

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CRISTIANE KOCHERT ANDRIOLI

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DOS METABÓLITOS DA
DIPIRONA EM ENSAIOS BIOQUÍMICOS**

Florianópolis

2021

Cristiane Kochert Andrioli

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DOS METABÓLITOS DA
DIPIRONA EM ENSAIOS BIOQUÍMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Flávia Martinello

Florianópolis

2021

Andrioli, Cristiane

Avaliação da interferência in vitro dos metabólitos da dipirona em ensaios bioquímicos / Cristiane Andrioli ; orientadora, Flávia Martinello, 2021.

35 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Dipirona. 3. Interferência. 4. In vitro. 5. Parâmetros bioquímicos. I. Martinello, Flávia . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

CRISTIANE KOCHERT ANDRIOLI

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DOS METABÓLITOS DA
DIPIRONA EM ENSAIOS BIOQUÍMICOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de maio de 2021.

Prof^a Dr^a Mareni Rocha Farias
Coordenadora do Curso de Farmácia

Banca Examinadora:

Prof^a Dr^a Flávia Martinello
Orientadora

Prof^a Dr^a Beatriz Garcia Mendes Borba

Prof Dr Roberto Ferreira de Melo

Este trabalho é dedicado à minha família, amigos e à
Universidade pública e de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Susana e Ricardo, pelo apoio e todo o suporte para que eu pudesse realizar o sonho de estudar na Universidade Federal de Santa Catarina.

À minha madrinha farmacêutica, Monika, por me apresentar o curso de Farmácia.

À minha orientadora, Flávia, pela dedicação, apoio, e paciência em meio a tantas dificuldades devido ao período de pandemia, durante toda a realização desse trabalho.

À professora Dr^a Beatriz, pela confiança e auxílio no equipamento utilizado para a realização deste trabalho.

Aos avaliadores, Roberto e Beatriz, pelas sugestões que contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos professores, servidores e à universidade, por todo aprendizado e acolhimento.

Aos meus amigos, que mesmo com a distância estiveram presentes.

Aos amigos que fiz nesse período que se tornaram minha família durante esses anos.

À minha família e a todos que contribuíram de alguma forma para a realização desse sonho e fizeram parte das minhas experiências pessoais e profissionais nesses anos.

Este Trabalho de Conclusão de curso é apresentado na forma de manuscrito que será submetido para publicação no Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, cujas instruções aos autores abaixo podem ser encontradas na página <https://www.jbpml.org.br>.

ISSN (online): 1678-4774

Indexadores: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Periodica, Chemical Abstracts.

Instruções aos Autores do Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade contínua, é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts, além de ser integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado em inglês e português, com resumo em português e espanhol.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a

Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de cópia do comprovante de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (exceto dados de domínio público).

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996).

As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão.

Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas com acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na secção de Agradecimentos (Acknowledgements). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

TITULAÇÃO

O nome dos autores deverá ser referido da seguinte forma: primeiro nome e último sobrenome serão grafados por extenso e nomes intermediários serão abreviados. Acrescentar após o nome de cada autor seu respectivo ORCID. Deve-se inserir nos créditos apenas a Instituição onde cada autor atua. O nome da instituição será grafado em português ou no idioma do país sede da instituição, relacionado por número ao nome dos autores correspondentes.

RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais e artigos de revisão; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves).

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura

formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências.

Arte na ciência

Nesta seção, serão aceitas manifestações artísticas relacionadas com a ciência e documentações científicas que possam ser consideradas como arte. Incluem-se, mas não esgotam as possibilidades, textos literários, poemas, fotografias, quadros e figuras.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos com base na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clínico laboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. (links para pesquisa: 1. <https://usp.br/sddarquivos/arquivos/vancouver.pdf>. 2. <http://www.abenmt.org.br/VancouverNormas-2017.pdf>. 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- Artigos de periódicos (um só autor)

Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.

- Artigos de periódicos (até seis autores)

Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.

- Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.

- Artigo de periódico on-line

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

- Livros no todo (dois autores)

Eyre HJ, Lange DP. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

- Capítulos ou parte de livro editado por outro autor

Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.

- Parte de livro em meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.

- Evento em meio eletrônico

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

- Tese ou dissertação

Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

- Citações no texto

Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.

ABREVIACÕES E NOMES DE MEDICAMENTOS

As abreviaoes devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilizaao. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescriao.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DOS METABÓLITOS DA
DIPIRONA EM ENSAIOS BIOQUÍMICOS**

Cristiane K. Andrioli¹, Flávia Martinello² ORCID: 0000-0002-6073-3404

1 Autor correspondente. Curso de graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina

2 Professora do Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

A dipirona ou metamizol, presente na composição de vários medicamentos, é hidrolisada rapidamente, não sendo detectada após administração oral e detectada por um curto período de tempo após administração intravenosa. Considerando que em seguida apenas os seus metabólitos são detectáveis, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito dos quatro principais metabólitos da dipirona, 4-metil-amino-antipirina (MAA), 4-amino-antipirina (AA), 4-formil-amino-antipirina (FAA), 4-acetil-amino-antipirina (AAA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos. Foram preparados e analisados *pools* de soro na ausência e na presença de concentrações terapêuticas, subterapêuticas e supra terapêuticas dos metabólitos da dipirona. O metabólito MAA interferiu significativamente na dosagem dos parâmetros bioquímicos ácido úrico, cálcio, colesterol total, glicose e triglicerídeos. Nos parâmetros determinados pela metodologia de Trinder, a interferência negativa correlacionou-se com a concentração adicionada de MAA. Não houve interferência da MAA nos parâmetros bioquímicos albumina, alanina aminotransferase, amilase, aspartato aminotransferase, bilirrubina direta, bilirrubina total, creatina quinase, creatinina, fosfatase alcalina, fósforo, gama glutamiltransferase, colesterol HDL, lactato desidrogenase, magnésio, proteínas totais e ureia. Os metabólitos FAA, AAA e AA não interferiram na análise de nenhum parâmetro bioquímico. Os resultados indicam que as amostras de sangue para dosagem desses parâmetros bioquímicos devem ser coletadas antes da administração da dipirona e, caso não seja possível, sugere-se cautela na interpretação dos resultados.

Palavras-chave: Dipirona, metamizol, interferência, *in vitro*, parâmetros bioquímicos, laboratório.

EVALUATION OF THE *IN VITRO* INTERFERENCE OF DIPYRONE METABOLITES IN BIOCHEMICAL TESTS

ABSTRACT

Dipyrone or metamizol, present in several drugs, is rapidly hydrolyzed, not being detected after oral administration and being detected for a short time after intravenous administration. Considering that afterwards only its metabolites are detectable, this study aimed to evaluate the effect of the four main metabolites of dipyrone, 4-methyl-amino-antipyrine (MAA), 4-amino-antipyrine (AA), 4-formyl-amino-antipyrine (FAA), 4-acetyl-amino-antipyrine (AAA) on the biochemical parameters measurement. Serum pools were prepared and analyzed in the absence and presence of therapeutic, subtherapeutic and over-therapeutic concentrations of the dipyrone metabolites. The MAA metabolite significantly interfered on measurement of the biochemical parameters uric acid, calcium, total cholesterol, glucose and triglycerides. In the parameters determined by the Trinder methodology, the negative interference correlated to the added concentration of MAA. There was no interference of MAA in the biochemical parameters albumin, alanine aminotransferase, amylase, aspartate aminotransferase, direct bilirubin, total bilirubin, calcium, creatine kinase, creatinine, alkaline phosphatase, phosphorus, gamma glutamyltransferase, HDL cholesterol, magnesium, lactate dehydrogenase, and urea. The metabolites FAA, AAA and AA did not interfere in the analysis of any biochemical parameter. The results indicate that blood samples for dosing these biochemical parameters should be collected before the administration of dipyrone and, if this is not possible, caution is suggested when interpreting the results.

