
Qual o mecanismo de ação da dipirona?

Alexandre Gomes de Macedo Maganin (1)

A dor é uma resposta fisiológica a estímulos nocivos, que tem como função a preservação do indivíduo, alertando sobre um dano real ou sobre o perigo de um possível dano mais grave, sendo descrita como uma experiência emocional e sensorial desagradável. Entretanto, quando perde sua função fisiológica e passa a ser de caráter patológico, a dor se torna um grande problema socioeconômico. Atualmente é uma das condições clínicas que mais afeta a sociedade, levando a incapacitação dos indivíduos, o que conseqüentemente leva a um alto prejuízo econômico.

A farmacoterapia da dor se baseia no uso de anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos-antipiréticos não-opioides e, em síndromes dolorosas específicas como a dor neuropática, anticonvulsivantes e antidepressivos. Dentre os analgésicos-antipiréticos não-opioides disponíveis no Brasil, o metamizol ou dipirona, é utilizado como primeira escolha para alívio da dor leve a moderada.

A dipirona é um pró-fármaco, convertida no organismo pela rápida hidrólise em metabólitos ativos, 4-N-metilaminoantipirina (MAA) e 5-aminotipirina (AA), que são inibidores da ciclooxigenase (COX), ou seja, inibem a formação de mediadores pró-inflamatórios, como a prostaglandina E₂, que possuem relação direta com a sensibilização neuronal, levando à dor.

Entretanto, a inibição da COX não parece ser o principal ou único mecanismo de ação da dipirona, e há evidências de outros possíveis alvos moleculares que contribuem para seus efeitos. Estudos sugerem ação em receptores de potencial transitório, subfamília A e V (TRPA1 e TRPV1, respectivamente), que são canais catiônicos. Havendo evidências de ações antagonistas, mas também agonistas para o efeito analgésico da dipirona. A ação antagonista sobre estes canais ocorre por meio da liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como o óxido-nítrico, inativando-os. A ação agonista é descrita ocorrer possivelmente pela capacidade de seus metabólitos de modular esses canais via ação redox dependente nos terminais-N-cisteína, levando ao efeito analgésico.

A ativação da via óxido-nítrico sintase (NOS) e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) também tem sido descrita como alvo molecular da dipirona. Na presença de inibidores de NOS sua ação analgésica é abolida. Complementando esses dados, dipirona e seu metabólitos podem ativar o GMPc, nucleotídeo que atua como segundo mensageiro na via de sinalização que culmina com a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP, alterando o limiar de excitabilidade de nociceptores (via L-arginina/NOS/NO/cGMP/canais de potássio sensíveis ao ATP - ATPK).

Outro mecanismo que vem sendo proposto envolve o sistema endocanabinóide. O metabólito ativo da dipirona, AA, também pode ligar-se ao receptor canabinóide do tipo 1 (CB1) e assim modular negativamente os receptores

do tipo TRP. O mecanismo envolve modulação da proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) e redução da fosforilação dos TRP neuronais, levando à analgesia.

Até o momento não foi possível elucidar qual destes mecanismos seria mais importante ou se dois ou mais mecanismos seriam ativados simultaneamente ou em cascata para ocorrer o efeito analgésico. Mesmo ainda não havendo consenso sobre seu(s) mecanismo(s) farmacodinâmico(s) a dipirona continua sendo de primeira escolha para o tratamento da dor no Brasil e vários outros países, portanto sua importância clínica é inegável.

Referências:

- Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyron. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1999; 42: 79–85.
- Duarte LDG, dos Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway, *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 217 : 225–227.
- Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007;21:2343–51.
- IASP, International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain, 2 Ed., IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle, 2012.
- Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of Dipyron: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 1985; 114:375-381.
- Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ, Marr F, Schultz PG, Cravatt BF, Patapoutian A. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature* 2007; 445:541–5.
- Maione S, Radanova L, Gregorio D De, et al. Effects of metabolites of the analgesic agent Dipyron (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *Our J Pharmacol.* 2015; 784:115-122.
- Nassini R, Fusi C, Materazzi S, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of Dipyron and pyrazolone derivatives. 2015.
- Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, et al. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyron. *Br J Pharmacol.* 2007; 151:494-503.
- Santos GG, et al. The analgesic effect of dipyron in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal KATP channel opening and CB1 receptor activation. *European Journal of Pharmacology.* 2014; 741: 124-131.
- Schenk SA, Dick F, Herzog C, Eberhardt MJ, Leffler A. Active metabolites of Dipyron induce redox-dependent activation of the ion channels TRPA1. *Pain Reports.* 2019; 4:1-6.

- Veri Jr., W.A. et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development? *Pharmacology & Therapeutics*. 2006, 112: 116–38.

(1) Biólogo, doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP.