

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

MATEUS DE BARROS CARNEIRO SILVA

RELAÇÃO ENTRE A DIPIRONA E A APLASIA DE MEDULA:
Uma Revisão de Escopo

VITÓRIA
2022

MATEUS DE BARROS CARNEIRO SILVA

RELAÇÃO ENTRE A DIPIRONA E A APLASIA DE MEDULA:

Uma Revisão de Escopo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Profa. Dra. Marcela Souza Lima Paulo.
Coorientadora: Profa. Dra. Maria da Graças Corrêa de Faria.

VITÓRIA

2022

MATEUS DE BARROS CARNEIRO SILVA

RELAÇÃO ENTRE A DIPIRONA E A APLASIA DE MEDULA:

Uma Revisão De Escopo

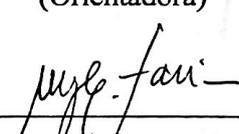
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 29 de novembro de 2022.

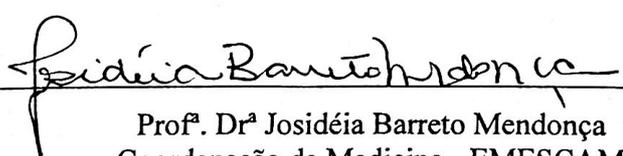
BANCA EXAMINADORA



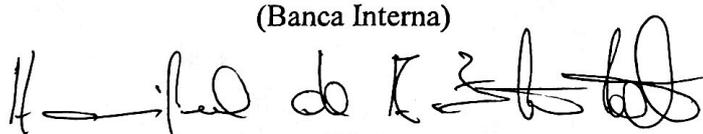
Prof.ª Dr.ª Marcela Souza Lima Paulo
Coordenação de Medicina - EMESCAM
(Orientadora)



Dr.ª Maria das Graças Corrêa de Faria
(Coorientadora)



Prof.ª Dr.ª Josidéia Barreto Mendonça
Coordenação de Medicina - EMESCAM
(Banca Interna)



Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futuro Neto
Coordenação de Medicina - EMESCAM
(Banca Interna)

Eu dedico esse trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram ao longo de toda minha trajetória de vida, aos meus gatos, por me fazerem companhia durante as muitas horas de digitação, a todos os professores que já tive, pelo conhecimento e ensinamentos que transmitem. Aos meus amigos e colegas por fazerem me sentir acolhido em nossa turma e sempre me motivaram a seguir em frente e, por fim, a todas as pessoas que, de uma forma ou outra, ajudaram-me ao longo do caminho, me permitindo chegar aonde estou hoje.

Meus agradecimentos vão principalmente para minha orientadora Maria das Graças Corrêa de Faria, minha coorientadora Marcela Souza Lima Paulo e à minha veterana Alice Lucindo de Souza, por me orientarem durante a construção desse trabalho me auxiliando a encontrar e resolver problemas que eu não encontraria se estivesse sozinho, tendo pouca experiência em projetos acadêmicos, permitindo o resultado ser tão refinado quanto é.

Quanto você vai esperar antes de demandar o que é melhor para você e confiar na razão para determinar o que é melhor?