Keywords: Dipyrone, metamizol, interference, in vitro, biochemical parameters, laboratory.

INTRODUÇÃO

Em análises clínicas, o uso de medicamentos representa o risco de possíveis interferências nos ensaios e modificações no diagnóstico clínico laboratorial⁽¹⁾.

Os mecanismos de interferência de medicamentos nos resultados de exames laboratoriais são classificados em *in vivo* e *in vitro*. Os mecanismos *in vivo* estão relacionados com o efeito causado pelo medicamento no organismo, que altera o resultado do exame. Enquanto os mecanismos *in vitro* ocorrem quando alguma propriedade física ou química do fármaco e/ou de seus metabólitos se tornam um interferente analítico^(2,3).

Quando o paciente faz uso de algum medicamento, sempre existe a possibilidade de interferência do mesmo e/ou seus metabólitos em um exame laboratorial. Algumas vezes, inclusive, há relação entre a dose do medicamento e a interferência no exame diagnóstico. No entanto, a falta de informação dos medicamentos utilizados pelo paciente e/ou ausência de métodos para quantificar a concentração desses medicamentos no laboratório podem fazer com que a interferência não seja percebida^(4,5).

A automedicação, que é o uso de medicamentos sem a indicação de um profissional, é uma prática que vem crescendo no Brasil e no mundo. Para compra, os medicamentos podem ser classificados de acordo com o tipo de prescrição como isentos de prescrição ou de venda sob prescrição. Esta última classificada ainda em dois grupos, com ou sem retenção da receita⁽⁶⁾. A facilidade de acesso e a alta disponibilidade dos medicamentos isentos de prescrição propiciam o aumento da automedicação⁽⁷⁾.

Dentre os medicamentos isentos de prescrição, encontram-se, por exemplo, aqueles que contêm o fármaco dipirona, também chamado de metamizol. A dipirona está presente na composição de vários medicamentos de uso comum, como os antigripais.

Uma pesquisa realizada em 11 estados brasileiros no ano de 2016 demonstrou que os medicamentos isentos de prescrição são uns dos mais utilizados na automedicação e a dipirona está entre os três medicamentos mais citados⁽⁷⁾. A dipirona também é amplamente prescrita no âmbito hospitalar, tanto para a população adulta quanto pediátrica. Em hospitais, além do uso isolado para o controle da dor, também é prescrita em associação com outros medicamentos no pré-operatório e pós-operatório⁽⁸⁻¹²⁾.

A dipirona, ou metamizol, é um analgésico não opioide, derivado da pirazolona, amplamente utilizado no tratamento da dor e febre. Após a administração oral, a dipirona é rapidamente e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A dipirona é um

pró-fármaco, hidrolisado não enzimaticamente no trato gastrointestinal em um metabólito ativo (4-metil-amino-antipirina, MAA), o qual é metabolizado em outros dois metabólitos, sendo um ativo (4-amino-antipirina, AA) e outro inativo (4-formil-amino-antipirina, FAA). A 4-amino-antipirina pode ainda ser metabolizada em 4-formil-amino-antipirina ou acetilada em 4-acetil-amino-antipirina (AAA) (**Figura 1**). A dipirona também pode ser convertida em outros metabólitos, no entanto, esses quatro possuem maior importância clínica^(13,14).

Estudos *in vitro* demonstraram que a dipirona interfere nos parâmetros laboratoriais bioquímicos ácido lático, ácido úrico, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), colesterol, creatina quinase (CK), ureia, creatinina, lactato desidrogenase (LDH), triglicerídeos e sódio^(9,15,16). Ainda, um estudo que avaliou o efeito *in vitro* dos quatro principais metabólitos da dipirona sobre a determinação da creatinina sérica, demonstrou que houve interferência da MAA nas análises⁽¹⁷⁾.

Apenas um estudo avaliou a interferência *in vivo* da dipirona até duas horas após a administração intravenosa da mesma. Os resultados demonstraram interferência da dipirona nos parâmetros laboratoriais bioquímicos CK, LDH, ácido úrico, triglicerídeos, colesterol e creatinina⁽¹⁵⁾.

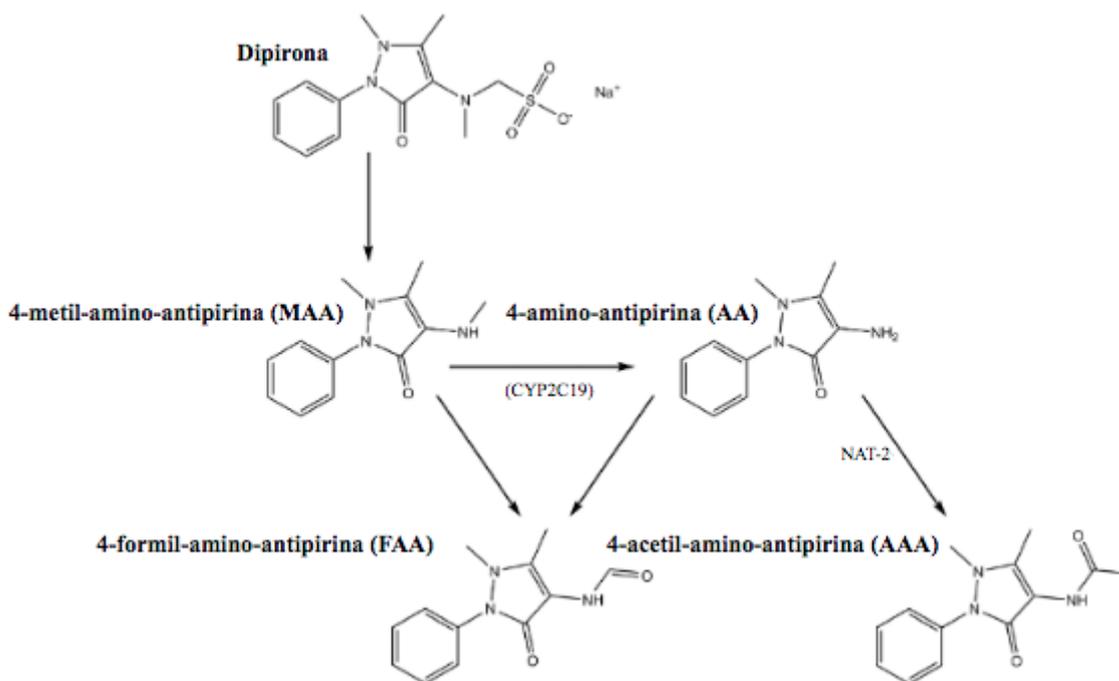


FIGURA 1 – Metabolismo da dipirona.

Adaptado de ZIESENITZ et al. (2019)⁽¹³⁾.

Assim, considerando a facilidade de acesso, o grande consumo da dipirona sem prescrição médica, o amplo uso hospitalar e as interferências laboratoriais observadas em estudos *in vitro*, julgamos importante avaliar se as interferências analíticas encontradas nos estudos com a molécula íntegra da dipirona também ocorrem com os seus principais metabólitos.

