022	Alemanha	Casos Clínicos.	Relato de 2 casos clínicos. Caso 1: paciente do sexo masculino com 61 anos. Caso 2: paciente do sexo feminino com 56 anos de idade.	Doses de 2 g/dia	Caso 1: Apresentou herpes-zoster no maxilar esquerdo com dor neuropática persistente. Caso 2: Apresentou hérnias de disco na coluna lombar.	A incidência de lesão hepática induzida por metamizol e outros efeitos adversos permanecem pouco clara. Estudos adicionais são necessários para melhor elucidação.
Hedenmalm et al., 2021	Suíça	Estudo comparativo.	Um total de 489.980 pacientes com prescrição de metamizol com idade média de 54,6 anos, sendo 58,1% do sexo feminino. 143.871	Não apresenta dose específica.	Apresentavam hepatotoxicidade, diabetes e obesidade.	Risco aumentado de lesão hepática em pacientes adultos que iniciaram o primeiro tratamento com metamizol versus paracetamol, que é considerado de baixo risco de hepatotoxicidade quando usado conforme recomendado, no banco de dados IMS® Disease Analyzer Germany.



			pacientes com prescrição de paracetamol com média de 36,6 anos, sendo 49,3% do sexo feminino.			
Bäckström et al, 2002	Suécia	Estudo de casos clínicos.	10 casos de agranulocitose relatados, sendo cinco homens e cinco mulheres, entre 20 e 75 anos de idade	Média da Dose de 5 g/dia	Apresentavam cirurgia nas últimas 2 semanas ou foram hospitalizados.	Este estudo indica que, na maioria dos casos, o uso de metamizol no norte da Suécia estava dentro das indicações aprovadas. No entanto, um número considerável de pacientes ambulatoriais recebeu o medicamento por períodos de tempo mais longos do que o recomendado, o que pode ter aumentado o risco de desenvolver agranulocitose.
Schinz et al, 2020	Alemanha	Estudo monocêntrico	Estudo de 8 casos clínicos com pacientes entre 24 e 85 anos de idade. 62,5% do sexo masculino e 2 terços do sexo feminino.	Não apresenta dose específica.	Apresentavam abscesso peritonsilar cervical resistente à terapia, amigdalite com disfagia e febre, mas um dos pacientes também desenvolveu ulcerações anal.	Os casos dos pacientes descritos mostram que a agranulocitose é um efeito colateral perigoso e às vezes até fatal. O risco de agranulocitose parece aumentar com a duração do uso de metamizol.

Como exposto no Quadro 2, foi observado aumento no número de pesquisas, especialmente relatos de casos relacionados à toxicidade por metamizol, de forma que nos últimos cinco anos foram publicados maior número em estudos de relatos de casos, o que evidencia uma preocupação crescente no sistema de saúde.

Com relação à toxicidade as reações adversas têm sido relatadas com maior frequência, por pessoas em uso da dipirona, estão: alergias como erupção cutânea, urticária, prurido (coceira), inchaço da pele. Outras reações raras, mas graves, são: agranulocitose (redução dos granulócitos no sangue), lesões hepáticas, síndrome Stevens Johnson), síndrome de Kounis e a pancitopenia (diminuição global das células do sangue: glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas) (Schulthais; Obara; Avila, 2015).

Recentemente, foi publicado um relato de caso de uma mulher de 72 anos portadora de doenças crônicas, que se apresentou em um departamento emergencial com erupção macular não pruriginosa com evolução em dois dias. A paciente relatou o uso atípico de dipirona acerca de mais de uma semana. Após iniciar uma terapia com corticosteroide houve melhora clínica das dores e lesões cutâneas. No serviço de dermatologia foi confirmado o diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson por meio de um exame anatomopatológico (biópsia de pele), provavelmente secundária à dipirona (Ferreira et al., 2024).

