

Considerações sobre a dipirona sódica e o paracetamol para a clínica odontológica

The use of dipyron and acetaminophen in dental clinic

Diogo Miorelli Pédico ¹
Gabriela Victorelli ²
Cristiane de Cássia Bergamaschi ³
Juliana Cama Ramacciato ⁴
Rogério Heládio Lopes Motta ⁵

Recebido: 17/08/2012
Aceito: 24/10/2012

Resumo

Os analgésicos de ação periférica mais utilizados na Odontologia brasileira são a dipirona sódica e o paracetamol. Entretanto, ainda são escassos os trabalhos na literatura que compararam estes medicamentos em relação à eficácia analgésica, indicações, contraindicações, riscos e benefícios. Desta forma, este trabalho teve como objetivo revisar estes aspectos do uso de dipirona sódica e paracetamol no tratamento odontológico. Na literatura relacionada foi possível observar que a dipirona sódica apresenta maior eficácia analgésica em relação ao paracetamol em procedimentos clínicos odontológicos. Além disso, a Literatura mostra que a dipirona sódica não apresenta riscos adicionais de teratogênese, além de não apresentar relação com a agranulocitose nas doses habituais utilizadas na Odontologia. O paracetamol, além de ser considerado como fraco inibidor de prostaglandina, também está relacionado atualmente a um alto risco de hepatotoxicidade. Diante dessas observações, sugere-se o uso da dipirona sódica como o analgésico de primeira escolha dos cirurgiões-dentistas em pacientes que não apresentam contra-indicações para sua prescrição.

Palavras-chave: Dipirona, Paracetamol, Analgésicos.

Abstract

The most used analgesics in Brazilian dentistry are dipyron and acetaminophen. However, there are still few studies in the literature that compared these drugs in relation to analgesic efficacy, indications, contraindications, risks and benefits. Therefore, this study aimed to conduct a literature review concerning all these parameters of the two drugs when used in dental treatment. In related literature, it was observed that dipyron has a higher analgesic efficacy compared with acetaminophen in dental clinical procedures. Moreover, dipyron does not present additional risks of teratogenicity or agranulocytosis. Acetaminophen shows itself as a weak analgesic, and it is also currently related to a high risk of hepatotoxicity. Due to these observations, it was concluded that dipyron should be the first choice of analgesic in Dentistry when the patient present no contraindication to this drug.

Key-words: Dipyron, Acetaminophen, Analgesics.

¹ Cirurgião-dentista

² Cirurgiã-dentista, Departamento de Biossegurança do Centro de Pesquisas Odontológicas e Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic

³ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica (FOP/UNICAMP), Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (UNISO)

⁴ Cirurgiã-dentista, Mestre e Doutora em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica (FOP/UNICAMP), Professora do Departamento de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Centro de Pesquisas Odontológicas e Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic

⁵ Cirurgião-dentista, Mestre e Doutor em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica (FOP/UNICAMP), Professor do Departamento de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Centro de Pesquisas Odontológicas e Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic

Introdução

A dor pode ser causada pelos estímulos dos nociceptores que causam uma experiência sensorial e emocional desagradável, e é um fenômeno muito importante pelo caráter de defesa do corpo humano, alertando quando alguma lesão de tecido ou de algum órgão está ocorrendo. A busca pelo alívio e modulação da dor é constante desde a antiguidade, seja com tratamentos para a remoção da causa ou com o uso de alguns tipos de medicamentos (1,2).

As causas da dor na Odontologia na maioria das vezes são de caráter inflamatório agudo (tais como as pulpites irreversíveis), o que faz com que o paciente procure o consultório odontológico para o seu alívio. Nestes casos, o ideal é que o profissional realize a anestesia local de forma efetiva e remova a causa da dor com procedimentos clínicos, utilizando os medicamentos como agente coadjuvantes para o controle da dor após o tratamento (3).

