



# A segurança do metamizol é superior ou comparável à dos analgésicos MNSRM

Waltraud Stromer, Paula Fontanilla e Beata Cywińska-Durczak

**Resumo:** Uma meta-análise envolvendo 20 643 pessoas debruçou-se sobre o risco de efeitos indesejáveis depois de uma dose única de metamizol e de outros analgésicos não-opioides. O foco eram os efeitos indesejáveis classificados como graves até potencialmente fatais. A agranulocitose, por exemplo, é um dos riscos mais temidos associados à utilização do metamizol. Comprovou-se a segurança do metamizol em qualquer dose, tendo ainda menos efeitos indesejáveis que o paracetamol ou o ácido acetilsalicílico.

## Introdução

O metamizol, também conhecido por dipirona ou Novaminsulfon, vem sendo largamente usado desde há 100 anos, sobretudo na América Latina e na UE. O metamizol tem um mecanismo de ação complexo, que lhe confere não só um efeito analgésico, mas também antipirético (Fig. 1) [1].

O metamizol é eficaz em vários tipos de dor e tem as mais elevadas taxas de alívio da dor entre os medicamentos não sujeitos a receita médica. Uma dose única alivia significativamente a dor (ou seja, uma redução de, pelo menos, 50%) em 62% dos participantes [1]. A dor no pós-operatório foi reduzida significativamente (ou seja, de, pelo menos, 50%) em 70% dos doentes que tomaram metamizol e em 30% dos que tomaram placebo [1]. Não obstante a eficácia comprovada no alívio de vários tipos de dor, não faz parte da lista nas diretrizes clínicas nos EUA para a utilização de analgésicos não-opioides em cuidados paliativos, ao passo que o paracetamol é o fármaco mais prescrito para a dor no cancro em cuidados paliativos nos EUA [1].

Apesar da eficácia comprovada do metamizol, está banido em alguns países, como a Suécia, o Reino Unido e os EUA, sobretudo devido ao risco de agranulocitose, que embora raro é potencialmente fatal. Contudo, estudos demonstram que o metamizol pode ser mais seguro do que os inibidores da COX e o paracetamol. Uma meta-análise de 79 ensaios e quase 4000 doentes a tomar metamizol durante menos de duas semanas não encontrou diferenças significativas nos efeitos indesejáveis do metamizol em comparação com os inibidores da COX, o paracetamol ou o placebo [3].

O metamizol causa menos úlceras gástricas e duodenais do que outros inibidores da COX não-seletivos, e o risco de hemorragia é limitado. No caso de úlcera gástrica, desconhece-se se é mais seguro do que um inibidor do COX não-seletivo em combinação com um inibidor de bomba de prótons. Apesar de o fármaco seja aparentemente seguro para a função renal em voluntários saudáveis, faltam dados para os pacientes de alto risco (p. ex., com insuficiência cardíaca ou renal). Em doentes com insuficiência renal ou hepática, o metamizol só deve ser usado depois de uma avaliação aprofundada da relação risco/benefício. Têm de ser tomadas as devidas precauções.

Os inibidores seletivos da COX-2 estão associados ao risco acrescido de mortalidade por isquemia cardíaca. Teoricamente, o metamizol enquanto inibidor não-seletivo da COX-2 não causaria um excesso de problemas cardíacos. Não há publicações que relatem um risco cardíaco acrescido associado ao metamizol. Noutra meta-análise de larga escala, o paracetamol foi associado a um maior risco de eventos adversos hepáticos e cardiovasculares [3]. O metamizol foi associado a menos cefaleias, tonturas e vertigens do que os inibidores da COX. Os eventos adversos graves (EAGs) foram raros e não foram diferentes na comparação entre o metamizol e outros analgésicos não-esteroides. Não ocorreu agranulocitose [3].

Devido à crise de opioides, o metamizol está a ser considerado como uma alternativa possível ou auxiliar. Este estudo demonstra uma boa tolerabilidade e a elevada segurança do metamizol, destacando assim o elevado valor do metamizol no tratamento da dor aguda [1].