Dessa forma, a confirmação do serviço dermatológico e a correlação dos sintomas com uso do metamizol deixam claro uma provável reação alérgica induzida por medicamento tendo como causador a dipirona. De modo semelhante, Juste et al. (2013) relataram um incidente alérgico em um homem de 66 anos com histórico de doenças crônicas, e que durante uma das suas cirurgias, após a administração 2 g de metamizol, o paciente apresentou elevação do seguimento ST (despolarização miocárdica ventricular) nas derivações monitoradas 2 e 5, hipotensão grave e bradicardia, junto ao aparecimento de rash cutânea no tronco e pescoço. Portanto, o alérgeno causador do choque cardiogênico pode estar relacionado ao metamizol, por apresentar uma reação imediatamente após a administração, apesar de poucos casos publicados sobre essas síndromes associadas a este medicamento.

A Síndrome de Stevens-Johnson é uma reação alérgica rara grave, que afeta o tecido da pele e as mucosas, levando à formação de bolhas e necrose epidérmica. É classificada como emergência, constantemente condicionada ao uso de medicamentos, como antibióticos e analgésicos, principalmente o metamizol. Além das reações cutâneas graves, o metamizol também tem sido relacionado a reações alérgicas cardiovasculares mais complicadas (Ferreira et al., 2024).

O estudo de Juste et al. (2013) exemplifica bem o perigo de desenvolver choque cardiogênico, discorrendo um incidente alérgico que apresenta um risco à vida com efeitos adversos sistêmicos severos podendo ser fatal e está diretamente relacionado à capacidade do medicamento de induzir uma resposta imune sistêmica, afetando o coração e outros órgãos vitais, o que exige monitoramento contínuo durante o uso do medicamento.

A síndrome de Kounis foi ativada pelo uso do metamizol. A ocorrência da anafilaxia determina enorme impacto que pode envolver o trato respiratório superior e inferior, manifestações cutâneas e sistema cardiovascular. Dessa forma, requer urgência no tratamento, sendo necessárias intervenções com corticosteroides, adrenalina intramuscular, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, drogas beta adrenérgicas e manutenção das vias aéreas (Ensina et al., 2009).

A pesquisa desenvolvida por Almeida; Ferreira; Felix, (2020) apresentou dados que complementam as correlações do sistema de alergia propiciada por metamizol.

Os reflexos de hipersensibilidade a medicamentos acometem mais de 7% da sociedade, sendo a pele um dos principais órgãos envolvidos, mas não é potencialmente fatal. Contudo, a anafilaxia e uma reação aguda que representa uma das mais dramáticas condições clínicas da medicina, normalmente associada a analgésicos, tanto pela imprevisibilidade de aparecimento quanto pelo potencial da gravidade na sua evolução.

A descontinuidade imediata do medicamento e a aplicação de terapias de suporte, como corticosteroides para o controle de reações cutâneas, são atitudes essenciais para evitar que essas reações se agravem. A ação dos profissionais de saúde sobre os sinais precoces de reações adversas e a implementação de protocolos de monitoramento podem ajudar a reduzir a incidência de efeitos adversos graves. Além disso, deve-se considerar o uso de alternativas terapêuticas, especialmente em pacientes com maior risco de reações adversas (Almeida; Ferreira; Felix, 2020).

No tocante à caracterização dos pacientes acometidos com lesão hepática, constatou-se, nos estudos de Hedenmalm et al. (2021) e Sebode et al. (2019), um perfil bem diferenciado entre os sujeitos da pesquisa, envolvendo homens e mulheres, na faixa etária entre 26 e 79 anos, com prevalência do sexo feminino. Nesses estudos, cerca de 75% dos pacientes submetidos à biópsia hepática, apresentaram lesão moderada a grave. Destes, estiveram envolvidos dois casos de lesão hepática induzida por drogas que evoluíram para uma insuficiência hepática aguda grave, levando a um transplante de fígado e outros três casos evoluíram para hepatite icterica aguda após a utilização da dipirona.

No estudo de Hedenmalm et al., (2021), utilizando informações do banco de dados Intercontinental Medical Statistics Disease Analyzer Germany (IMS), foram coletadas informações de cuidados primários desde 1992. Dessa maneira, obteve-se dados representativos que indicam que, comparando ao paracetamol, o metamizol foi associado a um aumento da razão de risco ajustada (HR) de 1,69 (IC 95% 1,46–1,97) para lesão hepática.