Marcus Aurelius

RESUMO

Introdução: A dipirona é popularmente usada como analgésico e antipirético e utilizada em larga escala em muitos países. No entanto, esse medicamento foi banido dos Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido, Dinamarca e Suécia na década de 70 devido a relatos de seus efeitos adversos. Dentre eles, destaca-se, devido ao seu potencial de morbi-mortalidade, a aplasia de medula, também chamada de anemia aplásica. **Objetivo:** Conhecer as evidências científicas acerca da relação entre o uso da dipirona e o desenvolvimento da anemia aplásica. **Método:** Revisão de escopo, realizada em 2021, utilizando a questão norteadora “Pacientes que usam dipirona desenvolvem aplasia de medula?”. A pesquisa foi feita no Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO utilizando os termos aplasia, anemia aplásica e dipirona em português e inglês. Foram incluídos estudos completos em humanos, em português, inglês e espanhol e excluídas revisões da literatura sem metanálise. **Resultados:** Os seis artigos selecionados foram publicados entre 1986 e 2010, sendo eles de âmbito internacional e de abordagens quantitativa, qualitativa ou quali-quantitativa. Com exceção do relato de caso, todos avaliaram a relação entre o uso da dipirona e o aparecimento de complicações, principalmente a aplasia de medula. Os estudos relatam um desenvolvimento de aplasia de medula maior em pacientes em uso de dipirona do que no grupo controle, porém também chamaram atenção para a raridade geral do efeito adverso, especialmente se comparada com outros mais comuns como os gastrointestinais, não justificando o rastreamento da condição. O relato de caso evidenciou que a aplasia de medula responde satisfatoriamente à terapia com corticoide, havendo início da melhora em apenas 10 dias. **Conclusão:** Os estudos selecionados sugerem que existe relação causal entre o uso de dipirona e o desenvolvimento de aplasia de medula. No entanto, esse risco se apresentou, em geral, baixo e que a condição, apesar de grave, tem boa resposta ao tratamento, especialmente ao se levar em conta a eficácia do fármaco. Porém, necessita-se de mais estudos para desvendar maiores nuances do medicamento.

Palavras-chave: dipirona; anemia aplásica; medula óssea.

ABSTRACT

Introduction: Dipyrrone is popularly used as an analgesic and antipyretic and is widely used in many countries. However, this drug was banned in the United States of America (USA), United Kingdom, Denmark and Sweden in the 1970s due to reports of its adverse effects. Among them, bone marrow aplasia, also called aplastic anemia, stands out due to its potential morbidity and mortality. **Objective:** Know the scientific evidence about the relationship between the use of dipyrrone and the development of aplastic anemia. **Method:** Scope review, using the guiding question “Do patients who use dipyrrone develop bone marrow aplasia?”. The search was carried out in Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde and SciELO using the terms aplasia, aplastic anemia and dipyrrone in Portuguese and English. Complete human studies in Portuguese, English and Spanish were included and literature reviews without meta-analysis were excluded. **Results:** The six selected articles were published between 1986 and 2010, being of international scope and with quantitative, qualitative or quali-quantitative approaches. Except for the case report, all evaluated the relationship between the use of dipyrrone and the appearance of complications, mainly bone marrow aplasia. The studies report a greater development of bone marrow aplasia in patients using dipyrrone than in the control group, but they also drew attention to the general rarity of the adverse effect, especially when compared to more common ones such as gastrointestinal ones, not justifying the screening of the adverse effect condition. The case report showed that the bone marrow aplasia responds satisfactorily to corticosteroid therapy, with improvement beginning in just 10 days. **Conclusion:** Studies have pointed to the existence of a causal relationship between the use of dipyrrone and the onset of bone marrow aplasia, however they also reported a low occurrence of cases and with even fewer fatalities, reinforcing the argument that dipyrrone is a relatively safe drug. There is a need of more research because of the problems founded in the studies.

Keywords: dipyrrone. aplastic anemia. bone marrow.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma apresentando o processo de seleção dos estudos para o artigo 15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Metadados dos estudos que compuseram esta pesquisa	16
Quadro 2 - Principais achados dos estudos incluídos nesta revisão	17

LISTA DE SIGLAS

4-AA	4-amino-antipirina
4-MAA	4-metil-aminoantipirina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
COX-3	Ciclo-oxigenase-3
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
EUA	Estados Unidos da América
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
PCC	<i>Population, Concept e Context</i>
REMEME	Relação Estadual de Medicamentos Essenciais e Medicamentos Excepcionais
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 MÉTODOS.....	14
3 RESULTADOS.....	15
4 DISCUSSÃO.....	19
5 CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A dipirona é um medicamento popularmente usado como analgésico e antipirético¹. Ela é um derivado pirazolônico e uma pró-droga que, ao ser metabolizada, origina diversos compostos, dentre eles o 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA). Esses compostos possuem ação analgésica por mecanismos ainda não completamente elucidados, tais como a inibição da ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), a inibição da síntese de prostaglandinas dentro e fora do sistema nervoso central, a dessensibilização de nociceptores e mais recentemente proposto a inibição concomitante da ciclo-oxigenase-3 (COX-3)², além de estímulo de receptores opioides e do sistema endocanabinoide seja diretamente ou por diminuir a degradação de canabidioides endógenos³. Os metabólitos fazem efeito por cerca de quatro horas e são predominantemente eliminados pela urina e fezes, apesar de haver relatos do acúmulo de alguns deles no organismo, sendo a farmacocinética da droga não completamente conhecida².

