



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LETICIA MIRELLE VIEIRA LIMA

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DAS APRESENTAÇÕES DE ÁCIDO  
ACETILSALÍCILICO E PARACETAMOL FRENTE À *Artemia salina* LEACH

CUITÉ – PB

2019

LETICIA MIRELLE VIEIRA LIMA

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DAS APRESENTAÇÕES DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO E PARACETAMOL FRENTE À *Artemia salina* LEACH

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade  
Federal de Campina Grande, Centro de Educação e  
Saúde, *Campus* Cuité, como requisito indispensável  
para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

CUITÉ – PB

2019

L732

Lima, Leticia Mirelle Vieira.

Avaliação toxicológica das apresentações de ácido acetilsalicílico e paracetamol frente à *Artemia salina* Leach / Leticia Mirelle Vieira Lima.

– Cuité, 2019.

43 f. : il. color.

Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2019.

"Orientação: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas".

Referências.

1. Medicamentos. 2. Monitoramento. 3. Toxicidade. 4. Concentração Letal. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Título.

CDU 615.2(043)

LETICIA MIRELLE VIEIRA LIMA

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DAS APRESENTAÇÕES DE ÁCIDO  
ACETILSALÍCÍLICO E PARACETAMOL FRENTE À *Artemia salina* LEACH**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade  
Federal de Campina Grande, Centro de Educação e  
Saúde, *Campus* Cuité, como requisito indispensável  
para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 29/11/2019

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas  
Orientador – UFCG

---

Prof. Dra. Maria Emília da Silva Menezes  
Membro – UFCG

---

Mestre Cosme Silva Santos  
Membro externo – UFRPE

*Dedico este trabalho ao pai celestial que sempre me deu forças para prosseguir, a minha família em especial aos meus pais e meu irmão que nunca mediram esforços para me ajudar do início ao fim.*

## AGRADECIMENTOS

Sou grata a Deus pelo dom da vida, saúde, força e determinação para que este sonho se tornasse realidade. Ele me sustentou em todos os momentos, principalmente quando o desespero e o medo predominavam, pois Ele simplesmente me colocava no colo e mostrava que nada poderia me julgar incapaz. Obrigada meu Deus por tornar tudo que sonhei, real!

Agradeço imensamente as pessoas que me motivaram, donos da minha força de realizar esse sonho, os meus pais Filomena Maria e Francisco Dantas, e o meu irmão Gustavo Michel que sempre esteve ao meu lado, sonhando comigo tudo aquilo que hoje se concretiza. Amo vocês três incondicionalmente, a vocês devo o que sou!

À toda minha família, meus avós paternos (*in memoriam*) que tenho certeza que estão muito felizes por essa conquista, aos meus avós maternos por cada palavra e aconchego quando volto para casa. Aos meus tios e primos por todo apoio durante estes anos. Em especial as minhas primas Brenda Mercês e Maria Beatriz pelo “empurrão” no início da minha trajetória, sou bastante grata a vocês. E a minha afilhada Laura Victória, com sua alegria e companhia durante estes anos, agradeço por amenizar a falta aos meus pais dos dois filhos distante de casa.

Agradeço ao meu namorado, Kaltz Victor, pelo apoio dispensado e por acreditar que sou capaz. Obrigada por tudo, como sempre comento: “você é meu anjo e aconchego longe de casa”. A minha sogra, Suely de Fátima pelo acolhimento durante o estágio III e toda sua família, em especial Bianca Victória, sua sobrinha por todo carinho.

Às minhas amigas-irmãs Bruna Maia e Sabrina Alencar, obrigada por todos os momentos, companhia, choros e sorrisos. Deus foi muito generoso quando colocou vocês em minha vida.

As minhas amigas de longas datas, em especial Marília Gabrielly, por não deixar a distância abalar nossa amizade, obrigada pelos conselhos e por todos os momentos de alegria e tristeza que compartilhamos durante todos esses anos.

Aos meus amigos de graduação, Allison Lucas, Camila Soares, Grazielle Gleice, Luana Sayuri, Maria Medeiros, Cesar Augusto, Marcus Vinicius, Victor Lira e Wedja Marcelino. Obrigada por cada palavra de apoio, por cada momento compartilhado e por me ajudarem a carregar o fardo quando eu não mais consegui carregar sozinha. Tenho certeza que sem vocês, tudo teria sido muito mais difícil.

À todos os meus colegas da turma XVI, pelo companheirismo, alegrias, choros e sonhos compartilhados nestes 5 anos.

Aos amigos que conheci durante a pesquisa, Carlos Eduardo e Sandryelle Farias, agradeço muito pela ajuda e apoio.

Ao meu orientador, Juliano Carlo Rufino de Freitas, pela orientação exemplar, compreensão e por toda a contribuição ao meu crescimento acadêmico.

Aos professores Fernando de Sousa Oliveira e Maria Emília da Silva Menezes, pela disponibilidade e contribuições nesta pesquisa.

Agradeço a todos os professores do curso, por todos os ensinamentos e experiências compartilhadas e, a todos os demais funcionários da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus Cuité*. Sem esquecer dos profissionais que passei durante os estágios que realizei, obrigada pelos conhecimentos passados tanto profissional quanto pessoal.

Por fim, a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste sonho. Meu muito obrigada!

## RESUMO

Durantes os últimos anos a indústria farmacêutica cresceu de forma célere, em consequência o número de intoxicações aumentou proporcionalmente, em parte devido à venda indiscriminada de medicamentos. No Brasil, 25% dos casos de intoxicação são por medicamentos, sendo assim, faz-se necessário o monitoramento do armazenamento, da venda e do uso dos mesmos para obtenção de informações visando a segurança da saúde mundial. Cabe ressaltar que dentre os fármacos que mais intoxicam estão os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios, uma vez que são bastante prescritos devido a sua indicação terapêutica e por serem medicamentos isentos de prescrições. Neste âmbito, dentre as diversas metodologias utilizadas para estudos de toxicidade destaca-se o bioensaio com *Artemia salina* Leach, que possui um organismo modelo para avaliação de toxicidade. Deste modo, o objetivo desse trabalho foi avaliar a toxicidade frente à *Artemia salina* L. das apresentações dos fármacos: Ácido acetilsalicílico e Paracetamol. Foram realizados testes em decuplicata desses fármacos livres de excipientes e com excipientes (genéricos e referência) para determinar o percentual de concentrações letais em 10%, 50% e 90% através do *software* POLO-PC. A avaliação da toxicidade das apresentações do Ácido acetilsalicílico e do Paracetamol se mostraram como moderadamente tóxicas frente ao bioensaio com *Artemia salina* L. Conclui-se que o bioensaio com *Artemia salina* L. foi útil para estabelecer resultados com informações que servem como monitoramento da toxicidade dos fármacos, garantindo a segurança da população.

**Palavras-chave:** Monitoramento. Toxicidade. Medicamentos. Concentração letal.

## ABSTRACT

Over the last few years the pharmaceutical industry has grown rapidly, as a result the number of poisonings has increased proportionately, partly due to the indiscriminate sale of drugs. In Brazil, 25% of cases of poisoning are due to drugs, thus, it is necessary to monitor the storage, sale and use of them to obtain information for the safety of world health. It is noteworthy that among the most intoxicating drugs are analgesics, antipyretics and anti-inflammatory drugs, since they are widely prescribed due to their therapeutic indication and because they are over-the-counter drugs. In this context, among the various methodologies used for toxicity studies, we highlight the bioassay with *Artemia salina* Leach, which has a model organism for toxicity evaluation. Thus, the objective of this study was to evaluate the toxicity of the following drugs against *Artemia salina* L.: acetylsalicylic acid and acetaminophen. Decaplicate tests of these excipient-free and with excipients drugs (generic and reference) were performed to determine the percentage of lethal concentrations at 10%, 50% and 90% using the POLO-PC software. The toxicity evaluation of acetylsalicylic acid and acetaminophen presentations was moderately toxic in relation to the *Artemia salina* L bioassay. It is concluded that the bioassay with *Artemia salina* L. was useful to establish results with information that serves as monitoring of drug toxicity, ensuring the safety of the population.