Os resultados do nosso estudo permitem inferir se, após o uso da dipirona, os seus metabólitos podem alterar o resultado de exames laboratoriais, comprometendo os resultados e prejudicando a análise do quadro clínico do paciente.

OBJETIVO

O objetivo do estudo foi avaliar a interferência *in vitro* dos metabólitos da dipirona MAA, FAA, AAA e AA nas determinações dos parâmetros bioquímicos séricos ácido úrico, ALT, albumina, amilase, AST, bilirrubina direta, bilirrubina total, cálcio, colesterol total, colesterol HDL, creatina quinase total (CK total), creatinina, fosfatase alcalina, fósforo, gama glutamiltransferase (GGT), glicose, LDH, magnésio, proteínas totais, triglicerídeos e ureia.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Os metabólitos MAA, AAA, FAA e AA utilizados foram da Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemanha), os conjuntos diagnósticos ("kits" de reagentes) da Gold Analisa Diagnóstica (Belo Horizonte-MG, Brasil). O soro controle e o multicalibrador utilizado para os testes ALT, amilase, AST, bilirrubina direta, bilirrubina total, creatinina, LDH foram da Labtest Diagnóstica (Belo Horizonte-MG, Brasil). Os demais testes foram calibrados com o padrão do próprio kit reagente.

O autoanalisador utilizado para as análises bioquímicas foi o Mindray BS-120 (Nanshan-Shenzhen, China).

Protocolo Experimental

Para analisar a possível interferência *in vitro* dos metabólitos da dipirona foi preparado, de acordo com as normas do CLSI EP07 (2018)⁽¹⁸⁾, um *pool* de soro com amostras não ictericas, não lipêmicas e não hemolisadas, para estudo de cada metabólito. Cada *pool* de

soro foi inicialmente separado em duas partes. Na primeira parte (P1) não foi adicionado metabólito, enquanto na segunda parte (P2) foi adicionada quantidade suficiente de metabólito para obter a concentração máxima desejada (**Tabela 1**). Os metabólitos foram previamente pesados e solubilizados diretamente na P2. Em seguida, a primeira e a segunda partes foram misturadas em diferentes proporções para obtenção de concentrações intermediárias desejadas (**Tabela 1**).

As concentrações de cada metabólito foram baseadas na concentração plasmática máxima encontrada em estudos farmacocinéticos da dipirona e seus metabólitos^(14, 19). Desta forma, considerando as doses usuais de 500 mg e 1000 mg de dipirona, foram preparadas alíquotas de *pool* de soro com concentrações terapêuticas, subterapêuticas e supra terapêuticas dos metabólitos (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Diferentes concentrações de cada metabólito da dipirona avaliado.

Metabólitos da Dipirona	Concentração (mg/L)					
	Controle	Sub	Terap	Terap	Terap	Sup
MAA	0,00	1,22	6,10	12,20	61,00	122,00
AA	0,00	0,15	0,75	1,50	7,50	15,00
FAA	0,00	0,24	1,20	2,40	12,00	24,00
AAA	0,00	0,18	0,90	1,80	9,00	18,00

Sub: concentração de metabólito adicionada correspondente a concentração sérica encontrada após dose subterapêutica de dipirona; Terap: concentração de metabólito adicionada correspondente a concentração sérica encontrada após dose terapêutica de dipirona; Sup: concentração de metabólito adicionada correspondente a concentração sérica encontrada após dose supratrapêutica de dipirona; MAA: 4-metil-amino-antipirina; AA: 4-amino-antipirina; FAA: 4-formil-amino-antipirina; AAA: 4-acetil-amino-antipirina.

Em seguida, os parâmetros bioquímicos ácido úrico, ALT, albumina, amilase, AST, bilirrubina direta, bilirrubina total, cálcio, colesterol total, colesterol HDL, CK total, creatinina, fosfatase alcalina, fósforo, GGT, glicose, LDH, magnésio, proteínas totais, triglicerídeos e ureia foram analisados conforme as instruções do fabricante, utilizando os métodos descritos no Quadro 1, na ausência e na presença de cinco diferentes concentrações de cada metabólito da dipirona.

Quadro 1 – Método e coeficiente de variação analítica dos parâmetros bioquímicos avaliados.

Analito (unidade)	Método Analítico	Coefficiente de Variação Analítica (%)
Ácido úrico (mg/dL)	Enzimático-colorimétrico (Trinder)	4,4
Albumina (g/dL)	Colorimétrico - Verde de bromocresol	5,6
ALT (U/L)	Cinético-UV	7,2
Amilase (U/L)	Cinético-colorimétrico (CNP)	4,2
AST (U/L)	Cinético-UV	5,7
Bilirrubina direta (mg/dL)	Colorimétrico - Dicloroanilina	10,6
Bilirrubina total (mg/dL)	Colorimétrico - Dicloroanilina	11,3
Cálcio (mg/dL)	Colorimétrico-Arsenazo	4,3
CK total (U/L)	Cinético UV - Padronizado pelo IFCC	9,3
Colesterol total	Enzimático-colorimétrico (Trinder)	5,6
Creatinina (mg/dL)	Cinético-colorimétrico (Jaffé)	7,7
Fosfatase Alcalina (U/L)	Cinético-colorimétrico	3,8
Fósforo (mg/dL)	Ultravioleta	12,1
GGT (U/L)	Cinético-colorimétrico	6,6
Glicose (mg/dL)	Enzimático-colorimétrico (Trinder)	4,8
HDL (mg/dL)	Surfactante seletivo	7,2
LDH (U/L)	Cinético UV (Piruvato-lactato)	6,1
Magnésio (mg/dL)	Colorimétrico - Magon sulfonado	18,8
Proteínas totais (g/dL)	Colorimétrico - Biureto	6,2
Triglicerídeos (mg/dL)	Enzimático-colorimétrico (Trinder) com fator clareante de lipídios (FCL)	5,4
Ureia (mg/dL)	Cinético-UV	4,6

Os parâmetros bioquímicos foram analisados em duplicata na ausência e na presença de diferentes concentrações dos metabólitos da dipirona. O procedimento experimental foi realizado três vezes, em dias distintos com diferentes *pools* de soro. O esquema do procedimento experimental está ilustrado na Figura 2. O soro controle foi analisado da mesma maneira que as amostras de *pool*, resultando em doze resultados, a partir dos quais foi calculada média aritmética, desvio padrão e o coeficiente de variação analítica dos métodos.