A droga é utilizada em larga escala na América Latina, Espanha, Polônia, África, Bulgária, Índia e no Brasil⁴. No Brasil, ela é considerada um fármaco essencial pelo Ministério da Saúde⁵, incluído na Relação Estadual de Medicamentos Essenciais e Medicamentos Excepcionais (REMEME)⁵, como um componente básico de assistência terapêutica medicamentosa do País, especialmente para trazer conforto a pacientes febris ou em dor aguda e crônica.

No entanto, o mesmo medicamento foi banido dos Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido, Dinamarca e Suécia na década de 70 devido a relatos de seus efeitos adversos^{4,6}. Dentre eles, destaca-se, devido ao seu potencial de morbi-mortalidade⁷, a aplasia de medula, também chamada de anemia aplásica. Este tipo de anemia é caracterizado por uma redução aguda da produção de todas (pancitopenia) ou alguns tipos de células sanguíneas como os granulócitos. Essa doença, quando gera agranulocitose, favorece o surgimento de infecções graves como a septicemia, que pode levar à morte⁷.

As atitudes agressivas de banir a droga em determinados países, quando comparada a ampla aceitação em outros e somada a possíveis complicações graves observadas, levaram ao surgimento de estudos epidemiológicos em diferentes nações^{4,6,8-13} visando levar luz à relação entre a dipirona e a aplasia de medula e determinando, por consequência, a real segurança do medicamento⁸.

No entanto, mesmo após décadas, tal relação ainda se encontra na penumbra do meio médico, sendo observadas literaturas que afirmam^{4,9} e que negam⁸ uma conexão significativa

entre o medicamento e a doença. Em vista dessa ausência de consenso e do grande espaço que a dipirona possui na medicina brasileira, essa revisão de escopo tem como objetivo conhecer as evidências científicas acerca da relação entre o fármaco dipirona e o desenvolvimento da anemia aplásica.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo que segue a metodologia de uma *scoping review* proposta pelo Instituto Joanna Briggs (JBI)¹⁴, visando resumir e expor os resultados de diferentes estudos sobre a relação entre a dipirona e o desenvolvimento da aplasia de medula, de maneira sistemática e com uma abordagem mista.

As buscas nas bases de dados foram guiadas pela pergunta norteadora construída pela estratégia *Population, Concept e Context* (PCC) para uma *scoping review*. Foram definidos P – pacientes em uso de dipirona, C – desenvolvimento de aplasia de medula, C – uso de dipirona, e a pergunta estabelecida foi: “Pacientes que fazem uso de dipirona desenvolvem aplasia de medula?”. A formação da pergunta foi oriunda da observação de discordâncias quanto a existência dessa relação em diferentes literaturas, principalmente ao se comparar a Latino-Americana com a dos EUA.

Diante disso, o levantamento bibliográfico foi realizado através da combinação das palavras-chave selecionadas no sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *aplastic anemia* AND *dypirone* no Pubmed, na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na SciELO, a busca também foi realizada com os termos no idioma português: aplasia AND dipirona; anemia aplásica AND dipirona.

Foram contemplados para análise somente estudos publicados em português, inglês e espanhol com pesquisa em seres humanos e excluídas revisões da literatura sem metanálise. Por meio da leitura do título e do resumo, eliminou-se duplicatas e artigos que desviavam do tema. Os restantes foram lidos integralmente e aqueles que responderam à pergunta científica foram sintetizados em um quadro contendo os metadados, o objetivo, um resumo do método e, como ponto central, os principais resultados e observações feitas pelos autores.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 32 estudos nas bases de dados, excluindo as duplicatas. Destes, 24 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão e pela leitura do título e do resumo. A partir da leitura do texto integral, um artigo foi excluído por conteúdo insuficiente e outro por não relacionar o uso da dipirona com a aplasia de medula de forma direta, totalizando em uma amostra de seis artigos. O processo de seleção está representado no fluxograma construído para esse trabalho (Figura 1).