Keywords: Monitor. Toxicity. Drugs. Lethal concentration.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1-</b> Estrutura química do ácido acetilsalicílico.....	16
<b>FIGURA 2-</b> Estrutura química do paracetamol.....	17
<b>FIGURA 3-</b> Metabolismo do ácido araquidônico e atuação das enzimas COX .....	19
<b>FIGURA 4-</b> Estrutura geral dos AINE's.....	20
<b>FIGURA 5-</b> Imagem do microcrustáceo <i>Artemia salina</i> Leach.....	23
<b>FIGURA 6-</b> Imagem da incubação da <i>Artemia salina</i> Leach.....	25
<b>FIGURA 7-</b> Fórmula para estabelecimento da quantidade de fármaco.....	26
<b>FIGURA 8-</b> Fluxograma da metodologia de avaliação toxicológica com náuplios de <i>Artemia salina</i> .....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1-</b> Determinação do CL <sub>50</sub> de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	30
<b>TABELA 2-</b> Determinação do CL <sub>50</sub> de diferentes fontes do paracetamol comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	31
<b>TABELA 3-</b> Determinação do CL <sub>90</sub> de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	32
<b>TABELA 4-</b> Determinação do CL <sub>90</sub> de diferentes fontes do paracetamol comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	32
<b>TABELA 5-</b> Determinação do CL <sub>10</sub> de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	33
<b>TABELA 6-</b> Determinação do CL <sub>10</sub> de diferentes fontes do paracetamol comercializados frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	34

## LISTA DE ABREVIACÃO E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AAS-G	Ácido acetilsalicílico Genérico
AAS-R	Ácido acetilsalicílico de Referência
AAS-SE	Ácido acetilsalicílico Sem Excipiente
AINE's	Anti-inflamatório não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFR	Conselho Federal de Farmácia
COX	Ciclooxigenase
DMSO	Dimetilsulfóxido
FIOCRUZ	Fundação Oswald Cruz
G	Gramas
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
LASO	Laboratório de Síntese Orgânica
MIP's	Medicamentos Isentos de Prescrições
mg	Miligramas
mL	Mililitros
MS	Ministério da saúde
PARA-G	Paracetamol Genérico
PARA-R	Paracetamol de Referência
PARA-SE	Paracetamol Sem excipientes
PGH2	Prostaciclina
PGs	Prostaglandinas
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
TXA	Tromboxanos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>14</b>
<b>3 REFERENCIAL TEORICO.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Aspectos gerais sobre medicamentos.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Medicamentos estudados.....</b>	<b>15</b>
3.2.1 Ácido acetilsalicílico.....	16
3.2.2 Paracetamol.....	17
<b>3.3 Aspectos gerais sobre terapia anti-inflamatória e analgésica.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Estudo toxicológico com <i>Artemia Salina</i> Leach.....</b>	<b>22</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Local da pesquisa.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Local da aquisição dos materiais e medicamentos.....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 Preparação do ambiente da <i>Artemia salina</i> Leach.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4 Preparação da solução estoque com os fármacos.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5 Bioensaio frente a <i>Artemia salina</i> Leach.....</b>	<b>27</b>
<b>4.6 Análise estatística.....</b>	<b>28</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos a indústria farmacêutica vem crescendo de forma acelerada, sendo isso traduzido pela grande quantidade de medicamentos que são comercializados (CARVALHO; BARBOSA, 2016). Por exemplo, de acordo com a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA), em 2018, houve um faturamento de 62,4 bilhões de reais no varejo farmacêutico. No entanto, a venda indiscriminada de medicamentos implicou no aumento dos casos de intoxicações humanas, na tentativa de suicídios e de acidentes individuais (GOMES; GONÇALVES; SANTOS, 2019).

A intoxicação pode ser caracterizada pelo efeito nocivo gerado pela exposição do organismo a determinadas substâncias tóxicas por meio da via oral, inalatória, oftálmica ou dérmica. As intoxicações medicamentosas estão envolvidas com o modo de uso do produto farmacêutico, notando-se também a influência de fatores correlacionados aos processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, interações medicamentosas, características do indivíduo e propriedades do fármaco (OLIVEIRA; SUCHARA, 2014; NÓBREGA et al., 2015).

No Brasil, apenas em 2017, 25% dos 27.322 casos notificados de intoxicações humanas foram atribuídos aos medicamentos (SINITOX, 2017). De acordo com o último registro realizado no ano de 2017 pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pelo Ministério da Saúde (MS), cerca de 15% dos intoxicados por medicamentos envolveu crianças na faixa etária de um a quatro anos (SINITOX, 2017).

De acordo com a literatura, os fármacos que mais intoxicam a população mundial são os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios (GOMES; GONÇALVES; SANTOS, 2019). Especificamente, os anti-inflamatórios e analgésicos são bastantes prescritos e comercializados devido sua diversidade de indicações terapêuticas e fácil obtenção, uma vez que alguns representantes desta classe podem ser obtidos sem a necessidade de prescrições, conhecidos como Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), elevando assim as taxas de uso destes medicamentos (TERRES, 2015). Dentre os anti-inflamatórios, os mais utilizados são os não esteroidais, denominados de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os quais atuam na inibição da enzima cicloxigenase (COX). Quanto aos analgésicos, os mais utilizados são os não opióides para alívio das dores (ELY et al., 2015).

Uma vez que o uso de medicamentos vem sendo tão disseminado, associado ao crescente aumento dos casos de intoxicações, há necessidade do monitoramento da toxicidade desses medicamentos com o objetivo de obter informações que proporcionem uma visão mais ampla desta questão, favorecendo o desenvolvimento de ações que aumentem a segurança atrelada ao uso destes medicamentos (TELES et al., 2013; CFF, 2019). Dentre as diversas metodologias para avaliação da toxicidade de substâncias, uma que merece destaque é o bioensaio com a *Artemia salina* Leach devido apresentar elevada sensibilidade a agentes físicos e químicos. Este microcrustáceo, também conhecido como camarão de salmoura, possui um organismo modelo para realização de testes de toxicidade, exibindo assim vantagens para esse tipo de estudo além de evitar o uso de animais vertebrados (LIBRALATO et al., 2016).

Dentre as principais vantagens deste método, cabe destacar o custo-benefício favorável, rapidez, reprodutibilidade, manipulação e manutenção simples em termos laboratoriais devido ao tamanho das artêmias e sua adaptabilidade. Com relação as desvantagens ou críticas, é possível que no momento da produção dos cistos ocorra uma variação genética relacionada a sua origem geográfica, o que pode gerar consequências no crescimento, sobrevivência e reprodução dos indivíduos (LIBRALATO et al., 2016).

Diante dessas vantagens, a literatura descreve vários trabalhos envolvendo a avaliação da toxicidade de extratos e substâncias frente as larvas de *Artemia* spp., uma vez que este método não faz uso de animais maiores, não precisa de uma infraestrutura avançada para manter os indivíduos e sofre menos interferência de agentes externos, como ruídos, temperatura e outros. Além disso, os animais utilizados em outros métodos necessitam de acompanhamento e controle do seu metabolismo, o que não é exigido pela artêmia, acarretando assim uma notável redução de custos na sua utilização em testes de toxicidade (VICTAL et al., 2015).

Diante disso, a proposta do presente projeto consiste em avaliar a toxicidade de AINEs frequentemente utilizados no tratamento de dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório através do bioensaio com *Artemia salina* Leach.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a toxicidade frente à *Artemia salina* Leach das apresentações dos fármacos: ácido acetilsalicílico e paracetamol, utilizados no tratamento de dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório.

### 2.2 Objetivos específicos

- ✓ Determinar as concentrações de anti-inflamatórios responsáveis por causar a mortalidade de 10% (CL<sub>10</sub>), 50 % (CL<sub>50</sub>) e 90% (CL<sub>90</sub>) das larvas de *Artemia salina*;
- ✓ comparar a toxicidade do ácido acetilsalicílico e paracetamol e;
- ✓ comparar a toxicidade dos fármacos de referência e genéricos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Aspectos gerais sobre medicamentos

Medicamento tem como finalidade profilática, paliativa, curativa e para fins de diagnóstico porém o seu excesso e irracionalidade acarretam danos à saúde do paciente e pode levar a óbito (GONÇALVES et al., 2017). A garantia da eficácia e segurança do medicamento envolve pesquisa e cumprimento de requisitos mínimos de qualidade, que devem atender a farmacopeia brasileira e demais farmacopeias acreditadas no Brasil (PIANETTI; CÉSAR, 2016).

No Brasil, de acordo com a lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, os medicamentos industrializados foram classificados em três classes: os medicamentos genérico, referência e similar. O medicamento de referência é um produto inovador, comprovado cientificamente junto ao órgão federal competente, a qualidade e segurança, podendo ser comercializado no país e ser o comparativo nos testes de bioequivalência e/ou equivalência quando necessário, para posterior registros de medicamentos genéricos e similares (LOPES; COSTA, 2016).

O medicamento genérico é aquele que deve apresentar a mesma forma farmacêutica, dose e concentração do medicamento de referência, além de possuir intercambialidade, assegurando a substituição do fármaco de referência. São identificados pela sua embalagem que há o título: “Medicamento Genérico - Lei nº 9787/99”, uma tarja amarela, com um “G”, em cor azul em destaque e custam em média 30% a menos quando comparado com os produtos dos quais se originaram (LUIZ et al., 2015; MORAIS et al., 2015).

Com relação ao medicamento similar, ele apresenta semelhança quanto o princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento referência diferenciando na embalagem, tamanho e forma do produto, rotulagem, prazo de validade, excipientes e veículos sendo comercializados com o nome comercial a escolha do fabricante (LOPES; COSTA, 2016).

