

Agranulocitose e Dipirona: Relato de caso com recidiva após reexposição

Agranulocytosis and Dipyrone: Case report with recurrence after reexposure

Agranulocitosis y Dipirona: Caso clínico con recidiva tras reexposición

Recebido: 04/12/2024 | Revisado: 08/12/2024 | Aceitado: 09/12/2024 | Publicado: 10/12/2024

Victor Paiva Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4269-9377>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: victordpaivaf@gmail.com

Thiago Schultz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-1558>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: thiagohschultz@gmail.com

Suzanne De Freitas Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8356-2189>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: suzy_rocha@hotmail.com

Resumo

Introdução: A dipirona é um fármaco derivado da Pirazolona, em razão dos seus efeitos analgésicos e antipiréticos se tornou amplamente utilizado no Brasil e está entre os dez medicamentos mais comercializados. A associação com quadros de agranulocitose é reconhecida desde 1970, com mortalidade entre 10 e 16%. Objetivo e Metodologia: Este relato de caso apresenta um caso clínico de agranulocitose secundária a reexposição à dipirona com quadro clínico e laboratorial sugestivos. Conclusão: A anamnese desenvolve papel crucial para estabelecimento da relação temporal entre o uso do fármaco e o surgimento de sinais e sintomas, com impacto no diagnóstico precoce e manejo terapêutico adequado para o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Agranulocitose; Neutropenia; Dipirona.

Abstract

Introduction: Dipyrone is a drug derived from pyrazolone. Due to its analgesic and antipyretic effects, it has become widely used in Brazil and is among the ten most widely marketed drugs. Its association with agranulocytosis has been recognized since 1970, with a mortality rate of between 10 and 16%. Objective and Methodology: This case report presents a clinical case of agranulocytosis secondary to re-exposure to dipyrone with a suggestive clinical and laboratory picture. Conclusion: Anamnesis plays a crucial role in establishing the temporal relationship between the use of the drug and the appearance of signs and symptoms, with an impact on early diagnosis and appropriate therapeutic management for the patient's prognosis.

Keywords: Agranulocytosis; Neutropenia; Dipyrone.

Resumen

Introducción: La dipirona es un fármaco derivado de la pirazolona. Debido a sus efectos analgésicos y antipiréticos, su uso se ha generalizado en Brasil y se encuentra entre los diez fármacos más comercializados. Su asociación con la agranulocitosis se reconoce desde 1970, con una tasa de mortalidad de entre el 10 y el 16%. Objetivo y metodología: Se presenta un caso clínico de agranulocitosis secundaria a reexposición a dipirona con cuadro clínico y de laboratorio sugestivo. Conclusión: La anamnesis juega un papel crucial para establecer la relación temporal entre el uso del fármaco y la aparición de los signos y síntomas, con repercusión en el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico adecuado para el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Agranulocitosis; Neutropenia; Dipirona.

1. Introdução

A agranulocitose é uma condição marcada pela redução ou ausência do número de células da linhagem granulocítica, com associações ao uso de medicações (Maciá-Martínez et al., 2024). Em uma revisão sistemática foi relatado a associação do quadro com cerca de 125 drogas, algumas dessas com ampla difusão no Brasil, como a Clorpromazina, Diclofenaco, Dipirona, Fenitoína, e Espironolactona, que apresentam nível 1 de evidência para risco de agranulocitose (Andersohn; Konzen & Garbe,

2007).

O Metamizol, também conhecido como Dipirona ou Novaminsulfona, é um medicamento com efeito analgésico não-narcótico, antipirético e espasmolítico derivado das pirazolonas (Chatzimanouil et al., 2023; Eleutério et al., 2024) com cerca de um século de comercialização. (Eleutério et al., 2024) O efeito adverso mais significativo é o desenvolvimento da agranulocitose, marcada pela redução de neutrófilos, basófilos e eosinófilos menor que 500 $\mu\text{L}/\mu\text{l}$ de sangue (Andersohn, Konzen & Garbe, 2007; Chatzimanouil et al., 2023). O risco para esta condição parece estar associado com polimorfismos nos genes NAT2, CYP2C9 e CYP2C19. (Eleutério et al., 2024) Apesar da raridade, dentre as alterações hematológicas também é destacada a pancitopenia (Chatzimanouil et al., 2023).