Já no estudo de Sebode et al. (2019), o metamizol é retratado como o segundo maior agente causador frequente de lesão hepática induzida por medicamentos. Foi relatado um quantitativo de 154 casos idiossincráticos da lesão no centro de atendimento terciário na Alemanha, no período de 2008 a 2017, onde desses 154 casos, 23 foram causados pelo metamizol, totalizando 14,9% dos casos. A média de idade dos pacientes variou de 26 a 79 anos, na maioria do sexo feminino, cerca de 65%. Dos 23 casos de lesão hepática induzida por medicamentos, 4 (17,4%) foram reexpostos acidentalmente ao metamizol, resultando em outro episódio de hepatite icterica aguda, e 17 deles (74%) foram submetidos à biópsia hepática guiada por laparoscopia. Cerca de 76% apresentaram doença moderada a grave e inflamação hepática na histologia.

Ainda sobre lesão hepática, o estudo de Pohl et al., (2022), corrobora com essa informação, em que foi apresentado relato de caso de dois pacientes. Um homem de 61 anos de idade, sem histórico de doença crônica, internado para tratar herpes-zoster com dor neuropática persistente, aderindo à terapia medicamentosa com 2 g/dia de dipirona. O outro caso de uma mulher de 56 anos de idade, sem doenças preexistentes, com hérnia de disco na lombar, em uso de prednisolona 50 mg/dia, ibuprofeno e dipirona 2 g/dia. Os pacientes desenvolveram icterícia e após a internação foi confirmado o diagnóstico de lesão hepática induzida por drogas.

Araújo et al. (2018) observaram que as manifestações clínicas se dão pelo fato de o fígado ser um local especializado de metabolismo, por isso está suscetível a efeitos tóxicos de vários medicamentos. Dessa forma, essa toxicidade é dependente

da dose e tempo de exposição. Além disso, a idade avançada, principalmente em mulheres, apresenta um risco maior de hepatotoxicidade, portanto, reitera que a retirada imediata da substância agressora da terapia medicamentosa é a melhor opção terapêutica, associada à investigação por meio de exames complementares. Blatt; Becker; Lunardelli (2019) reiteram que essa toxicidade pode passar despercebida e que uma detecção precoce de lesão hepática induzida por medicamentos pode reduzir os danos causados ao fígado.

Estes estudos indicam que o metamizol é um medicamento de acesso facilitado, possui um perfil de segurança mais complexo, mas ainda assim pode induzir lesões hepáticas intensas. É importante destacar que não apenas a ligação entre o uso de metamizol e o risco de lesão hepática, mas também se destaca a precisão de monitoramento rigoroso da função hepática em pacientes tratados com esse medicamento, principalmente quando há uso constante de outros fármacos, como no caso apresentado por Pohl et al. (2022), que cita ibuprofeno e prednisolona também.

González; Ospina; Narváez, (2014) esclarecem que não há um consenso se a dipirona é um medicamento suficientemente seguro e se a relação risco benefício é favorável ao seu uso na maioria dos pacientes. Os autores ressaltam que se deve considerar que numa “reação adversa provável” deve haver uma relação temporal razoável entre a administração do medicamento e o surgimento do efeito adverso. Dentre os efeitos estão: erupções cutâneas, hipotensão, anafilaxia, hepatite e agranulocitose, que curiosamente tem sido um dos efeitos adversos mais temidos.

Embora o estudo de Schinz et al. (2020) tenha evidenciado potenciais efeitos tóxicos do metamizol e estes terem sido positivos em sua pesquisa para o risco de agranulocitose na maioria dos pacientes, com maior prevalência em homens, alguns médicos na Alemanha sugerem que, se o paciente não tem outros fatores de risco para a agranulocitose, o monitoramento na contagem dos granulócitos não se faz necessário.

Na Alemanha, Klose et al. (2019) selecionaram pacientes com prescrições de metamizol para análises entre janeiro de 2010 e setembro de 2013 comparando-os com um grupo de não usuário, para avaliar o risco de agranulocitose induzida por medicamento, identificando 840.696 casos de prescrições nesse período.

