

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALLANA SILVA MONTEIRO
KELLY ROBERTA DE FRANÇA PEREIRA
YURI ALLON COSTA DE ARRUDA

**O USO INDISCRIMINADO DA DAPIRONA E OS
RISCOS DA SUA AUTOMEDICAÇÃO**

RECIFE/2024

ALLANA SILVA MONTEIRO
KELLY ROBERTA DE FRANÇA PEREIRA
YURI ALLON COSTA DE ARRUDA

O USO INDISCRIMINADO DA DIPIRONA E OS RISCOS DA SUA AUTOMEDICAÇÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Me. Vanessa Silva de Almeida

RECIFE

2024

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Laís Cardoso, CRB-4/PE-1753/P.

M775u Monteiro, Allana Silva.

O uso indiscriminado da dipirona e os riscos da sua automedicação /
Allana Silva Monteiro, Kelly Roberta de França Pereira, Yuri Allon
Costa de Arruda. - Recife: Edição do Autor, 2024.

39 p. : il. p&b.

Orientador(a): Ma. Vanessa Silva de Almeida.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário Brasileiro –
Unibra. Curso de Graduação em Bacharel em Farmácia, 2024.

Inclui Referências.

1. Metamizol. 2. Analgésico. 3. Antipirético. 4. Agranulocitose. 5.
Farmacêutico. I. Pereira, Kelly Roberta de França. II. Arruda, Yuri
Allon Costa de. III. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 615

Kelly Roberta:

Dedico essa conquista ao meu irmão Heloin Miqueias (In memoriam) e minha amiga Izabel Gusmão (In memoriam), e as nossas memórias, eternamente grata por fazer parte das suas vidas e por poder chama-los de irmãos.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são dados primeiramente à DEUS e a minha querida família. Tenho eterna gratidão pelos participantes dos meu grupo, sem eles isto não teria se tornado realidade. Gratidão também à nossa orientadora.

- Allana Silva Monteiro

Agradeço primeiramente a Deus pelas oportunidades. Aos meus filhos que são minha inspiração e razão de viver. Aos meus pais pelo encorajamento, meu irmão por sempre ter palavras de conforto, minha prima Faninha que sempre esteve ao meu lado, e em especial ao meu marido que esteve ao meu lado nessa jornada acadêmica desafiadora, com paciência e compreensão. Agradeço aos meus colegas de grupo Allana Monteiro e Yuri allon, meu melhor amigo do universo. Meus sinceros agradecimentos aos meus professores que dividiram seus conhecimentos comigo, em especial a professora Karol e Jocimar pelo carinho e cuidado. A nossa orientadora Wanessa que esteve ao nosso lado nos orientando nesse momento único.

- Kelly Roberta De França Pereira

Expresso minha gratidão ao mestre Jesus Cristo, pelo desconhecido oculto. Gratidão também aos espíritos amigos por guiarem meus passos.

Quero agradecer também à minha família, especialmente à minha mãe Adriana Silva Costa, à minha tia Edileuza Cabral de Arruda e à minha namorada, futura esposa e, talvez, mãe dos meus filhos, Tuana Ariane da Silva, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem incondicionalmente. Quanto ao restante da família, não sinto a mesma consideração.

Aos professores Jocimar Santos e Marcelino Alberto Diniz, por toda inspiração e incentivo.

E por ultimo gostaria de dedicar esse pequeno parágrafo à minha amiga e parceira Kelly Roberta de França por estar comigo desde o início e tornar minha vida um pouco mais feliz. Te amo amiga, obrigado por tudo.

- Yuri Allon Costa De Arruda

"A profissão farmacêutica é uma jornada de aprendizado contínuo e crescimento pessoal, onde cada desafio é uma oportunidade de fazer a diferença na vida de outras pessoas."

RESUMO

A automedicação, definida como o uso de medicamentos sem orientação de um profissional de saúde, é uma prática comum que muitas vezes envolve Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), como analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos, com destaque para a dipirona. Embora a dipirona seja amplamente utilizada e eficaz no alívio da dor e da febre, seu uso indiscriminado pode resultar em sérios riscos, incluindo reações alérgicas, agranulocitose e danos hepáticos e renais. A falta de orientação adequada pode levar a interações medicamentosas adversas e subnotificação de reações adversas. É crucial que farmacêuticos desempenhem um papel ativo na educação e conscientização dos pacientes sobre o uso correto de medicamentos, promovendo práticas de automedicação responsável e colaborando com outros profissionais de saúde para garantir uma abordagem integrada e segura no manejo dos medicamentos. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é demonstrar estudos sobre o uso indiscriminado de dipirona e os riscos de sua automedicação, trazendo informações sobre o uso exacerbado da substância. Para isto, foi realizada uma revisão de literatura integrativa descritiva em bases de dados digitais no período de fevereiro a junho de 2024. O estudo revelou que, embora a dipirona seja geralmente considerada segura, a superdosagem pode levar a efeitos adversos graves, incluindo danos hepáticos, renais e hematológicos. Além disso, identificaram 22.165 casos de intoxicação medicamentosa, dos quais 2.263 envolviam medicamentos isentos de prescrição, incluindo a dipirona. Este dado demonstraram que, apesar da dipirona ser considerada segura em doses terapêuticas, a superdosagem pode resultar em efeitos adversos. É de grande importância que os profissionais farmacêuticos e gestores públicos estejam receptivos a sanar dúvidas e fazer um trabalho voltado para a atenção farmacêutica, com o propósito de garantir segurança, qualidade e eficácia nos tratamentos dos usuários dos serviços de saúde.

Palavras-chave: Metamizol; Analgésico; Antipirético; Agranulocitose; Farmacêutico

ABSTRACT

Self-medication, defined as the use of medications without guidance from a healthcare professional, is a common practice that often involves Over-the-Counter Medications (MIPs), such as analgesics, anti-inflammatories and antipyretics, with emphasis on dipyrone. Although dipyrone is widely used and effective in relieving pain and fever, its indiscriminate use can result in serious risks, including allergic reactions, agranulocytosis, and liver and kidney damage. Lack of adequate guidance can lead to adverse drug interactions and underreporting of adverse reactions. It is crucial that pharmacists play an active role in educating and raising awareness among patients about the correct use of medications, promoting responsible self-medication practices, and collaborating with other healthcare professionals to ensure an integrated and safe approach to medication management. Therefore, the objective of this work is to demonstrate studies on the indiscriminate use of dipyrone and the risks of self-medication, providing information on the exacerbated use of the substance. For this, an integrative descriptive literature review was carried out in digital databases from February to June and 2024. The study revealed that, although dipyrone is generally considered safe, overdose can lead to serious adverse effects, including liver damage, renal and hematological. Furthermore, they identified 22,165 cases of drug poisoning, of which 2,263 involved non-prescription drugs, including dipyrone. This data demonstrated that, although dipyrone is considered safe in therapeutic doses, overdose can result in adverse effects. It is of great importance that pharmaceutical professionals and public managers are receptive to clarifying doubts and carrying out work focused on pharmaceutical care, with the purpose of guaranteeing safety, quality and effectiveness in treatments for users of health services.