A associação entre esta droga e os quadros de agranulocitose é conhecida desde a década de 1970, quando medidas proibitivas foram adotadas em países como os Estados Unidos da América (Andrade et al., 2016). No Brasil, o estudo LATIN investigou a incidência para esta associação, com números que variam entre 0.44 e 0.82 casos/milhão por ano, considerada abaixo do valor apresentado (1 caso/milhão por ano) pelo estudo International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) publicado em 1986 (Hamerschlak et al., 2005). O Estudo de Vigilância Caso-Controle de Berlim (Huber et al., 2015), identificou uma taxa de incidência de 0,96 casos por milhão de habitantes por ano, enquanto uma análise retrospectiva de relatórios suíços apresentou uma taxa estimada em 0,46-1,63 por milhão de pessoas-dias de uso (Blaser et al., 2015).

Assim, o presente estudo tem o objetivo de apresentar um relato de caso clínico de agranulocitose secundária a reexposição à dipirona com quadro clínico e laboratorial sugestivos. O uso da dipirona como deflagradora de processos imunológicos resultantes da agranulocitose secundária é apresentada em episódio recorrente à paciente adolescente e o caso apresentou padrão clínico semelhante à ocorrência prévia, após 7 anos sem exposição à droga e sem quaisquer apresentações clínicas ou comorbidades sugestivas de diagnósticos diferenciais de Agranulocitose.

2. Metodologia

Este manuscrito trata-se de um relato de caso, apresentado de forma descritiva e qualitativa, em que segundo Pereira et al., 2018, caracteriza-se por uma pesquisa de por via direta recolha dados relativos ao estudo por meio do acesso aos registros médicos e a exames complementares fornecidos, sendo o pesquisador o instrumento fundamental.

O estudo respeitou critérios éticos contando com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de forma a permitir a divulgação de informações para fins acadêmicos e científicos. Todos os direitos do participante foram respeitados e preservados.

3. Relato de Caso

Paciente G.A.M.M, sexo masculino, leucoderma, 18 anos, natural e procedente do município de Uberlândia – Minas Gerais. O paciente previamente hígido apresentou quadro de odinofagia, febre, prostração com piora progressiva ao longo de 10 dias. O paciente foi avaliado no início dos sintomas na atenção primária, e proposto tratamento de faringoamigdalite bacteriana, recebendo Amoxicilina-clavulanato e Dipirona para o controle dos sintomas apresentados. Nos dias subsequentes, o quadro evoluiu com persistência de febre, odinofagia, surgimento de úlceras orais e gengivite. A persistência dos sintomas foi avaliada pela atenção primária, onde recebeu a indicação de retratamento com Penicilina-benzatina e Dipirona.

Após 48 horas do retratamento, o paciente apresentou piora do estado geral e início de rinofonia, o que demandou atendimento em setor de urgência. Neste atendimento a avaliação laboratorial evidenciou quadro de neutropenia grave (Tabela 1), com diagnóstico referenciado ao Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Tabela 1 - Resultados dos exames apresentados durante o período de internação.

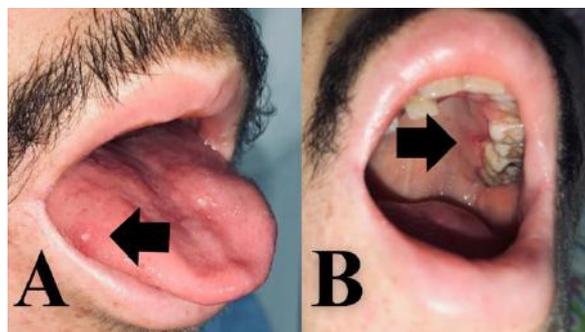
Datas e Análises	03	04	05	06	07	08	09	10	12	13	14	15	16	19	22	24
Leuco/mm ³	600	800	1000	1400	1300	1200	1100	1200	900	500	600	600	700	800	2100	4300
Hm 106/Mm ³	4,4	3,9	4,0	4,0	3,8	3,9	3,8	4,0	3,8	3,7	3,2	3,2	3,3	2,8	3,0	2,9
Hb g/dl	13,6	11,9	12,2	12,1	11,6	11,8	11,5	12,0	11,4	10,9	9,3	9,5	9,8	8,1	8,8	8,4
Ht %	39,2	34,5	35,1	35,3	32,6	34,4	33,6	35,7	33,5	31,9	27,4	27,2	28,9	24,5	26,6	25,6
Vcm fl	88,5	88,7	88,4	88,3	86	88,4	88	89,3	88,2	86,4	87	84,2	87	87,5	88,4	87,4
Hcm pg	30,7	30,6	30,7	34,3	30,6	30,3	30,1	30	30	29,5	29,5	29,4	29,5	28,9	29,2	28,7
Rdw %	12,5	12,8	13	12,8	13	12,9	13,1	13,2	13,2	13,4	13,4	13,3	13,5	13,5	13,7	14,1
Plaquetas(mil/mm ³)	312	324	339	374	352	402	408	430	372	385	429	442	406	360	591	582
Segmentados/mm ³	-	16	20	14	26	0	0	24	-	-	-	-	-	-	1517	3483
Linfócitos; linfócitos atípicos (mm ³)	-	680:88	840:120	1232: 140	1209: -	1128: 60	1012: 44	1068: 24	-	-	-	-	-	-	420	731
Monócitos/mm ³	-	16	20	140	52	12	33	48	-	-	-	-	-	-	63	86
Blastos	-	-	-	-	13	-	12	12	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autoria própria.