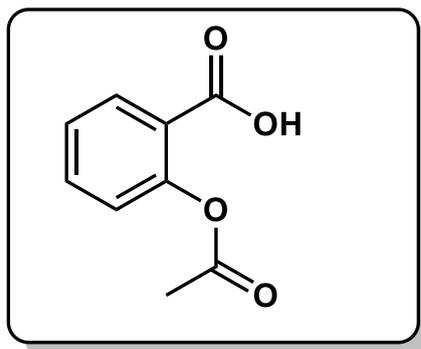
## 3.2 Medicamentos estudados

### 3.2.1 Ácido acetilsalicílico

No antigo Egito, dores e inflamações eram tratados com a casca do salgueiro branco, árvore do gênero *Salix*. Em 1829, o farmacêutico francês Hector Leroux e o químico italiano Raffaele Piria extraíram pela primeira vez a salicina, sendo comercializada com o nome de ácido salicílico. O ácido salicílico era utilizado na antiguidade para tratamento de febre reumática, artrites crônicas e gota, porém causava transtornos gastrointestinais e possuía um gosto desagradável (ANTUNES et al., 2016).

Com o passar dos anos, Felix Hoffman acetilou o ácido salicílico, o qual ficou conhecido pelo nome ácido acetilsalicílico (AAS), ou aspirina, patenteada pela Bayer em 1899. Este fármaco apresenta na sua estrutura orgânica um grupo funcional ácido carboxílico e um grupamento éster ligados diretamente ao anel benzênico (figura 1) (XAVIER; SOUSA, 2013; ANTUNES et al., 2016).

**FIGURA 1 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico.**



**Fonte: Autoria própria, 2019.**

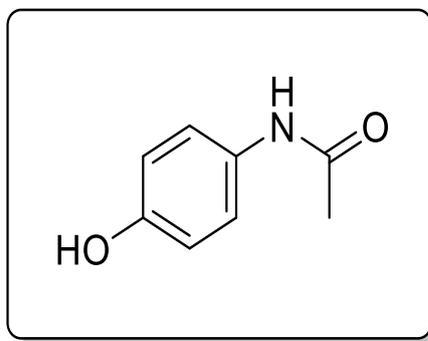
O AAS foi considerada o primeiro comprimido a ser produzido e revolucionou a indústria farmacêutica, possuindo propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas e promovendo a inibição plaquetária. Classificado como um AINE, inibidor não seletivo da COX e derivado do ácido salicílico (salicilatos), pode causar, em consequência do seu uso prolongado uma intoxicação crônica, manifestadas por zumbidos, surdez, coma, delírios, psicoses e outros

sintomas (SCHALLEMBERGER; PLETSCH, 2014; ANTUNES et al., 2016). Sobretudo, o AAS possui um uso clínico como um fármaco cardiovascular com capacidade de uma inibição prolongada da COX-1 plaquetária, havendo um efeito antitrombótico mais duradouro devido ao AAS acetilar irreversivelmente a enzima COX (QUEIROZ; VANDESMET, 2016).

### 3.2.2 Paracetamol

A companhia Sterling-Winthrop, lançou no mercado em 1953 o paracetamol (figura 2), fármaco com efetividade no tratamento da febre e dores que até hoje perdura como um dos principais indicados para o tratamento de tais afecções. A partir de então, diferentes tipos de sínteses foram propostas para sua produção, como qualquer outra formulação de substâncias farmacológicas originadas no mercado (MOREIRA; CAMPOS; FRESCHI, 2018).

**FIGURA 2 - Estrutura química do paracetamol.**



**Fonte: Autoria própria, 2019**

Derivado do *p*-aminofenol, este fármaco apresenta interessantes atividades analgésicas, antipirética e fraca propriedade anti-inflamatória. Porém, o paracetamol apresenta propriedades um pouco diferentes dos AINEs clássicos quanto ao seu mecanismo, exibindo uma sensibilidade maior em uma isoforma central anteriormente desconhecida, chamada de COX-3, do que propriamente a COX-1 e COX-2. Levando-se a acreditar que o efeito antipirético e analgésico seja da inibição dessa enzima derivada do mesmo gene da COX-1 (SYROVAYA;

LEVASHOVA; ANDREEVA, 2015). Ao atingir níveis tóxicos, é possível observar sintomas como náuseas, dor abdominal, vômito, palidez e epigastralgia (LOPES; MATHEUS, 2012).

De acordo com Lopes e Matheus (2012) e Mendes et al. (2012), a enzima COX-3 em humanos é expresso no coração e no cérebro e está relacionada com o mecanismo central dos fármacos com a redução da dor e febre. Ademais, a COX-3 é considerada como variante da COX-1, e estudos demonstraram que essa enzima possui afinidade a medicamentos analgésicos e antipiréticos. Especificamente, o paracetamol tem uma sensibilidade maior na COX-3 comparado com outras enzimas de ciclooxigenases, mas não é eliminada a ação sobre as COX-1 e COX-2 (SYROVAYA; LEVASHOVA; ANDREEVA, 2015).

### **3.3 Aspectos gerais sobre terapia anti-inflamatória e Analgésica**

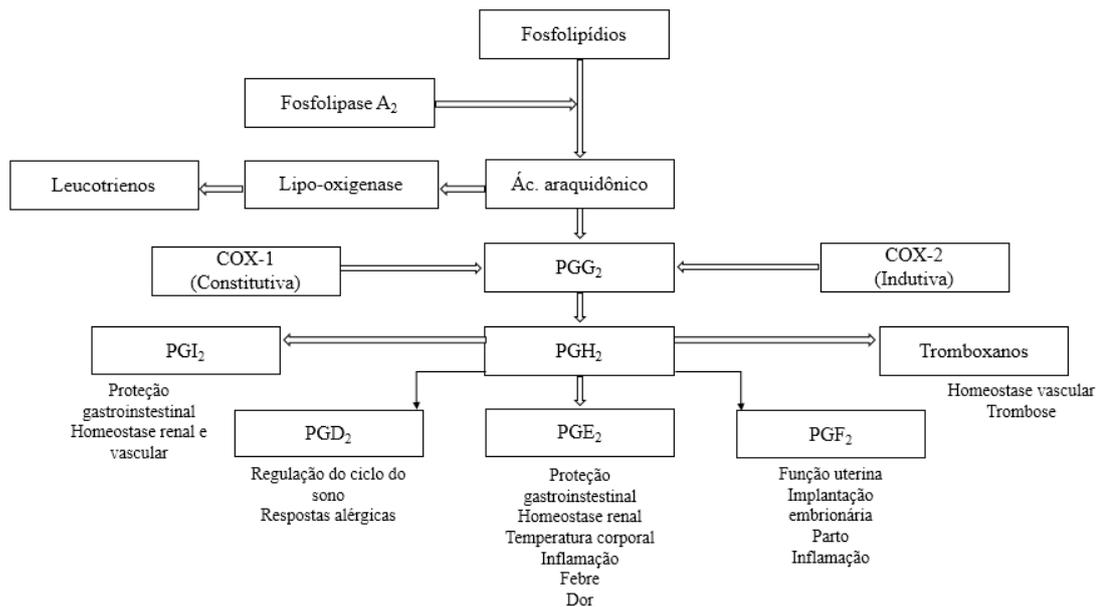
Os medicamentos amplamente utilizados no mundo são os AINEs e analgésicos não opióides, principalmente por terem efeito sintomático nas doenças ou processos inflamatórios em que estão indicados (FARIAS, 2016). São classes diversificada de fármacos que possuem uma abrangente atividade antipirética, analgésica, anti-inflamatória e antitrombótica comumente utilizados em diversos quadros inflamatórios, justificando assim a sua utilização no tratamento de osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Os analgésicos são um dos principais fármacos que causa intoxicação, especificamente os não opióides, dentre essa classe se destaca o paracetamol que é responsável por grande número de registro quanto a ocorrências de má administração (FARIAS, 2016).

Para compreender o processo inflamatório, é importante conhecer o precursor de toda cascata metabólica como demonstra a figura 3, ou seja, o ácido araquidônico, o qual é obtido através de uma dieta ou pela conversão do ácido linoleico (ácido *cis,cis*-9,12-octadecadienóico). O ácido araquidônico deriva de um ácido graxo essencial que por ação da fosfolipase A<sub>2</sub>, é liberado da membrana plasmática e inicia a cascata pelas atividades das enzimas lipo-oxigenase responsável pela produção dos leucotrienos, e pela ciclooxigenase (COX), responsável pela produção das prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGH<sub>2</sub>) e tromboxanos (TXA). Na COX há dois sítios catalíticos, em um dos sítios o ácido araquidônico é convertido em PGG<sub>2</sub> e no sítio peroxidase a PGG<sub>2</sub> sofre uma redução em prostaglandina instável, a PGH<sub>2</sub>, a qual é transformada em tromboxanos e nas séries de prostaglandinas D, E, F e I, compostos estes chamados de prostanoides que são importantes mediadores inflamatórios.

Destacam-se as prostaglandinas  $PGE_2$  e  $PGI_2$ , por apresentarem uma ação vasodilatadoras e induzir mediadores como bradicinina e histamina aumentando a permeabilidade (MENDES et al., 2012).

Os AINEs desencadeiam sua ação anti-inflamatória através da inibição das isoformas da enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2), acarretando uma consequente diminuição na síntese e liberação dos mediadores da inflamação produzidos por tais enzimas que viriam a atuar no aparecimento de sintomas típicos da inflamação (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014). Em contrapartida, os analgésicos não-opioides modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor, e suas propriedades estão relacionadas à inibição da cicloxigenase constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2) (BERTHOLD; FERREIRA; BERTHOLD, 2012).