Dentre os medicamentos utilizados no controle da dor pós operatória destacam-se a dipirona e o paracetamol (2). Segundo Wannmacher (4), em 2005, na seleção de medicamentos para fins similares é preciso considerar a segurança clínica, a qual é fundamental para recomendar um medicamento em detrimento de outros. Além disso, a análise comparativa da segurança dos medicamentos tem maior relevância quando as doenças ou sintomas às quais se destinam são de pequena complexidade e baixa morbidade. Portanto, é importante que o cirurgião-dentista tenha conhecimento das diferenças entre os medicamentos.

No Brasil, a droga mais usada deste grupo é a dipirona ou metamizol, sintetizado na Alemanha, em 1920, pela companhia Hoechst AG, e tendo sua produção em escala comercial em 1922 (2). A dipirona é um analgésico de ação periférica e antipirético do grupo das pirazolonas, que está no mercado há mais de oitenta anos. Além disso, a dipirona é um dos medicamentos mais vendidos no Brasil e é comercializada em mais de cem países (4). A dipirona exerce o seu efeito analgésico por deprimir diretamente o nociceptor sensibilizado, diminuindo o estado de hiperalgisia persistente, com o bloqueio da entrada de cálcio e a diminuição de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) nos nociceptores (5).

O paracetamol é classificado como inibidor da ciclooxigenase (COX), porém apresenta atividade anti-inflamatória fraca, e devido a esta característica este medicamento é usado como analgésico para as dores de intensidade leve a moderada (1,2).

Embora a dipirona e o paracetamol sejam empregados amplamente na Odontologia, ainda

são escassas as revisões da literatura abordando aspectos clínicos como segurança e eficácia clínica destes medicamentos. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi abordar aspectos do uso da dipirona sódica e do paracetamol na Odontologia.

Revisão de Literatura

Considerações gerais sobre o uso da dipirona sódica

Andrade (2), em 2006, descreveu algumas recomendações para se obter um bom resultado clínico com o uso da dipirona:

- para um adulto deve-se prescrever 500 a 800mg por dose, e para crianças deve-se considerar 12mg/kg de peso corporal, fazendo um intervalo de 4 a 6 horas, por tempo restrito, normalmente nas primeiras 24 horas após o procedimento;
- não é comprovado em ensaios clínicos que a dipirona por via oral é capaz de diminuir a pressão arterial, mas na bula da Novalgina® existe a contra-indicação de administração via intramuscular ou intravenosa de dipirona sódica em pacientes com pressão arterial sistólica menor que 100mmHg;
- deve-se evitar prescrever a dipirona sódica para pacientes com história de doenças hematológicas severas;
- não se deve prescrever dipirona para pacientes com hipersensibilidade aos derivados da pirazolona, pois há risco de alergia cruzada, ou aos pacientes que são portadores de doenças metabólicas;
- como qualquer outro medicamento, antes da prescrição da dipirona deve ser realizada uma avaliação adequada, anamnese e exame físico, para avaliar o risco benefício de se usar o medicamento.

A administração da dipirona proporciona altos níveis plasmáticos e 58% da droga se liga com às proteínas do plasma. A droga produz o seu efeito dentro de 30 a 60 minutos após a aplicação e dura em torno de 4 a 6 horas. A biotransformação de alguns dos metabólitos ativos é feita por via hepática e a excreção por via renal. Todos os metabólitos são excretados pelos rins, pois estes não ligam extensivamente às proteínas plasmáticas. A concentração dos metabólitos ativos (MMA e AA) determina os efeitos analgésicos da dipirona, que também está relacionada a propriedade anti-inflamatória sobre a cascata do ácido araquidônico, uma vez que os metabólitos 4-MMA e 4-AA inibem a síntese de prostaglandinas. Os dois outros metabólitos (AAA e FAA) permanecem praticamente inativos, enquanto os metabólitos (4-MMA e 4-AA) são os mais importantes para o efeito analgésico (8,9).

A dipirona sódica age de duas formas, prevenindo a sensibilização dos nociceptores ou minimizando a sensibilização de nociceptores já sensibilizados. Estes seriam os principais fatores relacionados à sua melhor eficácia no controle da dor já instalada. O mecanismo de ação da dipirona sódica não se encontra completamente esclarecido. Alguns autores dizem que a dipirona sódica e seu principal metabólito possuem mecanismo de ação central e periférico combinado, como também em diferentes níveis de processamento da informação dolorosa (2,7).