Como antecedentes mórbidos pessoais, apresentou indicação prévia aos 13 anos de idade devido a abdome agudo inflamatório, apendicite, complicada com neutropenia grave, com causa provável relacionada ao uso de Dipirona. O paciente não utilizava medicação contínua. Negou viagens recentes, relações sexuais prévias e uso de drogas ilícitas.

Ao exame físico admissivo, o paciente apresentou estado geral regular, orientado no tempo e espaço, corado, hidratado, acianótico, anictérico, sem edemas. Durante oroscopia foi apresentado enantema em orofaringe, gengiva marginal com enantema e edema; úlceras rasas em mucosa jugal (Figura 1). O exame à palpação indicou a presença de linfonodos palpáveis, dolorosos, móveis, fibroelásticos, não aderidos a planos profundos e sem sinais flogísticos (0,5 a 1,0 cm) nas cadeias submandibular, submentoniana e cervical anterior. Foram apresentadas pupilas fotorreativas, exame dos pares cranianos sem alteração, movimentação e força preservadas. Eupneico, murmúrio vesicular fisiológico bilateralmente sem ruídos adventícios. Bulhas normoritmicas e normofônicas em dois tempos, sopro holosistólico panfocal grau 2/6. Abdome plano, com cicatriz hipertrófica em fossa ílaca direita, normotenso, sem massas ou visceromegalias.

Figura 1 - Lesões ulceradas na cavidade oral do paciente.



Legenda: A) Ponta da seta evidenciando lesão ulcerada em língua; B) Seta identificando lesão eritematosa ulcerada demarcada pela gengival marginal. Fonte: Arquivo dos autores.

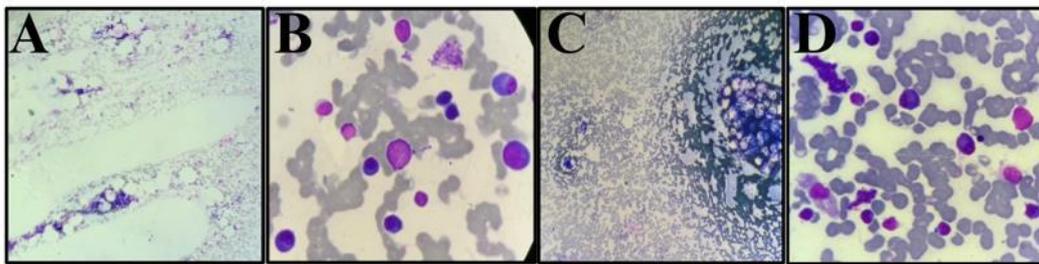
Em justificativa ao quadro de neutropenia febril com mucosite foi iniciada antibioticoterapia com Cefepime, Vancomicina, e Filgrastim, e o paciente foi transferido para leito de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Apesar das

medidas iniciais foi apresentada persistência da curva térmica febril e mucosite, o que indicou ampliação do espectro de cobertura para fungos, com Anidalfungina, e para vírus, com Aciclovir.

As investigações de processos infecciosos não isolaram agentes patológicos em culturas para fungos e bactérias, e a curva de Galactomana permaneceu negativa. A investigação por Tomografia Computadorizada de seios da face e tórax, e fibronasoscopia não evidenciou sinais sugestivos de infecção fúngica. Assim, foi descartada de maneira escalonada progressiva os antimicrobianos.

