

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA DAPIRONA CONTRA *CANDIDA PARAPSILOSIS* ISOLADAS EM AMBIENTE HOSPITALAR

Leonardo Silva Gomes, discente, UEG/CET, leonardosilvagomes141@gmail.com

Amanda dos Reis Correia, mestre, UFG/FM, amanda_reis@discente.ufg.br

Anna Laura Santana Chagas, discente, UEG/CET, anna.chagas@aluno.ueg.br

Lilian Carla Carneiro, professora, UFG/IPTSP, liliancarla@ufg.br

Plínio Lázaro Faleiro Naves, professor, UEG/CET, plinionaves@ueg.br

Resumo: O presente estudo investigou a atividade antifúngica da dipirona sódica monoidratada contra isolados clínicos de *Candida parapsilosis*, fungo emergente associado a infecções nosocomiais persistentes e resistentes. Considerando o aumento da resistência fúngica e a limitação de opções terapêuticas, consideramos a hipótese de que a dipirona, tradicionalmente utilizada como analgésico, poderia apresentar ação antifúngica complementar à terapia antifúngica convencional. O objetivo foi avaliar sua capacidade de inibir o crescimento *in vitro* de *C. parapsilosis* com a determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) e Concentração Mínima Fungicida (CMF) da dipirona contra 16 isolados clínicos e a cepa padrão *C. parapsilosis* ATCC 22019. A dipirona apresentou atividade fungistática com CMI de 400 mg mL⁻¹, mas não demonstrou efeito fungicida nas concentrações testadas (CMF > 400 mg mL⁻¹). Apesar da ação inibitória, as concentrações necessárias limitam sua aplicabilidade clínica, indicando a necessidade de novas abordagens terapêuticas ou formulações alternativas para explorar seu potencial antifúngico.

Palavras-chave: Metamizol; Levedura; Analgésico; Novalgina

INTRODUÇÃO

A estimativa de que doenças fúngicas podem afetar mais de 1 bilhão de pessoas e causar a morte de 1,7 milhão de pessoas anualmente, faz com que as infecções fúngicas representem um desafio à saúde pública (GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024). A incidência de candidíase invasiva aumentou de 15 a 20 vezes nas últimas duas décadas e tem sido relatada como a principal causa de infecção da corrente sanguínea associada à assistência à saúde. Além disso, o espectro do agente causador da candidemia mudou de *Candida albicans* suscetível para espécies de *Candida* não *C. albicans* relativamente resistentes a medicamentos antifúngicos (SHARMA, CHAKBRABARTI, 2023).

Além disso, há um aumento nos casos de infecções invasivas por *Candida* associadas aos cuidados intensivos. Essas infecções frequentemente resultam em morbidade e mortalidade significativas em pacientes enfermos e imunocomprometidos durante internações prolongadas, acarretando custos econômicos substanciais aos sistemas de saúde devido ao aumento do tempo de internação e uso de recursos médicos (SILVA *et al.*, 2019).

As infecções nosocomiais representam um desafio significativo nos ambientes de saúde, especialmente aquelas associadas à formação de biofilmes por espécies do gênero *Candida*. Esses biofilmes formam-se em dispositivos médicos, como cateteres e implantes, levando a infecções persistentes que são frequentemente difíceis de tratar devido à resistência dos microrganismos associados ao biofilme e à terapia antimicrobiana padrão (MEDINA, 2020).

O reposicionamento de fármacos é uma estratégia de pesquisa e desenvolvimento (P&D) que identifica novas indicações terapêuticas para fármacos aprovados ou candidatos a fármacos que sejam diferentes das indicações inicialmente aprovadas ou pretendidas. Esta estratégia tem se mostrado uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novas terapias para doenças com opções terapêuticas limitadas (OLIVEIRA, FERREIRA, LANG, 2022). Nesse contexto, investigamos a atividade da dipirona contra *Candida parapsilosis* isoladas em ambiente hospitalar.