Como a dipirona não é comercializada nos Estados Unidos, poucos são os estudos avaliando os efeitos de interações medicamentosas envolvendo este medicamento (2). Segundo o BPR Guia de Remédios® (10), em 2012, a dipirona pode interagir com algumas drogas.

Dentre os efeitos, este analgésico pode potencializar a ação do álcool, não devendo, portanto ser administrado concomitantemente com bebidas alcoólicas; pode reduzir a ação da ciclosporina (um imunossupressor utilizado em transplantes e em doenças auto-imunes resistentes aos corticosteróides) e pode provocar o aumento das reações adversas da clorpromazina (um antipsicótico), podendo ocasionar hipotermia, hipotensão, constipação, enjôos, sonolência, xerostomia e congestão nasal (7).

Recentemente alguns estudos avaliaram os efeitos da dipirona quando associada a outros medicamentos. Hohlfeld et al. (11), em 2008, foram os primeiros a relatar que a dipirona pode interferir na ação anti-agregante plaquetária da aspirina por preservar os tromboxanos. Já Saussele et al. (12), em 2007, observaram que a dipirona pode provocar uma indução enzimática significativa no citocromo P450, o que poderia interferir na metabolização de outros medicamentos.

Nos Estados Unidos a comercialização livre da dipirona foi proibida pela Food and Drug Administration (FDA) em 1977 por possível associação deste medicamento com agranulocitose, porém a agranulocitose droga-induzida é um efeito colateral adverso raro associado também a outros medicamentos.

Em 1986, um grupo de pesquisadores americanos participou do Internacional Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, conhecido como estudo de Boston, o primeiro grande estudo de controle de casos para avaliar a relação da dipirona, do paracetamol e da aspirina com a incidência de aplasia medular e com agranulocitose. Participaram do estudo 40 pesquisadores, 300 hospitais e 22,2 milhões de pessoas em 7 países por um período de 4 anos. O estudo concluiu que a agranulocitose e a anemia aplástica podem ser causadas por muitos medicamen-

tos, assim como agentes químicos e pesticidas.

Além disso, quase 90% dos 442 casos de agranulocitose do estudo se recuperaram completamente com medidas terapêuticas apropriadas e a mortalidade situou-se em 9%. O estudo estabeleceu o risco de agranulocitose atribuível à dipirona na proporção de 1,1 caso por milhão de pessoas expostas que tinham tomado o fármaco durante o período de 7 dias antes do início da doença, o que demonstra a segurança clínica da dipirona (13).

No Brasil, um estudo realizado por Hamerschlak e Cavalcanti (14), em 2005, avaliou a prevalência de agranulocitose entre 2002 e 2003, e encontrou a proporção de 0,5 caso de agranulocitose por ano por milhão de indivíduos, o que indica que esta alteração também é rara no Brasil.

Considerações gerais sobre o uso do paracetamol

Camu e Vanlersberghe (15), em 2002, concluíram que a maior concentração plasmática do paracetamol acontece 90 minutos após a administração oral e é eliminada aproximadamente em 3 horas e meia. Deve-se começar administrando 1g e o efeito máximo é adquirido com 1,5 a 2g. A dose de manutenção deve ser repetida a cada 6 ou 8 horas, administrando no máximo 60 a 90 mg/kg, e os pacientes alcoólatras devem ter as doses diminuídas em 30 a 50%.

As doses terapêuticas do paracetamol variam entre crianças e adultos: nos adultos varia de 325mg a 1g. Já nas crianças deve ser utilizada uma dose de 10 mg/kg, não administrando mais que 5 doses em 24 horas (16). O paracetamol tem suas contra-indicações devido a sua hepatotoxicidade (3), mas segundo a Food and Drug Administration (6), quando ele é empregado na dose de 2,6g/dia em adultos, parece ser seguro. Além disso, o paracetamol pode causar problemas para pacientes que fazem uso de anticoagulantes como varfina sódica, devido ao risco de aumentar o efeito anticoagulante e provocar hemorragia (7).