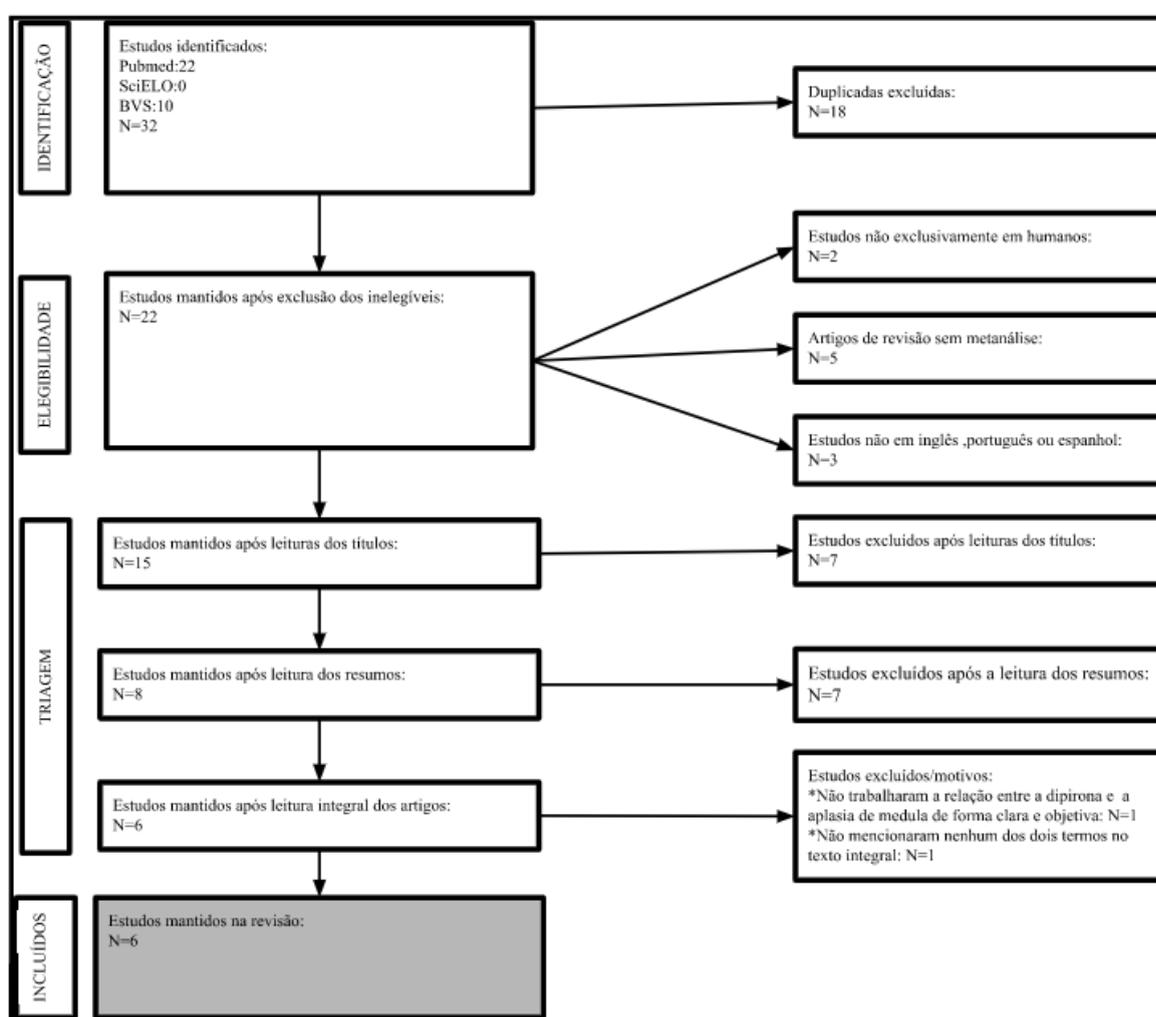


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos para o artigo

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Os estudos incluídos foram publicados entre 1986 e 2010 nos EUA, Polônia, Espanha, Israel e Turquia e apresentaram como metodologia quatro estudos do tipo caso-controle, uma meta-análise e um relato de caso. Os metadados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Metadados dos estudos que compuseram esta pesquisa

