

Toxicidade aguda da dipirona sódica *in vitro* utilizando o bioindicador de toxicidade *Artemia salina* Leach

Barhbara Brenda Dias Garcezⁱ

Eduardo Carreiroⁱⁱ

Maiara Carvalho Nogueiraⁱⁱⁱ

Neiralice da Silva Macêdo^{iv}

Suzane Lise da Silva Nascimento^v

Jurandy do Nascimento Silva^{vi}

Rosemarie Brandim Marques^{vii}

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol11ed2.362>

Resumo

Estima-se que a automedicação atinja cerca de oitenta milhões de brasileiros e a dipirona é um dos analgésicos mais utilizados, entretanto esse fármaco pode causar conhecidas reações adversas como agranulocitose, nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como síndromes de Seteves-Johnson e de Lyell, sendo motivo de restrição desse fármaco em muitos países. Dessa forma, o presente estudo visa analisar através de um estudo do tipo experimental, com abordagem quantitativa e descritiva, avaliar a toxicidade e identificar a concentração Letal 50% (CL50) da dipirona sódica gotas referência e da genérica, ambas disponíveis comercialmente e produzidas no Brasil, comparando-as entre si. Realizou-se o ensaio de letalidade em *Artemia salina* de acordo com a metodologia descrita por Meyer (1982), com algumas modificações. Com a realização do teste de toxicidade em *Artemia salina*, para a dipirona genérica, a CL50 obtida após 24 horas foi de 986,9 µg/mL. Já a dipirona de referência apresentou CL50 de 654,1 µg/mL. Diante da análise da presente pesquisa, constatou-se que a dipirona de referência apresentou indícios de toxicidade em náuplios do microcrustáceo *Artemia salina* apresentando uma $CL50 \leq 1000 \mu\text{g/mL}$. A dipirona genérica apresentou uma $CL50 \leq 1000 \mu\text{g/mL}$ com intervalo acima de 1000 µg/mL indicando atoxicidade para essa amostra.

Palavras-chave: Toxicidade. Dipirona. *Artemia salina*.

Acute toxicity of brand-name and generic sodium dipyronone *in vitro* using the toxicity bioindicator *Artemia salina* Leach

Abstract

It is estimated that self-medication reaches about 80 million Brazilians and dipyronone is one of the most commonly used analgesics. However, this drug can cause known adverse reactions such as agranulocytosis, interstitial nephritis, hepatitis, alveolitis, pneumonitis and severe cutaneous diseases such as Seteves syndromes -Johnson and Lyell, being a reason of restriction

of this drug in many countries. Thus, the present study aims to analyze, through a quantitative and descriptive approach, a toxicity study and to identify the 50% lethal concentration (LC50) of the dipyrone sodium reference and generic drops, both available commercially and produced in the Brazil, comparing them to each other. The lethality assay in *Artemia salina* was performed according to the methodology described by Meyer (1982), with some modifications. With the test of toxicity in *Artemia salina*, for the generic dipyrone, the LC50 obtained after 24 hours was 986.9 $\mu\text{g} / \text{mL}$. The reference dipyrone presented LC50 of 654.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. In view of the analysis of the present research, it was verified that the reference dypirone showed signs of toxicity in nauplii of the microcrack *Artemia salina* presenting a $\text{LC50} \leq 1000 \mu\text{g}/\text{mL}$. Generic dipyrone had an $\text{LC50} \leq 1000 \mu\text{g} / \text{mL}$ with a range above 1000 $\mu\text{g} / \text{mL}$ indicating toxicity for this sample.

Keywords: Toxicity. Dipyrone. *Artemia salina*.

Recebido em 10/01/2018 Aceito em 03/05/2018

INTRODUÇÃO

A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, anti-inflamatório e antipirético. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas sabe-se que suas ações ocorrem tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico. As ações analgésica e anti-inflamatória decorrem de efeitos periféricos da redução de prostaglandinas (PGs) e do óxido nítrico; bem como do efeito central de sinergismo serotoninérgico e peptidérgico, dentre estes as endorfinas e as encefalinas. Quanto ao mecanismo antitérmico, este decorre da redução de PGE, devido à inibição da ciclooxigenase-3 (COX-3), encontrada no hipotálamo, nosso centro termorregulador (VALE, 2006).

