



Paracetamol *versus* Dipirona: como mensurar o risco?

ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº5
Brasília, abril de 2005

Lenita Wannmacher*

Resumo

Quando dois medicamentos têm a mesma eficácia, recomenda-se o de maior segurança. Como exemplo do aproveitamento desses conceitos para orientar a prescrição medicamentosa, compara-se o risco associado a paracetamol e dipirona, quando usados em doses terapêuticas com finalidades analgésica e antitérmica. É importante mensurar a iatrogenia potencial, sobretudo quando o que motivou o tratamento são manifestações incômodas, mas pouco lesivas. As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas e classificadas descrevendo-se suas características diferenciais. Destacamos dois tipos de RAM, as chamadas de tipo A que são freqüentes, dependentes de dose, previsíveis e, por isso, de risco mais controlável. As de tipo B são independentes de dose, imprevisíveis, mais raras e, conseqüentemente, acarretam maior risco.



Introdução

É uma falácia considerar que um medicamento possa ser inócuo. Como substância estranha ao organismo humano, qualquer fármaco traz inerentemente algum risco potencial ao ser administrado, mesmo em doses usuais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esse contexto se enquadra na definição de reação adversa como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não-intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia,

diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica”¹.

Logo, ao se prescrever ou recomendar um medicamento, há que cogitar se apresenta um risco aceitável, ou seja, aquele capaz de ser controlado por medidas de prevenção ou tratamento. Assim, torna-se clinicamente interessante a classificação de Rawlins² que divide as reações adversas em tipos A e B. Nela, além da previsibilidade, consideram-se outros aspectos de utilidade pragmática vistos no quadro que segue.

Quadro I. Características das reações adversas a medicamentos (Quadro adaptado das referências 3 e 4)

Características	Tipo A	Tipo B
Mecanismo de produção	superdosagem relativa, efeito colateral, efeito secundário, tolerância	hipersensibilidade, idiosincrasia
Resposta ao medicamento	aumentada	bizarra
Previsibilidade	sim	não
Dose-dependência	sim	não
Incidência	alta	baixa
Morbidade	alta	baixa
Mortalidade	baixa	alta
Manejo	ajuste de dose	suspensão do fármaco

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), hoje atuando na Universidade de Passo Fundo, RS. É consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro efetivo do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, no período 2005-2009. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

Ora, analisando-se esse quadro, a única característica favorável aos fármacos com reações de tipo B é sua baixa incidência. A baixa morbidade torna-se perigosa porque facilmente mascara os efeitos de iatrogenia que pode acarretar alta mortalidade.

Na seleção de medicamentos com similar eficácia clínica (hierarquicamente, o primeiro critério de seleção), é preciso considerar a **segurança comparativa** entre eles, a qual se torna elemento decisivo para recomendar um em detrimento de outros. Ainda ao se considerar o quadro anterior, os fármacos cujas reações adversas tenham as características de tipo A têm genericamente menos potencial de risco. Isso porque, apesar da alta incidência, sua previsibilidade admite medidas de controle – isto é, além de previsíveis, podem ser prevenidos. A análise comparativa da segurança dos medicamentos ainda assume maior importância quando as enfermidades ou sintomas às quais se destinam são de pequena complexidade e baixa morbidade.

A imprensa leiga brasileira⁵⁻⁷ vem enfatizando os riscos de paracetamol quando administrado com finalidades analgésica e antitérmica, sem especificar adequadamente as circunstâncias de sua ocorrência. Considerando-se que no Brasil, ao contrário do que ocorre em 33 outros países mais desenvolvidos⁸, a dipirona é usada indiscriminadamente para controle de dor e hipertermia, sem que se discutam comparativamente os riscos envolvidos, aqui se propõe tal comparação, à luz das evidências contemporâneas coletadas. Lamentavelmente, há muitos estudos de menor poder metodológico (relatos de casos, séries de casos, estudos de casos e controles), tanto pela natureza da questão em pauta (reações adversas) quanto por haver menos pesquisa em relação à dipirona.