Estudo	Título	Autoria	Ano	País	Fator de Impacto
1	Risk/s of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics	JAMA ⁸	1986	Europa e Israel	19.989
2	A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland	Maj S, Centkowski P ¹³	2004	Polônia	1.918
3	Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis	van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al ⁹	2005	Espanha	19.989
4	Metamizole sodium-induced severe aplastic anemia and its recovery with a short-course steroid therapy	Yetgin S, Ozyürek E, Aslan D, Cetin M ¹²	2004	Turquia	1.980
5	Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgesics	Andrade SE, Martinez C, Walker AM ⁶	1998	Estados Unidos	3.744
6	Update on the Incidence of Metamizole Sodium-Induced Blood Dyscrasias in Poland	Basak GW, Drozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W ⁴	2010	Polônia	1.287

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os estudos apresentaram seus resultados de maneira mista e compartilharam o objetivo de avaliar como o uso da dipirona se relaciona com o aparecimento de complicações hematológicas como agranulocitose e aplasia de medula, com exceção do relato de caso, conforme descrito no quadro 2.

Quadro 2 - Principais achados dos estudos incluídos nesta revisão

Estudo	Objetivo	Tipo de Estudo	Amostra	Principais Resultados
1	Estimar da incidência da agranulocitose e aplasia de medula e seus riscos relacionados a dipirona e outros agentes.	Caso-controle	113 casos e 1724 controles selecionados a partir de pacientes que tiveram agranulocitose e aplasia de medula tratadas em hospitais.	-Foi vista associação entre a dipirona e a aplasia de medula, porém não em todas as regiões de estudo. -Fatores como a taxa de desnutrição podem influenciar na incidência e mortalidade da condição. -Resultados não deve ser generalizado e a segurança do remédio avaliada em relação a efeitos adversos mais frequentes.
2	Determinar a frequência de agranulocitose e aplasia de medula pelo uso oral de dipirona na população polonesa	Estudo prospectivo	Pacientes que fizeram uso de dipirona há, no máximo, um mês, sendo excluído pacientes que fizeram uso de drogas citostáticas ou imunossupressoras.	- Poucos hemocentros participantes e falta de hospitais gerais podem ter interferido nos dados. -Frequência considerada baixa, reforçando a dipirona como droga segura.
3	Avaliar o aparecimento de agranulocitose e aplasia de medula devido à diferentes tipos de drogas ao longo de 22 anos.	Caso-controle	Vigilância epidemiológica de milhões de habitantes em 17 hemocentros, excluindo pacientes com fatores de confusão.	-A dipirona estava no grupo de drogas responsável por 70 % dos casos de agranulocitose e aplasia de medula -Risco significativo associado à dipirona -Ambas as condições, apesar de graves, são raras, agudas e imprevisíveis, não valendo a pena a vigilância por hemogramas
4	Relatar um caso de infecção urinária que evoluiu para uma aplasia de medula devido ao uso de dipirona.	Relato de caso	Paciente do sexo feminino de 13 anos de idade com aplasia de medula severa.	-Tratada de forma bem-sucedida com corticoterapia. - É importante fazer o histórico detalhado do uso de medicações em pacientes com aplasia de medula, podendo requerer terapia diferenciada sendo o caso.

5	Realizar uma análise comparativa da mortalidade por uso de analgésicos, como a dipirona	Meta-análise	Nove casos-controle selecionados na literatura. Não foi levado em consideração a dose ou tempo de uso do medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Foi observado ocorrência de aplasia de medula relacionadas à dipirona. No entanto, a maior parte das mortes decorrente ao uso da medicação foram por complicações gastrointestinais. - Outras drogas, como o diclofenaco, apresentaram mortalidade expressivamente maior, mostrando segurança relativa da dipirona.
6	Confirmar estudos anteriores sobre o tema e esclarecer a relação entre o aparecimento de discrasias sanguíneas e o uso de dipirona.	Estudo prospectivo	População polonesa adulta em vigilância de 24 hemocentros.	- Apesar da gravidade dessas complicações, sua raridade é grande o bastante para considerar a dipirona segura e eficiente como analgésico.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3 DISCUSSÃO