Contudo, a dipirona pode causar sérias reações adversas como agranulocitose, nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. Destas a agranulocitose é a reação adversa mais relevante, uma vez que os relatos documentados dessa afecção foram responsáveis pela limitação de prescrição em muitos países (WANNMACHER, 2005).

São várias as apresentações farmacêuticas comercializadas, dentre elas: comprimidos, solução oral, supositórios e injetáveis. Além disso, são medicamentos isentos de prescrição (MIP's), portanto de livre comercialização. Devido à facilidade e amplo uso no Brasil, torna-se importante avaliar os padrões farmacológicos da dipirona. A variabilidade de laboratórios, formas de apresentação e classificação do medicamento (de referência, genérica, similar e manipulada), sugere uma diversidade no padrão de qualidade deste, sendo necessário avaliar tais critérios para evitar possíveis danos à saúde (TEIXEIRA, 2016).

Os medicamentos classificados como “de referência”, segundo a Lei 9787/99, são produtos inovadores cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Após o prazo de proteção da patente do produto de referência pode-se produzir os medicamentos genéricos que de maneira semelhante ao de referência seguindo os princípios de bioequivalência e biodisponibilidade pretendem a obtenção do mesmo efeito terapêutico (BRASIL, 1999).

Para garantir a segurança e sua efetividade, faz-se necessário um rigoroso controle e garantia de qualidade na produção uma vez que desvios nas características recomendadas podem resultar em riscos graves para a saúde (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008).

Alterações nas propriedades do fármaco podem potencializar a ocorrência de efeitos indesejados que podem ser estimados através do estudo de toxicidade, pois seus efeitos em doses altas podem levar a danos irreversíveis e até letais (CORREA, 2016).

A *Artemia salina* é um microcrustáceo utilizado na alimentação de peixes e é bastante empregado em estudos toxicológicos em razão do baixo custo e fácil cultivo. Diversos trabalhos vêm tentando correlacionar a toxicidade sobre *A. salina* com atividades antifúngica, viruscida, antimicrobiana, tripanossomicida e parasiticida. Os ensaios de letalidade são feitos em testes toxicológicos podendo-se obter a concentração letal mediana (CL50), que indica a morte em metade de uma amostra (BEDNARCZUK, 2010).

Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar a toxicidade de comprimidos de dipirona: genérico e de referência, em modelo de *A. salina*.

METODOLOGIA

Este trabalho resultou de um estudo experimental, com abordagem quantitativa e descritiva, o qual avaliou a toxicidade e identificou a concentração Letal 50% (CL50) da dipirona sódica (solução oral) referência e da genérica, ambas disponíveis comercialmente e produzidas no Brasil, comparando-as entre si.

Realizou-se o ensaio de letalidade em *Artemia salina*, cultivadas no Laboratório de Análises de Alimentos/Química de Saneamento do Instituto Federal do Piauí– IFPI/CTZS, de acordo com a metodologia descrita por Meyer (1982), com algumas modificações.

Os ovos de *A. salina* foram colocados para eclodir em uma solução de água marinha artificial (NaCl 77,23%, MgSO₄ 9,62%, MgCl 7,13%, CaCl₂ 3,32%, KCl 2,11% e NaHCO₃ 0,59%) e após 48 horas, dez náuplios de *Artemia salina* foram transferidos com uma micropipeta para tubos de ensaio contendo água marinha artificial e amostras de dipirona sódica de marca e da genérica que foram diluídas em concentrações seriadas (209,5 µg/mL, 356,1 µg/mL, 605,5 µg/mL, 1029,4 µg/mL e 1750 µg/mL).

Os espécimes foram distribuídos em três exemplares para cada concentração de dipirona de marca e genérica, além do controle negativo com água marinha artificial e do controle positivo com 0,0006 mg/mL de sulfato de cobre (CuSO₄).

Os tubos foram deixados em temperatura ambiente por 24 horas. Passado este período, realizou-se a contagem do número de náuplios sobreviventes. Foram observados próximos a uma fonte luminosa e considerados vivos todos aqueles que apresentassem qualquer tipo de movimento quando submetidos a uma leve agitação. O número de náuplios vivos em relação ao aumento da concentração dos extratos e frações foi utilizado para calcular os valores da CL50.