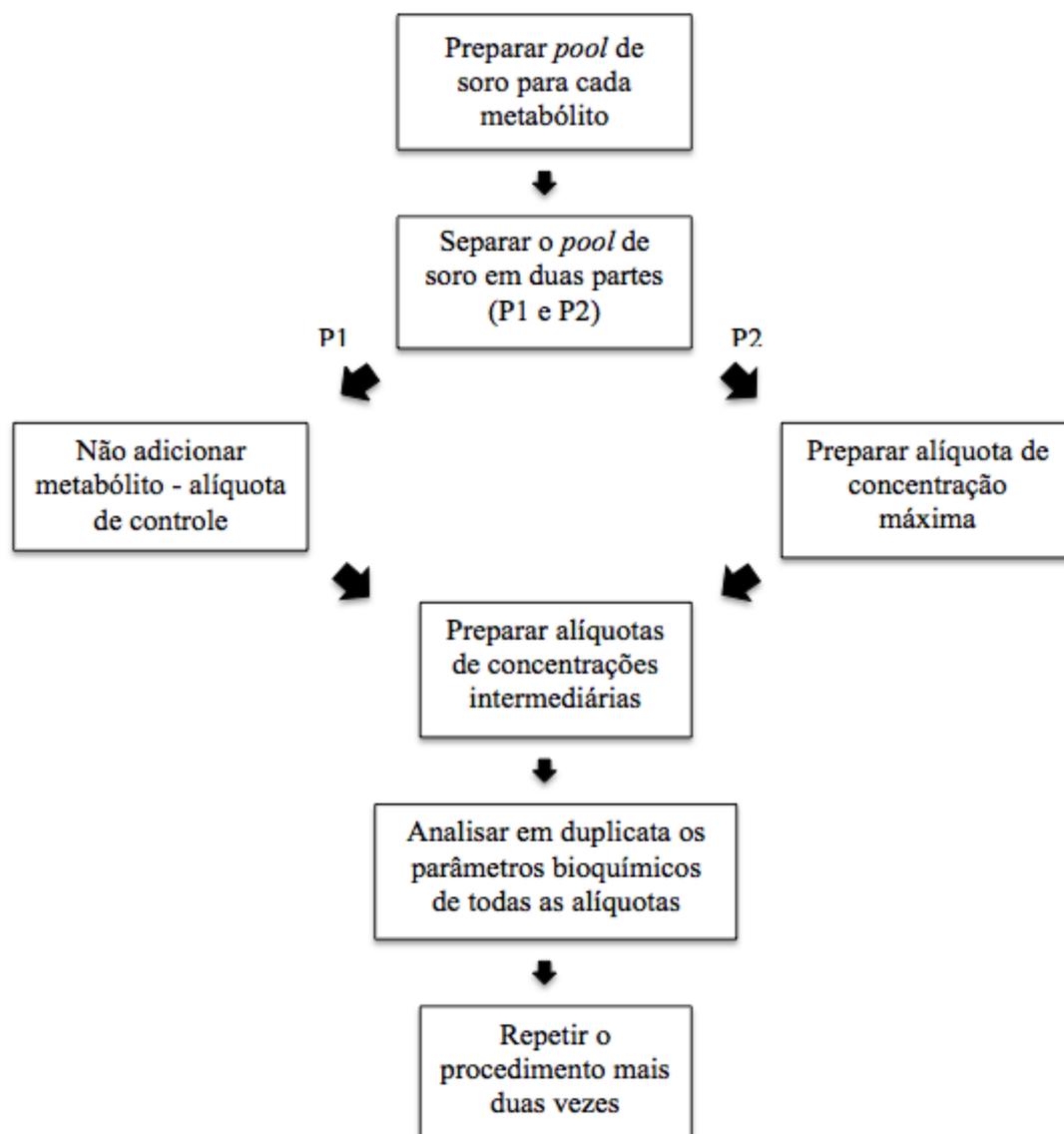


FIGURA 2 – Procedimento Experimental.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados em uma planilha Excel. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Foram calculadas as diferenças percentuais entre os resultados dos parâmetros obtidos com cada concentração de metabólito adicionado e aqueles sem adição dos metabólitos, foram calculados média e desvio-padrão dos 3 experimentos.

Em seguida, para comparação entre os resultados obtidos na ausência e na presença das diferentes concentrações dos metabólitos, foi realizada a Análise de Variância One-way (ANOVA) com o teste complementar de Tukey. A avaliação da relação entre as concentrações

dos metabólitos e o percentual de interferência foi realizada Análises de Regressão Linear (Correlação de Pearson). Foi considerado o nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados demonstraram interferências estatisticamente significativas dos quatro metabólitos da dipirona sobre diferentes parâmetros bioquímicos. No entanto, além da significância estatística, também foi avaliada se a diferença apresenta significado clínico, considerando o coeficiente de variação analítica de cada método que está descrito no Quadro 1.

Os parâmetros bioquímicos ALT, amilase, AST, CK total, GGT, LDH, magnésio e ureia não sofreram interferência estatisticamente significativa de nenhum dos metabólitos da dipirona avaliados (resultados não mostrados).

O metabólito MAA interferiu negativa e significativamente nos parâmetros albumina, ácido úrico, cálcio, colesterol total, fosfatase alcalina, fósforo, glicose, colesterol HDL, proteínas totais e triglicerídeos (**Figura 3 e Figura 4**). No entanto, a variação nos resultados dos parâmetros albumina, fosfatase alcalina, fósforo, colesterol HDL e proteínas totais (resultados não mostrados) apresentou-se dentro do coeficiente de variação analítica do método, não representando significado clínico.

A interferência negativa do MAA no parâmetro ácido úrico foi observada após a adição de concentrações terapêuticas ($-7,0 \pm 2,1\%$ e $-24,4 \pm 3,2\%$) e supraterapêutica ($-39,7\% \pm 3,6\%$). Foi observada correlação positiva ($p = 0,0005$) entre a concentração adicionada do metabólito e o percentual de interferência. A dosagem de cálcio apresentou interferência significativa na presença de concentrações terapêuticas a supraterapêuticas. No entanto, apenas a interferência em concentrações terapêuticas ($11,7 \pm 0,8\%$, $12,9 \pm 1,7\%$ e $11,8 \pm 1,4\%$) foram superiores ao coeficiente de variação analítica, representando significado clínico. No parâmetro colesterol total, a interferência negativa ocorreu apenas na concentração supraterapêutica ($-7,6 \pm 1,3\%$), mas apresentou correlação entre a dose e a interferência ($p = 0,0010$). O parâmetro glicose sofreu interferência negativa em concentrações terapêuticas ($-5,2 \pm 0,7\%$) e supraterapêuticas ($-12,1\% \pm 1,1\%$). A partir das concentrações terapêuticas mais altas a concentrações supraterapêuticas ($-1,1 \pm 1,3\%$, $-5,2 \pm 0,7\%$ e $-12,1 \pm 1,1\%$) foi observada uma correlação ($p = 0,0007$) com o grau de interferência. Por último, o parâmetro triglicerídeos sofreu interferência negativa em concentrações terapêuticas ($-5,6 \pm 1,6\%$, $-16,1 \pm 2,8\%$) e

supraterapêuticas ($-30,1 \pm 7,0\%$). O percentual de interferência apresentou correlação ($p=0,0003$) com a concentração adicionada do metabólito.

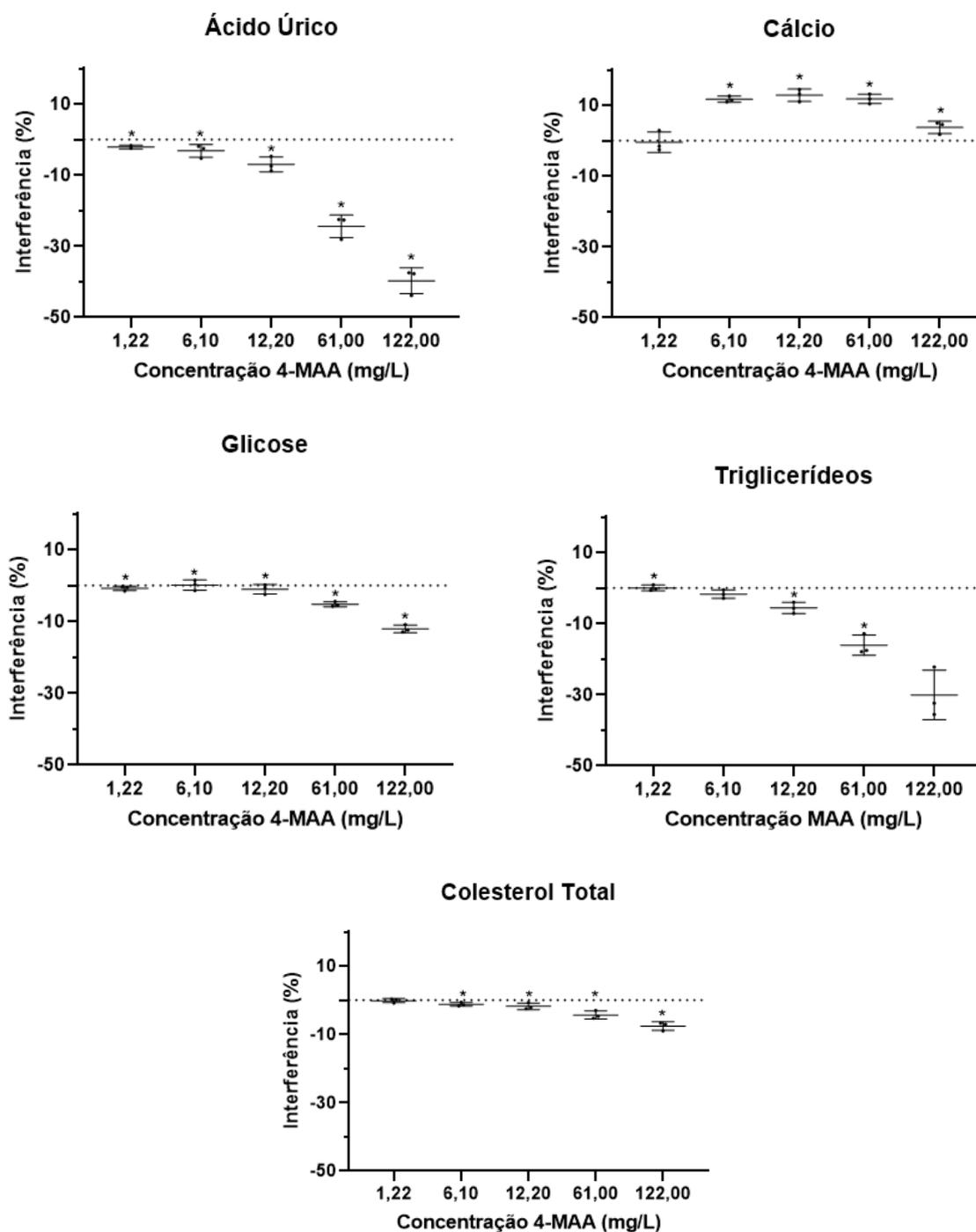


FIGURA 3 – Interferência *in vitro* com significado clínico do metabólito 4-metil-amino-antipirina (MAA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos séricos.

* $p < 0,05$.

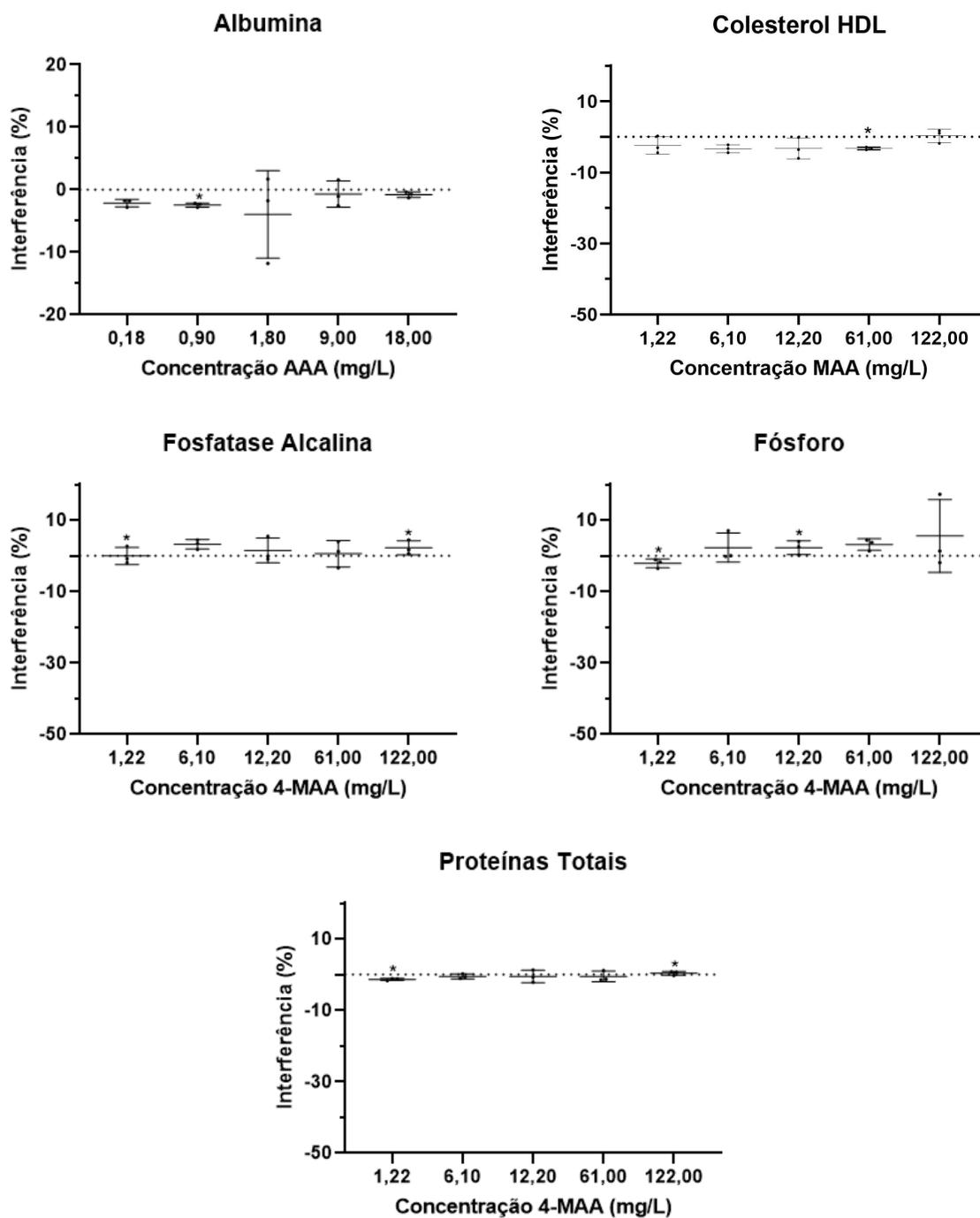


FIGURA 4 – Interferência *in vitro* sem significado clínico do metabólito 4-metil-amino-antipirina (MAA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos séricos.

* $p < 0,05$.

O metabólito FAA também apresentou interferência significativa estatisticamente sobre a dosagem dos parâmetros colesterol total, creatinina e fósforo (**Figura 5**). No entanto, as diferenças estavam dentro do coeficiente de variação analítica dos métodos.