De forma complementar ao objetivo diagnóstico diferencial foi coletado mielograma (Figura 2), sorologias e marcadores de auto-imunidade. Os resultados são indicados por meio das Tabelas 2 e 3, que se apresentam dentro do valor de referência.

Figura 2 - Aspirados de Medula Óssea (Comparação entre quadro progressivo e durante o episódio).



Legenda: Aspirado de medula óssea analisada em Microscopia Óptica. Predomínio da linhagem eritróide, hipocelularidade global leve, com hipocelularidade granulocítica grave, plasmocitose leve (8,9%). (A) em menor aumento (10x) e (B) em maior aumento (40x) de mielograma realizado em 2013; (C) em menor aumento (10x) e (D) em maior aumento (40x) de mielograma realizado em 2020.

Fonte: Arquivo cedido pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Tabela 2 - Análises imunoquímicas ao longo da internação ocorrida no mês de abril, 2020.

EXAMES/DATA	03	05	07	08	09	10	12	13	14	15	16	22
DHL (U/L)	198											
FAN	NR											
FATOR REUMATOIDE	<10											
C3; C4	147; 14											
ANCA	Negativo											
VITAMINA B12	145,9											
FOLATO	13,98											
RETICULÓCITOS	0,3%											
FERRITINA	1998											
IGA	608											
IGG	3356											
IGM	145											
IGE	2693											
PCR (MG/DL)	30,74	26,43	21,27			22,11	30,76				18,26	
VHS (MM/H)	120			83			120					
PROCALCITONINA (NG/ML)	0,44	0,37	0,4			0,52		1,71			2,08	
GALACTOMANANA						0,26		0,21				0,18

Fonte: Autoria própria.

Tabela 3 - Sorologia prévia à internação ocorrida no mês de abril, 2020.

ANÁLISE	RESULTADO
HIV I/II	0,08(Não reagente)
HBSAG	0,56 (Não reagente)
ANTI HBS	<2,0 UI/ml (Não reagente)
ANTI HBC	1,99 (Não reagente)
ANTI HCV	0,05 (Não reagente)
ANTI CMV IGM	0,31 (Não reagente)
ANTI CMV IGG	500U/ml (Reagente)
VDRL	Não reagente
MONONUCLEOSE	Não reagente
TOXOPLASMOSE IGM	Não reagente
TOXOPLASMOSE IGG	>650UI/ml (REAGENTE)

Fonte: Autoria própria.

O paciente permaneceu em observação clínica e após 16 dias de internação foi observada remissão do quadro febril, e após 21 dias de suspensão do uso da Dipirona, o paciente evoluiu com a resolução da leucopenia.

A Dipirona é amplamente utilizada no Brasil devido ao seu poder analgésico e potente antipirético. O Ranking de medicamentos de maior comercialização no Brasil em 2018 apresenta a Dipirona como princípio ativo de 2 dos 10 medicamentos mais vendidos (Interfarma, 2019). Apesar do uso em larga escala, a ocorrência de reações graves é uma condição rara. Casos como a agranulocitose apresentam incidência que varia entre 1 a 5 casos por milhão de habitantes por ano e em 70% dos casos pode estar associada ao uso de medicamentos (Kaufman et al. 1996).

No Brasil, o estudo conduzido por Hamerschlak (Hamerschlak et al. 2005) apontou para a raridade da agranulocitose e anemia aplástica. Segundo os autores, a incidência de agranulocitose foi estimada em 0,5 casos por milhão de indivíduos por ano e a de anemia aplástica de 2,7 casos por milhão de indivíduos por ano.

A avaliação da patogênese indica dois mecanismos que podem implicar no desenvolvimento de neutropenia e agranulocitose. (Johnston & Uetrecht, 2015; Christie, 1993) O mecanismo que está implicado ao uso da dipirona é relacionado à destruição imunológica mediada dos neutrófilos por anticorpos é um mecanismo em que a droga ou um metabólito reativo da droga se liga irreversivelmente à membrana do neutrófilo e gera a produção de anticorpos antineutrófilos ou células T direcionadas contra a estrutura da membrana, que se encontra alterada. (Uetrecht et al. 1992; Gerson & Meltzer, 1992; Uetrecht et al. 1988) Por sua vez, o segundo mecanismo de ação é relacionado com a toxicidade direta sobre a linhagem precursora dos granulócitos na medula óssea, sendo relacionado ao uso da Clorpromazina, Procainamida, (Ellrodt; Murata; Riedinger, 1984; Pisciotta, 1990) Clozapina e Dapsona (Uetrecht; Zahid & Tehim, 1997; Gerson & Meltzer, 1992; Uetrecht et al., 1988).