Keywords: Metamizole; Analgesic; Antipyretic; Agranulocytosis; Pharmaceutical.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mapa mundo da liberação da dipirona.....	14
Figura 2. Formula estrutural da dipirona sódica.....	15
Figura 3. Mecanismo de ação da dipirona (metamizol).....	15
Figura 4. Etapas de delineamento dos ciclos da pesquisa.....	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Percentual de artigos nas bases de dados.	25
Gráfico 2: Perfil lingüístico dos artigos	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COX - Enzimas Ciclooxigenase

AINEs - Anti-inflamatórios não Esteroides

cyp450 - Citocromo P450

OMS - Organização mundial da saúde

CFF - Conselho Federal de Farmácia

G-CSF - Fator estimulador de Colônias Granulocitárias

PNAF – Programa Nacional de Assistência Farmacêutica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Dipirona: da descoberta até a excreção	14
<i>3.1.1 Mecanismo de ação e características químicas</i>	<i>15</i>
3.2 Atenção farmacêutica	17
<i>3.2.1 Usando racionalmente</i>	<i>18</i>
<i>3.2.2 A presença do farmacêutico.....</i>	<i>19</i>
3.3 Reações adversas.....	20
<i>3.3.1 Como a agranulocitose age</i>	<i>21</i>
<i>3.3.2 Restrições e liberações de alguns países</i>	<i>22</i>
<i>3.3.3 Liberada para uso no Brasil</i>	<i>22</i>
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7 REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de medicamentos refere-se ao consumo de medicamentos sem a orientação adequada de um profissional de saúde, incluindo a compra e o uso de medicamentos sem prescrição. Este comportamento tem sérias implicações clínicas, econômicas e sociais, como o aumento da resistência bacteriana, reações alérgicas e intoxicações medicamentosas, além de elevar os custos de saúde devido à necessidade de tratamentos adicionais e hospitalizações (Paula; Campos; Souza, 2021).

A automedicação, definida como o uso de substâncias de ação medicamentosa sem orientação ou acompanhamento de um profissional de saúde qualificado, é uma prática comum que ocorre quando indivíduos, ao experimentar sintomas dolorosos ou patológicos, decidem se tratar por conta própria sem consultar um especialista (Xavier *et al.*, 2021).

Esse comportamento muitas vezes resulta na escolha inadequada de medicamentos, baseada em experiências anteriores ou em recomendações de pessoas não habilitadas, como amigos e familiares. Sem a competência necessária para diagnosticar distúrbios, avaliar sua gravidade e selecionar a terapêutica apropriada, o uso indiscriminado de medicamentos pode levar a tratamentos ineficazes ou prejudiciais, aumentando o risco de reações adversas e agravamento das condições de saúde. Frequentemente, os Medicamentos Isentos De Prescrição (MIPs) são os mais utilizados na automedicação e incluem analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos, com destaque para a dipirona (Lima *et al.*, 2018).

A Dipirona, também conhecida como metamizol, é um fármaco amplamente utilizado como analgésico e antipirético. Com sua eficácia bem estabelecida no alívio da dor e na redução da febre, a Dipirona se tornou um dos medicamentos mais prescritos e acessíveis em muitos países. No entanto, seu uso frequente e muitas vezes indiscriminado levanta preocupações quanto aos potenciais riscos associados à sua automedicação (Motta *et al.*, 2020).

Efeitos colaterais como reações alérgicas, agranulocitose e síndrome de Stevens-Johnson são bem documentados na literatura médica. Além disso, a ingestão excessiva ou prolongada de Dipirona pode levar a danos hepáticos e renais, bem como a interações medicamentosas adversas. Outro aspecto relevante

é a subnotificação de casos de reações adversas, o que dificulta a avaliação precisa dos riscos envolvidos no uso indiscriminado (Santos; Santos, 2019).

A ampla disponibilidade e acessibilidade da Dipirona contribuem para seu uso por pessoas de diferentes faixas etárias, desde crianças até idosos. Estudos mostram que indivíduos de todas as idades recorrem à este medicamento para alívio de sintomas como dor de cabeça, dor muscular e febre. No entanto, é importante destacar que certos grupos populacionais, como crianças e idosos, podem ser mais suscetíveis a efeitos adversos devido a diferenças fisiológicas e metabólicas. Além disso, a influência de propagandas e da cultura da automedicação pode aumentar a prevalência do uso inadequado entre jovens e adultos (Ribeiro *et al.*, 2021).

Diante disso, o papel do farmacêutico é crucial na prevenção e no controle do uso indiscriminado da Dipirona e na promoção de práticas de automedicação responsável. Os farmacêuticos têm a responsabilidade de educar os pacientes sobre o uso adequado de medicamentos, incluindo a Dipirona, fornecendo informações sobre posologia, efeitos colaterais e interações medicamentosas. Além disso, eles podem promover a conscientização sobre os riscos da automedicação e orientar os pacientes a procurar ajuda médica quando necessário. A colaboração interprofissional entre farmacêuticos, médicos e outros profissionais de saúde também é fundamental para garantir uma abordagem holística e integrada na promoção do uso racional de medicamentos (Organização Mundial da Saúde, 2018).

Desta forma, é fundamental debater sobre o papel da atenção farmacêutica e como contribuir para uma compreensão mais ampla dos desafios associados ao uso indiscriminado da Dipirona e à automedicação, além de destacar a importância do papel do farmacêutico na prevenção e controle desses problemas. Por meio da análise dos riscos envolvidos e das estratégias de intervenção, busca-se promover práticas mais seguras e conscientes de cuidado com a saúde, visando a melhoria da qualidade de vida da população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Demonstrar estudos sobre o uso indiscriminado de dipirona e os riscos de sua automedicação, trazendo informações sobre o uso exacerbado da substância.

2.2 Objetivos específicos

- Executar um levantamento sobre os dados relacionados ao uso indiscriminado da dipirona pela população em geral;
- Evidenciar os efeitos adversos da utilização dessa medicação;
- Mostrar importância da atenção do profissional farmacêutico para com o seu público, na orientação do uso correto da dipirona.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

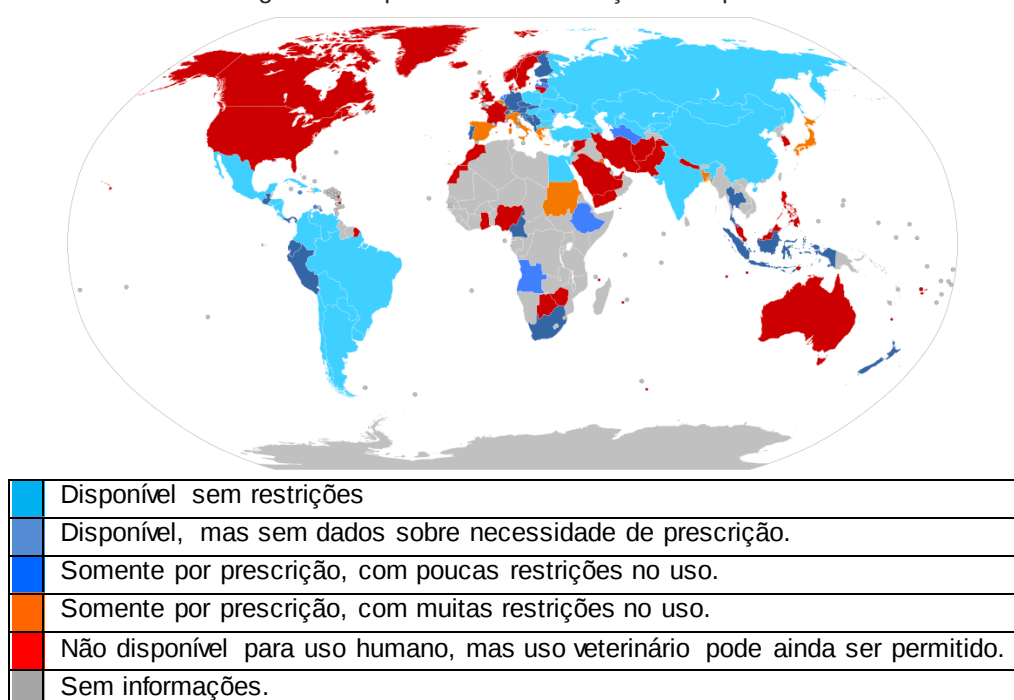
3.1 Dipirona: da descoberta até a excreção

A trajetória da dipirona (Figura 1) teve início no final do século XIX, quando o químico alemão Ludwig Knorr sintetizou a fenazona, um composto que mais tarde seria fundamental na história dos analgésicos. Em 1920, Hans Andersag realizou modificações na estrutura da fenazona, originando a dipirona. Dois anos depois, em 1922, a dipirona foi lançada no mercado alemão sob a marca "Novalgin®" (Bannwarth *et al.*, 2017; Vale, 2006).