Comparação entre reações adversas atribuídas a Paracetamol e Dipirona

Paracetamol

É inegável a eficácia de paracetamol como analgésico e antitérmico. Considera-se um mito a idéia de que dipirona supere os efeitos de outros fármacos – ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno – nas mesmas indicações (ver *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados de número 9, em 2004*). Ibuprofeno e paracetamol demonstraram a mesma tolerabilidade⁹. A similaridade de eficácia antitérmica e de segurança foi confirmada em metanálise de 17 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos realizados em crianças¹⁰. Em revisão sistemática Cochrane¹¹, os efeitos adversos não variaram entre paracetamol, placebo e métodos físicos.

Paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas. A hepatotoxicidade relacionada a metabólitos ativos e outros fatores apresenta considerável variação individual e associa-se à superdosagem absoluta (foi vista com dose única de 10 a 15 gramas) acidental ou deliberada. A idéia de que doses

próximas às terapêuticas possam causar lesões hepáticas em pacientes hepatopatas e alcoolistas não encontra fundamento em literatura metodologicamente mais confiável. A suscetibilidade à hepatotoxicidade fica aumentada por consumo de álcool, idade, etnia e interações medicamentosas com outros fármacos lesivos ao fígado, mas, mesmo na presença desses fatores, é rara com doses terapêuticas. A associação entre uso de paracetamol e lesão hepática foi descrita em séries de casos retrospectivas e relatos de casos, usualmente não em doses terapêuticas. Tais descrições eram muitas vezes incompletas e contraditórias¹².

Raramente têm-se descrito interações clinicamente relevantes com paracetamol. Há controvérsia em relação à potencialização dos efeitos anticoagulantes de varfarina, devido às discrepâncias entre estudos observacionais e os realizados em pacientes saudáveis. Nenhuma interação adversa séria foi confirmada em humanos. Como o paracetamol é dependente do esvaziamento gástrico, sua farmacocinética pode ser alterada por medicamentos que alterem esse fator. Em estudos experimentais, identificaram-se vários compostos capazes de contribuir para a hepatotoxicidade de paracetamol, mas tal não ocorreu com doses terapêuticas¹³.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego¹⁴ comparou a incidência de reações adversas sérias induzidas por ibuprofeno (5-10mg/kg/dose) e paracetamol (12mg/kg/dose) em crianças febris até dois anos de idade. O risco de hospitalização por sangramento gastrointestinal agudo não diferiu entre pacientes submetidos a tratamento com qualquer dos fármacos. Não houve hospitalizações por insuficiência renal aguda ou anafilaxia.

A associação entre uso de paracetamol e doença renal crônica, toxicidade gastrointestinal e asma pode ser atribuída a viéses de alguns estudos de casos e controles. Os menores efeitos gastrointestinais e a segurança em pacientes asmáticos suscetíveis a ácido acetilsalicílico parecem ocorrer por conta da seletiva inibição da via de síntese de prostaglandinas. As reações de hipersensibilidade são raras, embora urticária seja produzida em pacientes ocasionais. A análise acurada de alguns estudos que associaram dano hepático a paracetamol mostrou que as doses reportadas como terapêuticas estavam, na realidade, em nível plasmático tóxico.¹⁵

Isso parece ser confirmado por levantamento¹⁶ realizado entre pediatras israelenses mostrando que 42% deles prescreviam sempre ou usualmente paracetamol para tratar febre, em doses diferentes das constantes em formulário terapêutico nacional. Também não forneciam apropriadas instruções aos pais relativamente ao uso correto do medicamento. Contrariamente, revisão¹⁷ aponta possível associação entre uso de paracetamol e aparecimento de asma em pacientes suscetíveis, atribuindo-o à depleção de glutatíon pulmonar e estresse oxidativo.