**FIGURA 3 - Metabolismo do ácido araquidônico e atuação das enzimas COX.**



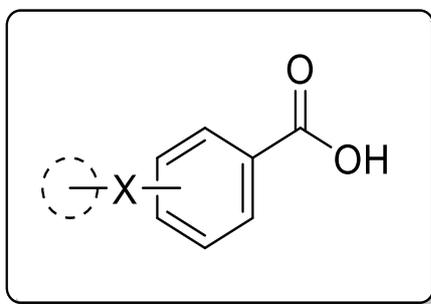
**Fonte: Autoria própria, 2019.**

Com relação as isoformas da COX, a COX-1 está presente em vários tecidos do organismo colaborando na homeostasia do nosso corpo, e a inibição da mesma pode levar a efeitos indesejados como lesões nas mucosas, lesão renal, distúrbios uterino e alterações

hemodinâmicas. Em contrapartida, a enzima COX-2 é induzida pelo processo inflamatório produzindo as prostaglandinas, influenciando no aumento da permeabilidade vascular subsequente de uma vasodilatação causando dor e febre como demonstra o esquema sobre metabolismo do ácido araquidônico e atuação das enzimas COX (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014; SILVA; MENDONÇA; PARTATA 2014). Vale ressaltar que a COX-3, uma variante da COX-1, atua no sistema nervoso central especificamente no cérebro, em que literaturas demonstram que o paracetamol é um inibidor desta enzima, porém não está eliminada a ação dele em outras isoformas (LOPES; MATHEUS, 2012; MENDES et al., 2012).

Os AINEs possuem estruturas químicas variadas, entretanto, mesmo diante desta diversidade estrutural é possível observar que nesta classe farmacêutica a grande maioria apresenta como semelhança a presença de anel aromático planar ligado a um grupo ácido e um substituinte específico para cada representante, representando a estruturas geral destes fármacos a figura 4 (SULEYMAN et al., 2008).

**FIGURA 4 - Estrutura geral dos AINEs.**



**Fonte: Autoria própria, 2019.**

Os AINE's apresentam uma divisão em subgrupos: os não seletivos que atuam tanto na COX-1 quanto na COX-2 e os seletivos para COX-2; como retrata o (quadro 1) representando a classificação dos AINES. Quanto aos analgésicos, existem os periféricos e centrais (opioides e não opioides) que aliviam ou suprem a dor, diminuindo a produção de prostaglandinas (FERREIRA et al., 2014).

**QUADRO 1: Classificação dos anti-inflamatórios não esteroidais**

Inibidores não seletivos da COX (Tradicionais, convencionais)	Inibidores seletivos da COX (COXIBs)
Derivados do Ácido Salicílico (salicilatos): Ácido Acetilsalicílico, Salicilato de Sódio, Salicilato de Metila, Diflunisal, Flunfenisal, Sulfassalazina, Olsalazina	Derivado da Sulfonanilida: Nimesulida
Derivados Pirazolônicos: Dipirona, Fenilbutazona, Apazona, Sulfimpirazona	Derivado do Ácido Indolacético: Etodolaco
Derivados do Para-aminofenol: Paracetamol (Acetaminofeno)	Derivado FuranonaDiarilsubstituído: Rofecoxib
Derivados do Ácido Indolacético e Ácido Indenoacético: Indometacina, Sulindaco, Etodolaco	Derivado PirazolDiarilsubstituído: Celecoxib
Derivados do Ácido N-fenilantranílico (fenamatos): Ácido Mefenâmico, Ácido Meclofenâmico, Ácido Flufenâmico, Ácido Tolfenâmico, Ácido Etofenâmico	Derivado BiperidínicoDiarilsubstituído: Etoricoxib
Derivados do Ácido Pirrolalcanoico: Tolmetino, Cetorolaco	Derivado IsoxazolDiarilsubstituído: Valdecoxib
Derivados do Ácido Fenilacético: Diclofenaco de Sódio, Aceclofenaco	
Derivados do Ácido Propiônico: Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Cetoprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozino, Indoprofeno, Ácido Tiaprofênico	
Derivado do Ácido Enólico (Oxicam): Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Sudoxicam, Isoxicam, Ampiroxicam, Droxicam, Lornoxicam, Cinoxicam, Ampiroxicam, Pivoxicam	
Derivado do Ácido Naftilacético: Nabumetona, Proquazona	
Derivados do Ácido Carbâmico: Flupirtina	

Fonte: SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014.

No Brasil, com o difícil acesso aos serviços de saúde, há uma contribuição para a população ir em busca dos MIP's, principalmente aqueles indivíduos de baixa renda. Além disso, a indústria farmacêutica possui um maior investimento nos MIP's em comparação com os que exigem, contribuindo para facilidade de uso dos mesmos. Em consequência aos aspectos citados, os casos e óbitos de intoxicações por medicamentos aumenta gradualmente (FARIAS, 2016).

Diante disso, algo que também contribui nos casos de intoxicações é o uso irracional de medicamentos que enquadra fatores como a automedicação, o uso desnecessário e incorreto de fármacos (MAIOR; OLIVEIRA, 2012). Segundo o Conselho Federal de Farmácia (2019), 77% dos brasileiros que utilizaram medicamentos nos últimos seis meses, afirmam que costumam utilizar medicamento por conta própria, sem prescrição. O conselho também observou que a maior parte das pessoas alteram a dosagem dos medicamentos prescritos pelos profissionais de saúde, sendo que a redução é mais comum. Contudo, existem pessoas que aumentam a dosagem por considerar que o medicamento não está lhe causando efeito, com situações de piora ou não melhora e até mesmo por querer iniciar um tratamento com mais “força”.

### **3.4 Estudo toxicológico com *Artemia Salina* Leach**

A *Artemia salina* Leach (figura 5) é um microcrustáceo cosmopolita da ordem Anostraca advindo de água salgada, muitas vezes utilizado como alimentação para peixes, com facilidade de reprodução, armazenamento e cultivo (POMPILHO; MARCONDES; OLIVEIRA, 2014; ATES et al., 2016; ROSA et al., 2016). Este microcrustáceo é aplicado em testes de toxicidade, averiguam o efeito tóxico em sistemas biológicos ou decifram a toxicidade de determinadas substâncias (BITENCOURT; ALMEIDA, 2014).

Os testes de toxicidade é uma avaliação da sobrevivência de um indivíduo em contato com um agente tóxico ou amostra por um certo tempo e os ensaios de letalidade simples, um dos mais citados são os que utilizam o organismo marinho *Artemia salina* (SILVA et al., 2015). Em comprovação a isso, vários trabalhos demonstram estudos realizados com o organismo frente a produtos e toxinas naturais, extratos de plantas e produtos sintéticos para a avaliação de diferentes parâmetros biológicos, dentre eles: atividade antimicrobiana, tripanossomicida, parasiticida, larvicida, fototóxica, antioxidante, anticonvulsivante, anticancerígena, inseticida, moluscicida e antifúngica (BEDNARCZUK et al., 2010; CHOCHAN et al., 2010; BAGHERI et

al., 2010; SARAIVA et al., 2011; ROSA et al., 2016). Entretanto a aplicabilidade mais expressiva é em estudos toxicológicos por apresentar resultados satisfatórios e coerentes.

**FIGURA 5 - Imagem do microcrustáceo *Artemia salina* Leach**



**Fonte: MOREIRA, 2013.**

Desta maneira, a busca por este tipo de método, houve um crescimento, tendo em vista o uso indevido de animais e pela implantação de diversas leis e projetos, que exige uma qualidade de vida antes e durante o experimento. Além disso, nos testes in vivo por exemplo, há desvantagens como alto custo e a utilização de grande quantidade de amostras (BEDNARCZUK et al., 2010).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Local da Pesquisa

As avaliações de atividade toxicológica frente à *Artemia salina* Leach foram desenvolvidas no Laboratório de Pesquisas em Educação Química (LAPEQ) e no Laboratório de Farmacologia (J-3), ambos localizados no Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*.

### 4.2 Local da aquisição dos materiais e medicamentos

Os cistos e o sal marinho, foram adquiridos em uma loja de produtos marinhos posteriormente armazenados em temperatura ambiente ( $28\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) até serem realizados os experimentos. Os medicamentos para estudo foram adquiridos em farmácias de manipulação e comercial. Os fármacos sem excipientes, tanto o AAS como o paracetamol, foram adquiridos em uma farmácia de manipulação, já os de referência e os genéricos destes fármacos, suas aquisições foram realizadas em farmácias comerciais.