Durante muitas décadas, a dipirona foi amplamente utilizada e era vendida como medicamento de venda livre em diversos países, graças à sua comprovada eficácia no alívio da dor e redução da febre. No Brasil, por exemplo, a dipirona ainda é amplamente utilizada e representa 31,8% do mercado de analgésicos, sendo um medicamento isento de prescrição médica (Coutinho; Pelet; Pereira, 2022).

No entanto, a segurança da dipirona começou a ser questionada na década de 1970, quando surgiram relatos de agranulocitose, uma condição grave que envolve a diminuição drástica de granulócitos no sangue, tornando o paciente suscetível a infecções severas. Esses relatos levaram alguns países, incluindo Suécia, Estados Unidos, Austrália e Japão, a proibir o uso do medicamento (Figura 1) (Guimarães *et al.*, 2021).

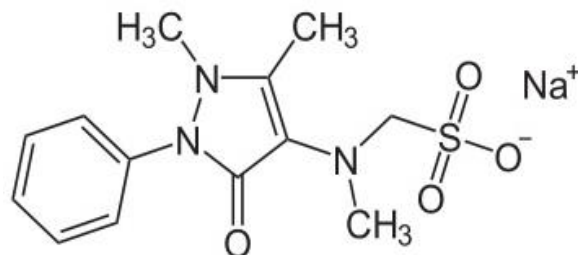
Figura 1. Mapa mundo da liberação da dipirona.



3.1.1 Mecanismo de ação e características químicas

A Dipirona sódica (Figura 2) denominada por (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico) é farmacologicamente classificada no grupo dos AINEs (Anti-inflamatórios não esteroidais), apresentando efeitos diversos em função da dose empregada que pode ser baixa (< 10 mg. Kg¹) para ação antipirética, mediana (15-30 mg. Kg¹) para ação analgésica), Alta (>50 mg. kg¹) para ações anti-inflamatórias e antiespasmódica (Vale, 2006).

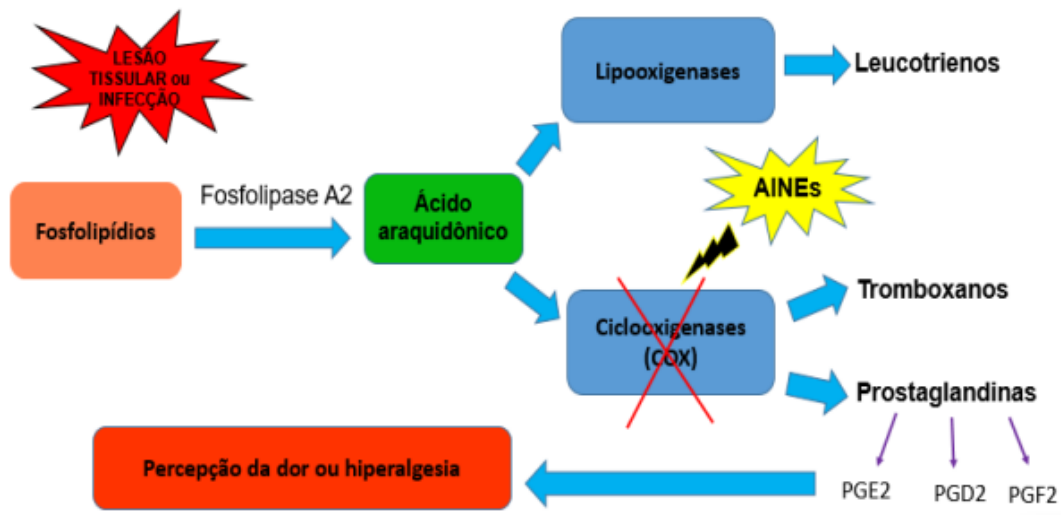
Figura 2. Formula estrutural da dipirona sódica



Fonte: QuímicaAlkano, 2019.

O mecanismo de ação da dipirona baseia-se na inibição das enzimas ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase, o que resulta na redução da síntese de prostaglandinas, substâncias mediadoras da dor e da inflamação no organismo (Figura 3). Além disso, a Dipirona também demonstrou possuir propriedades antiespasmódicas, atuando no relaxamento da musculatura lisa, o que a torna útil no tratamento de cólicas renais e cólicas menstruais (Vale, 2006).

Figura 3. Mecanismo de ação da dipirona (metamizol)



Fonte: Adaptado de Samad *et al.*, 2002; Hilário, 2006.

Após a administração oral, a Dipirona é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A absorção ocorre principalmente no intestino delgado, onde a substância é transportada para a corrente sanguínea. A rapidez e extensão da absorção podem ser influenciadas por fatores como a presença de alimentos no trato digestivo e a forma farmacêutica do medicamento. Estudos farmacocinéticos demonstram que a Dipirona atinge concentrações plasmáticas máximas dentro de 30 a 60 minutos após a administração oral. No organismo, a substância passa por um extenso processo de metabolização, principalmente sobre a enzima hepática CYP450 que desempenha um papel crucial na biotransformação da Dipirona em diversos metabólitos ativos e inativos (Rocha *et al.*, 2013).

Durante o processo de metabolização no fígado, uma das vias metabólicas essenciais é a redução do grupo pirazolônico. Essa redução resulta na formação de metabólitos ativos, como o 4-aminoantipirina, que contribuem para os efeitos analgésicos e antipiréticos da dipirona. Além disso, ocorre a hidroxilação do grupo metilamino da molécula de dipirona. Esse processo leva à produção de metabólitos como o 4-metilaminoantipirina. Estes metabólitos, tanto ativos quanto inativos, são importantes no contexto da eficácia e segurança do medicamento (Pereira, 2014).

Após a formação desses metabólitos, muitos deles são conjugados com ácido glucurônico ou sulfato. Essa conjugação aumenta a solubilidade dos metabólitos em água e facilita sua excreção pelo organismo. Essa etapa é crucial para a eliminação eficiente dos metabólitos, contribuindo para a farmacocinética global da dipirona e para a minimização de efeitos adversos. Esses metabólitos são então excretados do organismo, principalmente pelos rins (Vargas *et al.* 2016)

O fígado desempenha um papel fundamental na detoxificação desses metabólitos, garantindo a segurança do uso prolongado da Dipirona em pacientes com função hepática normal. Depois de metabolizados no fígado, os metabólitos da dipirona são filtrados pelos glomérulos renais e excluídos na urina. A excreção renal é a principal via de eliminação da Dipirona e seus metabólitos, sendo responsável por remover a maior parte da droga do organismo. Uma pequena quantidade de Dipirona e seus metabólitos também pode ser excretada nas fezes, contribuindo para a eliminação total do medicamento (Rocha *et al.*, 2013; Sáez-Fernandéz *et al.*, 1991; Vargas *et al.*, 1990).

3.2 Atenção farmacêutica

A Atenção Farmacêutica foi definida por Hepler e Strand (1990) como “a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.” Logo após, a OMS expandiu esse benefício para toda a comunidade e reconheceu o farmacêutico em ser um disseminador de atenção à saúde da população, tendo a participação direta no cuidado, prevenção e correção de danos à saúde do paciente, juntamente com outros membros da área da saúde (Mitsue *et al.*, 2002).

Sendo assim, a atenção farmacêutica refere-se a um conjunto de ações realizadas pelo farmacêutico, voltadas diretamente para o paciente, com o objetivo de garantir o uso adequado e seguro dos medicamentos. Essas ações incluem a orientação sobre o uso correto dos medicamentos, a conciliação terapêutica, a revisão da farmacoterapia, e serviços de promoção da saúde e prevenção de doenças. O farmacêutico, nesse contexto, atua como um educador e um facilitador, assegurando que os pacientes compreendam suas prescrições e os efeitos esperados dos medicamentos, além de monitorar os resultados terapêuticos e identificar possíveis interações medicamentosas ou reações adversas (Lopes; Cruz, 2018).