Em alcoolistas

No decorrer de anos, esporádicos relatos apontaram relação entre dano hepático e uso de paracetamol em pacientes alcoolistas. Revisão sistemática¹² tentou avaliar tal associação. Ensaios randomizados e controlados por placebo mostraram

que a ingestão repetida de dose terapêutica de paracetamol durante 48 horas por pacientes com alcoolismo grave não produziu aumento em aminotransferases hepáticas, tempo de protrombina e outros parâmetros bioquímicos, nem manifestações clínicas adversas em comparação ao placebo. Em vários estudos, dose única de 1-2 gramas de paracetamol, administrada a pacientes alcoólicos para estudar metabolismo, não causou dano hepático. A menos que uma interação potencialmente lesiva ocorra, o uso de paracetamol em alcoolistas é razoável. Para controle de dor crônica nesses indivíduos, paracetamol deve ser preferido ao uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteróides.

Em hepatopatas

Na revisão sistemática acima citada¹², ensaios prospectivos não-randomizados revelaram que doses terapêuticas de paracetamol podem ser administradas a pacientes com diferentes doenças hepáticas (cirrose alcoólica, biliar primária, pós-necrótica, hepatite viral aguda, crônica ativa ou de outra causa), por períodos de até 14 dias, sem efeitos adversos.

No *Acute Liver Failure Study Group*¹⁸ determinaram-se incidência, fatores de risco e desfechos de insuficiência hepática aguda induzida por paracetamol em 662 pacientes consecutivos em período de seis anos. A associação foi estabelecida em 275 pacientes (42%) que ingeriram dose média de 24 gramas. Destes, 131 pacientes (48%) ingeriram sobredoses de forma não-intencional, as quais correspondiam ao uso concomitante de duas ou mais preparações do fármaco (38%) ou de compostos opióides (63%). Os pacientes suscetíveis apresentavam depressão, dor crônica e dependência a álcool e a narcóticos.

Em estudo retrospectivo¹⁹, realizado em 746 pacientes com intoxicação grave por paracetamol, a insuficiência hepática ocorreu mais frequentemente na faixa etária de 15-24 anos, mas a morte sobreveio preponderantemente naqueles acima de 40 anos. Assim, a idade aparece como fator de risco independente para letalidade em intoxicação por paracetamol.

O *Clinical Evidence*²⁰ enfatiza a questão da dose para estabelecer o risco de hepatotoxicidade. Pessoas que ingerem menos de 125 mg/kg não apresentam risco significativo. O limiar de toxicidade após ingestão aguda parece ser maior em crianças, sendo dose única de 200 mg/kg raramente associada à hepatotoxicidade²¹. Para pessoas com atendimento tardio, propuseram-se outros indicadores prognósticos, como testes de função hepática e tempo de protrombina²², sem que tenham sido validados prospectivamente.

Proibir o emprego de paracetamol em pacientes com doença hepática crônica não encontra fundamentação em vários estudos. Embora sua meia-vida se prolongue, a atividade do sistema citocromo P-450 não aumenta, e as reservas de glutationa não se depletam em doses terapêuticas. O medicamento tem sido estudado em uma variedade de doenças hepáticas sem acarretar risco de toxicidade em doses recomendadas. Inclusive tem sido preferido em pacientes com hepatopatias por não apresentar efeitos gastrointestinais, antiplaquetários e

nefrotóxicos como outros anti-inflamatórios não-esteróides²³. Na Inglaterra e no País de Gales, a partir de 1998, introduziram-se medidas reguladoras restritivas a fim de evitar o envenenamento com paracetamol. Revisão sistemática²⁴ conclui que, devido às limitações dos 12 estudos analisados, torna-se difícil aferir o impacto dessas medidas. Sugere apenas que se reduziram hospitalizações em serviços de hepatologia, transplantes de fígado, atendimentos por intoxicação e vendas de paracetamol.

No Brasil, o mais favorável perfil de efeitos adversos comparativamente a outros analgésicos, a melhor tolerabilidade digestiva em relação aos AINE e o baixo custo recomendam o uso de paracetamol, desde que sejam amplamente difundidas as pró-doses e as doses máximas diárias permitidas. Outra razoável precaução diz respeito ao não-emprego de subdoses, sem o que perdurará a impressão de que o medicamento tem menor eficácia, levando à administração de outros analgésicos carreadores de maior risco.