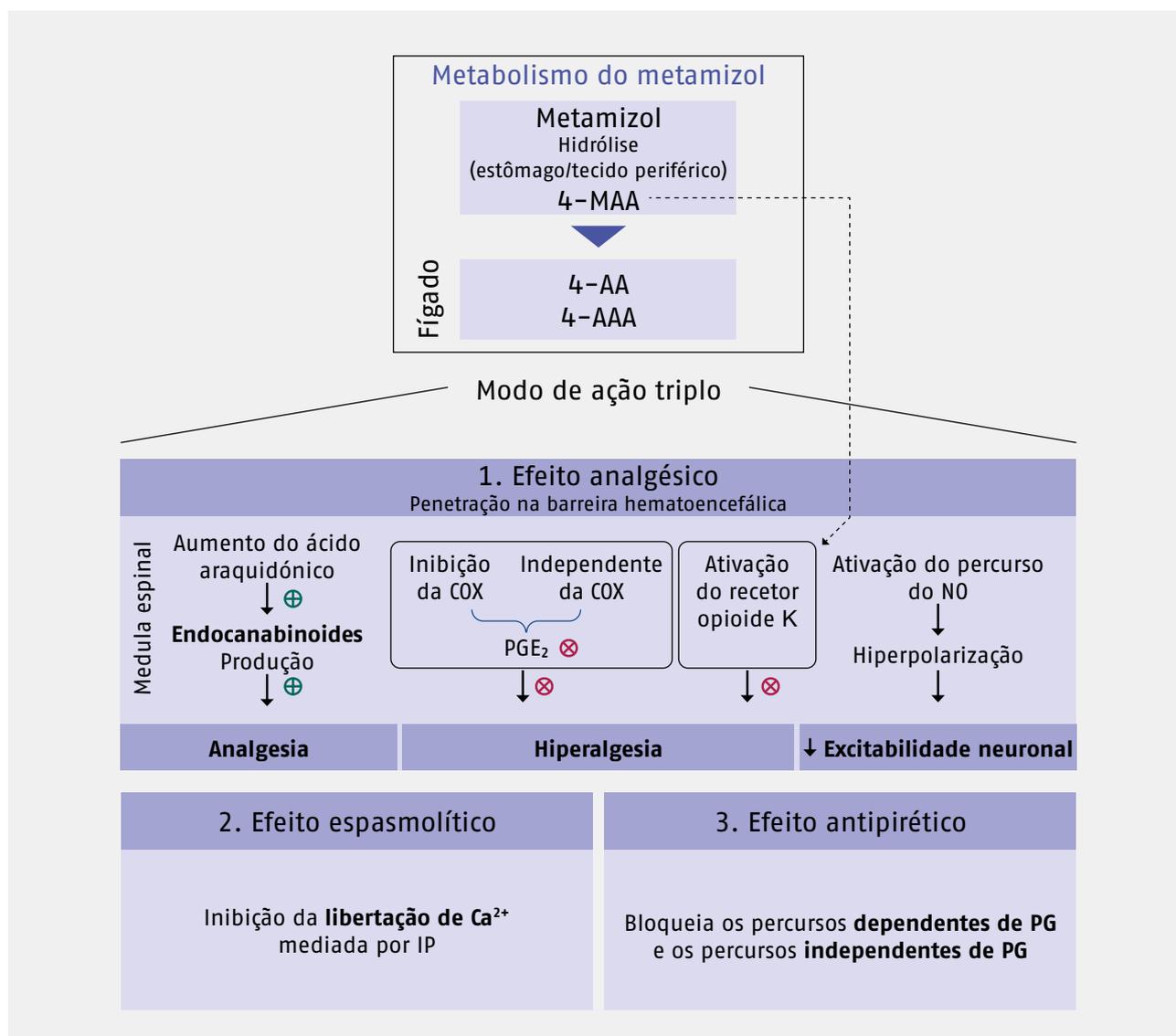


Fig. 1. Modo de ação triplo do metamizol – analgésico, antipirético e espasmolítico. Ao ser ingerido por via oral, é hidrolisado para produzir 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), que continua a ser metabolizado no fígado. O mecanismo preciso da ação analgésica do metamizol ainda é complexo e pouco claro, envolvendo, provavelmente, interações com a COX, o sistema canabinoide e o sistema opioidérgico, juntamente com as respetivas propriedades anti-inflamatórias. A produção endocanabinoide exerce efeitos analgésicos na medula espinal e desempenha um papel importante na regulação da sensação de dor. Os metabolitos do metamizol conseguem inibir a hiperalgesia através de percursos independentes da COX e podem ativar o sistema opioidérgico endógeno, ajudando no alívio da dor. O metamizol também consegue bloquear diretamente a sensibilização do nociceptor através da ativação do percurso de sinalização do NO que controla a excitabilidade neuronal e provoca um efeito analgésico periférico. Além disso, o metamizol demonstra efeitos espasmolíticos ao reduzir os níveis de cálcio intracelular no músculo liso, e possui propriedades antipiréticas, baixando eficazmente a febre. Adaptado de [2].