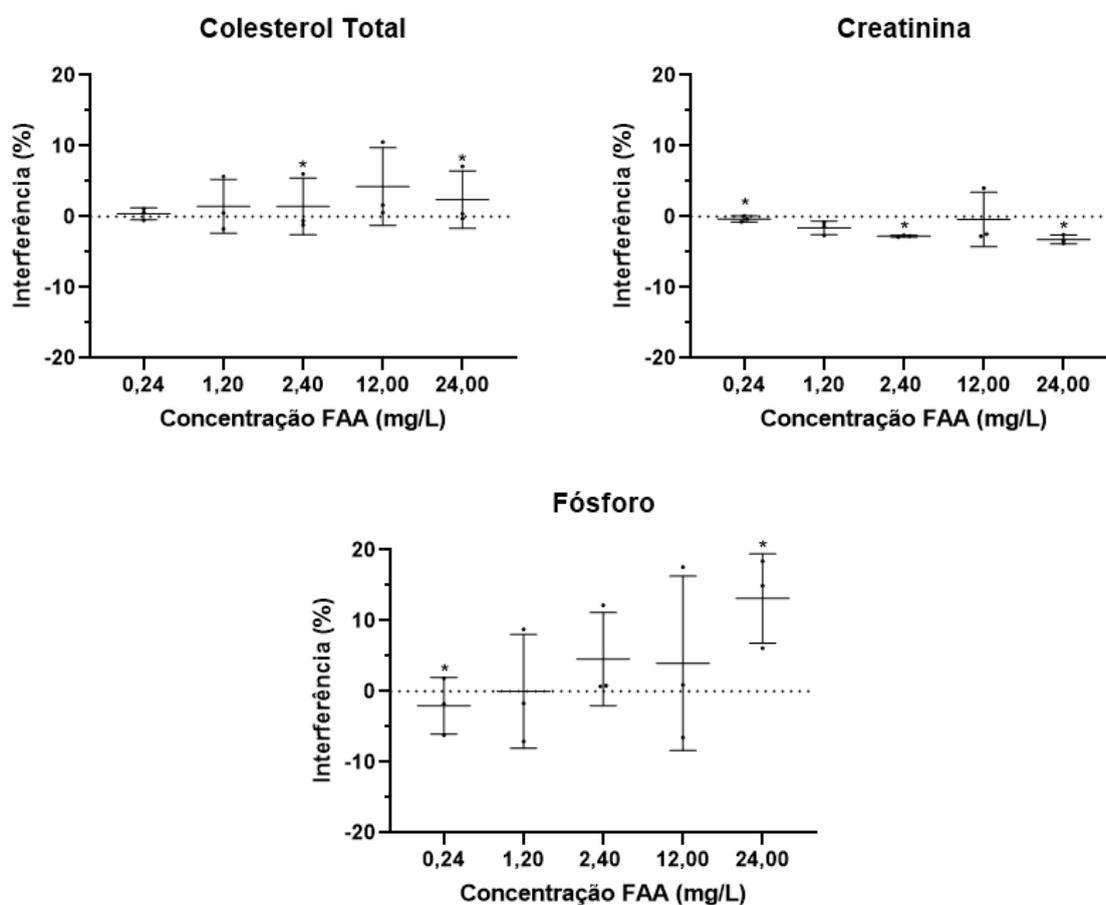


FIGURA 5 – Interferência *in vitro* do metabólito 4-formil-amino-antipirina (FAA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos séricos.

* $p < 0,05$.

Os metabólitos AA e AAA interferiram significativamente sobre os parâmetros bilirrubina total, colesterol total, creatinina, colesterol HDL (**Figura 6**) e albumina e bilirrubina direta (**Figura 7**), respectivamente. Porém, estas diferenças estavam dentro do coeficiente de variação analítica dos métodos.

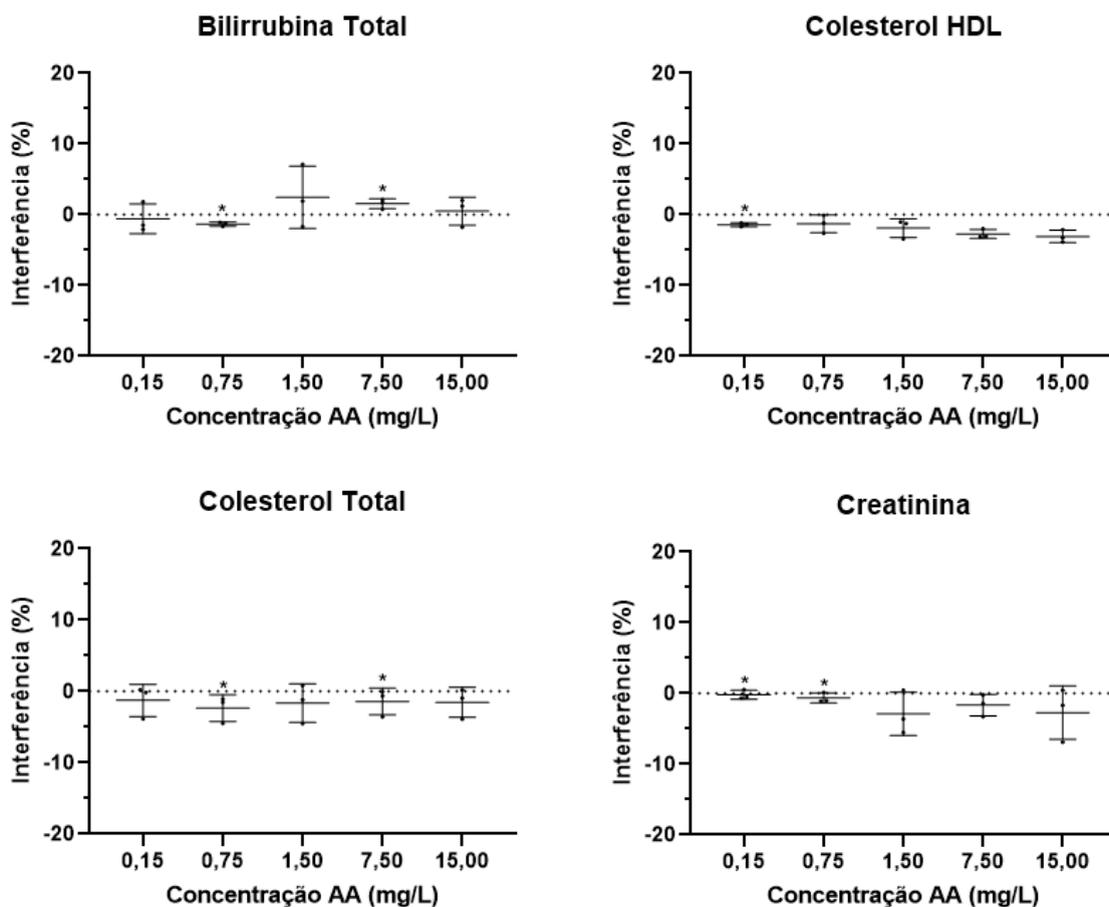


FIGURA 6 – Interferência *in vitro* do metabólito 4-amino-antipirina (AA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos séricos.

* $p < 0,05$.