MATERIAIS E MÉTODOS

A atividade antifúngica da dipirona sódica monoidratada (Shandong Xinhua Pharma, China) foi avaliada com a determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) e da Concentração Mínima Fungicida (CMF) pelo método de microdiluição em caldo contra 16 isolados hospitalares de *Candida parapsilosis* provenientes do projeto “Diagnóstico diferencial e evolução clínica pediátrica da COVID-19 no contexto sazonalidade dos vírus respiratórios em uma capital do Centro-Oeste do Brasil” aprovado pelo CEP/HC sob o número de protocolo CAAE: 33540320.7.0000.5078 e a cepa de referência *C. parapsilosis* ATCC 22019. Sucintamente, as leveduras foram reativadas em ágar Sabouraud dextrose (ASD) a 35,5 °C por 72 horas. Em seguida, colônias típicas foram dissolvidas em solução fisiológica estéril e a densidade do inóculo foi ajustada com a escala de 0,5 de McFarland. 1000 mg da dipirona foi dissolvida em 1mL de caldo *Brain Heart Infusion* acrescido de 2% de sacarose (BHIS), alíquotas de 100 µL foram transferidas para microplacas de fundo redondo para diluição em série até as concentrações finais de 400 a 12,5 mg mL⁻¹, após a colocação do inóculo leveduriforme. Controles não tratados e não inoculados foram incluídos e as microplacas foram incubadas a 35,5 °C por 48 horas. Os poços com crescimento visível apresentaram turvação evidente, enquanto os poços com ausência de crescimento permaneceram límpidos, o que facilitou a determinação da CMI. Portanto, a CMI foi definida como a menor concentração de dipirona capaz de inibir o crescimento visível das leveduras.

Após a leitura visual das microplacas, 100 µL dos caldos dos poços sem crescimento foram semeados em ASD e após a incubação a 35,5 °C por 48 horas. A CMF foi definida visualmente após plaqueamento em ágar como a menor concentração que não permitiu o crescimento de colônias. Os dados foram organizados em uma planilha eletrônica (*Google Sheets*) e comparados entre si de forma qualitativa. Todos os ensaios foram realizados em triplicatas independentes e os resultados das CMI foram considerados como fungistáticos e os das CMF como fungicidas.

RESULTADOS

A dipirona demonstrou atividade antifúngica contra *Candida parapsilosis*, incluindo os 16 isolados clínicos e a cepa padrão (ATCC 22019). A CMI observada foi de 400 mg mL⁻¹ para todas as leveduras, indicando um padrão uniforme de inibição do crescimento fúngico em resposta ao fármaco. Esse achado reforça o potencial da dipirona sódica monoidratada como um agente antifúngico em estudos *in vitro*, ainda que em concentrações relativamente elevadas. Por outro lado, não foi observada atividade fungicida nas concentrações testadas (CMF > 400 mg mL⁻¹) conforme mostrada na Tabela 1.

Tabela 1: Atividade antifúngica da dipirona sódica monoidratada contra *Candida parapsilosis*.

nº	ID	Levedura	Dipirona sódica monoidratada (mg mL ⁻¹)	
			CMI	CMF
1	16B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
2	29B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
3	51	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
4	58B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400

5	79C	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
6	145B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
7	215-A1	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
8	217-1	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
9	226B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
10	245B	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
11	394/1	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
12	505-2	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
13	520-2	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
14	551	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
15	553-3	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
16	558-1	<i>Candida parapsilosis</i>	400	> 400
17	CP22019	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	400	> 400

Fonte: Autoria Própria, (2025).

A ausência de crescimento visível na presença da concentração mais alta da dipirona sódica monoidratada não foi acompanhada de ausência de crescimento nos meios sólidos, indicando ação predominantemente fungistática do analgésico contra *C. parapsilosis*.

DISCUSSÃO

Os resultados sugerem que a dipirona possui um efeito inibitório sobre o crescimento de *Candida parapsilosis*. A uniformidade na inibição sugere que o fármaco pode ter um padrão de ação replicável entre diferentes linhagens, incluindo isolados clínicos e a cepa padrão. No entanto, a ausência de ação fungicida até essa concentração ($CMF > 400 \text{ mg mL}^{-1}$) indica que a ação antifúngica pode ocorrer somente em concentrações superiores às testadas ou que a dipirona sódica monoidratada não tem atividade fungicida. De qualquer forma, nossos achados devem ser comprovados por estudos posteriores.

A atividade fungistática observada pode estar relacionada ao mecanismo de ação do metamizol, que parece não atuar diretamente na destruição celular, mas sim na inibição de processos metabólicos essenciais ao crescimento. Isso pode estar associado à inibição da ciclooxigenase-3 (COX-3) e à interferência na síntese de prostaglandinas. Embora esses mecanismos sejam mais estudados em contextos analgésicos e antipiréticos, há indícios de que eles possam contribuir também para efeitos antimicrobianos secundários (LUPU, BEL E ANDREI, 2022).