4-AA: 4-amino-antipirina; 4-AAA: 4-acetil-amino-antipirina; COX: ciclooxigenase; IP: fosfato de inositol; PG: prostaglandina

Mais ou menos na mesma altura em que o estudo foi publicado [1], o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também avaliou a segurança do analgésico metamizol [4]. O PRAC salienta que o risco de agranulocitose é bem conhecido e gerível. As recomendações do PRAC baseiam-se num estudo de todas as evidências disponíveis, incluindo dados da literatura científica, dados de segurança pós-autorização e informações enviadas por partes interessadas. Durante o estudo, o PRAC aconselhou-se junto de um grupo de especialistas em dor, hematologistas, médicos de clínica geral, farmacêuticos e um representante de doentes. O PRAC concluiu que os benefícios dos medicamentos com

metamizol continuam a superar os riscos. No entanto, a informação sobre todos os medicamentos com metamizol irão ser atualizadas para reforçar os presentes avisos, tanto para consciencializar os doentes e os profissionais de saúde, como para facilitar uma deteção e um diagnóstico precoces da agranulocitose induzida pelo metamizol. [4]. Além disso, e de acordo com os atuais conhecimentos, a informação sobre o medicamento deve ser atualizada para eliminar qualquer referência à monitorização regular do hemograma de doentes tratados com medicamentos contendo metamizol, bem como à informação de risco acrescido depois de uma semana de tratamento ou no caso de utilização de longo prazo, o que não é suportado pela evidência avaliada [4].

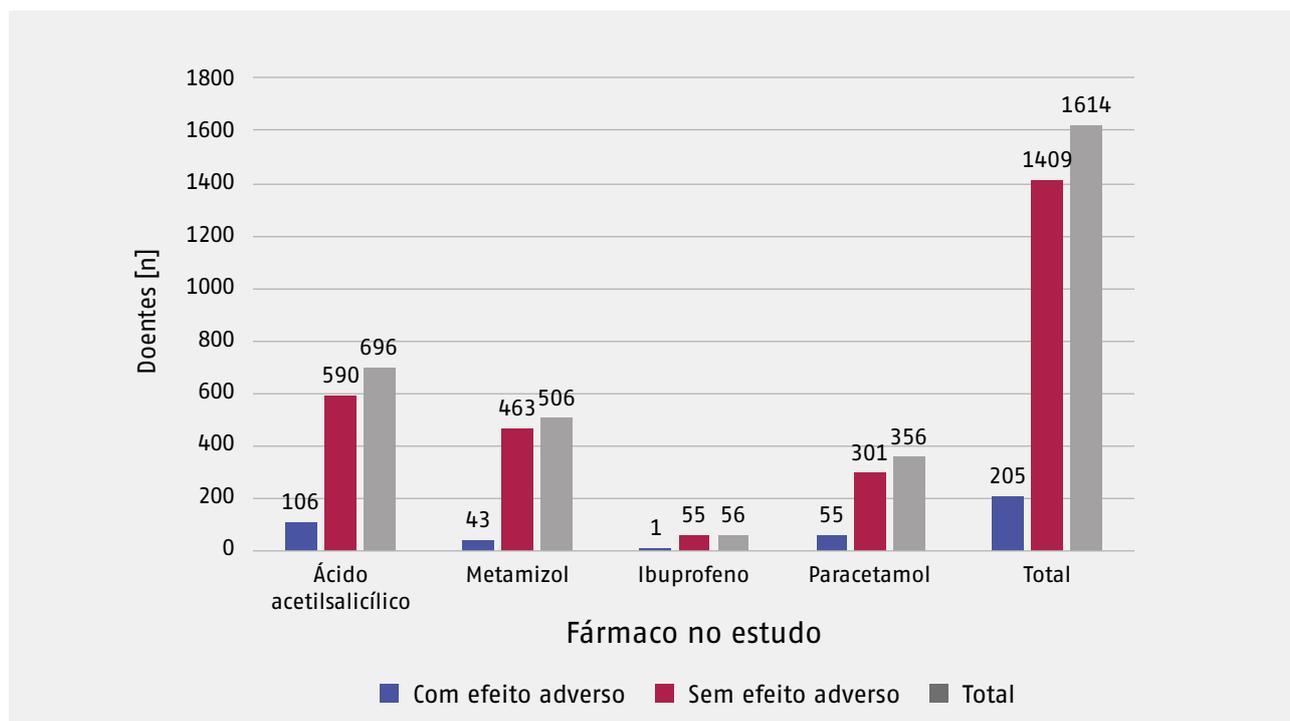


Fig. 2. Não foram relatados eventos adversos graves em nenhuma dose em nenhum dos ensaios. A probabilidade de eventos adversos ligeiros foi de 15,2% (106 dos 696 doentes) para o ácido acetilsalicílico, 8,5% (43 dos 506 doentes) para o metamizol, 1,8% (1 dos 56 doentes) para o ibuprofeno e 15,4% (55 dos 356 doentes) para o paracetamol [1].

### O perfil de segurança do metamizol é comparável ao dos analgésicos MNSRM

Os analgésicos opioides são altamente eficazes no combate à dor, mas acarretam um risco de efeitos indesejáveis (p. ex., fadiga, tonturas, náuseas, obstipação) e, em caso de utilização incorreta, dependência. Em contraposição, o metamizol e outros analgésicos não-opioides não provocam dependência, aliviam eficazmente a dor aguda e podem ser usados em alternativa ou como uma opção de tratamento auxiliar [2]. Os inibidores da COX inibem a síntese da prostaglandina, o que não raras vezes causa problemas gastrointestinais, como úlceras ou hemorragia. O metamizol, por outro lado, parece ter uma tendência significativamente menor para causar esse tipo de efeitos indesejáveis devido à sua capacidade de redirecionar a síntese da prostaglandina [2]. A análise no estudo [1] focou-se na tolerabilidade dos analgésicos não-opioides. Pela primeira vez, a incidência de efeitos adversos e o perfil de segurança do metamizol foram comparados com os do paracetamol, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico no tratamento da dor depois de uma dose única (metamizol 500–2000 mg, paracetamol 500–1000 mg, ibuprofeno 200–400 mg, ácido acetilsalicílico 500–1000 mg). A pergunta-chave do estudo foi: „Os efeitos indesejáveis do metamizol são mais frequentes e mais graves do que os do paracetamol, do ibuprofeno e do ácido acetilsalicílico em doentes adultos com dor ligeira a moderada?“ Foram analisados 387 ensaios. Foram analisados quatro estudos sistemáticos de 2006 a 2017 de ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) e não-aleatorizados (ECNAs) em adultos (entre os 18 e os 80 anos de idade, N = 20 643) com dor aguda ligeira a moderada sem alergias conhecidas a analgésicos (metamizol, ibuprofeno, paracetamol e ácido acetilsalicílico).

Nos ensaios analisados, foram também comparados os efeitos indesejáveis dos fármacos metamizol e paracetamol ou metamizol e ibuprofeno ou metamizol e ácido acetilsalicílico. Todas as reações adversas foram registadas; no caso das graves, incluindo agranulocitose, nefrite intersticial crónica, anafilaxia, broncoespasmo, necrólise epidérmica tóxica ou morte, esse registo foi feito em separado. Nenhum dos quatro estudos analisados relatou eventos adversos graves. Os eventos adversos relatados (Fig. 2) foram ligeiros, como náuseas, vómitos, sonolência, cefaleia ou aumento da tensão arterial. Os dados principais dos ensaios na base dos quatro estudos foram também analisados para identificação dos resultados relevantes para a segurança.

A análise estatística complementar dos dados principais visou o metamizol, o ácido acetilsalicílico e o paracetamol. O ibuprofeno foi excluído devido ao facto de a frequência esperada de efeitos indesejáveis no grupo de ibuprofeno 400 mg ser inferior a 10. O número de efeitos indesejáveis relatado era, assim, demasiado baixo para poder levar a cabo uma análise estatisticamente significativa. Além disso, os dados subjacentes relacionados com o ibuprofeno demonstraram um risco elevado de enviesamento. A análise estatística complementar foi realizada com 1558 participantes que tivessem tomado „qualquer dose“ de metamizol, ácido acetilsalicílico e paracetamol.

Começou-se por analisar as probabilidades da ocorrência de reações adversas para cada fármaco, independentemente da dose tomada. O paracetamol surgiu em primeiro lugar (probabilidades: 0,1827), seguido do ácido acetilsalicílico (probabilidades: 0,1797) e do metamizol (probabilidades: 0,0928). O metamizol foi um fármaco mais seguro que

o paracetamol e o ácido acetilsalicílico. A comparação demonstrou que o metamizol apresentou um menor risco de efeitos indesejáveis do que o paracetamol (taxa de probabilidades: 0,508) ou do que o ácido acetilsalicílico (taxa de probabilidades: 0,517), independentemente da dose. Ou seja, em qualquer dose, os utilizadores de metamizol apresentam um risco de efeitos adversos 49% e 48% inferior aos de paracetamol e ácido acetilsalicílico, respetivamente.