A apresentação clínica desta condição clínica é marcada pela presença de ulcerações orais, amigdalite, faringite, sepse, que pode estar relacionada ou não à presença de quadro febril. (Santos, 2012) A agranulocitose não induzida por drogas apresenta mais relação com hepatomegalia, esplenomegalia, aumento de glândulas linfáticas e trombocitopenia, associada com anemia grave. Em contraposição, pacientes com agranulocitose associada à medicamentos, apresentam maior gravidade, maior incidência de culturas bacterianas positivas, menor celularidade nos aspirados de medula óssea e menor duração da neutropenia (Shinar & Hershko, 1983; Carvalho et al., 2023).

A duração do processo pode depender do mecanismo da neutropenia, mas é relatada maior casualidade para a destruição mediada por mecanismo imune. O início dos sinais e sintomas podem se iniciar dias ou semanas após a administração da medicação, geralmente o início do quadro é marcado por sintomatologia aguda. A reexposição inadvertida está associada a uma recorrência imediata, mesmo com doses baixas.

O diagnóstico pode ser suscitado pela história clínica, porém é a partir do exame da medula óssea que é estabelecido. Após a realização de exames, o diagnóstico de agranulocitose é realizado a partir dos resultados do hemograma que indiquem contagem de granulócitos igual ou menor que $500/\text{mm}^3$, contagem de leucócitos totais inferior a $3.000/\text{mm}^3$ comparados a exames anteriores normais. Além disso, no mielograma pode ser observado o surgimento de hipoplasia granulocítica de células mielóides e promielócitos com maturação interrompida. A confirmação é feita pelo aumento de granulócitos mais de $1.500/\text{mm}^3$ em até 30 dias após a suspensão do fármaco (Santos, 2012; Hamerschlak & Cavalcanti, 2005; Bezerra & Malta, 2016).

Ainda que a mortalidade relacionada à agranulocitose seja estimada entre 10 a 16%, o reconhecimento precoce da condição clínica e a abordagem terapêutica adequada pode reduzir este valor à cerca de 5% (Federici et al. 1983). A recuperação na contagem celular e a melhora clínica dependem da condição inicial do paciente, com influência negativa da presença <100 neutrófilos/ μL no diagnóstico, e do uso de medicações estimuladoras de colônia de granulócitos, que podem variar entre 2 e 24 dias (Federici et al. 1983).

Diante da gravidade clínica apresentada pela agranulocitose, a identificação precoce e correto manejo da condição é fundamental para o desfecho do paciente. Ainda que a dipirona seja um dos fármacos mais comercializados no Brasil e sua associação com o uso da dipirona é reconhecida, o diagnóstico preciso depende da observação e relação temporal entre o uso do fármaco e a o surgimento dos sinais e sintomas, o que evidencia a importância da anamnese detalhada para a condução clínica.

Assim, pode ser inferido que o aumento de proteínas de fase aguda (VHS, PCR, Ferritina), imunoglobulinas e a plasmocitose em aspirado de medula óssea sugere que um mecanismo imune foi responsável pelo episódio relato de agranulocitose (Alcoba, 1966). Dessa forma, é estabelecida como hipótese diagnóstica válida uma reação adversa medicamentosa (Naranjo et al., 1981) a partir dos seguintes fatores: existência de história pregressa compatível, exclusão de causas autoimunes e infecciosas, aspirados de medula óssea dos alunos 2012 e 2020 com aspecto semelhante, além do aumento dos granulócitos após 21 dias da suspensão da administração da Dipirona (relação temporal com o uso do fármaco).

4. Conclusão

Este relato de caso clínico apresenta a ocorrência de neutropenia como resultado da reexposição à Dipirona. A agranulocitose é uma condição adversa com potencial fatal, com associação a Dipirona bem conhecida. Embora seja classificada como muito rara, a subnotificação dos resultados graves e potencialmente fatais é um situação frequente.

O diagnóstico precoce e o monitoramento rigoroso das complicações são cruciais em razão do risco dessa condição clínica. Esse relato de caso demonstra a importância de uma anamnese detalhada de forma a englobar condições clínicas pregressas antes da prescrição deste medicamento e do correto diagnóstico a fim de evitar situações recorrentes. A falta de critérios diagnósticos bem definidos e a incidência rara se tornam desafios a definição das condutas terapêuticas precisas e bem delimitadas que podem ser mitigados frente ao desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados prospectivos com grandes populações.