No contexto da assistência temos como objetivo principal garantir o acesso da população a medicamentos essenciais de qualidade, promovendo seu uso racional. Este processo inclui a produção de conhecimento e o desenvolvimento de recursos humanos e serviços necessários para uma gestão eficaz dos medicamentos. Os termos "assistência farmacêutica" e "atenção farmacêutica" são frequentemente confundidos devido à semelhança de seus nomes (Maximo; Andreazza; Cecílio, 2020).

A assistência farmacêutica refere-se ao conjunto de atividades relacionadas aos medicamentos, abrangendo desde a pesquisa até a chegada do medicamento aos usuários. Já a atenção farmacêutica envolve ações diretas do farmacêutico junto ao paciente, como orientação e acompanhamento no uso adequado dos medicamentos, conciliação terapêutica, revisão da farmacoterapia, além de serviços de promoção da saúde e prevenção de doenças. Essas ações são consideradas essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para garantir uma relação eficaz entre paciente e medicamento (Batista *et al.*, 2020).

De acordo com a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), a atenção farmacêutica é uma prática integrada na assistência farmacêutica, consistindo em atividades voltadas ao apoio das ações de saúde necessárias para a comunidade. Este conjunto de práticas visa fornecer uma farmacoterapia racional, com resultados clínicos mensuráveis, promovendo a integralidade das ações de saúde. O farmacêutico, nesse contexto, assume um papel crucial, informando, orientando e educando os pacientes sobre o uso adequado dos medicamentos (Costa *et al.*, 2021).

3.2.1 Usando racionalmente

O uso racional dos insumos medicamentosos deve ser uma garantia da atenção farmacêutica para a população, tendo em vista que uma porcentagem considerável de internações e consultas médicas são em decorrência ao uso inadequado de medicamentos. Cabe destacar a grande importância do farmacêutico no âmbito da atenção farmacêutica para diminuir o uso indiscriminado de medicamentos e garantir que o paciente adquira a quantidade correta de medicamento e tenha orientações de uso de forma concisa e de fácil compreensão, para que venha a evitar patologias referentes ao uso abusivo de dipirona, tendo em vista que seu mau uso pode gerar prejuízos à saúde (Araujo, 2016; Campos *et al.*, 2014)

O trabalho do profissional farmacêutico está em constante crescimento para a melhoria da atenção farmacêutica. O grande aumento da disponibilização de medicamentos vem gerando preocupações nas unidades de saúde devido a facilidade de acesso. O desenvolvimento de novas técnicas vem trazendo evolução na Atenção Farmacêutica à saúde e promovendo outras formas de cuidar de cada paciente. É Válido ressaltar que junto com o desenvolvimento populacional existe o aumento da demanda de medicamentos e pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos, por esse motivo se faz necessária a criação de novos meios de disseminação da Atenção Farmacêutica, para garantir o uso racional de medicamentos, assim evitando novos danos à saúde da população (Lacountet *al.*, 2019; Angonesi e Sevalho, 2010).

O farmacêutico é o último profissional a ter contato com o paciente, dessa forma se faz necessário um ambiente seguro e acolhedor, para retirar todas as

dúvidas de utilização dos medicamentos adquiridos pelo usuário. O desempenho dessa função com maestria traz para o paciente a liberdade e confiança necessária para se abrir e sanar todas as dúvidas. Nesse contexto, é de grande importância que haja uma reflexão da classe farmacêutica de como está sendo feito o acolhimento do paciente no momento da prestação da Atenção Farmacêutica. Dentre as atribuições do farmacêutico, a assistência voltada ao bem estar da saúde populacional é a parte de maior importância na área de atuação. Esse espaço foi merecido pelo grande envolvimento do farmacêutico com medicamentos e suas formulações (Oliveira *et al.*, 2021).

Dessa maneira, a atenção Farmacêutica abrange um conjunto de ações preventivas e curativas nas instituições privadas e públicas, tendo como foco principal a utilização e o acesso da população aos medicamentos, de forma clara e correta, evitando o uso inapropriado. Uma outra atribuição de grande importância para o profissional Farmacêutico é a rastreabilidade de medicamentos sendo um aliado na Atenção Farmacêutica, possibilitando intervenções farmacêuticas, para evitar agravos de patologias e o surgimento de novas comorbidades no usuário. É possível corrigir erros de prescrição e reduzir futuros danos relacionados ao uso do medicamento aumentando assim a efetividade do tratamento do usuário (Oliveira *et al.*, 2021).

3.2.2 A presença do farmacêutico

Nesses percursos assistenciais a saúde em relação a intervenções medicamentosas recorrente a rastreabilidade, a grande maioria se faz pela inadequação do uso do medicamento, a presença do profissional Farmacêutico se faz importante, desde a checagem da prescrição até o possível momento de intervir na terapia medicamentosa. Essas resolutivas de problemáticas no momento da atenção Farmacêutica traz grandes sucessos na terapia do paciente, garantindo um tratamento coerente e eficaz (Araújo, 2021).

Vale ressaltar que a atuação do Farmacêutico vai muito além de se preocupar com estocagem de insumos médicos e com dispensação de medicamentos, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) tem direcionado novas atribuições para o profissional Farmacêutico, na qual dentre elas está a inovadora atividade clínica que é relacionada ao Farmacêutico. Segundo a Resolução, 585, da ANVISA, de

29/08/13, a de prescrição e há ainda, diversas atividades administrativas e gerenciais (Furtado, 2020).

O atendimento clínico realizado pelo Farmacêutico vem sendo aderido em grande parte das redes privadas de drogarias, ofertando realizações de serviços clínicos de baixa complexidade, tendo em vista que os atendimentos são feitos em salas exclusivas no próprio estabelecimento comercial. Trazendo para o usuário maior comodidade, tratamento humanizado e acesso facilitado a Atenção Farmacêutica para retiradas de dúvidas do usuário. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Farmácia Clínica é “Ciência da Saúde, cuja responsabilidade é assegurar, mediante a aplicação de conhecimentos e funções relacionados com o cuidado aos pacientes, que o uso de medicamentos seja seguro e apropriado e que necessita de uma educação especializada e/ou um treinamento estruturado”. (Nogueira *et al.*, 2023; OMS, 1994).

Com a promoção do uso racional de medicamentos trazido pelo Farmacêutico em serviços clínicos, se faz necessário ressaltar a importância do farmacêutico com total capacitação para exercer essa atribuição que traz uma grande conquista para os profissionais farmacêuticos no meio dos profissionais da saúde (Oliveira *et al.*, 2007).

3.3 Reações adversas

Apesar dos seus inúmeros benefícios, o uso da dipirona está associada a eventos adversos. Entre esses eventos está a agranulocitose, uma condição hematológica caracterizada por uma redução drástica de granulócitos no sangue, que predispõe a infecções graves e pode ser fatal. Além disso, a dipirona pode desencadear a Síndrome de Stevens-Johnson, uma reação cutânea severa que envolve necrose e descolamento da epiderme, acompanhada de sintomas sistêmicos (Campos *et al.*, 2018)

Reações de hipersensibilidade, como o choque anafilático, também são observadas, representando uma emergência médica devido à resposta alérgica sistêmica rápida e severa, potencialmente levando ao colapso cardiovascular. Outros efeitos adversos incluem hipotensão, especialmente quando administrada por via intravenosa rápida, e várias reações alérgicas, manifestando-se como erupções cutâneas e outras formas de hipersensibilidade (Rodrigues *et al.*, 2021).

3.3.1 Como a agranulocitose age

A agranulocitose é uma condição hematológica grave caracterizada por uma drástica redução no número de granulócitos, um tipo de glóbulo branco essencial para a defesa do organismo contra infecções. Esta condição, também conhecida como granulocitopenia severa, resulta na vulnerabilidade do paciente a infecções bacterianas e fúngicas, que podem rapidamente se tornar fatais se não tratadas prontamente. A agranulocitose pode ser desencadeada por uma variedade de fatores, incluindo infecções virais, doenças autoimunes, quimioterapia e o uso de certos medicamentos, como a dipirona (metamizol) (Andrès&Maloisel, 2008).