Dipirona

O balanço entre eficácia e risco de dipirona vem sendo amplamente discutido há vários anos^{25,26}.

Em editorial, Berlin²⁷ assinala as dificuldades de avaliar a precisa conexão entre esse fármaco e problemas de medula óssea.

Dipirona apresenta similar eficácia antitérmica e analgésica a de outros fármacos de uso corrente.

Revisão Cochrane²⁸ incluiu 15 estudos sobre a eficácia de dose única de dipirona comparada a placebo (oito ensaios) e outros analgésicos (sete ensaios) em dor pós-operatória. Dipirona mostrou similar eficácia a 400 mg de ibuprofeno, 600-650 mg de ácido acetilsalicílico e 500-1000 mg de paracetamol no tratamento de dor pós-operatória de moderada a intensa. Os efeitos adversos mais comumente encontrados foram sonolência, desconforto gástrico e náusea.

Outra revisão Cochrane²⁹ foi feita a partir de 11 estudos (n = 1053; 550 com dipirona) para avaliar a eficácia de dose única de dipirona em cólica renal. Usada por via intramuscular, foi menos eficaz que 75 mg de diclofenaco. Intravenosamente, o efeito suplantou o da administração intramuscular. Boca seca e sonolência foram os efeitos registrados. Não houve relatos de agranulocitose. Os autores enfatizaram a necessidade de outros estudos mais rigorosos, mais amplos e de duração adequada para definir se o benefício de dipirona excede seu dano potencial.

Os efeitos antipiréticos de dose única de dipirona, ibuprofeno e paracetamol foram comparados em ensaio clínico randomizado e duplo-cego³⁰, multicêntrico e multinacional, em colaboração com o laboratório Aventis Pharma, e realizado em 628 crianças entre seis meses e seis anos, das quais 555 completaram o período de seis horas. A normalização de temperatura foi equivalente com dipirona (86%) e ibuprofeno (83%) e menor com paracetamol (77%; $P = 0,004$). Dipirona teve efeito antitérmico mais duradouro quando medido entre três e seis horas ($P = 0,004$), mas equivalente ao de paracetamol e ibuprofeno

até três horas. A tolerabilidade dos medicamentos, avaliada por observação médica após seis horas e 14 dias de sua ingestão, não revelou diferença significativa entre os grupos.

Ensaio clínico randomizado³¹ – realizado em trinta pacientes adultos, criticamente doentes e com temperaturas acima de 38,5 °C – comparou os efeitos antipiréticos da administração intravenosa de dipirona e propacetamol e do resfriamento externo. Todas as intervenções diminuíram a temperatura similarmente em duas e quatro horas, mas dipirona determinou significativa queda na pressão arterial média e no débito urinário em relação às medidas basais, pelo que não deve ser recomendada em pacientes instáveis. Segundo os autores, os efeitos adversos hemodinâmicos da dipirona e sua associação com agranulocitose – rara, mas potencialmente letal – devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em pacientes instáveis. Ainda mais que se demonstrou similar eficácia antitérmica nas três alternativas estudadas.

Em pequeno estudo piloto³², dipirona, diclofenaco e propacetamol, em diferentes esquemas de administração intravenosa, foram testados em pacientes oncológicos com febre (temperatura igual ou acima de 38°C), todos mostrando significativos benefícios terapêuticos (redução da temperatura e melhora de conforto), sem diferenças significativas entre eles. Os efeitos antitérmicos de dipirona e propacetamol foram dependentes de dose.

Assim, dipirona tem inquestionável eficácia que precisa ser balanceada com as reações adversas que acarreta, dentre as quais foram descritos leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anafilaxia, reações dermatológicas graves e distúrbios gastrointestinais.

Agranulocitose é rara, mas grave doença, com taxa de fatalidade em torno de 6-10%, o que motivou a retirada de dipirona de muitos países. A associação de dipirona à agranulocitose apresenta incidência variável em diferentes estudos³³. A variabilidade geográfica, com taxas de risco entre 0,8 e 23,7, pode ser parcialmente explicada por diferenças em padrões de uso, doses, duração de tratamento e uso concomitante de outros medicamentos³⁴.