A maior parte dos estudos mostrou associação entre o uso da dipirona e o desenvolvimento da aplasia de medula. Tomando como exemplo o estudo realizado na Espanha⁹, que analisou mais de 78 milhões de anos de vida totais ao longo de 22 anos, observou-se que a maior parte dos casos de aplasia de medula e agranulocitose ocorreram em pacientes que fizeram uso da dose terapêutica da dipirona. No entanto, o mesmo estudo registrou menos de 400 casos desses efeitos adversos, o que representa um baixo número de eventos, especialmente para o extenso período observado.

É indiscutível que, nos estudos analisados, a aplasia de medula é uma complicação rara. Um dos estudos realizados na Polônia¹³ mostrou que o aparecimento de aplasia de medula em pacientes em uso de dipirona foi de 1,8 para um milhão de habitantes, o que equivale a 0,25 para um milhão por dia de tratamento, uma baixa incidência relatada também por outro estudo feito no mesmo país⁴. Além disso, o artigo publicado pelo *Journal of the American Medical Association* (JAMA) concluiu que não é necessário realizar o rastreamento da condição nos pacientes em uso de dipirona⁸, visto que o custo com exames para esse fim seria maior do que o investimento com o tratamento. Vale citar também que um dos poucos estudos de grande escala para determinar a incidência da doença no Brasil encontrou uma de 2,7 casos por milhão de habitantes por ano de observação, e tal resultado foi considerado um piloto, sem valor estatístico¹¹.

Estudos observaram também uma baixa mortalidade relacionada ao uso da dipirona. A maioria dos pacientes que desenvolveram aplasia de medula sobreviveram com boa resposta à terapêutica, mesmo tal condição sendo grave, conforme descrito por Yetgin e colaboradores¹². Corroborando com esse dado, uma das pesquisas incluídas nesta revisão mostrou que apesar da dipirona causar aplasia de medula e outras complicações hematológicas graves mais frequentemente que medicamentos como paracetamol, diclofenaco e aspirina, a mortalidade dos pacientes em uso de dipirona é menor do que a mortalidade dos em uso dessas outras drogas, especialmente o diclofenaco⁶.

Apesar das complicações apresentadas pelo uso da dipirona, evidencia-se uma relativa segurança do medicamento, com riscos baixos se comparados com sua eficácia como analgésico. No entanto, ainda há várias lacunas de conhecimento no que diz respeito a esse remédio, levando a sua proibição em diversos países, algo que foi discorrido por alguns dos artigos. A escassez de estudos sobre esse assunto pode ser justificada pela inserção de novos fármacos no mercado farmacêutico todos os anos, o que interfere no foco das pesquisas, que

são realizadas prioritariamente para os novos fármacos e não para as que já estão no mercado há mais de três décadas como a dipirona⁹. O fato de que somente seis trabalhos, nenhum deles oriundo do Brasil, foram capazes de entrar nessa revisão é evidência disso.

Apesar da persistência de dúvidas em relação a suas propriedades e efeitos adversos, no Brasil, a dipirona é considerada um Medicamento Isento de Prescrição (MIP) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁵, fazendo com que esse medicamento seja dispensado sem receituário médico. Dessa maneira, instala-se uma cultura da automedicação no País, levando a um consumo exacerbado e inadequado de determinados medicamentos. Cinquenta e seis por cento da automedicação corresponde a analgésicos, classe que inclui a dipirona e esse uso inadvertido de medicamentos leva, em 29% dos casos, a intoxicações no País¹⁶. Essa automedicação torna difícil inferir umnexo causal entre o uso da dipirona e suas possíveis complicações, faltando registros formais ou mesmo memória do consumo por parte do usuário, sendo essa uma explicação para falta de estudos nacionais referentes ao assunto.