Ao correlacionar esses dados com a farmacocinética do fármaco em humanos, torna-se evidente uma limitação clínica importante. De acordo com LEVY *et al.* (1995), após a administração oral de 1 g de dipirona, a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) do metabólito 4-metilaminoantipirina (4-MAA), o principal responsável pela atividade farmacológica, varia entre 9,7 a 17,3 $\mu\text{g/mL}$.

Ao comparar esses dados com os resultados obtidos em nosso estudo de atividade antifúngica da dipirona contra isolados clínicos de *Candida parapsilosis*, verificamos que a CMI da dipirona

foi de 400 mg mL^{-1} e a CMF foi superior a esse valor. Portanto, concentrações necessárias para obter efeito fungicida podem indicar limitações quanto à aplicabilidade clínica imediata, dado o risco de toxicidade e os efeitos adversos associados à dipirona sódica monoidratada em altas doses, como a agranulocitose.

A correlação entre CMI detectada e a concentração plasmática máxima de MAA ($\sim 0,029 \text{ mg mL}^{-1}$) da dipirona, indica uma diferença significativa e demonstra que, mesmo em doses elevadas e por via intravenosa, a dipirona não atinge concentrações plasmáticas suficientes para exercer efeito antifúngico sistêmico contra *Candida parapsilosis*. Dessa forma, apesar de apresentar atividade fungistática *in vitro*, a dipirona não possui aplicabilidade clínica como antifúngico sistêmico, considerando os limites farmacocinéticos observados. Este achado reforça a necessidade de novas estratégias de formulação ou combinação terapêutica caso se deseje explorar seu potencial antimicrobiano.

No entanto, os achados *in vitro* são promissores e abrem espaço para investigações sobre modificações estruturais da molécula, formulações alternativas ou combinações com antifúngicos já estabelecidos. Estudos futuros devem explorar mecanismos moleculares específicos de ação sobre leveduras, bem como avaliar possíveis sinergismos com outras drogas

CONCLUSÕES

Este estudo investigou a atividade antifúngica *in vitro* da dipirona sódica monoidratada contra isolados hospitalares de *Candida parapsilosis*. Observamos atividade fungistática do analgésico contra todas as leveduras testadas, enquanto a atividade fungicida não foi observada nas concentrações testadas ($\text{CMF} > 400 \text{ mg mL}^{-1}$). Esses resultados destacam a relevância de explorar o reposicionamento de fármacos como terapia alternativa a outras enfermidades como as infecções fúngicas. A dipirona sódica monoidratada tradicionalmente utilizada como analgésico, revelou um possível potencial como agente adjuvante no controle de crescimento fúngico. Estudos adicionais são necessários para confirmar sua eficácia e elucidar os mecanismos de ação no contexto fúngico.

REFERÊNCIAS

- GÓMEZ-GAVIRIA, M.; CONTRERAS-LÓPEZ, L. M.; AGUILERA-DOMÍNGUEZ, J. I.; MORA-MONTES, H. M. Strategies of pharmacological repositioning for the treatment of medically relevant mycoses. *Infection and Drug Resistance*, v. 17, p. 2641–2658, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S466336>. Acesso em: 11 abr. 2025.
- LEVY, M. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 28, n. 3, p. 216–234, 1995.. Acesso em: 11 abr. 2025.
- LUPU, G.; BEL, L.; ANDREI, S. Pain management and analgesics used in small mammals during post-operative period with an emphasis on metamizole (dipyrone) as an alternative medication. *Molecules*, v. 27, n. 21, p. 7434, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27217434>. Acesso em: 11 abr. 2025.
- MEDINA, T. M. Candidemias relacionadas a biofilmes em cateteres: Um mini review. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/220569>. Acesso em: 11 abr. 2025.
- OLIVEIRA, E. A. M.; FERREIRA, G. F.; LANG, K. L. Drug repositioning of benzimidazole anthelmintics in the treatment of cryptococcosis: a review. *Medicinal Chemistry Research*, v. 31, p. 26–39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02824-4>. Acesso em: 11 abr. 2025.

SHARMA, M.; CHAKRABARTI, A. Candidiasis and Other Emerging Yeasts. *Current Fungal Infection Reports*, v. 17, p. 15–24, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00455-3>. Acesso em: 11 abr. 2025.

SILVA, R. N. et al. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, n. 4, p. 1–7, 2019. Disponível em: <https://rsbmt.org.br/2019/07/04/epidemiologia-das-infeccoes-hematogenicas-por-candida-spp/>. Acesso em: 11 abr. 2025.