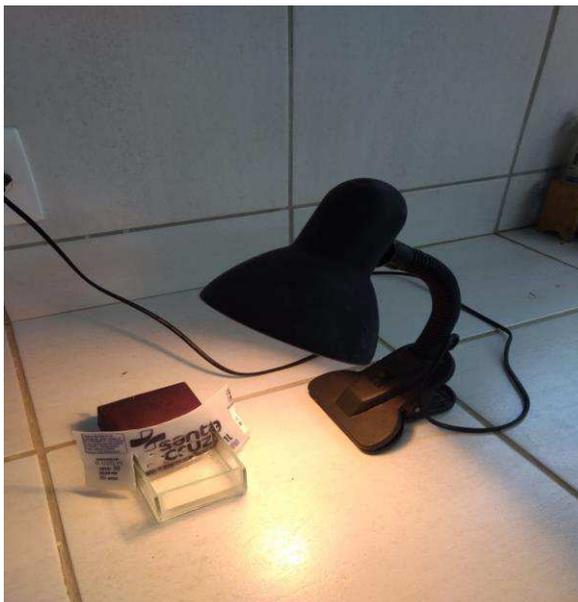
### 4.3 Preparação do ambiente da *Artemia salina* Leach

Para preparação do ambiente aquático das artêmias, foi preparada uma solução, que mimetizou a água do mar, utilizando 38 gramas (g) de sal marinho (*Natural Ocean*<sup>®</sup>), em um litro de água destilada (MEYER et al., 1982). O pH da água foi verificado com o aparelho de pHmetro digital de bancada Phs-3b Phtek, cujo valor ficou entre 7,5 e 8,4 conforme a literatura, mantendo o meio levemente básico da água marinha como condição favorável (SOMESB, FTC - EaD 2007).

Após isso, foram colocados os cistos para incubar em solução salina artificial, sob iluminação artificial (potência da fonte luminosa incandescente 40 W) por um período de 24 horas, visando a eclosão dos metanúpilos (larvas) da *A. salina* utilizando uma cuba retangular de vidro (10x15x5 cm) com uma divisória semipermeável de polietileno contendo vários furos de 0,02 cm, obtendo-se dois compartimentos na cuba (figura 6). Os cistos foram depositados

em um dos lados do recipiente, o qual foi coberto com papel preto, para que as larvas, após a eclosão dos cistos, fossem atraídas pela luz do outro lado do sistema, forçando-as a atravessar a divisória, facilitando sua coleta e transferência para os tubos de ensaio.

**FIGURA 6 - Imagem de incubação da *Artemia salina* Leach.**



**Fonte: Autoria própria, 2019.**

#### **4.4 Preparação da solução estoque com os fármacos**

Antes de realizar o bioensaio de toxicidade frente às larvas, foi preparada a solução estoque com os fármacos livres de excipientes e com os excipientes (genérico e referência), os quais foram pesados na balança analítica conforme a concentração da solução estoque na unidade em partes por milhão (ppm). Depois os fármacos foram utilizados para a obtenção de uma solução estoque, utilizando como solvente dimetilsulfóxido (DMSO) e completando com água salina.

Os fármacos livres de excipientes foram feitos com uma solução estoque com concentração de 2.000 ppm, utilizando a fórmula vista na figura 7, em que o volume escolhido foi de 50 mililitros (mL) e resultou numa quantidade de 0,1 g dos fármacos a serem pesados, supondo que seria uma quantidade suficiente para realização dos testes. Estes foram

transferidos para um béquer, adicionou-se 1% de dimetilsulfóxido que equivale 0,5 mL para auxiliar na solubilização do fármaco. Após isso, completou-se com 49,5 mL de água salina até atingir o volume escolhido (50 mL) da solução estoque.

**FIGURA 7- Fórmula para estabelecimento da quantidade de fármaco**

$$\text{ppm} = \frac{\text{massa (g)}}{\text{volume (mL)} \cdot 10^{-6}}$$

**Fonte: Autoria própria, 2019.**

Já para os fármacos com excipientes, tanto os de referência quanto os genérico do AAS e paracetamol, somou-se ao total 4 comprimidos utilizados. Entretanto a metodologia realizada para preparação da solução estoque foi diferente da anterior. Tendo em vista, que o *blister* vem com comprimidos com uma determinada concentração em miligramas (mg) converteu-se em ppm para se obter a concentração inicial da solução estoque de um comprimido, e depois foi realizado uma diluição de uma diluição. Foi escolhido o volume final de 100 mL e uma concentração final de 1.000 ppm da solução de todos os fármacos com excipientes, para o AAS tanto o fármaco de referência como o genérico apresentam concentração de 500 mg. Nesse caso, a concentração foi de 5.000 ppm e aplicando na fórmula  $C_1.V_1 = C_2.V_2$  foi encontrado um volume inicial de 20 mL e completou-se com 80 mL de solução salina para ter ao total os 100 mL da solução estoque.

Quanto ao paracetamol de 750 mg, referência e genérico equivaleu uma conversão de 10.000 ppm da sua concentração inicial assim aplicando na fórmula de  $C_1.V_1 = C_2.V_2$  que resultou em um volume inicial de 10 mL e completou-se com 90 mL de solução salina para ter ao total os 100 mL da solução estoque.

#### 4.5 Bioensaio frente a *Artemia salina* Leach

A toxicidade frente às larvas de *Artemia salina* Leach foi realizada seguindo-se o protocolo descrito por Meyer et al., 1982. Depois, foi necessário selecionar as larvas de *Artemia salina* aptas ao teste de toxicidade. Por serem fototrópicas, as larvas mais resistentes migraram em direção à luz através dos orifícios da divisória, sendo essas aptas ao teste.

Após a eclosão dos Cistos em 24 horas, foram coletadas e contabilizadas 10 náuplios com o auxílio de uma pipeta *Pasteur*, para 10 tubos identificados, após a eclosão e seleção das náuplios hábeis para o teste de toxicidade. Posteriormente, da solução estoque foram retiradas com a pipeta semi automática diferentes concentrações e transferidas para cada 10 tubos de ensaio, contendo em cada tubo 10 artêmias totalizando 100 indivíduos conforme demonstra a figura 8. Em seguida, a cada tubo foi adicionado o meio salino até completar 2,5 mL de solução para os resultados dos testes.

**FIGURA 8- Fluxograma da metodologia de avaliação toxicológica com náuplios de *Artemia salina***



**Fonte: Autoria própria, 2019.**

Os tubos foram deixados em contato com a luz incidente e após 24 horas realizou-se a leitura dos náuplios. Considerou-se mortas todas as larvas que não apresentam qualquer movimento normal após alguns segundos de observação, sendo desta forma realizada a contagem de artêmias mortas e vivas em cada tubo.

A benzamidoxima foi utilizada como controle positivo ao passo que o solvente da solução estoque, o dimetilsufóxido, foi utilizado como controle negativo a fim de atestar a viabilidade do teste.

#### **4.6 Análise estatística**

A determinação da toxicidade foi realizada através do percentual de mortalidade das larvas em 10% (CL<sub>10</sub>), 50% (CL<sub>50</sub>) e 90% (CL<sub>90</sub>), em que os valores de CL foram obtidos utilizando o *software* POLO-PC (*Copyright LeOra Software, 1987*).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho foi iniciado com o teste de solubilidade do AAS e do Paracetamol em solução salina. Neste teste, constatou-se que esses fármacos apresentaram moderada solubilidade nestasolução salina, sendo isso justificado pelo fatodesses fármacos serem substâncias orgânicas solúveis em solventes orgânicos. Para contornar o problema de solubilidade desses fármacos utilizou-se o dimetilsulfóxido, uma vez que ele atua como agente emulsificante garantindo a dispersão dos fármacos na solução salina e devido aos vários relatos do seu uso em testes de toxicidade (SOUSA et al., 2017)

Vale salientar que outros agentes emulsificantes poderiam ser utilizados, a citar *tween*, contudo, a quantidade de dimetilsulfóxido necessária para solubilizar os fármacos (AAS e Paracetamol) em solução salina não ultrapassou 1% do volume total da solução estoque (solução salina contendo o fármaco).

Uma vez preparada as soluções salinas dos princípios ativos AAS e Paracetamol bem como das apresentações de genéricos, referência e sem excipiente, as mesmas foram submetidos ao bioensaio com *Artemia salina* L. afim de avaliar sua toxicidade.

Desta forma, foram realizados os bioensaios inicialmente com os princípios ativos sem excipientes nas concentrações que variaram entre 50 a 1.000 ppm, considerando este como um teste preliminar com a finalidade de obter concentrações capazes de matar 5% e 95% das artêmias, além de obter concentrações situadas entre estes dois valores.

Após este teste preliminar as concentrações foram ajustadas para novos testes envolvendo concentrações maiores que 50 ppm e menores que 250 ppm para o AAS sem excipiente (simbolizado por AAS-SE), enquanto que o Paracetamol sem excipiente (simbolizado por PARA-SE) foram ajustadas utilizando as mesmas concentrações iniciais, envolvendo concentrações maiores que 100 ppm e menores que 400 ppm. Com relação aos fármacos com excipientes, tomando por base aos resultados sem excipiente, as concentrações estabelecidas inicialmente foram de 50 a 250 ppm para o AAS de referência (simbolizado por AAS-R) e o AAS genérico (simbolizado por AAS-G), e de 100 a 400 ppm para o Paracetamol de referência (simbolizado por PARA-R) e o Paracetamol genérico (simbolizado por PARA-G).