Apesar do paracetamol não possuir muitas interações medicamentosas relevantes em Odontologia, atenção especial deve ser dada devido ao potencial hepatotóxico deste medicamento. Quando este medicamento é prescrito para pacientes usuários crônicos de álcool, ele pode resultar em aumento da conversão do paracetamol em um metabólito altamente tóxico, podendo provocar danos graves no fígado.

Em relação à associação com outros medicamentos, o paracetamol pode provocar um aumento significativo da RNI (Razão Normalizada Internacional) em pacientes que estão utilizando varfarina, o que pode resultar em hemorragias significativas particularmente quanto a RNI estiver acima de 4 (7).

O paracetamol também é uma droga analgésica e antitérmica, e um dos medicamentos mais populares do mundo. Nos Estados Unidos é utilizado para combater a febre e a dor nos primeiros estágios (17, 18). Mesmo assim, o completo entendimento de seu mecanismo de ação ainda não é conhecido, e várias hipóteses estão relacionadas ao mecanismo de ação do paracetamol (19). Sua atuação pode estar envolvida com a inibição de isoenzimas ciclooxigenases, ativação da via serotoninérgica bulboespinal e interação com a via endógena de opióides (18).

De acordo com Andrade (2), em 2006, o paracetamol pode ser caracterizado como um fraco inibidor de prostaglandinas. Segundo Kis et al. (20), em 2005, o paracetamol atua na ciclooxigenase (COX), tornando a uma forma oxidada cataliticamente inativa. Essa atuação é bloqueada na presença de maiores concentrações de peróxidos. O sistema nervoso central apresenta pequenas concentrações de peróxidos, o que justifica os efeitos analgésicos e antipiréticos do paracetamol por meio de uma ação direta no sistema nervoso central e também explica seu efeito anti-inflamatório reduzido, pois os peróxidos estão elevados no local inflamado.

A COX3 foi denominada a COX relacionada a ação do paracetamol no sistema nervoso central, pois pesquisadores acreditavam que seria uma forma diferente das COX 1 e 2. Entretanto, pesquisas realizadas posteriormente não evidenciaram esta relação e a COX3 foi considerada uma variante da COX1 (21).

Discussão

A dor na Odontologia é de caráter periférico, e várias são as formas de seu controle, desde o uso de soluções anestésicas, assim como medicamentos como analgésicos e anti-inflamatórios para o controle da dor após o tratamento (3). Nestes casos, os medicamentos mais usados para o controle da dor são a dipirona sódica e o paracetamol (2), mas poucos são os trabalhos na literatura que comparam a eficácia, vantagens, desvantagens, indicações e contra-indicações destes medicamentos, principalmente na Odontologia.

Autores como Carmo et al. (22), em 2009, defendem o efeito analgésico do paracetamol e ressaltam que este deve ser o medicamento de primeira escolha para os cirurgiões-dentistas. Entretanto, a dipirona tem melhores efeitos analgésicos e antitérmicos comparado ao paracetamol, tanto que a dipirona atualmente é o antitérmico de escolha em casos de dengue (2, 23).

Um dos pontos mais questionados sobre a utilização da dipirona sódica rotineiramente na área de saúde refere-se à possibilidade da

agranulocitose, como apontado por autores como Discombe (24), em 1952, e Hamerschlak e Cavalcanti (14), em 2005. Atualmente, vários são os especialistas que ressaltam a segurança clínica da dipirona sódica em relação à agranulocitose, principalmente pelas evidências de estudos de grande relevância neste tema como o denominado “estudo de Boston” (13), dentre outros (2, 25).

No Brasil, muitos médicos e representantes do setor de defesa do consumidor questionavam a segurança do uso da dipirona sódica, o que culminou com o “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona” promovido pela ANVISA (26). Esta iniciativa teve por objetivo mostrar ao público a segurança da dipirona, e concluiu que o uso da dipirona como analgésico e antitérmico é inquestionável, além dos baixos riscos de complicação.