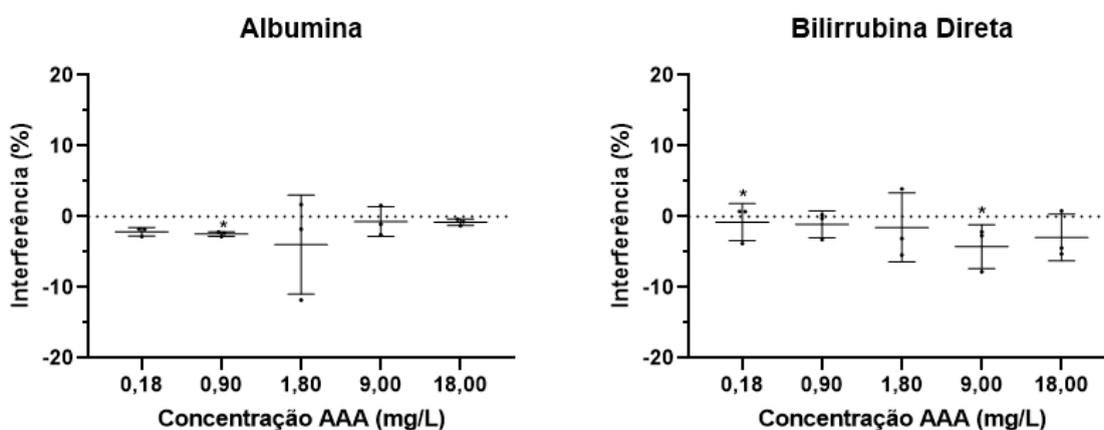


FIGURA 7 – Interferência *in vitro* do metabólito 4-acetil-amino-antipirina (AAA) sobre a dosagem de parâmetros bioquímicos séricos.

* $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Bagnoud e Reymond (1993)⁽¹⁷⁾ relataram que a dipirona é rapidamente hidrolisada *in vitro*, por isso realizamos o estudo apenas com os seus metabólitos. As concentrações de metabólitos da dipirona adicionadas em nosso estudo *in vitro* foram extrapoladas a partir daquelas encontradas no soro após a administração de um grama (1 g) de dipirona, conforme descrito por Levy, Zylber-Katz e Rosenkranz (1995)⁽¹⁹⁾.

A diferença percentual observada entre os resultados dos analitos na ausência e na presença de cada metabólito, ainda que estatisticamente significativa, deve ser superior ao coeficiente de variação analítico, caso contrário trata-se apenas de variação prevista pelo método.

Entre os parâmetros bioquímicos que sofreram interferência na presença dos metabólitos, observamos que o ácido úrico, o colesterol total, a glicose e o triglicérides, apresentam a mesma metodologia, colorimétrico-enzimático (Trinder). Gascón e colaboradores (1993)⁽¹⁵⁾, que estudaram o efeito *in vitro* da dipirona, também haviam observado interferência na determinação destes mesmos parâmetros, exceto glicose que não foi avaliada. Nas reações de Trinder o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), formado pela ação da oxidase específica do analito, reage com a amino-antipirina e um composto fenólico, usando peroxidase como catalisador, e gera um cromógeno. Entre os metabólitos da dipirona, a MAA é a que apresenta estrutura química mais semelhante à amino-antipirina, que é substrato na reação de Trinder. No entanto, cabe lembrar que a interferência é negativa e dependente da concentração adicionada de metabólito, mas o mecanismo de interferência não é conhecido. Além disso, observamos que o colesterol HDL, apesar de ser analisado também pelo método de Trinder, não sofreu interferência da MAA. Nesse caso, talvez o agente precipitante possa ter inativado os metabólitos. Nesse contexto, um fabricante de *kits* de reagentes emitiu, no Brasil, um alerta de tecnovigilância sobre a interferência da dipirona na metodologia de Trinder, sugerindo a coleta da amostra para a realização dos testes imediatamente antes da administração do fármaco⁽²⁰⁾. Contudo, esse alerta não está presente nos reagentes utilizados neste estudo e em vários outros consultados⁽²¹⁻²⁶⁾.

Além da interferência sobre as dosagens citadas, a MAA também apresentou interferência *in vitro* na dosagem de cálcio, o que não foi observado por Gascón e colaboradores (1993)⁽¹⁵⁾ nos estudos *in vitro* e *in vivo* após a administração de dipirona. No entanto, a metodologia utilizada por eles foi diferente daquela utilizada neste estudo. Ainda,

observamos que o coeficiente de variação analítica da dosagem de cálcio não atende às especificações mínimas de desempenho analítico baseadas na variação biológica⁽²⁷⁾.

A interferência da MAA nos parâmetros ácido úrico, cálcio, glicose e triglicerídeos foi observada com a adição de concentrações equivalentes àquelas resultantes de doses terapêuticas de dipirona. Tal interferência aponta grande importância clínica, pois este medicamento é amplamente utilizado por ser livre de prescrição médica e, paralelamente, de largo uso em ambiente hospitalar. Se considerarmos o resultado de uma glicemia de jejum de 97 mg/dL, caso o paciente esteja fazendo uso contínuo da dipirona e considerando a interferência negativa de 5% do MAA, o resultado real seria de 102 mg/dL. Esta interferência estaria mascarando um pré-diabetes.

A dosagem do colesterol total sofreu interferência apenas quando foram usadas concentrações de MAA que seriam equivalentes à doses supra terapêuticas de dipirona. Entretanto, é possível que o acúmulo dos metabólitos da dipirona em pacientes que apresentam alteração no metabolismo ou que ingerem o fármaco diariamente possam interferir na dosagem dos parâmetros bioquímicos relatados no presente estudo^(14, 19).

Um estudo *in vitro* realizado com a dipirona e os seus metabólitos na determinação da creatinina sérica demonstrou interferência significativa do metabólito MAA no parâmetro. O estudo foi realizado utilizando diferentes concentrações (até 50 mg/L) de MAA em amostras com concentrações de creatinina baixas, médias e altas. Também foi realizado experimento com antipirina, substância não derivada da dipirona, a fim de ampliar o estudo do mecanismo de interferência relacionado às estruturas químicas. O estudo demonstrou que a interferência é diretamente proporcional à concentração de MAA e sugeriu estar relacionada com a estrutura molecular do metabólito da dipirona apenas. No entanto, o método que usou a aminoantipirina e o composto fenólico (Boehringer) sofreu menos interferência do que o método que usa outro cromóforo (Kodak)⁽¹⁷⁾. Em nosso estudo, a ausência de interferência da MAA na determinação da creatinina pode estar relacionada à diferença na metodologia utilizada. O método de Trinder é descrito como mais específico e que sofre menos interferência quando comparado ao método de Jaffé⁽¹⁷⁾. No entanto, comparado aos nossos resultados, o método enzimático colorimétrico baseado na reação catalisada pela peroxidase é mais suscetível à interferência pelos metabólitos da dipirona.

Os metabólitos FAA e AA, apesar de apresentarem estrutura bastante semelhante à MAA, não apresentaram interferência na dosagem de creatinina e de nenhum outro parâmetro bioquímico.

Apenas um estudo avaliou a interferência *in vivo* da dipirona até duas horas após a administração intravenosa da mesma⁽¹⁵⁾. O estudo de Gascón e colaboradores foi realizado em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva (UTI) após a administração da dose de 2g de dipirona. Os resultados demonstraram interferência da dipirona nos parâmetros laboratoriais bioquímicos CK, LDH, ácido úrico, triglicérides, colesterol e creatinina. Contudo, pacientes de UTI certamente não recebem apenas dipirona, no mínimo sedativos e outros medicamentos para a causa da internação são associados, os quais também podem ter influenciado os resultados do estudo. Nesse contexto, Forman e Young (1976)⁽⁵⁾ relataram que assim como o uso de medicamentos pode alterar os resultados de exames diagnósticos, o estado metabólico e clínico do paciente também contribui com o grau de interferência laboratorial. Além disso, considerando a interferência *in vitro* da MAA⁽¹⁷⁾, o rápido metabolismo do fármaco *in vivo*⁽¹⁹⁾ e os nossos resultados, sugerimos que a interferência observada por Gascón e colaboradores (1993)⁽¹⁵⁾ e alertada pela ANVISA (2015)⁽²⁰⁾ seja decorrente do efeito dos metabólitos e não da dipirona *per se*.