Em estudo multicêntrico de casos e controles³⁵, realizado em Barcelona, a agranulocitose adquirida na comunidade teve incidência anual de 3,46:1 milhão, aumentando com a idade. A taxa de fatalidade foi de 7% e a de mortalidade foi de 0,24:1 milhão. Cinco medicamentos foram responsáveis por 68,6% dos casos, dentre os quais a dipirona (OR: 25,76; IC95%: 8,39-79,12). A incidência anual atribuída a cada fármaco individualmente foi inferior a 1:1 milhão. Os mesmos autores³⁴ analisaram, em separado, o risco atribuído à dipirona mediante acesso a banco de dados de vigilância de discrasias sanguíneas, incluindo 177 casos e 586 controles pareados. Trinta casos de agranulocitose (16,9%) e nove controles (1,5%) tinham sido expostos à dipirona na semana que precedeu o dia índice. A incidência atribuída foi de 0,56 (0,4-0,8) casos por milhão de habitantes por ano. O risco desapareceu depois de mais de 10 dias da última dose do medicamento e aumentou com a duração de uso. Os casos de agranulocitose foram expostos à dipirona por mais tempo que os controles.

Na Polônia, onde dipirona é obtida sem prescrição médica, estudo multicêntrico³⁶, com um ano de duração, encontrou dois casos não-fatais de anemia aplástica (0,25 casos por milhão por dia de tratamento) e nenhum de agranulocitose associados ao uso de dipirona.

Outro estudo retrospectivo³⁷ avaliou a exposição aguda à dipirona por período de três anos. Em 243 prontuários analisados, registraram-se 49 eventos adversos em 39 (16%) pacientes. Em 57% deles ocorreram manifestações gastrointestinais leves, mesmo nos que ingeriram altas doses com intenção suicida. Agranulocitose não ocorreu em nenhum paciente, comprovando que é raro efeito idiossincrásico, não dependente de dose.

Estudo em andamento que avalia a incidência de anemia aplástica e agranulocitose na América Latina³⁸ teve os resultados brasileiros da fase inicial publicados, apontando incidência de 0,5 casos (0,0-1,1) de agranulocitose e 2,7 casos (1,1-7,1) de anemia aplástica por milhão de indivíduos por ano, com grande disparidade regional. Não houve referência a fatores associados.

Surpreendente editorial³² que comenta este estudo envereda pela discussão da comparação de **toxicidade** de dipirona e paracetamol, apontando 85 e 1661 referências na *Medline*, respectivamente, como se isso indicasse o maior risco deste último. Só que tal comparação não tem qualquer valor, pois se trata de fármacos com diferentes potencialidades para efeitos adversos: a dipirona condicionando reações de tipo B (em que se incluem as idiossincrásicas, raras, independentes de dose, como agranulocitose e anemia aplástica) e o paracetamol, as de tipo A (em que se incluem reações mais frequentes e previsíveis). Outra incongruência é mencionar casos de suicídio (**ingestão intencional**), obviamente devidos à **superdose absoluta**, características não consideradas na definição de reações adversas da OMS.

Outros efeitos adversos também descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. A dipirona pode causar vasculite, que clinicamente se apresenta como síndrome de choque, de início agudo ou demorado e de difícil recuperação. Nessa reação, a reposição de volume e a administração de vasopressores falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células endoteliais vasculares, decorrente da vasculite por hipersensibilidade induzida por dipirona.⁴⁰

Estudo de casos e controles⁴¹ conduzido no Brasil encontrou associação entre aumento do risco de tumor de Wilms em crianças cujas mães usaram o fármaco durante a gestação (OR = 10,9; IC95%: 2,4-50).

Estudo⁴² comparou os efeitos da exposição a paracetamol e dipirona em 108 mulheres, durante o primeiro trimestre de gestação. Não houve diferença significativa em relação a efeitos teratogênicos maiores nos dois grupos (3% versus 2%; RR = 1,55; IC95%: 0,26-9,05; P = 0,57).