Esta comissão também apresentou dados de outros países a respeito da incidência de agranulocitose em usuários de dipirona sódica, tais como: EUA – Minnesota - 1,3 casos por milhão (1960-83), Michigan - 0,48 casos por milhão (1960-83), Flórida - 0,36 casos por milhão (1960-83); Alemanha - 5 casos por milhão, França - 2,5 casos por milhão, Grã-Bretanha - 0,12 por milhão e Suécia - 9 casos por milhão.

Em relação ao controle de dor, a dipirona possui melhor eficácia como analgésico quando comparada com o paracetamol, como pode ser observado em vários estudos (27, 28). Um estudo de Lacerda e Wassal (29), em 2011, também demonstrou a melhor eficácia analgésica da dipirona sódica no controle da dor pós-operatória em cirurgias de instalações de implantes dentários quando comparada ao paracetamol. Estudo recente de Koster et al. (30), em 2012, também demonstrou o papel significativo da dipirona no controle da dor pós-operatória.

A Literatura mostra que muitos profissionais tem receio em prescrever o a dipirona sódica para mulheres durante a gestação (7), mas vários estudos comprovam que não há riscos da sua administração após o primeiro trimestre de gestação. Bar-Oz et al. (31), em 2005, concluíram que a exposição à dipirona sódica durante o primeiro trimestre da gravidez provavelmente não está associada a um risco significativamente maior de malformações ou abortos espontâneos.

Da Silva et al. (32), em 2009, realizaram um trabalho para avaliar o risco de eventos adversos perinatais em recém-nascidos após o uso de dipirona pelas mães durante a gestação e concluíram que o uso da dipirona durante a gravidez não aumentou o risco de anomalias congênitas e outros problemas na gravidez.

Em relação aos riscos para o paciente, o uso

do paracetamol requer cuidados, pois este medicamento tem um maior risco de hepatotoxicidade como pode ser comprovado pelos muitos casos de envenenamento publicados na Literatura, os quais podem levar ao óbito ou causar danos irreversíveis ao fígado (33, 34). Nos últimos anos esta preocupação tem sido constante na área de saúde, tanto que a FDA diminuiu a dose diária recomendada de paracetamol para adultos de 4g/dia para 2,6g/dia, em intervalos de 6 em 6 horas (6, 18).

Entretanto, a dose recomendada de paracetamol para conseguir o efeito antitérmico ou analgésico desejado é de 750mg a cada 6 horas (2), o que poderia levar o paciente a ingerir uma dose maior do que a dose recomendada pela FDA (7). Diante disso, quando a prescrição for necessária para pacientes alcoólatras, a dose diária recomendada não deverá ultrapassar 2 gramas (34).

Outra recomendação pertinente ao paracetamol refere-se ao cuidado do cirurgião-dentista não associar este medicamento com outros que também tenham hepatotoxicidade evidenciada, tal como a eritromicina, nimesulida e amoxicilina associada ao ácido clavulânico, mesmo em pacientes saudáveis (7).

Portanto, considerando os riscos de hepatotoxicidade do paracetamol, além do melhor efeito analgésico da dipirona sódica demonstrada na literatura, sugere-se o uso de dipirona sódica como analgésico de primeira escolha na Odontologia.

Conclusão

A dipirona sódica pode ser o analgésico de primeira escolha, pois possui baixo risco de hepatotoxicidade e melhor eficácia como analgésico em procedimentos clínicos odontológicos quando comparada ao paracetamol.