Com a finalidade de determinar a concentração letal capaz de matar 50% dos indivíduos as concentrações foram refinadas resultando nas seguintes faixas: o AAS-SE de 80 à 120 ppm,

o AAS-G de 130 à 250 ppm e o AAS-R de 80 à 190 ppm. Com relação ao Paracetamol as faixas refinadas foram, para o PARA-SE entre 200 à 312 ppm, o PARA-G entre 200 à 400 ppm e o PARA-R entre 200 à 300 ppm.

Levando em consideração a análise da tabela 1, obtida através do *software* POLO-PC, foi identificado com um intervalo de 95% de confiança que a concentração letal capaz de matar 50% dos indivíduos testados ( $CL_{50}$ ) para o AAS-SE foi de 102,120 ppm com intervalo de confiança nos limites de 97,403 a 106,883 ppm. Quanto a apresentação do AAS-G, resultou a uma  $CL_{50}$  de 175,048 ppm com intervalo de confiança nos limites de 169,216 a 180, 615 ppm. Em contrapartida, o AAS-R teve uma  $CL_{50}$  de 119,966 ppm com um intervalo nos limites de 117,403 a 122,696 ppm.

Por conseguinte, o controle positivo ocasionou a morte de todas as artêmias, comprovando que não houve a presença de artêmias consideradas resistentes, e o controle negativo não ocasionou a morte de nenhuma delas, comprovando que o co-solvente (dimetilsulfóxido) utilizado para solubilizar o composto, não foi tóxico para as artêmias, confirmando que a atividade correspondente foi apenas dos compostos utilizados.

**TABELA 1- Determinação do  $CL_{50}$  de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	$CL_{50}$ (ppm)	Intervalo da $CL_{50}$ (ppm)	
		Mínimo	Máximo
AAS-SE	102,120	97,403	106,883
AAS-G	175,048	169,216	180,615
AAS-R	119,966	117,403	122,696
Controle Positivo	40,72	38,550	42,890

Estes valores de  $CL_{50}$  se mostraram menores comparado aos encontrados para outros compostos, inclusive o fármaco amplamente comercializado como a dipirona, por exemplo. Utilizando o mesmo método, Garcez et al. (2018) identificaram uma  $CL_{50}$  de 654,1 e 986,9 ppm, para a dipirona de referência e genérico, respectivamente. Assim, o AAS-R e ASS-G pelos resultados, constatou-se mais tóxicos com relação as apresentações da dipirona. Cabe destacar que Brito (2016) relata em seu trabalho que o antibiótico amoxicilina não apresentou nenhuma toxicidade frente as artêmias.

A tabela 2 exhibe as concentrações letais das apresentações do Paracetamol, mediante ao *software* POLO-PC foi apontado um intervalo de 95% de confiança que a  $CL_{50}$  apropriado ao

PARA-SE foi de 238,862 ppm com intervalo de confiança nos limites de 235,546 a 242,019 ppm. Quanto a apresentação do PARA-G, resultou a uma  $CL_{50}$  de 265,377 ppm com intervalo de confiança nos limites de 258,223 a 272,060 ppm. Em contrapartida, o PARA-R teve uma  $CL_{50}$  de 252,578 ppm com um intervalo nos limites de 249,600 a 255,619 ppm.

**TABELA 2- Determinação do  $CL_{50}$  de diferentes fontes do paracetamol comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	$CL_{50}$ (ppm)	Intervalo da $CL_{50}$ (ppm)	
		Mínimo	Máximo
PARA-SE	238,862	235,546	242,019
PARA-G	265,377	258,223	272,060
PARA-R	252,578	249,600	255,619
Controle Positivo	40,72	38,550	42,890

Rego et al. (2015) realizaram o bioensaio do Paracetamol com a presença de excipientes frente *A. salina* utilizando o mesmo método, sem especificar a classificação do medicamento. A  $CL_{50}$  obtida em seu teste após a exposição de 24 horas foi de 298,34 ppm, valor este comparável aos resultados obtidos neste estudo, no qual foram obtidos valores de  $CL_{50}$  de 238,862, 252,578 e 265,377 ppm correspondendo aos valores de PARA-SE, PARA-G e PARA-R respectivamente. Possivelmente essa pequena diferença pode estar relacionada a variabilidade genética, pH, temperatura e outras condições que possam trazer consequências para a sobrevivência das artêmias (LIBRALATO et al., 2016).

Nguta et al. (2011), bem como Merino et al. (2015), determinaram que amostras com valores de  $CL_{50}$  inferiores a 100 ppm são considerados altamente tóxicas, valores entre 100 e 500 ppm são moderadamente tóxicas, entre 500 e 1.000 ppm são levemente tóxicas e acima de 1.000 ppm possuem baixa toxicidade. Partindo desta premissa, as apresentações do AAS e do Paracetamol se apresentam como moderadamente tóxicos frente ao bioensaio com *Artemia salina*.

Gonçalves et al. (2017) afirmam que o medicamento é considerado um agente tóxico principal em casos de intoxicação no Brasil e em diversos países, necessitando assim, uma atenção maior para controle da toxicidade destes. No Brasil, segundo o último relatório do Sinitox, em 2017, os medicamentos são responsáveis por 25% dos casos registrados de intoxicações humanas, com cerca de 0,25% resultando em casos de letalidade.

A tabela 3 representa as concentrações letais das apresentações do AAS, mediante ao software POLO-PC foi apontado um intervalo de 95% de confiança que a  $CL_{90}$  apropriado ao

AAS-SE foi de 122,657 ppm com intervalo de confiança nos limites de 115,309 a 138,657 ppm. Enquanto a apresentação do AAS-G, resultou a uma  $CL_{90}$  de 237,624 ppm com intervalo de confiança nos limites de 226,035 a 254,193 ppm. Em contrapartida, o AAS-R teve uma  $CL_{90}$  de 167,642 ppm com um intervalo nos limites de 163,256 a 174,127 ppm.

**TABELA 3- Determinação do  $CL_{90}$  de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	$CL_{90}$ (ppm)	Intervalo da $CL_{90}$ (ppm)	
		Mínimo	Máximo
AAS-SE	122,657	115,309	138,657
AAS-G	237,624	226,035	254,193
AAS R	167,642	163,256	174,127

Em comparação a tabela 1, os intervalos da tabela 3 contendo os resultados de  $CL_{90}$  se apresentaram ligeiramente maiores com relação aos intervalos da  $CL_{50}$  do AAS, com isso, nota-se uma diferença quando comparado a concentração mínima necessária da  $CL_{50}$  com a da  $CL_{90}$ , destaca-se o resultado da amostra AAS-SE em que necessitou de uma concentração bem menor para chegar a eliminar 90% dos indivíduos quando comparado os resultados das amostras AAS-G e AAS-R.

Segundo a tabela 4, através do *software* utilizado foi identificado com um intervalo de 95% de confiança que a concentração capaz de matar 90% dos indivíduos testados ( $CL_{90}$ ) para o PARA-SE foi de 301,693 ppm com intervalo de confiança nos limites de 289,233 a 320,859 ppm. Quanto a apresentação do PARA-G, resultou a uma  $CL_{90}$  de 376,233 ppm com intervalo de confiança nos limites de 361,082 à 396,123. Em contrapartida, PARA-R teve uma  $CL_{90}$  de 301,693 ppm com um intervalo nos limites de 361,561 a 393,320 ppm.

**TABELA 4- Determinação do  $CL_{90}$  de diferentes fontes do Paracetamol comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	$CL_{90}$ (ppm)	Intervalo da $CL_{90}$ (ppm)	
		Mínimo	Máximo
PARA-SE	301,693	289,233	320,859
PARA-G	376,233	361,082	396,123
PARA-R	375,479	361,561	393,320

Analisando a tabela 4, os dois medicamentos (PARA-G e PARA-R) apresentaram uma mínima diferença observando seus dados das concentrações para eliminar 90% dos indivíduos, constando 376,233 e 375,479 ppm respectivamente. Os intervalos se apresentaram maiores com relação aos resultados da CL<sub>50</sub> das apresentações do Paracetamol (tabela 2), então nota-se uma diferença quando comparado a concentração mínima necessária da CL<sub>50</sub> com a da CL<sub>90</sub>. Na tabela 5, destaca-se o resultado da amostra PARA-SE em que necessitou de uma concentração menor para chegar a eliminar 90% dos indivíduos quando comparado aos resultados das amostras PARA-G e PARA-R.

Conforme a tabela 5, foi apontado pelo *software* POLO-PC com um intervalo de 95% de confiança que a CL<sub>10</sub> referente ao AAS-SE foi de 85,022 ppm com intervalo de confiança nos limites de 74,792 a 90,637 ppm. Enquanto a apresentação do AAS-G, resultou a uma CL<sub>10</sub> de 128,935 ppm com intervalo de confiança nos limites de 118,601 a 136,990 ppm. Em contrapartida, o AAS-R teve uma CL<sub>10</sub> de 85,842 ppm com um intervalo nos limites de 81,791 a 89,420 ppm.