O mecanismo exato pelo qual a dipirona induz agranulocitose não é completamente compreendido, mas acredita-se que envolva uma reação idiossincrática do sistema imunológico. Em indivíduos suscetíveis, a dipirona pode levar à produção de anticorpos que atacam os granulócitos, resultando em sua destruição. Esta reação é imprevisível e não depende da dose do medicamento, o que torna difícil prever quais pacientes estão em risco (Andersohn; Garbe, 2007). Além disso, a agranulocitose pode se desenvolver de forma insidiosa, sem sintomas específicos no início, até que uma infecção grave se manifeste (Kaufman *et al.*, 1991).

O manejo da agranulocitose induzida por dipirona envolve a suspensão imediata do medicamento e o tratamento agressivo das infecções secundárias. Pacientes diagnosticados com agranulocitose frequentemente necessitam de hospitalização, isolamento protetor e administração de antibióticos de amplo espectro. Em casos graves, pode ser necessário o uso de fatores de crescimento hematopoiéticos, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), para acelerar a recuperação da contagem de granulócitos (Andrès; Maloisel, 2008). A prevenção é crucial, e em muitos países, a dipirona é utilizada apenas sob rigorosa supervisão médica ou é completamente proibida (European Medicines Agency, 2009).

Estudos epidemiológicos indicam que a incidência de agranulocitose associada ao uso deste medicamento entre 0,2 a 10 casos por milhão de usuários por semana, dependendo do contexto geográfico e da metodologia do estudo (Ibáñez *et al.*, 2005). A relação entre dipirona e agranulocitose foi inicialmente

identificada nas décadas de 1960 e 1970, levando a uma série de revisões regulatórias e restrições ao uso do medicamento em vários países (Hedenmalm; Spigset, 2002).

3.3.2 Restrições e liberações de alguns países

As razões para a proibição ou restrição da dipirona variam, mas a agranulocitose é frequentemente citada como o principal motivo. A incidência de agranulocitose associada à dipirona é considerada rara, mas o potencial risco de uma complicação tão grave levou muitos países a adotarem uma abordagem cautelosa em relação ao medicamento. A segurança dos pacientes é uma prioridade para as autoridades de saúde, e a dipirona é frequentemente considerada uma opção terapêutica de último recurso, reservada para casos em que outros analgésicos e antitérmicos não são adequados (European Medicines Agency, 2009).

Além da agranulocitose, outros efeitos adversos da dipirona também foram relatados, incluindo reações alérgicas graves, choque anafilático e síndrome de Stevens-Johnson. Embora essas complicações sejam menos comuns do que a agranulocitose, elas contribuem para as preocupações sobre a segurança do medicamento e reforçam as restrições em seu uso em certos países (Kauffman et al., 1991).

A decisão de proibir ou restringir a dipirona varia entre os países e está sujeita a revisões regulares com base em novas evidências científicas. Enquanto alguns países optaram por proibi-la completamente, outros a permitem sob estritas condições de prescrição e monitoramento. Essa abordagem visa equilibrar os benefícios terapêuticos da dipirona com os riscos potenciais para a saúde pública (Hedenmalm&Spigset, 2002).

3.3.3 Liberada para uso no Brasil

Já no Brasil, a dipirona é um medicamento amplamente utilizado para alívio da dor e redução da febre, sendo comercializado sob diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, gotas e injetáveis. Sua popularidade se deve à sua eficácia comprovada e ao seu perfil de segurança estabelecido ao longo de décadas de uso

clínico. A dipirona é considerada um medicamento seguro quando utilizada conforme as orientações médicas e em doses adequadas (Silva *et al.*, 2016).

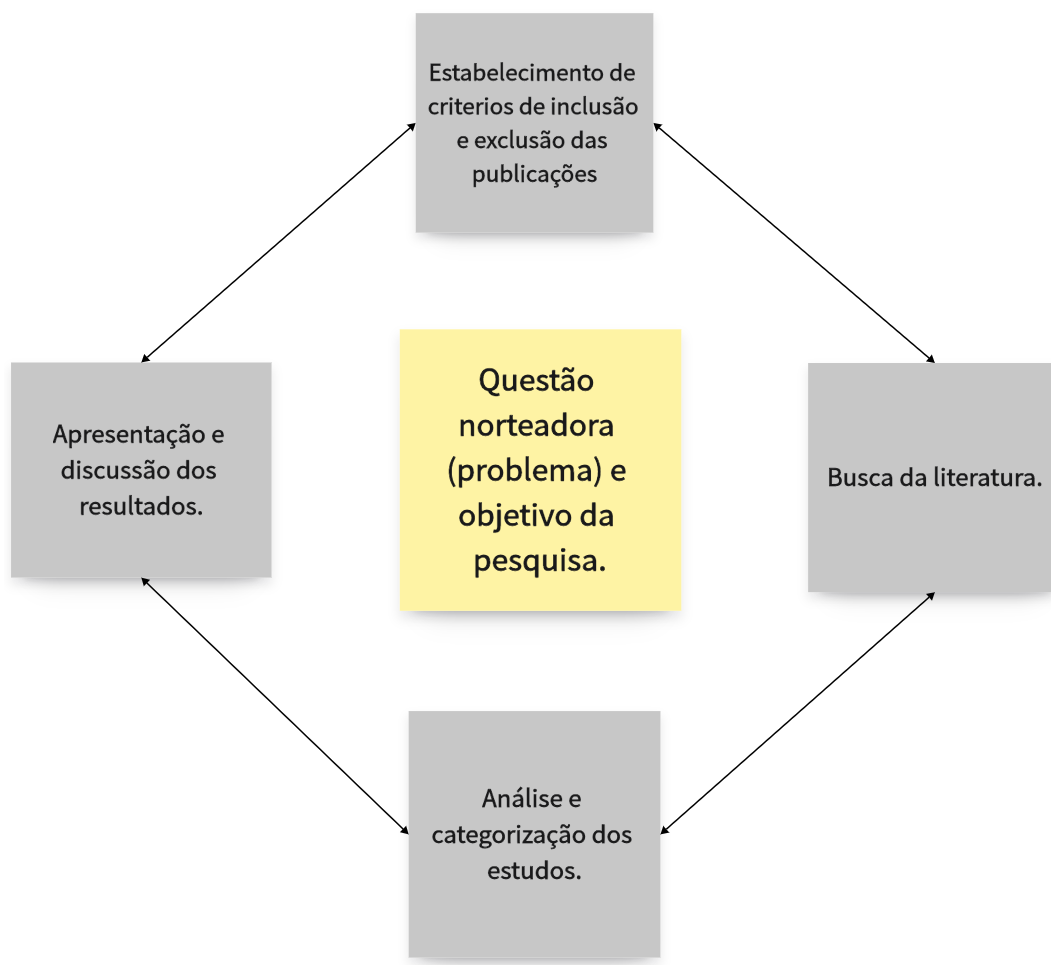
A segurança da dipirona é suportada por uma extensa base de evidências científicas e pela sua longa história de uso clínico em diversos países, incluindo o Brasil. Estudos de farmacovigilância e registros de eventos adversos têm demonstrado uma baixa incidência de reações adversas graves associadas ao uso de dipirona, como agranulocitose e síndrome de Stevens-Johnson, especialmente quando comparada a outros analgésicos e antitérmicos (Kassem *et al.*, 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Visto a abundância de pesquisas e o grande quantitativo de informações acerca das Ciências Farmacêuticas, se faz necessário a adição de metodologias de pesquisas mais refinadas capazes de abalizar etapas da pesquisa científica. Dessa forma, a revisão integrativa surge como um recurso que possibilita uma sinopse do conhecimento integrado a aplicação de resultados de estudos (Souza et al., 2010).