Após a triagem e seleção dessas prescrições, os usuários tratados com metamizol apresentaram significativamente um risco aumentado para agranulocitose em relação ao grupo de não usuários. Dos 630.285 usuários expostos ao metamizol, 587 foram diagnosticados com neutropenia a agranulocitose induzidas por medicamento. Em comparação aos indivíduos do grupo controle de não usuário, dos 390.830 apenas 120 deles receberam esse diagnóstico. Assim, a análise observou que o risco é maior de desenvolver agranulocitose induzida por medicamento após o uso do metamizol.

Segundo Hoffmann; Bantel; Jobski (2019), o seu estudo consistiu em um total de 1.448 relatórios espontâneos de 31 países diferentes, com idade entre 53 a 59 anos. Com dose mediana de 1.500 mg/dia, 9% dos casos já haviam tido contato com o metamizol anteriormente. O início dos sintomas se deu 7 dias após o uso do metamizol, contudo, o tempo de incubação em pacientes que receberam metamizol antes foram de 6 dias, podendo variar até 15 dias, em um total de 75% da agranulocitose, que ocorreu em até 13 dias em comparação com quem já havia feito uso prévio.

A pesquisa desenvolvida por Blaser et al. (2014) e Stammschulte et al. (2015) sugere que todas as faixas etárias estão em risco. Analisando os relatórios de segurança de casos individuais na Suíça entre 1991 e dezembro de 2012, dos 1.475

relatórios triados apenas 77 permaneceram para análise após os critérios de exclusão. Blaser et al. (2014) apontam que a agranulocitose foi listada em quase um terço dos relatórios, seguida por leucopenia em um quinto e granulocitopenia em cerca de 10% dos relatos. Destes, dois terços são mulheres na faixa dos 60 anos e em menor número pacientes entre 10 e 19 anos (3-6%).

Em consonância com Blaser et al. (2014), a pesquisa de Hoffmann; Bantel; Jobski (2019) foi desenvolvida em ampla abordagem de reações adversas hematológicas a medicamento com doses usuais, de acordo as indicações de gravidade encontradas em casos expostos. O metamizol continua sendo uma opção provável na terapia. Substancialmente, as situações clínicas examinadas pareciam estar relacionadas a doenças autoimunes com maior chance de consequências fatais.

Na pesquisa desenvolvida por Bäckström et al. (2002) foi demonstrado que o metamizol foi retirado do mercado Sueco em 1999 devido a um aumento em casos de distúrbios sanguíneos graves. O Comitê Consultivo Sueco de Reações Adversas a Medicamentos (SADRAC) recebeu relatos de dez casos de agranulocitose durante o tratamento com metamizol entre 1996 e 1999, com achados laboratoriais. Em todos os casos houve uma relação entre o uso de metamizol e as reações adversas apresentadas, o que indica que o metamizol poderia ter contribuído ou causado essas reações. A mensuração do risco é baseada na dose e duração do tratamento, principalmente quando a dose é maior que o recomendado pelo fabricante.

De igual modo, os estudos feitos por Maj, Centkowski (2004) e Sümpelmann et al. (2016), apontam que o metamizol se usado de maneira adequada, evitando o uso prolongado e uma sobredose, respeitando as recomendações do fabricante, é um medicamento relativamente seguro, uma vez que os resultados mostraram que, desse modo, a probabilidade de desenvolver reação adversa por medicamento grave é muito baixa.

No estudo de Zahn et al. (2021) é destacada uma série de relatos espontâneos de reações adversas (totalizando 5 casos) no setor de pediatria e adolescentes no hospital universitário da Alemanha, entre junho de 2015 e maio de 2020. Uma criança de 6 anos que havia tomado metamizol por 14 dias consecutivos apresentou agranulocitose e trombocitose induzidas por drogas; uma paciente com 15 anos de idade admitida com febre, dor de garganta e fadiga, devido a um abscesso intratonsilar, agranulocitose e leucocitopenia, utilizou metamizol para cólicas por nove meses; outra paciente de 16 anos, internada devido a peritonite recebeu uma infusão contínua de metamizol por 4 dias como terapia pós operatória e no 20º dia após a agranulocitose apareceu no hemograma. Esta paciente iniciou uma terapia antibiótica por 10 dias e, após ser novamente administrado metamizol IV por 11 dias, a agranulocitose ocorreu novamente.