**TABELA 5- Determinação do CL<sub>10</sub> de diferentes fontes do ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	CL <sub>10</sub> (ppm)	Intervalo da CL <sub>10</sub> (ppm)	
		Mínimo	Máximo
AAS-SE	85,022	74,792	90,637
AAS-G	128,935	118,601	136,990
AAS-R	85,842	81,791	89,420

Com relação a tabela 5 observa-se pouca variação dos intervalos, comparando os valores de CL<sub>50</sub> (tabela 1) das apresentações do AAS que foram semelhantes por variar menos, possuindo diferença nos intervalos dos dados do CL<sub>90</sub> (tabela 3) do fármaco, que variou mais. Nota-se também que duas amostras teve valores próximos, verificando seus dados das concentrações de eliminar 10% dos indivíduos, constando 85,842 e 85,022 ppm, respectivamente para AAS referência e sem excipientes.

De acordo com a tabela 6, através do *software* POLO-PC com um intervalo de 95% de confiança que a CL<sub>10</sub> do PARA-SE foi de 187,007 ppm com intervalo de confiança nos limites de 173,767 a 197,658 ppm. Enquanto a apresentação do PARA-G, resultou a uma CL<sub>10</sub> de 187,561 ppm com intervalo de confiança nos limites de 175,580 a 197,658 ppm. Em

contrapartida, o PARA-R teve uma  $CL_{10}$  de 194,881 ppm com um intervalo nos limites de 181,482 a 204,473 ppm.

**TABELA 6- Determinação do  $CL_{10}$  de diferentes fontes do paracetamol comercializados frente à *Artemia salina* Leach.**

Amostra	$CL_{10}$ (ppm)	Intervalo da $CL_{10}$ (ppm)	
		Mínimo	Máximo
PARA-SE	187,007	173,767	197,993
PARA-G	194,881	181,482	204,473
PARA R	187,561	175,580	197,658

Segundo a tabela 6, observa-se pouca variação dos intervalos, semelhante os valores dos intervalos da  $CL_{50}$  (tabela 2) das apresentações do paracetamol. Difere os intervalos dos dados do  $CL_{90}$  (tabela 4) do fármaco, que sua faixa de variação foi maior. Nota-se também que duas amostras teve uma mínima diferença, verificando seus dados das concentrações de eliminar 10% dos indivíduos, constando 187,561 e 187,007 ppm respectivamente para Paracetamol referência e sem excipientes.

Segundo a ANVISA, ao comparar as bulas, os excipientes utilizados na formulação do AAS referência foram dois e o genérico possui semelhança a esses dois excipientes, porém possui um excipiente a mais. Do mesmo modo se repete nas apresentações de paracetamol, contendo no seu medicamento genérico não somente excipientes semelhantes como também uma maior quantidade que no de referência. Já o de referência por sua vez, em contrapartida, possui excipientes não presentes no genérico. Desse modo, pode-se conjecturar que talvez a presença de determinados excipientes e o excesso nas concentrações possam ser responsáveis direta ou indiretamente na toxicidade, ou até mesmo as combinações entre esses excipientes podem interferir, já que estão presentes em medicamentos e em outros não.

De acordo com Araújo e Borin (2012), diversos estudos têm demonstrado que os excipientes não estão isentos do risco de causar reações adversas e que a toxicidade causada pode ocorrer em toda a população ou em grupos específicos. Na população em geral, a toxicidade é devido ao excesso destes compostos e em grupos específicos a toxicidade pode ser devida à presença de doenças crônicas, à predisposição genética ou à idade dos pacientes.

Pela análise de todas as tabelas das concentrações letais, verifica-se que entre os dois fármacos, o AAS em todas as suas apresentações obteve uma maior toxicidade em comparação

aos medicamentos contendo paracetamol. Observa-se que o genérico tanto do AAS quanto do paracetamol apresenta uma semelhança demonstrando uma menor toxicidade do que as outras apresentações. E que é notório que a quantidade de excipientes nos genéricos não foram capazes de aumentar a toxicidade, sendo que os de referência obtiveram resultado superiores em suas toxicidades em comparação ao genérico.

Segundo Villanova et al. (2010), medicamentos sólidos contém excipientes poliméricos exercendo funções variadas, e que em determinados medicamentos estes excipientes além de visar uma melhor eficácia, reduz a toxicidade. Isso confirma e correlaciona a ideia de que os excipientes conseguem diminuir a toxicidade do princípio ativo presente nos comprimidos comercializados, por isso que todos os genéricos por possuírem mais excipientes do que o de referência, mantiveram-se menos tóxicos e conseqüentemente os com excipientes tiveram menores toxicidade com relação aos sem excipientes, sem contar que os medicamentos com excipientes possuem pouco princípio ativo comparado ao sem excipientes.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, o estudo evidenciou que o AAS é um fármaco mais tóxico quando comparado ao Paracetamol em todas as apresentações utilizadas. Constatou-se que a toxicidade foi decrescente com relação a formulação, ou seja, o princípio ativo do comprimido genérico, comprimido referência e do sem excipiente mantiveram nos dois fármacos de menor, média e maior toxicidade respectivamente, porém diante dos valores designados na literatura o paracetamol e o AAS são moderadamente tóxicos em todas as apresentações testadas conforme  $CL_{50}$  adquirida.

Ademais, verificou-se que os excipientes podem não estar isentos de causar toxicidade, sendo que a quantidade não modifica, mas diante dos resultados, supõe-se que o excesso das concentrações, as interações entre eles e determinados excipientes separadamente podem interferir na toxicidade dos medicamentos, isso esclarece o motivo do genérico ter sido menos tóxico que o referência.

Sob outra perspectiva, comparando os resultados obtidos neste estudo com os da literatura pode-se dizer que os excipientes poliméricos contidos nos medicamentos sólidos contribuem na redução da toxicidade nos medicamentos com excipientes, além de ter pouco princípio ativo na sua formulação, cooperando ainda mais em diminuir a toxicidade.

Desta maneira, é importante monitorar a toxicidade dos fármacos para segurança da população visando o excesso das aquisições destes medicamentos classificados como MIP's e que o bioensaio frente a *Artemia salina* L. se apresentou útil para o monitoramento desta toxicidade, assim possuindo, informações que possam somar na prevenção de intoxicações com estes medicamentos.

## REFERÊNCIAS

ANTUNES, A. L.; ALBINO, A. J. S.; GUEDES, N. E. F.; CASTRO, G. E. P. Efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em prevenção secundária do infarto agudo do miocárdio. **Revista Transformar**, v. 8, n. 8, p. 179-192, 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Ministério da saúde. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp) > Acesso em: 27 out. 2019.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Médica. Brasília**, v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012.

ATES, M.; DEMIR, V.; ARSLAN, Z.; CAMAS, M.; CELIK, F. Toxicity of engineered nickel oxide and cobalt oxide nanoparticles to *Artemia salina* in seawater. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 227, n. 3, p. 70-78, 2016.

BAGHERI, S.; SAHEBKAR, A.; GOHARI, A.; SAEIDNIA, S.; MALMIR, M.; IRANSHAHI, M. Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal *Ferula* species. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 3, p. 242-246, 2010.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2009.

BEDNARCZUK, V.O.; VERDAM, M. C. S.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica. Curitiba**, v. 11, n. 2, p. 43-50, 2010.

BERTASSO-BORGES, M. S.; RIGETTO, J. G.; FURINI, A. A. C.; GONÇALVES, R. R. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 17, n. 1, p. 35-41, 2010.

BERTHOLD, T. B.; FERREIRA, P.; BERTHOLD, R. C. B. A influência dos analgésicos não opióides e antiinflamatórios não-esteróides no movimento ortodôntico. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 11, n. 3, p. 334-337, 2013.

BITENCOURT, A. P. R.; ALMEIDA, S. S. M. S. Estudo fitoquímico, toxicológico e microbiológico das folhas de *Costus spicatus* Jacq. **Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 4, n. 4, p. 75-79, 2014.

CARVALHO, E. V.; FERREIRA, E.; MUCINI, L.; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 22, n. 1-2, p. 1-8, 2009.

CARVALHO, V. E.; BARBOSA, Y. M. A geopolítica e a indústria farmacêutica: diferenciais competitivos entre brasil e china. **RDE-Revista de Desenvolvimento Econômico**, v. 18, n. 33, p. 185-208, 2016.

CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no Tratamento da Gota. In: SILVA, Penildo. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p. 439-466.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Uso de medicamentos. **Instituto de pesquisas Datafolha**. Abril/2019. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/userfiles/file/UsodeMedicamentos2020RelatC3%B3rio20\\_final.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/UsodeMedicamentos2020RelatC3%B3rio20_final.pdf)> Acesso em: 25 ago. 2019.

CHOHAN, Z.; SUMRRA, S.; YOUSOUFI, M.; HADDA, T. Metal based biologically active compounds: Design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 2739-2747, 2010.

ELY, L. S.; ENGROFF, P.; ROVERSI, S. G.; CARDOSO, G. C.; MORRONE, F. B.; CARLI, G. A.; Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 475-85, 2015.

FARIAS, P. O. Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, n. 5, p. 11-15, 2016.

FERREIRA, N.; MIRANDA, C.; LEITE, A.; REVES, L.; SERRA, I.; FERNANDES, A. P.; FREITAS, P. T. Dor e analgesia em doente crítico-pain and analgesia in critical illness. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, v. 2, n. 2, p. 17-20, 2015.