Diante dos dados apresentados, verifica-se a relevância do tema e a necessidade de estudos que visem uma melhor compreensão dos benefícios e das consequências do uso da dipirona, uma vez que limitações foram encontradas nos estudos incluídos nesta revisão. Dentre essas dificuldades, destaca-se a quantidade de hemocentros recrutados para os estudos e um pequeno número de participantes, significando uma possível subestimação dos casos^{4,8}, diferenças em relação aos fatores de risco aos quais as populações de estudo foram expostas, tal como a prevalência da desnutrição e o fato da aplasia de medula ser uma doença rara, o que dificulta a realização de estudos tipo coorte, mais adequados para avaliar causalidade⁸.

Outra questão que vale a pena observar é a presença de contradições entre as informações apresentadas pelos estudos, a exemplo do papel da dose do medicamento no aparecimento da aplasia de medula. Enquanto os caso-controle avaliados e bulas afirmaram que o aparecimento da aplasia de medula e outras complicações hematológicas da dipirona não são dose dependente^{2,4,11,13}, o relato de caso apresentou um caso de aplasia de medula causada justamente por uma overdose¹², o que só reforça a ideia de que ainda não está claro muitas ações da dipirona no organismo, mesmo ela estando há mais de três décadas no mercado.

Verifica-se que mais estudos são necessários para desvendar maiores nuances com relação à dipirona, tais como os fatores de risco para suas complicações e o mecanismo fisiopatológico de diversas delas, como a rara hipotensão transitória

CONCLUSÃO

Os estudos selecionados sugerem que existe forte relação causal entre o uso de dipirona e o desenvolvimento de aplasia de medula. No entanto, esse risco se apresentou, em geral, baixo e a condição, apesar de grave, é rara, imprevisível e tem boa resposta ao tratamento medicamentoso, especialmente ao se levar em conta a eficácia do fármaco como analgésico e antipirético. Porém necessita-se de mais estudos para desvendar maiores nuances do medicamento referentes não só a seus efeitos adversos, mas também os fatores de risco para sua ocorrência, especialmente em âmbito nacional em vista a importância da medicação em nossa prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Anvisa. Dipirona Monoidratada: Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.. [Internet]. [place unknown]; 2021 Feb 01 [cited 2022 Feb 24]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp.
2. Medley Indústria Farmacêutica LTDA. Dipirona Monoidratada [Internet]. [place unknown]; 2013 Jun 26 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7896422506229.pdf>
3. Topuz RD, Gündüz Ö, Karadağ ÇH, Ulugöl A. Non-opioid Analgesics and the Endocannabinoid System. *Balkan Medical Journal*. 2020 Jun 19;
4. Basak GW, Drozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4):1374-80.
5. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: 2018 [Internet]. [place unknown]; 2018 Nov 22 [cited 2021 Mar 14]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>
6. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998 Dec;51(12):1357-65.
7. Hemorio. Anemia Aplástica [Internet]. [place unknown]; 2014 Jan 21 [cited 2021 Feb 25]. Available from: http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais/anemia_aplastica.pdf
8. Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia: A First Report of Their Relation to Drug Use With Special Reference to Analgesics. *JAMA* [Internet]. 1986 Oct 03 [cited 2021 Apr 22];256(13):1749-1757. DOI 10.1001/jama.1986.03380130077032. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/362427>.
9. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 1999 Feb 22;159(4):369-74. doi: 10.1001/archinte.159.4.369. PMID: 10030310.
10. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* [Internet]. 2005

- Feb;8(1):19–32. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>
11. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. Sao Paulo Med J. 2005 Sep 1;123(5):247-9.
 12. Yetgin S, Ozyürek E, Aslan D, Cetin M. Metamizole sodium-induced severe aplastic anemia and its recovery with a short-course steroid therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Jun;21(4):343-7.
 13. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit*. 2004 Sep;10(9):PI93-5.
 14. Joanna Briggs Institute (JBI). Methodology for JBI Scoping Reviews - Joanna Briggs 2015. Available from:
http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf.
 15. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada, compilers. INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 86, DE 12 DE MARÇO DE 2021: Define a Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição [bibliography on the Internet]. 51th ed. Brasil: [publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Mar 17]. Available from:
<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-86-de-12-de-marco-de-2021-309013946>
 16. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV de, Fleck K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2021;37(4). Available from:
<https://www.scielosp.org/pdf/csp/2021.v37n4/e00053221/pt>