De igual modo Ferreira et al. (2024) e Juste et al. (2013) apresentaram casos de reações alérgicas semelhantes aos casos de Zahn et al. (2021). Um paciente de 15 anos com síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Rett foi admitido devido ao mau estado nutricional e fadiga, recebeu infusão contínua de metamizol, com 30 minutos após o início da infusão, sofreu um choque alérgico grave com saturação caindo para 67%, taquidispneia com obstrução e erupção urticariforme no corpo todo. A infusão foi interrompida e o paciente estabilizado. Um paciente de 10 anos com transtorno global do desenvolvimento e epilepsia parcial focal, admitido com suspeita de erupção cutânea induzida por medicamento, estava há dois meses em uso de metamizol para dor. Após a descontinuação do uso os sintomas desapareceram.

Da mesma forma, os estudos de Celeketić; Trpković; Cvetković (2005) também destacam dois pacientes acometidos com agranulocitose, o primeiro, um paciente de

63 anos que foi internado no setor de ortopedia do hospital de Zemun em 2002 na Sérvia. O metamizol foi prescrito para terapia de pós-operatório e, posteriormente, no décimo quinto dia após o início da terapia medicamentosa, apresentou um estado febril, e foi registrado agranulocitose em seu hemograma. O segundo paciente, de 45 anos, foi internado no setor de hematologia do mesmo hospital, devido a um quadro de agranulocitose e febre alta devido à infecção respiratória, então foi administrada uma ampola de metamizol. Após análise de uso prévio, sugeriu-se o metamizol como agente causador.

Desse modo, foram evidenciados resultados análogos em todos os casos relatados por Zahn et al. (2021) e após a interrupção do uso de metamizol os sintomas aparentes de agranulocitose e alergias desapareceram de maneira evidente e clara. No contexto do metamizol, embora raramente, seu uso tem sido também associado a efeitos adversos hematológicos, como a pancitopenia (diminuição da quantidade de hemácias, leucócitos e plaquetas), resultando em anemia, leucopenia e plaquetopenia.

Ainda que seja um analgésico e antipirético amplamente utilizado de forma segura, seu uso tem sido contraditório devido aos efeitos adversos apresentados, principalmente no que diz respeito a reações hematológicas graves. Essa é uma reação que tem se tornado cada vez mais presente e que exige vigilância e diagnóstico precoce, e a interrupção imediata no uso é essencial para a recuperação do paciente, portanto o acompanhamento clínico deve ser rigoroso (Lucchetti et al., 2010).

Os resultados encontrados na pesquisa de Ariza et al., (2016) apoiam a hipótese de que os metabólitos do metamizol sejam responsáveis por reações alérgicas anafiláticas, em consonância com Couto et al. (2012) que mostra que os testes cutâneos são um bom método de diagnóstico para identificar alergia ao metamizol, mediada por IgE. Lucchetti et al., (2010) reforçam a necessidade de alerta para essas reações, especialmente em pacientes que utilizam a dipirona de forma prolongada ou que apresentem histórico de reações alérgicas a medicamentos.

Andrade et al. (2016) observaram em sua pesquisa que a associação entre o metamizol e a agranulocitose varia por região, impacto de dose, duração da terapia e posologia, o que limita a maioria dos estudos, mas de modo geral, as evidências sugerem uma associação do metamizol com a agranulocitose. Contudo, em consonância com outros estudos, estima-se um risco baixo no uso a curto prazo. Para isso, há a necessidade de futuros estudos para quantificar melhor os riscos potenciais do metamizol. Em síntese, as reações, principalmente alérgicas, de modo geral aparecem no primeiro contato, segundo Ensina et al., (2009), mas, podem aparecer também em dias ou semanas após a exposição ao metamizol, dependente da dose e tempo de latência. Sendo assim, há necessidade de que o medicamento seja prescrito de modo correto, doses, tempo do tratamento necessários e dispensação apropriada com orientação e responsabilidade, para que seja cumprida a terapia prescrita, da melhor maneira possível.