Por fim, cabe ressaltar a dificuldade de comparação dos nossos resultados com outros estudos que não relatam a metodologia analítica utilizada na investigação de interferências, como o estudo de Gascón e colaboradores (1993)⁽¹⁵⁾. Além disso, a partir de informações como as obtidas em nosso estudo, as comunicações, sejam nas bulas dos medicamentos ou nas instruções dos fabricantes de kits de reagentes, devem ser claras ao relatar que a presença do metabólito na concentração especificada causa interferência, negativa ou positiva.

Entre as limitações do estudo, destacamos a reprodutibilidade dos experimentos que apresentou grande variação para alguns analitos. Isso pode ser resultado da diferença de concentração dos analitos nos três diferentes *pools* utilizados para o estudo da interferência com cada um dos metabólitos. No entanto, também devemos considerar que o CV foi calculado com apenas 12 dosagens de soro controle.

Outra limitação do estudo foi o desempenho dos métodos associados ao equipamento autoanalisador utilizado que resultou em grande variação analítica, deixando alguns parâmetros fora das especificações da qualidade mínima baseadas na variação biológica⁽²⁷⁾.

Sugerimos a realização de novos estudos apenas com métodos baseados em Trinder para elucidar o mecanismo de interferência da MAA na reação. Além disso, estudos adicionais são necessários para avaliar se as interferências observadas *in vitro* também ocorrem *in vivo* após a administração de dipirona, concomitantemente à dosagem sérica da dipirona e seus metabólitos, e determinar o tempo necessário de suspensão do uso do fármaco

antes da coleta de sangue para a realização dos exames laboratoriais bioquímicos, a fim de obter resultados confiáveis e fidedignos ao quadro clínico do paciente.

CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo demonstraram interferência *in vitro* do metabólito da dipirona MAA na dosagem dos parâmetros bioquímicos ácido úrico, cálcio, colesterol total, triglicerídeos e glicose. A interferência analítica nos parâmetros ácido úrico, cálcio, glicose e triglicerídeos foi observada após a adição do metabólito MAA em concentrações séricas encontradas após doses terapêuticas de dipirona, e no colesterol total apenas após doses supra terapêuticas. Nos parâmetros determinados pela metodologia de Trinder, a interferência negativa correlacionou-se com a concentração adicionada de MAA.

Os resultados também indicam que as amostras de sangue para dosagem desses parâmetros bioquímicos sejam coletadas antes da administração da dipirona e, caso não seja possível, sugere-se cautela na interpretação dos resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martinello F, da Silva EL. Ascorbic acid interference in the measurement of serum biochemical parameters: in vivo and in vitro studies. Clin Biochem. 2006 April; 39(4): 396-403. PubMed PMID: 16403487.
2. Rapkiewicz JC, Zaros KJB, Grobe R. Interação de Fármacos com Exames de Laboratório. CIM Formando, 4. ed. Paraná; 2018. p. 1-14. Disponível em: https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/35428/BFtOSB44cJW25q_WSqPV8rq3vZJ_1Y2_.pdf
3. Ferreira BC, Santos KL, Rudolph SC, Alcanfor JDX, Cunha LC. Estudos dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. Rev Eletr Farm [Internet]. 2009 [acesso em 2020 jun 04]; 6(1): 33-43. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/5859>.
4. Brencic T, Nikolac N. Gentamicin and Vancomycin Interference on Results of Clinical Chemistry Parameters on Abbott Architect c8000. Arch Pathol Lab Med 2019 June; 143(6): 738-47. PubMed PMID: 30645155.

5. Forman DT, Young DS. Drug Interference in Laboratory Testing. *Ann Clin and Lab Sci*. 1976 June; 6(3): 263-71. PubMed PMID: 942184.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Evite a automedicação [atualizado: 05 de outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/>. [acesso em: 04 de junho de 2020].
7. Soterio KA. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão. *Revista da Graduação* [Internet]. 2016 [acesso em 2020 jun 04]; 9(2): 1-15. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/view/25673>
8. Vale N. Desmistificando o uso da dipirona. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro, RJ: Editora da Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2006. p. 1107-1124.
9. Junior GLB, Schutz SS. Avaliação de interferências in vitro de medicamentos administrados em unidade de terapia intensiva sobre exames laboratoriais. [Monografia]. Curso de Graduação em Farmácia, Análises Clínicas. Universidade Federal de Santa Catarina; 2008.
10. Fabro PR. Avaliação do uso de analgésicos no tratamento da dor operatória em diferentes especialidades cirúrgicas no ambiente hospitalar. 2017. [dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina; 2017.
11. Martins CF, Uberti MF, Warpechowski TP, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Utilização de medicamentos em crianças internadas em um hospital geral. *Sci Med*. 2017 Maio; 27(2): 1-9.
12. Monje B, Giménez-Manzorro A, Ortega-Navarro C, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Tendências no consumo hospitalar de analgésicos após a implantação de plano de melhoria do controle da dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019 Novembro; 69(3): 259-65. PubMed PMID: 30935672.
13. Ziesenitz VC, et al. Dose evaluation of intravenous metamizole (dipyrone) in infants and children: a prospective population pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 August; 75: 1491-502. PubMed PMID: 31388703.
14. Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38(1): 61-5. PubMed PMID: 2328750.

15. Gascón N, et al. Dipyrone Interference on Several Common Biochemical Tests. *Clin Biochem*. 1993 June; 39(6): 1033-36. PubMed PMID: 850453.
16. Luna-Záizar H, et al. In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. *Clin Biochem*. 2015 May; 48(7-8): 538-4. PubMed PMID: 25617665.
17. Bagnoud MA, Reymond JP. Interference of Metamizol (Dipyrone) on the Determination of Creatinine with the Kodak Dry Chemistry Slide Comparison with the Enzymatic Method from Boehringer. *Eur J Clin Biochem*. 1993 November; 31(11): 753-57. PubMed PMID: 8305619.
18. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. MCENROE RJ, et al. EP07: *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3. ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
19. Levy M, Zylber-Katz, Rosenkranz B. Clinical Pharmacokinetics of Dipyrone and its Metabolites. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995 March; 28(3): 216-34. PubMed PMID: 7758252.
20. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária. Alertas de Tecnovigilância. Alerta 1671 [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <https://www.anvisa.gov.br/sistec/Alerta/RelatorioAlerta.asp?Parametro=1671>.
21. LABTEST. Reagentes. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <https://labtest.com.br/en/reagents/>.
22. BIOCLIN. Humano: Bioquímica. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <https://www.bioclin.com.br/humano.html?cat=44>.
23. DOLES. Produtos. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <http://www.doles.com.br/produtos.php?classID=17>.
24. BIOSYSTEM. Produtos. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <http://www.biosystemsne.com.br/produtos>.
25. INTERTECK KATAL. Reagentes. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <https://www.katal.com.br/Reagentes>.

26. BIOTÉCNICA. Linha Humana: Reagentes. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29]. Disponível em <https://biotecnica.ind.br/produtos/linha-humana/bioquimica/reagentes/>.
27. Westgard QC. Quality Requirements. Minimum Specifications from Biological Variation database. 2014. [Internet]. [acesso em 2021 abr 29] Disponível em: <https://www.westgard.com/minimum-biodatabase1.htm>.