Referências Bibliográficas

1. Ramacciato JC, Motta RHL. Terapêutica Medicamentosa aplicada à Implantodontia. In: Paulo Sérgio Perri de Carvalho, Eduardo Piza Pellizer. (Org.). Fundamentos em Implantodontia - Uma visão contemporânea. Fundamentos em Implantodontia - Uma visão contemporânea. 1ed. São Paulo: Quintessence Editora Ltda, 2011, v. , p. 37-60.
2. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2006. p. 53-56.
3. Ramacciato JC, Pereira LAP, Motta RHL. Reações alérgicas. In: Andrade ED, Ranali J. Emergências Médicas em Odontologia. 3a ed. São Paulo: Santos; 2011,
4. Wannmacher L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? [texto na internet]. 2005. [acesso em 2011 nov 10]; 2(5)[cerca de 6p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf
5. Vicentini CB. Avaliação da dor pós-operatória em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares impactados com administração de dipirona ou dipirona associada à cafeína. Dissertação de Mestrado. Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic. 2011.
6. FDA US. Food and Drug Administration. Acetaminophen an liver injury: Q & A for consumers. FDA Consumer health Information /U.S. [texto na internet]. 2009. [acesso em 2009 nov 09]. Disponível em: "<http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm168830.htm>"<http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm168830.htm>
7. Motta RHL, Ramacciato JC, Bergamaschi CC, Groppo FC, Andrade ED. Interações Medicamentosas em Odontologia. In: Antônio Salazar Fonseca, José Ranali e Oswaldo Scopin. (Org.). Odontologia Clínica para o Exercício Profissional Diferenciado. Nova Odessa: Editora Napoleão, 2010.
8. Rohdewald P, Drehsen G, Milsman E, Derendorf H. Relationship between saliva levels of metamizol metabolites, bioavailability and analgesic efficacy. *Arzneimittelforschung*. 1983;33:985-990.
9. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyron metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:187-91.
10. Caetano N. BPR Guia de Remédios. 11a edição. Edição 2012/2013. Editora Escala.
11. Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schror K et al. Los analgésicos derivados de la pirazolinona previenen el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico y preservan la síntesis de tromboxano plaquetario. *J Thromb Haemost*. 2008;6(1):166-73.
12. Saussele T, Burk O, Blievernicht JK, Klein K, Nussler A, Nussler N et-al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:265-73.
13. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA*. 1986. 3;256(13):1749-57
14. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. *Sao Paulo Med J*. 2005 1;123(5):247-9.
15. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaes-*

- thesiol. 2002;16(4):475-88.
16. Goodman LSG, Harman JG, Limbird LE. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
 17. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 15;99(21):13926-31.
 18. Mattia A, Colluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol*. 2009;75(11):644-53.
 19. Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, Raffa RB. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(6):617-38.
 20. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Experimental Therapeut*. 2005;315(1):1-7.
 21. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci*. 2004 9;7(2):217-26.
 22. Carmo ED, Amadei SU, Pereira AC, Silveira VAS, Rosa LEB, Rocha RF. Prescrição medicamentosa em odontopediatria. *Rev Odontol UNESP*. 2009 38(4): 256-62.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico*. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
 24. Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine; an avoidable cause of death. *Br Med J*. 1952;1(4771):1270-3.
 25. Benseñor IM. Dipyron and blood dyscrasia revisited: "non-evidence based medicine". *Sao Paulo Med J*. 2005 May 2;123(3):99-100.
 26. ANVISA. Painel Internacional de avaliação da segurança da dipirona. Brasília, 3 e 4 de julho de 2001.
 27. Fernandes CET, Koslowsky Junior VA. Avaliação da eficácia analgésica da dipirona sódica versus paracetamol e cloridrato de benzidamida no tratamento da dor pós-operatória em cirurgia odontológica. Estudo duplo cego comparativo. *Amb Odontol*. 1995;24:15-9
 28. Saska S, Scartezini GR, Souza RF, Houchuli-Vieira E, Filho VAP, Gabrielli MAC. Cloridrato de tramadol/paracetamol no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares inclusos. *Rev Cir Traumatol*. 2009;9(4):99-10
 29. Lacerda EJ, Wassall T. Avaliação clínica da ação analgésica da dipirona comparada com o paracetamol na cirurgia de instalação de implantes. *Implant-News*. 2011;8(4):455-458.
 30. Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW. Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(14):A4323.
 31. Bar-Oz B, Clementi M, Di Gianantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005. 1;119(2):176-9.
 32. Da Silva, Dal Pizzol T, Schuler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dypirone use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(3):293-7.
 33. Aakvik R, Jacobsen D. Paracetamol poisoning – occurrence and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126(13):1731-3.
 34. Guggenheimer J, Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(1):38-44.