Referências

Alcoba Leza, M. (1966). Drug-induced agranulocytosis with medullary plasmacytosis and hyperglobulinemia. *Revista Clínica Española*, 103, 316–321.

- Andersohn, F., Konzen, C., & Garbe, E. (2007). Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of Internal Medicine*, 146(9), 657–665.
- Andrade, S., Bartels, D. B., Lange, R., Sandford, L., & Gurwitz, J. (2016). Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(5), 459–477.
- Bezerra, L. A., & Malta, D. J. N. (2016). Interferência medicamentosa em exames laboratoriais. *Ciências Biológicas e da Saúde*, 2(3), 41–48.
- Blaser, L. S., Tramonti, A., Egger, P., Haschke, M., Krähenbühl, S., & Rätz Bravo, A. E. (2015). Hematological safety of metamizole: Retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 209–217. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1781-z>
- Carvalho, R., Henriques, C., Fernandes, M., Gouveia, C., & Gama, C. (2023). A case report on metamizole-induced agranulocytosis: Is the benefit worth the risk? *Cureus*, 15(1), e34467. <https://doi.org/10.7759/cureus.34467>
- Christie, D. J. (1993). Specificity of drug-induced immune cytopenias. *Transfusion Medicine Reviews*, 7, 230.
- Eleutério, O. H. P., Veronezi, R. N., Martinez-Sobalvarro, J. V., Marrafon, D. A. F. O., Eleutério, L. P., Rascado, R. R., Dos Reis, T. M., Podestá, M. H. M. C., & Torres, L. H. (2024). Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain—An overview of systematic reviews. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(11), 8515–8525. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03240-2>
- Ellrodt, A. G., Murata, G. H., Riedinger, M. S., et al. (1984). Severe neutropenia associated with sustained-release procainamide. *Annals of Internal Medicine*, 100, 197.
- Federici, L., Weitten, T., Alt, M., Blaison, G., Zamfir, A., Audhuy, B., & Andres, E. (2008). Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *La Presse Médicale*, 37(9), 1327–1333.
- Gerson, S. L., & Meltzer, H. (1992). Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety*, 7(Suppl 1), 17.
- Hamerschlag, N., & Cavalcanti, A. B. (2005). Agranulocitose e dipirona. *Einstein*, 3(2), 134.
- Hamerschlag, N., Maluf, E., & Pasquini, R. (2005). Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study. *São Paulo Medical Journal*, 123(3), 101–104.
- Huber, M., Andersohn, F., Sarganas, G., Bronder, E., Klimpel, A., Thomae, M., Konzen, C., Kreutz, R., & Garbe, E. (2015). Metamizole-induced agranulocytosis revisited: Results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1777-8>
- Interfarma. (2019). Guia 2019. <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2>.
- Johnston, A., & Uetrecht, J. (2015). Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11, 243.
- Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Jurgelon, J. M., et al. (1996). Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *European Journal of Haematology Supplement*, 60, 23.
- Maciá-Martínez, M. Á., Castillo-Cano, B., García-Poza, P., & Martín-Merino, E. (2024). Risk of agranulocytosis with metamizole in comparison with alternative medications based on health records in Spain. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 80(10), 1503–1514. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03706-5>
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46, 239–245.
- Pisciotta, A. V. (1990). Drug-induced agranulocytosis: Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Reviews*, 4, 226.
- Santos, P. C. J. L. (2012). *Hematologia: Métodos e Interpretação. Série Análises Clínicas e Toxicológicas*. Roca.
- Shinar, E., & Hershko, C. (1983). Causes of agranulocytosis in a hospital population: identification of dipyrone as an important causative agent. *Israel Journal of Medical Sciences*, 19(3), 225–229.
- Tomidis Chatzimanouil, M. K., Goppelt, I., Zeissig, Y., Sachs, U. J., & Laass, M. W. (2023). Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): A mini review. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 10(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40348-023-00160-8>
- Uetrecht, J., Zahid, N., Shear, N. H., & Biggar, W. D. (1988). Metabolism of dapsone to a hydroxylamine by human neutrophils and mononuclear cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 245, 274.
- Uetrecht, J., Zahid, N., Tehim, A., et al. (1997). Structural features associated with reactive metabolite formation in clozapine analogues. *Chemical Biology Interactions*, 104, 117.