4. Conclusão

A partir dos casos clínicos relatados nos estudos, foram esclarecidas possíveis reações adversas ao metamizol, como agranulocitose, síndromes alérgicas e lesão hepática, principalmente em paciente que possuem comorbidades. Esses efeitos foram dependentes de doses administradas e tempo de tratamento, ou seja, dose elevada em curto período ou dose habitual por um longo período. A definição clara do perfil de segurança da dipirona, deve ser baseada em evidências científicas sólidas, que só serão alcançadas por meio de estudos prospectivos de maior escala.

Referências

ALMEIDA, N. M. G; FERREIRA, M. I. P. L; FELIX, M. M. R. Erupção Fixa Bolhosa Generalizada após Reexposição à Dipirona: Relato de Caso e Revisão da Literatura. **Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI**, v. 4, n. 3, p. 347-353, 2020.

ANDRADE, S. S. *et al.* Segurança do Metamizol: Uma Revisão Sistemática da Literatura. **Wiley Online Library**, v. 41, n. 5, p. 459-477, 2016.

ARAÚJO, L. V. D. *et al.* Doença Hepática e Drogas de Amplo Uso: Revisão da Literatura. **Anais III Conbracis**, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2018.

ARIZA, A. *et al.* Os Metabólitos das Pirazolonas são relevantes para a Identificação da Anafilaxia Seletiva ao Metamizol. **Relatórios Científicos**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2016.

BLASER, L. S. *et al.* Segurança Hematológica do Metamizol: Análise Retrospectiva dos Relatórios de Segurança Espontânea da OMS e da Suíça: Farmacoepidemiologia e Prescrição. **Revista Europeia de Farmacologia Clínica**, v. 71, n. 1, p. 209-217, 2014.

BLATT, C. R.; BECKER, M. W.; LUNARDELLI, M. J. M. Lesão Hepática Induzidas por medicamentos: Qual o Papel do Farmacêutico Clínico? Hepatite causada por Drogas. **Revista brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de saúde**, v. 7, n. 4, p. 31-35, 2019.

BÄCKSTROÄM, M. *et al.* Padrão de Utilização de Metamizol no Norte da Suécia e Estimativas de Risco de Agranulocitose: Agranulocitose. **Farmacoepidemiologia e Segurança de Medicamentos**, v. 11, n. 3, p. 239-245, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta SAES/SAPS/SECTICS nº 1, de 22 de agosto de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília, DF, 22 ago. 2024.

CELEKETIC, D; TRPKOVIC, A; CVETKOVIC, Z. Agranulocitose Induzida por Metamizol e seu Manejo com Fator de Crescimento de Granulócitos: Agranulocitose. **Vojnosanitetski pregled: Jornal Médico e farmacêutico Militar da Sérvia**, v. 62, n. 1, p. 79-82, 2005.

COUTO, M. *et al.* Alergia ao Metamizol Mediada por IgE e a Utilidade do Teste de Estimulação de Alérgenos Celulares: Hipersensibilidade. **European Annals**, v. 44, n. 03, p. 113-116, 2012.

ENSINA, L. F. *et al.* Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos: Alergia a Drogas, Hipersensibilidade a Drogas, Erupção por Droga. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia ASBAI**, v. 32, n. 2, p. 42-47, 2009.

FERREIRA, S. G. *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson Induzida por Dipirona (metamizol): Resposta Alérgica Induzida por Drogas. **Cureus**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2024.

GONZÁLEZ, T. P. B; OSPINA, C. A. C; NARVÁEZ, Álvaro Vallejos. Dipirona: Benefícios Subestimados ou Riscos Exagerados? Revisão da Literatura. **Revista Colombiana de Ciências Químicas e Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 173-195, 2014.