A comparação do metamizol com o ácido acetilsalicílico e o paracetamol com uma dose baixa  $\leq 650$  mg e com uma dose média  $> 650$  mg a  $\leq 1000$  mg apresentou um efeito interessante. As taxas de probabilidades ajustadas para o metamizol numa dose de  $\leq 650$  mg em comparação com o paracetamol e o ácido acetilsalicílico foram de 3,24 e 0,2445, respetivamente; para o metamizol em doses entre  $> 650$  mg e  $\leq 1000$  mg, os valores foram de 0,1426 e 0,1545, respetivamente. Isto mostra que o risco de efeitos indesejáveis é até menos 85% depois da toma de uma dose média (650–1000 mg). Para as doses baixas (0–650 mg), o risco de efeitos adversos é ligeiramente superior ao do paracetamol, mas isso pode ser devido ao facto de a amostra ser reduzida. Tal como já referido, foram relatados efeitos indesejáveis ligeiros, como náuseas, vómitos, sonolência, cefaleia ou aumento da tensão arterial.

Ao contrário destas reações adversas ao fármaco relacionadas com a dose, podem ocorrer, em casos raros, reações imunológicas graves com metamizol, independentemente da dose tomada. Nenhum dos ensaios analisados relatou esse tipo de eventos graves, como agranulocitose ou necrose epidérmica, o que sugere um baixo risco de reações adversas graves desse tipo com o metamizol. A incidência da agranulocitose induzida pelo metamizol está pouco documentada na literatura, com a maioria dos estudos em não fazer a distinção entre neutropenia, agranulocitose e anemia aplásica. A agranulocitose tem sido associada a diversos fármacos, incluindo antibióticos, antipsicóticos, inibidores da agregação plaquetária e medicação antitiroide.

Uma das limitações da avaliação é o facto de a maioria dos estudos incluídos se ter dedicado sobretudo à investigação do efeito analgésico dos fármacos visados, não havendo uma análise sistemática dos efeitos adversos. A falta de dados abrangentes sobre a frequência e a distribuição dos efeitos adversos, aliada à ausência de documentação detalhada sobre estes efeitos, representou um desafio considerável para a análise estatística.

## Resumo

A agranulocitose induzida por fármacos é um evento adverso raro, mas grave. Nos EUA, a incidência é de 2,4 a 15,4 casos por ano por milhão de habitantes, ao passo que na Europa, a incidência é de 3,4 a 5,3 casos por ano por milhão de habitantes [1]. Devido à sua evolução potencialmente fatal, a utilização do metamizol foi limitada em alguns países. Poucos estudos apresentam informações claras sobre a incidência, e muitas vezes não se faz uma distinção inequívoca entre neutropenia, agranulocitose e anemia aplásica. Diversos fármacos, como antibióticos e antipsicóticos, têm também sido associados à agranulocitose [1].

Este estudo sistemático confirmou o perfil de segurança favorável do metamizol entre os analgésicos não-opioides mais usados de eficácia comparável. Os efeitos adversos foram relatados com menor frequência com o metamizol do que com o ácido acetilsalicílico e o paracetamol. O ibuprofeno apresentou a taxa mais baixa de efeitos indesejáveis depois de uma dose única. O metamizol demonstrou globalmente e de forma consistente um perfil de segurança forte. Não se observaram efeitos indesejáveis graves, pelo que este risco pode ser baixo. Os autores salientam a necessidade de realização de mais estudos e de melhor qualidade sobre a agranulocitose e outros riscos potenciais para poder emitir um parecer final.

## Literatura

1. Eleutério OHP, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain—an overview of systematic reviews. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024;397:8515–8525. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03240-2>.
2. Jeyaraman N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4794. <https://doi.org/10.3390/jcm13164794>.
3. Kötter T, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4):e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
4. European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. 06.09.2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole> (Accessed October 30, 2024).

Agradecimentos: Os autores agradecem a A.P., um escritor de artigos médicos freelancer, pelo apoio na redação do texto médico.

Conflito de interesses: P. Fontanilla e B. Cywińska-Durczak são funcionárias da Opella. W. Stromer declara não haver conflitos de interesses.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados pela Opella.

## Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 30.01.2025

Data de aprovação: 09.07.2025

Data de publicação: 08.09.2025