Sendo assim, diante dos valores da CL50 obtidos através deste método, as substâncias testadas em diferentes concentrações são classificadas como tóxicas quando a CL50 for menor que 1000 µg/mL e não tóxicas quando a CL50 for maior que 1000 µg/mL.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a realização do teste de toxicidade em *Artemia salina*, para a dipirona genérica, a CL50 obtida após 24 horas foi de 986,9 µg/mL, com desvio padrão de $834,6 \pm 1167$ µg/mL. Já a dipirona de referência apresentou CL50 de 654,1 µg/mL, com desvio padrão de $545 \pm 783,3$ µg/mL após 24 horas (Tabela 1).

Tabela 1 – Concentração Letal 50% (CL50) da dipirona genérica e da dipirona de referência após 24 horas de exposição pelo teste de toxicidade com *A. salina*.

AMOSTRA	CONCENTRAÇÃO MÉDIA LETAL - CL50 (µg/mL)	INTERVALO DE 95% DE CONFIANÇA (µg/mL)
---------	---	---------------------------------------

Dipirona Genérica	986,9	834,6 ± 1167
Dipirona de Referência	654,1	546,1 ± 783,3

Uma comparação entre dipirona (não especificada se genérica ou referência) e paracetamol realizada por Cavalcante (2015) constatou uma CL50 para a dipirona de 962,98 µg/mL, que foi muito próximo da CL50 encontrada para a dipirona genérica no presente estudo.

CONCLUSÕES

A dipirona de referência apresentou indícios de toxicidade em naúplios do microcrustáceo *Artemia salina* apresentando uma CL50 $\leq 1000\mu\text{g/mL}$. A dipirona genérica apresentou uma CL50 $\leq 1000\mu\text{g/mL}$ com intervalo acima de 1000 ug/mL indicando atoxicidade para essa amostra.

Sendo assim, torna-se possível a realização de outros estudos mais aprofundados, comparando a dipirona genérica com a de referência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona**. 2001. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/>> . Acesso em: 01/08/2017

BEDNARCZUK, V.O. et al. Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**. Curitiba, v. 11, n. 2, p. 44, jul/dez 2010.

BRASIL, 1999. Lei n.º 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei n.º 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, DF, 11 fev. 1999. Seção 1, 4 p

CAVALCANTE, Ana Amélia et al. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de *Allium cepa*. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 4, p. 7-15, 2015.

CORREA, Bárbara Soares et al. Avaliação da Função Renal e Alterações Morfológicas em Ratos Tratados com Dipirona em Diferentes Doses. **Journal of Health Sciences**, v. 18, n. 1, p. 32-36, 2016.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M. ; MELO, E.B. **Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril**. Revista Eletrônica de Farmácia. Vol. V (1), 32-45, 2008. Disponível em:<<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/4612/3934>> Acesso em: 02/08/2017.

TEIXEIRA, D. A., *et al.* **Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica**: de referência, similar, genérica e manipulada, comercializadas no município de teófilo- otoni, mg. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro – Nov. 2016. Disponível em: <http://www.unipacto.com.br/revista2/arquivos_pdf_revista/revista2016_2/9.pdf>. Acesso em 01/08/2017.

VALE, N. **Desmistificando o Uso da Dipirona**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://www.associacaoamigosdagrandeidade.com/wp-content/uploads/filebase/artigos/NILTON%20DO%20VALE%20%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf>> Acesso em: 02/08/2017.

WANNMACHER, L. **Paracetamol versus Dipirona**: como mensurar o risco? Vol. 2, Nº5 Brasília, abril de 2005. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340026793novo_paracetamol.pdf> Acesso em 01/08/2017.

ⁱ Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas FACIME/UESPI.

ⁱⁱ Graduando em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas FACIME/UESPI.

ⁱⁱⁱ Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas FACIME/UESPI.

^{iv} Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas FACIME/UESPI.

^v Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas FACIME/UESPI.

^{vi} Doutorando em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí-UFPI.

^{vii} Docente da Faculdade de Ciências Médicas – FACIME/UESPI. E-mail para contato: rosebmarques@hotmail.com