Conclusão

O entendimento da diferença existente entre reações adversas de tipos A e B deve passar a prescrição de analgésicos e antitérmicos quando se pretende conferir mais segurança aos pacientes. Considerando a similar eficácia entre representantes de diferentes classes farmacológicas, escolher os que apresentam risco potencial mais previsível – conseqüentemente mais fácil de ser prevenido – atende aos preceitos do uso racional de medicamentos.

No Brasil, a permanência de produtos comerciais com dipirona, isoladamente ou em associação, atende a uma tradição de prescrição e uso baseada não em evidências, mas na crença de eficácia superior à de outros analgésicos e antitérmicos e de efeitos adversos tão raros que não se constituem em problema de saúde pública.

Evidências contemporâneas sobre a comparação de risco entre Paracetamol e Dipirona

- O perfil de tolerabilidade e segurança de paracetamol é o maior fator para seu difundido emprego.
- Paracetamol é útil no manejo de dor e febre em pacientes de todas as idades, desde que usado em doses terapêuticas.
- Recomendam-se prescrição e uso de paracetamol em doses corretas, para evitar subdoses (ineficácia) e overdoses (toxicidade).
- Recomenda-se a educação de pacientes, prescritores e dispensadores para limitar a utilização de paracetamol em condições de alto risco.
- As discrasias sangüíneas atribuídas à dipirona são raras, constituindo-se em efeitos idiossincrásicos, para os quais parecem contribuir fatores genéticos, idade e duração de tratamento. São independentes de dose, não previsíveis e, portanto, de difícil prevenção.
- Dipirona, por seus potenciais efeitos adversos, não deve ser a primeira escolha em pacientes febris ou com dor leve que possam ter acesso a outras alternativas igualmente eficazes e mais seguras por apresentarem efeitos previsíveis e, portanto, mais controláveis.

Referências Bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.** Geneva, 2002.
2. RAWLINS, M.D. Adverse reactions to drugs. **Br Med J**, v.282, p.974-976, 1981.
3. FUCHS, F.D. Efeitos adversos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; (Eds). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.51-53.
4. HEINECK, I.; CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Eds). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 73-85.
5. DÁVILA, M. Para pediatras, remédios em excesso trazem mais males que benefícios. **Folha Online**, 21 out. 2004. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/fo...briio/noticias/ult263u3795.shtml>>.
6. WALDISSER, S.S. Alertando: médico explica os riscos do paracetamol e diz que não sabe por que o remédio continua no mercado. **Folha Online**, cad. Ciência, 8 dez. 2005. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u14036.shtml>>.
7. CIENTISTAS alertam para riscos do paracetamol. **Folha Online**, 8 dez. 2005. Disponível em: <<http://www.dol.inf.br/Html/Edicao/PDF/Alertando.doc>>.
8. BANNED PRODUCTS. **Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted, or not approved by governments.**: New York: United Nations. Department for Policy Coordination and Sustainable Development, 1997. p.111-112.(Pharmaceuticals, 6).
9. WAHBA, H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. **Pharmacotherapy**, v.24, p.280-284, 2004.
10. PERROTT, D.A. et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v.158, p.521-526, 2004.
11. MEREMIKWU, M.; OYO-ITA, A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). **The Cochrane Library**. v.1. Oxford: Update Software, 2004.
12. DART, R.C.; KUFFNER, E.K.; RUMACK, B.H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. **Am J Ther**, v.7, n.2, p.123-134, 2000.
13. TOES, M.J.; JONES, A.L.; PRESCOTT, L. Drug interactions with paracetamol. **Am J Ther**, v.12, n.1, p.56-66, 2005.
14. LESKO, S.M.; MITCHELL, A.A. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. **Pediatrics**, v.104, p.e39, 1999.
15. GRAHAM, G.G.; SCOTT, K.F.; DAY, R.O. Tolerability of paracetamol. **Drug Saf**, v.28, n.3, p.227-240, 2005.