GARCEZ, B. B. D.; CARREIRO, E.; NOGUEIRA, M. C.; MACÊDO, N. S.; NASCIMENTO, S. L. S.; SOLVA, J. N.; MAQUES, R. B. Toxicidade aguda da dipirona sódica in vitro utilizando o bioindicador de toxicidade *Artemia salina* Leach. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 11, n. 02, p. 114-119, 2018.

GOMES, R. S.; GONÇALVES, L. R.; SANTOS, V. R. L. Vendas de metilfenidato: uma análise empírica no Brasil no período de 2007 a 2014. **Sigmae**, v. 8, n. 2, p. 663-681, 2019.

GONÇALVES, C. A.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, V. A.; SARTURI, L.; JUNIOR, A. T. T. Intoxicação medicamentosa. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 1, p. 135-143, 2017.

INTERFARMA. Associação da indústria farmacêutica de pesquisa. Crescimento do varejo farmacêutico. Dezembro/2018. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>> Acesso em: 27 julho. 2019.

LIBRALATO, G.; PRATO, E.; MIGLIORE, L.; CICERO, A. M.; MANFRA L. A review of toxicity testing protocols and endpoints with *Artemia* spp. **Ecological indicators**, v. 69, n. 5, p. 35-49, 2016.

LOPES, J. C.; COSTA, T. M. F. Controle de qualidade de soluções orais de dipirona sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. **AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH**, v. 4, n. 4, p. 03-11, 2016.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.

LUIZ, L. C.; VARELLA, C. S. F.; SILVA, D. D. M.; BRANDÃO, D. L.; BATISTA, R. T.; FREITAS, R. P. Utilizando Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) para comparação de medicamentos genéricos e similar com sua referência. **Brasil: Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 3, p. 179-186, 2015.

MAIOR, M. C. L. S.; OLIVEIRA, N. V. B. V. Intoxicação medicamentosa infantil: um estudo das causas e ações preventivas possíveis. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 422-430, 2012.

MENDES, R. T.; STANCZYK, C. P.; SORDI, R.; OTUKI, M. F.; SANTOS F. A.; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 767-782, 2012.

MERINO, F.; OLIVEIRA, V.; PAULA, C.; CANSIAN, F.; SOUZA, A.; ZUCHETTO, M.; HIROTA, B.; DUARTE A.; KULIK J.; MIGUEL M.; MIGUEL O. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 17, n. 4, p. 1031-1040, 2015.

MEYER, B. N.; FERRIGNI N. R.; PUTNAM, L. B.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS D. E.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.

MORAIS, F. E.; SOUZA, S. P. M. C.; ARAÚJO, E. G.; FERNANDES, N. S. Caracterização e avaliação do comportamento térmico dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo o ácido acetilsalicílico como princípio ativo. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 4, n. 1-2, p. 1-5, 2015.

MOREIRA, A. J.; CAMPOS, L. O.; FRESCHI, G. P. G. Aplicação da lâmpada de descarga de mercúrio sem eletrodo para degradação do paracetamol. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 3, p. 100-105, 2018.

MOREIRA, L. A. O. Avaliação da atividade tóxica em *Artemia salina* Leach de extratos de duas espécies da família melastomataceae. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em química) – Instituto federal de educação, ciência e tecnologia de Goiás, Anápolis.2013.

NGUTA, J M; MBARIA, J M; GAKUYA, D W; GATHUMBI, P K; KABASA, J D; KIAMA, S G. Biological screening of kenya medicinal plants using *Artemia salina* L. (Artemiidae). **Pharmacologyonline**, v.2, p.458-478, 2011.

NÓBREGA, H. O. S.; COSTA, A. M. P.; MARIZ, S. R.; FOOK, S. M. L. Intoxicações por medicamentos: Uma revisão sistemática com abordagem nas síndromes tóxicas. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 4, n. 2, p. 109-119, 2015.

OLIVEIRA, D. H.; SUCHARA, E. A. Intoxicações medicamentosas em hospital público de Barra do Garças–MT, no período de 2006 a 2009. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 1, p. 55-59, 2014.

PIANETTI, G. A.; CESAR, I. C. Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança. **OPAS/OMS–Representação Brasil, Brasília, DF**, v. 1, n. 6, p. 1-8, 2016.

PINHEIRO, R. M.; WANNMACHER, L. Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides. **Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**, p. 41-50, 2012.

POMPILHO, W. M.; MARCONDES, H. C.; OLIVEIRA, T. T. Bioatividade de três espécies vegetais nativas da Floresta Atlântica brasileira frente ao microcrustáceo *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 473-480, 2014.

QUEIROZ, K.; VANDESMET, L. Utilização de ácido acetilsalicílico para o tratamento da inflamação. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 1, n. 1, p. , 2016.

REGO, S. C.; MATA, A. M. O. F.; ROSA, M. S. P. S.; ALENCAR, M. V. O. B.; JÚNIOR, A. L. G.; JÚNIOR, A. A. A.; PAZ, M. F. C. J.; CAVALCANTE, A. A. C. M. 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. 2, p. 7-14, 2015.

ROSA, C. S.; VERAS, K. S.; SILVA, P. R.; LOPES NETO, J. J.; CARDOSO, H. L. M.; ALVES, L. P. L.; BRITO, M. C. A.; AMARAL, F. M. M.; MAIA, J. G. S.; MONTEIRO, O. S.; MORAES, D. F. C. Chemical composition and toxicity against *Aedes aegypti* L. and *Artemia salina* Leach of the essential oil from *Myrcia sylvatica* (G. Mey.) DC. leaves. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 19-26, 2016.

SANTOS, N. C.; DIAS, C. N.; COUTINHO-MORAES, D. F.; VILANOVA, C. M.; GONÇALVES, J. R. S.; SOUZA, N. S.; ROSA, I. G. Toxicidade e avaliação de atividade moluscicida de folhas de *Turnera ulmifolia* L. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 8, n. 4, p. 324-329, 2010.

SARAIVA, A. M.; CASTRO, R. H. A.; CORDEIRO, R. P.; SOBRINHO, T. J. S. P.; CASTRO, V. T. N. A.; AMORIM, E. L. C.; XAVIER, H. S.; PISCIOTTANO, M. N. C. In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 14, p. 1724-1731, 2011.

SCHALLEMBERGER, J. B.; PLETSCH, M. U. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). **Salão do Conhecimento**, v. 2, n. 01, p. 2014.

SILVA, E. M. F.; NASCIMENTO, R. B. C.; BARRETO, F. S.; FILHO, M. O. M.; GRIZ, S. A. S.; SANTOS, A. F.; MOUSINHO, K. C. Estudo in vitro do potencial citotóxico da *Annona muricata* L. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2, p. 277-283, 2015.

SILVA, F. O. C.; MACEDO, D. V. Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 13, n. 4, p. 320-328, 2011.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. Anti-inflamatórios não-esteroidais e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, p. 32-47, v. 7, n. 4, 2014.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológica. Casos, Óbitos e Letalidade de Intoxicação Humana por Agente e por Região. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ. Ministério da Saúde. MS. 2017. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 24 outubro. 2019.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Zona de Ocorrência. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ. Ministério da Saúde. MS. 2017. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 19 maio. 2019.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e sexo. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ. Ministério da Saúde. MS. 2017. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 24 outubro. 2019.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Faixa Etária. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ. Ministério da Saúde. MS. 2017. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 19 maio. 2019.

SOUSA, I. J. O.; PEREIRA, R. N. S.; LIMA, R. P.; ROSA, G. S.; GONÇALVES, R. L. G.; NETO, M. P. L. Análise da toxicidade do extrato hidroalcolico da poupa do fruto seco de *Luffa operculata* frente a náuplios de *Artemia salina* e meristemas de *Allium cepa*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 4, p.66-75, 2017.

SULEYMAN, H.; CADIRCI, E.; ALBAYRAK, A.; HALICI, Z. Nimesulide is a selective COX-2 Inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory Drug. **Current Medicinal Chemistry, Erzurum**, v. 15, n. 13, p. 278- 283, 2008.

SYROVAYA, A. O.; LEVASHOVA, O. L.; ANDREEVA, S. V. Investigation of quantum-chemical properties of paracetamol. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 1, p.307-311, 2015.

TELES, A. S.; OLIVEIRA, R. F. A.; COELHO, T. C. B.; RIBEIRO G. V.; MENDES, W. M. L.; SANTOS P. N. P. Papel dos medicamentos nas intoxicações causadas por agentes químicos em município da Bahia, no período de 2007 a 2010. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, p. 281-288, 2013.

TERRES, D. R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. **FACIDER-Revista Científica**, v. 1, n. 8, p. 1-15, 2015.

VELLOSA, J. C. R.; PARABOCZ, G. C.; MANENTE, F. A.; RIBAS, J. T.; LIMA, L. W. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 305-312, 2013.

VICTAL, J. C.; VALÉRIO, L. B; OSHIRO, M. C.; PINHEIRO, F. Métodos alternativos in vitro e in silico: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 36-57, 2015.

XAVIER, M. P.; SOUSA, S. F. Análise de teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos comercializados em farmácias e drogarias do município de Gurupi/Tocantins/Brasil. **Amazônia: science & health**, v. 1, n. 3, p. 35-42, 2013.