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa com o intuito de reunir diferentes referencias acerca do problema explorado, fazendo um rebuscamento histórico afim de ampliar o campo de visão referente a esta problemática. Para a concepção deste trabalho, foram elaboradas estratégias para delinear cuidadosamente cada passo da pesquisa, obedecendo os ciclos estabelecidos a seguir:

Figura 4: Etapas de delineamento dos ciclos da pesquisa.

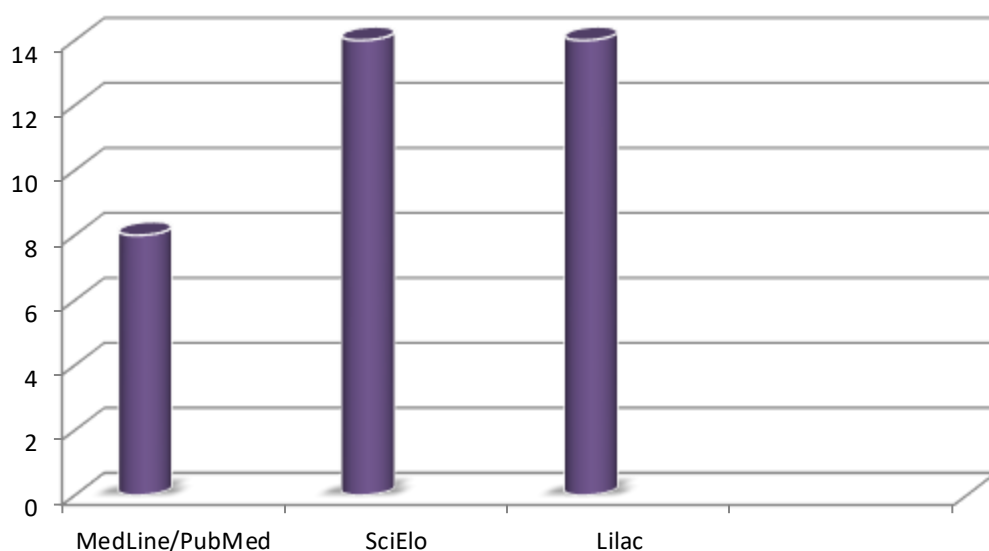


Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

No primeiro ciclo foi escolhido o tema “O USO INDISCRIMINADO DA DAPIRONA” com a questão “E OS RISCOS DA SUA AUTOMEDICAÇÃO”; no segundo ciclo realizou-se um levantamento bibliográfico utilizando os seguintes bancos de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde-Interface BVS), Scielo.org (Scientific Eletronic Library Online), e o acervo das bibliotecas virtuais das Universidades Públicas do Brasil. Como estratégias de busca, adotou-se as seguintes palavras chaves e descritores: Dipirona, Automedicação, Atenção Farmacêutica, Toxicidade. Em relação aos critérios de inclusão, foram selecionados os artigos referentes ao objeto de estudo publicados no período de 2000 a 2024, que estavam disponíveis para consulta on-line e redigidos na língua portuguesa. Como critérios de exclusão, utilizamos o intervalo de publicação inferior ao ano de 2000 e que estivessem redigidos na língua inglesa.

Para a construção deste trabalho, foram selecionados 45 artigos no geral. Dentre esses, 8 artigos foram obtidos do MedLine/PubMed, representando 17,8% do total. Do SciELO foram retirados 14 artigos, correspondendo a 31,2% do total, enquanto da base de dados Lilacs foi selecionado 14 artigos, equivalendo a 31,2% do conjunto (Gráfico 1).

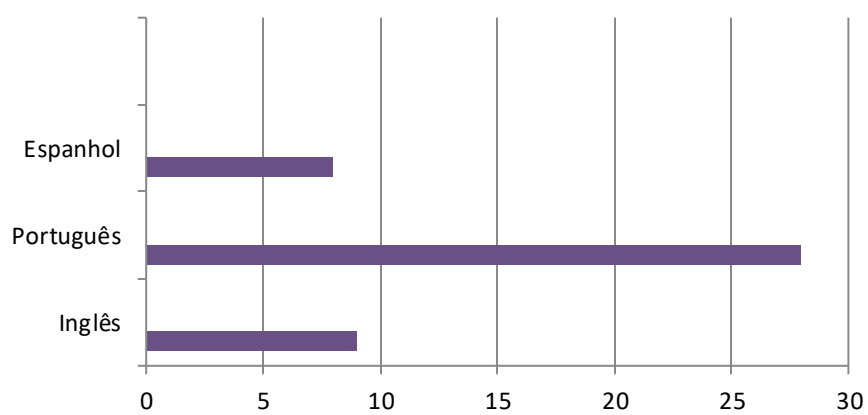
Gráfico 1: Percentual de artigos nas bases de dados.



Fonte: Autores, 2024.

Dos artigos selecionados, 20% (9 artigos) estão em inglês, enquanto 62,3% (28 artigos) estão em português e 17,8 (8 artigos) em espanhol (Gráfico 2).

Gráfico 2: Perfil lingüístico dos artigos



Fonte: Autores, 2024.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

A dipirona é um medicamento amplamente utilizado e de venda livre, tem sido objeto de diversas pesquisas que destacam tanto seus benefícios quanto os riscos associados ao seu uso, especialmente quando consumido sem orientação médica. Com isso, foram selecionados alguns estudos para analisar uma visão abrangente sobre os efeitos adversos potenciais da dipirona e o papel do farmacêutico.

Para a composição dos resultados, foram priorizados estudos clínicos randomizados, com a finalidade de se obter dados sobre a eficácia, o uso indiscriminado e automedicação da dipirona. Foram selecionados 8 artigos, que podem ser observados na tabela a seguir:

Tabela 1. Artigos selecionados para o embasamento dos resultados

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados
Knappmann; Melo, 2010	Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil).	Verificar a adequação das informações apresentadas nas bulas e nas embalagens de amostras de medicamentos que contém esse princípio ativo, assim como verificar a qualidade físico-química deles.	Embora a Dipirona seja geralmente considerada segura, a superdosagem pode levar a efeitos adversos graves, incluindo danos hepáticos, renais e hematológicos. Sendo identificado 22.165 casos de intoxicação medicamentosa e apenas 2.263 eram medicamentos isentos de prescrição, incluindo a dipirona.
Campos <i>et al.</i> , 2018	Efeitos da automedicação do fármaco dipirona sódica: reflexão dos acadêmicos do curso de farmácia	Desta forma este estudo busca por meio de uma revisão expor os riscos da utilização do fármaco Dipirona Sódica	Foi identificado que devido ao custo acessível a dipirona é muito utilizada, principalmente de forma indevida, apresentando assim riscos a saúde. Sendo visto o surgimento de agranulocitose e outras complicações hematológicas
Oliveira 2021	Orientação farmacêutica frente ao uso de medicamentos isentos de prescrição (mips): uma revisão de literatura	Compreender a importância da orientação do profissional farmacêutico no uso de medicamentos isentos de prescrição de forma racional e segura.	O farmacêutico é responsável por cuidados desde a seleção do medicamento, orientação correta sobre a posologia, via de administração e acompanhamento farmacoterapêutico. Uma vez que o uso excessivo da dipirona também pode aparecer sintomas como vômitos, vertigens, dores abdominais e náuseas.
Guimarães <i>et al.</i> , 2021	Política de proibição da dipirona: uma reflexão	Foi questionar a proibição do medicamento	Devido ao maluso da dipirona foi observado uma taxa de internação hospitalar entre 2,5% a 3,8%. Sendo identificado que as reações adversas podem variar incluindo, reações anafiláticas, alterações hematológicas e dermatológicas, efeitos no trato gastrointestinal, no sistema nervoso central, cardiovascular e renal.
Alvarez <i>et al.</i> ,	Automedicação: O uso da	Informar a população sobre os riscos e os perigos que a prática da automedicação	Foi realizado uma entrevista com 133 pessoas dos quais 95% admitiram praticar a automedicação e

2021	Dipirona e do Paracetamol	pode causar no organismo.	apenas 4,5% não se automedicam. Dentro desse percentual, foi visto que a dipirona é o medicamento mais utilizado, representando 49,6% das compras.
Quintilio; Moita; Santos, 2022.	Estudo comparativo entre os analgésicos MIP mais vendidos: dipirona sódica, paracetamol e ácido acetilsalicílico.	O objetivo deste estudo é comparar as propriedades, indicações, efeitos adversos e posologias desses analgésicos.	A dipirona apresenta grandes problemas quando utilizado em superdosagem ou quando combinada com outras substâncias, provocando boca seca, tremores, alucinações, batimentos cardíacos irregulares.
Godoi; Silva; Melo, 2023	Consequências da automedicação com os princípios ativos: dipirona, orfenadrina e cafeína.	Orientar a população sobre os riscos do uso excessivo de relaxante muscular para saúde, e em especial apresentaremos três princípios ativos, sendo eles: Dipirona; Orfenadrina e Cafeína.	Foi observado que os efeitos colaterais da dipirona são dor de estômago ou intestino, má digestão, diarreia, pressão baixa e urina com a coloração vermelha.
Moysés et al., 2024	Atenção farmacêutica no combate ao uso indiscriminado da dipirona: uma revisão	Este estudo tem a finalidade de apresentar a importância da atenção farmacêutica, analisando os riscos da automedicação e do uso indiscriminado da dipirona.	O farmacêutico é essencial para educar os pacientes sobre os riscos associados ao uso indevido da dipirona e enfatizar a importância de seguir as dosagens e orientações médicas corretas.

Knappmann e Melo (2010) investigaram a qualidade dos medicamentos de dipirona comercializados em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). O estudo revelou que, embora a dipirona seja geralmente considerada segura, a superdosagem pode levar a efeitos adversos graves, incluindo danos hepáticos, renais e hematológicos. Além disso, identificaram 22.165 casos de intoxicação medicamentosa, dos quais 2.263 envolviam medicamentos isentos de prescrição, incluindo a dipirona. Este dado demonstraram que, apesar da dipirona ser considerada segura em doses terapêuticas, a superdosagem pode resultar em efeitos adversos.

Em complemento, posteriormente o Campos *et al.* (2018) destacou os riscos da automedicação com dipirona sódica, observando que seu custo acessível leva a um uso indevido frequente, o que pode resultar em agranulocitose e outras complicações hematológicas. O estudo sublinha a necessidade de uma maior conscientização sobre os perigos da automedicação, especialmente em populações que utilizam a dipirona sem orientação médica adequada.

Além disso, no Guimarães *et al.* (2021) houve um questionamento sobre a política de proibição da dipirona, apontando que a taxa de internação hospitalar devido a reações adversas varia entre 2,5% e 38%. Os autores enfatizaram que a dipirona pode causar uma série de efeitos adversos, incluindo reações anafiláticas, alterações hematológicas e dermatológicas, e efeitos no trato gastrointestinal, sistema nervoso central, cardiovascular e renal.

Além disso, os autores explicaram os principais mecanismos que justificam os efeitos colaterais gerados pela terapia com a dipirona. A agranulocitose, por exemplo, é uma das reações mais graves, ocorre devido à toxicidade direta da dipirona e seus metabólitos sobre a medula óssea, suprimindo a produção de granulócitos. Já a Síndrome de Stevens-Johnson e outras reações cutâneas graves são mediadas por uma resposta imunológica exagerada, onde a dipirona provoca uma reação autoimune que leva à destruição das células da pele e mucosas, causando necrose e descolamento da epiderme (Guimarães *et al.*, 2021).

O choque anafilático é causado pela liberação massiva de mediadores inflamatórios, como a histamina, em resposta a uma sensibilização imunológica à dipirona, resultando em vasodilatação sistêmica e queda abrupta da pressão arterial, o que pode levar ao colapso cardiovascular. A hipotensão, especialmente em administração intravenosa rápida, é atribuída à ação vasodilatadora direta da

dipirona nos vasos sanguíneos. Reações alérgicas, como erupções cutâneas e outras formas de hipersensibilidade, ocorrem devido à sensibilização individual aos componentes da dipirona ou seus metabólitos (Guimarães *et al.*, 2021).

No estudo de Oliveira (2021), cujo objetivo foi promover a orientação farmacêutica no uso de Medicamentos Isentos De Prescrição (MIPs), os resultados destacam o papel crítico do farmacêutico na seleção adequada dos medicamentos, na orientação correta sobre a posologia e via de administração, bem como no acompanhamento farmacoterapêutico. O autor enfatiza que a responsabilidade do farmacêutico é fundamental para assegurar o uso seguro e eficaz dos MIPs, prevenindo potenciais efeitos adversos. Um exemplo específico abordado no estudo é o uso excessivo de dipirona, que pode levar a sintomas adversos como vômitos, vertigens, dores abdominais e náuseas. Esses achados reforçam a importância da orientação farmacêutica para minimizar riscos e maximizar os benefícios terapêuticos dos MIPs, promovendo a saúde e a segurança dos pacientes.

Baseado nesses resultados, Alvarez *et al.* (2021) conduziram uma pesquisa sobre a prática da automedicação, entrevistando 133 pessoas. Descobriram que 95% dos entrevistados admitiram praticar automedicação, com a dipirona sendo o medicamento mais utilizado, representando 49,6% das compras. Sendo identificado a necessidade de campanhas educacionais para informar a população sobre os riscos associados.

Diante dos estudos de Quintilio, Moita e Santos (2022) foi comparado a dipirona com outros analgésicos de venda livre, como paracetamol e ácido acetilsalicílico. Identificaram que a dipirona apresenta grandes problemas quando utilizada em superdosagem ou combinada com outras substâncias, provocando efeitos adversos como boca seca, tremores, alucinações e irregularidades nos batimentos cardíacos. Para melhor controle dos efeitos colaterais através dos estudos de Godoi, Silva e Melo (2023) é visto o papel do farmacêutico é de orientar a população sobre os riscos do uso excessivo de relaxantes musculares e, especificamente, sobre os efeitos da dipirona, orfenadrina e cafeína.

Em Resposta, Moysés *et al.* (2024) relata a importância da atenção farmacêutica no combate ao uso indiscriminado da dipirona. Constatou-se que as publicações sobre o tema se concentraram majoritariamente em 2022, com estudos destacando os riscos da automedicação e a necessidade de maior envolvimento dos farmacêuticos na educação e orientação dos pacientes.

Os achados dos diversos estudos sublinham a complexidade da dipirona como um medicamento de venda livre. Embora eficaz e acessível, seu uso inadequado e a automedicação sem orientação adequada podem levar a graves consequências para a saúde. A educação do paciente, a qualidade das informações nas bulas e embalagens, e a atenção farmacêutica são essenciais para mitigar os riscos associados ao uso da dipirona.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo sendo notório os avanços científicos das áreas médicas e farmacêuticas frente ao uso de medicamentos, existe o falso pensamento de que “utilizar medicamentos de forma irracional não faz mal”, tem gerado grandes preocupações relevantes para a comunidade científica aos possíveis efeitos tóxicos, levados ao uso inconsequentes de medicamentos. Esse conjunto de fatos tem revelado que são necessárias intervenções no âmbito da atenção farmacêutica e na reavaliação das políticas públicas voltadas ao tema de conscientização e alertar a população sobre o uso irracional de medicamentos.

Além do trabalho de intervir e prevenir o uso exacerbado do dipirona, é imprescindível que pesquisas in loco sejam realizadas com o propósito de detectar os agentes culturais e patológicos que levam a população, a utilizar de forma indevida esse tipo de fármaco. É de grande importância que os profissionais farmacêuticos e gestores públicos estejam receptivos a sanar dúvidas e fazer um trabalho voltado para a atenção farmacêutica, com o propósito de garantir segurança, qualidade e eficácia nos tratamentos dos usuários dos serviços de saúde.