GUIMARÃES, F. de P. G. *et al.* Política de Proibição da Dipirona: Uma Reflexão: Farmacovigilância. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11007-110019, 2021.

HEDENMALM, K. *et al.* Existe um Risco Aumentado de Hepatotoxicidade com Metamizol? Um Estudo de Coorte Comparativo em Usuários de Incidentes: Hepatotoxicidade. **Segurança de medicamentos**, v. 44, n. 9, p. 973-985, 2021.

HOFFMANN, F; BANTEL, C; JOBSKI, K. Agranulocitose Atribuída ao Metamizol: Uma Análise de Relatos Espontâneos em EudraVigilance 1985-2017. **Wiley Online Library**, v. 126, n. 2, p. 116-125, 2019.

JUSTE, J. F. M. *et al.* Cardiac Complications in a Metamizole-Induced Type I Kounis Syndrome: Metamizol Choque Cardiogênico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 2, p. 194-196, 2013.

KLOSE, S. *et al.* Metamizol e o Risco de Agranulocitose e Neutropenia Induzida por Drogas em Dados de Seguro de Saúde Estatutário: Agranulocitose e Neutropenia. **Springer Nature**, v. 393, n. 1, p. 681-690, 2019.

LIMA, B. V. D; BALDIN, S. R. Uso de Venlafaxina no Tratamento de Dor Neuropática: Dor Neuropática. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, Joinville, Brasil, v. 4, n. 3, p. 112-121, 2023.

LUCCHETTI, G. *et al.* Pancitopenia Associada ao Uso de Dipirona. Relato de Caso: Pancitopenia. **Revista da Sociedade Brasileira**, v. 08, n. 1, p. 72-76, 2010.

MAJ, S; CENTKOWSKI, P. Um Estudo Prospectivo da Incidência de Agranulocitose e Anemia Aplástica Associada ao Uso Oral de Metamizol Sódico na Polônia: Anemia Aplástica. **Monitor de Ciências Médicas**, v. 10, n. 9, p. 193-195, 2004.

MARQUEZ, J. O. A Dor e os seus Aspectos Multidimensionais. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 2, p. 1-11, 2011.

PFÄFFENBACH, G; CARVALHO, O M; MENDES, G B. Reações Adversas a Medicamentos como Determinantes da Admissão Hospitalar: Farmacovigilância. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

POHL, J. *et al.* Transplante de Fígado para Insuficiência Hepática Aguda Induzida por Metamizol: Lesão Hepática. **Procedimentos de transplante**, v. 54, n. 7, p. 1854-1858, 2022.

SCHINZ, K. *et al.* Agranulocitose após o uso de metamizol - um risco subestimado: Agranulocitose. **Thieme Connect**, v. 99, n. 10, p. 707-712, 2020.

SCHULTHAIS, L. G.; OBARA, F. W. H; AVILA, R. N. P. Efeitos do Uso Indiscriminado da Dipirona Monoidratada: Febre e Dor. **Revista Inesul**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2015.

SEBODE, M. *et al.* Metamizol: Um Agente Subestimado que Causa Lesão Hepática Grave Idiossincrática Induzida por Medicamentos: Insuficiência Hepática. **Jornal Britânico de Farmacologia Clínica**, v. 86, n. 7, p. 1406-1415, 2020.

SECOLI, S R. Polifarmácia: Interações e Reações Adversas no Uso de Medicamentos por Idosos: Interação de Medicamentos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 1-5, 2010.

STAMMSCHULTE, T. *et al.* Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. **Eur J Clin Pharmacol.**, v. 71, n. 9, p. 1129-38, 2015.

SÜMPELMANN, R. *et al.* Metamizol para Terapia da Dor Pós-operatória em Bebês Menores de 1 ano: Terapia da Dor. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 27, n. 3, p. 269-273, 2016.

ZAHN, J. *et al.* Uso de Metamizol em Crianças: Análise da Utilização de Medicamentos e Efeitos Adversos das Reações Medicamentosas em um Hospital Universitário Alemão entre 2015 e 2020. **Natureza Springer**, v. 24, n. 1, p. 45-56, 2021.