16. GREENBERG, R. *et al.* How much acetaminophen do paediatricians prescribe? A survey among Israeli paediatricians. **J Clin Pharm Ther**, v.30, n.5, p.443-446, 2005.
17. ENELI, I. *et al.* Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. **Chest**, v.127, n.2, p.604-612, 2005.
18. LARSON, A.M. *et al.* Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. **Hepatology**, v.42, n.6, p.1364-1372, 2005.
19. SCHMIDT, L.E. Age and paracetamol self-poisoning. **Gut**, v.54, n.5, p.686-690, 2005.
20. BUCKLEY, N.; EDDLESTON, M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. **Clinical Evidence**, March, 2005.
21. CARAVATI, E.M. Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. **J Toxicol Clin Toxicol**, v.38, p.291-296, 2000.
22. JAMES, L.P. *et al.* Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. **J Pediatr**, v.140, p.522-526, 2002.
23. BENSON, G.D.; KOFF, R.S.; TOLMAN, K.G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. **Am J Ther**, v.12, n.2, p.133-141, 2005.
24. MORGAN, O.; MAJEED, A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. **J Public Health**, v.27, n.1, p.12-18, 2005.
25. FUCHS, F.D. Dipyron: the risk of agranulocytosis should restrict its use. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v.40, n.11, p. 1089-1091, 1988.
26. LAPORTE, J.R. Agranulocitosis y anemia aplásica inducidas por fármacos. **Med Clin**, Barcelona, v.88, p.555-558, 1987.
27. BERLIN, C. Are We Losing Good Drugs? **Clinical Pediatrics**, v.40, n.6, p.325-326, 2001.
28. EDWARDS, J.E. *et al.* Single dose dipyron for acute postoperative pain (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, v.2. Oxford: Update Software, 2005.
29. _____ *et al.* Single dose dipyron for acute renal colic pain (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, v. 2. Oxford: Update Software, 2005.
30. WONG, A. *et al.* Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. **Clin Pediatr**, v.40, p.313-324, 2001.
31. GOZZOLI, V. *et al.* Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. **Intensive Care Med**, v.30, p.401-407, 2004.
32. OBORILOVÁ, A. *et al.* Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. **J Pain Symptom Manage**, v.24, p.608-615, 2002.
33. HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A.B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. **São Paulo Med J**, v.123, n.5, p.247-249, 2005.
34. IBANEZ, L. *et al.* Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). **Eur J Clin Pharmacol**, v.60, n.11, p.821-829, 2005.
35. _____ *et al.* Population-based drug-induced agranulocytosis. **Arch Intern Med**, v.165, n.8, p.869-874, 2005.
36. 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**, v.10, n.9, p.93-95, 2004.
37. BENTUR, Y.; COHEN, O. Dipyron overdose. **J Toxicol Clin Toxicol**, v.42, n.3, p.261-265, 2004.
38. HAMERSCHLAK, N. *et al.* Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The LATIN study. **São Paulo Med J**, v.123, n.3, p.101-104, 2005.
39. BENSEÑOR, I.M. Dipyron and blood dyscrasia revisited: “non-evidence based medicine”. **São Paulo Med J**, v.123, n.3, p.99-100, 2005.
40. SCHONHOFER, P.S. Dipyron (Metamizol): Restored to Good Reputate? **Internistische Praxis**, v.39, p.184-185, 1999. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html> .
41. SHARPE, C.R.; FRANCO, E.L. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms’ tumor. Brazilian Wilms’ Tumor Study Group. **Epidemiology**, v.7, p.533-535, 1996.
42. BAR-OZ, B. *et al.* Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.119, n.2, p.176-179, 2005.

Vol. 2, Nº 6 - Contraceção de emergência: evidências versus preconceitos

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2005. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN Iote 19, Brasília – DF, CEP 70800-400
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: **Temas Selecionados** é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Coordenadora da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias:
Nelly Marin Jaramillo – OPAS/OMS
Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos:
Dirceu Brás Aparecido Barbano – Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama. Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher. Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha. Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho – OPAS/OMS. Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) – OPAS/OMS. Layout e Diagramação: Grifo Design Ltda. Conselho Editorial: Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).



Ministério da Saúde

ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.