7 REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, M.B. *et al.* Automedicação: O uso da Dipirona e do Paracetamol, 2021. **Trabalho de conclusão de curso (Curso técnico de Química) - Etec Paulistano**, São Paulo, 2021.
- ANDRÈS, E. MALOISEL, F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update on causes and management. **The American Journal of Hematology**, 83(7), 657-661.
- ARAÚJO, Patrícia Sodré. Atenção farmacêutica: concepções e práticas dos farmacêuticos da atenção básica à saúde em municípios da Região Metropolitana de Salvador - Bahia. Salvador, 2016.
- ARAÚJO, Patrícia Sodré. Política de Assistência Farmacêutica: a questão da atenção farmacêutica do SUS. 2021.
- BARBERATO, C; SCHERER D; MENDONÇA, S. O farmacêutico entre o trabalho prescrito e o real na Atenção Primária à Saúde. **Texto & Contexto - Enfermagem**, 2018, vol. 5, n. 2, p. 30-42.
- BATISTA, Sabrina de Cássia Macêdo et al. Polimedicação, atenção farmacêutica e cuidado farmacêutico. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 4, p. 455-469, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Proposta de consenso para atenção farmacêutica. Brasília, 2020.
- BURDINI MARGONATO, FABIANA. As atribuições do farmacêutico na política nacional de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2015, vol. 20, n. 1, p. 28-31.
- CAMPOS, Jordana Borges et al. Efeitos da automedicação do fármaco dipirona sódica: reflexão dos acadêmicos do curso de farmácia. **Anais do Simpósio Interdisciplinar em Ambiente e Sociedade (SIAS)**, v. 2, n. 1, p. 334-337, 2018.
- COSTA, Maria Candida Valois et al. Assistência, atenção farmacêutica e a atuação do profissional farmacêutico na saúde básica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6195-6208, 2021.
- COUTINHO, DANIELLE PELET; PEREIRA, TATIANA APARECIDA. Avaliação do conhecimento e uso racional de medicamentos isentos de prescrição (MIPs) pela população. 2022.
- European Medicines Agency. (2009). **Questions and answers on the referral for metamizole-containing medicines**.
- Ferrari, L. R. Dipyrone: efficacy and safety in different clinical settings. **Journal of Pain Research**, 10, 287-297.

FURTADO, Jéssica. Assistência Farmacêutica: o papel do farmacêutico na unidade básica de saúde. Universidade, 2021.

GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A., & DUQUE, A. Metamizol (dipyrone) and agranulocytosis. An epidemiologic study in Spain. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 39(1), 1-7.

Gómez, M. I., Miravet, L., Torres, M. P., et al. Safety and efficacy of intravenous metamizol versus intravenous paracetamol for antipyretic therapy in children: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, 12(7), e0180885

GUIMARÃES, F.P. *Get al.* Política de proibição da dipirona: uma reflexão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11007-11019, 2021.

Hedenmalm, K., & Spigset, O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). **European Journal of Clinical Pharmacology**, 58(4), 265-274.

Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., & Laporte, J. R. Population-based drug-induced agranulocytosis. **Archives of Internal Medicine**, 165(8), 869-874.

Kassem, L. M., Abdel-Tawab, A. M., & El-Nagar, M. M. Comparative study of efficacy and safety of intravenous paracetamol, intramuscular tramadol and intramuscular pethidine for pain relief in active labor. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, 35(1), 27-33.

Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Issaragrisil, S., et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. **The American Journal of Hematology**, 47(3), 263-267.

KNAPPMANN, A.L.; MELO, E.B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3467-3476, 2010.

LOPES, D. A. M. G.; CRUZ, Faculdades Oswaldo. Atenção farmacêutica e consultórios farmacêuticos. **Revista das Faculdades Oswaldo Cruz. Ed**, v. 16, 2018.

MARTINS, DIANA. Atribuições do farmacêutico na atenção primária à saúde. Universidade Federal de Minas Gerais, 2019. Disponível em:

MAXIMO, Samuel Amano; ANDREAZZA, Rosemarie; CECILIO, Luiz Carlos de Oliveira. Assistência farmacêutica no cuidado à saúde na Atenção Primária: tão perto, tão longe. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, n. 1, p. e300107, 2020.

MOTTA, G. C et al. Perfil de consumo de analgésicos e antitérmicos em crianças atendidas em uma Unidade Básica de Saúde. **Brazilian Journal of Development**, 6(4), 21755-21763.

MOYSÉS, A. Det al. Atenção farmacêutica no combate ao uso indiscriminado da dipirona: uma revisão. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 1, p. 329-343, 2024.

Oliveira, F. S. D. Orientação farmacêutica frente ao uso de medicamentos isentos de prescrição (mips): uma revisão de literatura. Orientador: Fábio Kovacevic Pacheco. 2021. 34 f. **Tcc (graduação) - curso de farmácia, centro universitário, paripiranga**, 2021.

OLIVEIRA, MA. Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, 2019, vol. 35, n. 6, p. 789-801.

Organização Mundial da Saúde. (2018). **Prática farmacêutica na comunidade: relatório da reunião técnica de consulta da OMS**. Organização Mundial da Saúde.

PAULA, Claudia Costa; CAMPOS, Renata Bernardes Faria; DE SOUZA, Maria Celeste Reis Fernandes. Uso irracional de medicamentos: uma perspectiva cultural. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 21660-21676, 2021.

PEREIRA, Paulo Cesar Gonçalves et al. Alterações morfológicas promovidas pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais. 2014.

PEIXOTO, T; CAMPOS, R; LUIZA, L; MENDES, V. O farmacêutico na Atenção Primária à Saúde no Brasil: análise comparativa 2014-2017. **Scientia Medica**, 2023, vol. 10, n. 3, p. 45-60.

QUINTILIO, M. S. V; MOITA, A. L. de S. V; SANTOS, F. N. D. Estudo comparativo entre os analgésicos MIP mais vendidos: dipirona sódica, paracetamol e ácido acetilsalicílico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Brasil, São Paulo, v. 5, n. 11, p. 443–455, 2022.

REGIS, LEONARDO. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2017, vol. 22, n. 4, p. 123-135.

Ribeiro, S. L. R., Lima, M. A., & Silva, L. D. G. Automedicação em idosos: riscos e implicações para a saúde. **Revista Enfermagem Contemporânea**, 10(2), 291-300.

Rocha KA, Magalhães JG, Souza EM, Galdino PM, Brito GA, Santos AA. Dipyrone metabolites in biological samples and their significance in toxicological analysis. **Journal of Applied Toxicology**. 2013 Feb;33(2):83-90. doi: 10.1002/jat.1718.

FERREIRA RODRIGUES, BRUNA TALIA et al. ESTUDO SOBRE A ESTABILIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO DA DIPIRONA SÓDICA. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 36, n. 1, 2021.

SÁEZ-FERNÁNDEZ AN, et al. Pharmacokinetics and metabolism of dipyrone in animals and humans. **A review. Biopharmaceutics & Drug Disposition**. 1991 Jan-Feb;12(1):23-41. doi: 10.1002/bdd.2510120104.

SANTOS, A. M., & SANTOS, L. D. Reações adversas aos medicamentos: uma revisão bibliográfica. **Revista de Farmácia do Hospital Universitário do Rio de Janeiro**, 3(1), 148-156.

SILVA, M. V., et al. Dipyron for Acute Primary Headache: Systematic Review. **Current Pain and Headache Reports**, 20(11), 1-9.

Smith HS. Metamizole (Dipyrone) in the Treatment of Acute Pain: A Review of Clinical Efficacy and Safety. **Pain Physician**. 2015 Nov-Dec;18(6) PMID: 26606004.

TAVARES, GIL. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010, vol. 15, suppl. 3, p. 3603-3614.

VARGAS F, et al. Pharmacokinetics of dipyrone in children. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 1990;38(5):471-4. doi: 10.1007/BF00315135.

XAVIER, Mateus Silva et al. Automedicação e o risco à saúde: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 225-240, 2021.