

**TOXICIDADE AGUDA DO PARACETAMOL GENÉRICO E DE
REFERÊNCIA IN VITRO UTILIZANDO O BIOINDICADOR DE
TOXICIDADE ARTEMIA SALINA LEACH**

**ACUTE TOXICITY OF GENERIC AND IN VITRO REFERENCE
TOXICAMOL USING THE ARTEMIA SALINE TOXICITY
BIOINDICATOR LEACH**

Eduardo Lopes Carreiro de Alencar¹

Ana Paula Guimarães Sá²

Renato Rego da Silva³

Jurandy do Nascimento Silva⁴

Resumo: Este trabalho visa analisar através de um estudo do tipo experimental, com abordagem quantitativa e descritiva, avaliar a toxicidade e identificar a concentração Letal 50% (CL50) do paracetamol gotas de referência e do genérico, ambos 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 o paracetamol genérico, a CL50 obtida após 24 horas foi de $998,3 \pm 0,2\mu\text{g/mL}$. Já o paracetamol de referência apresentou CL50 de $612,2 \pm 1,3\mu\text{g/mL}$. Diante da análise da presente pesquisa, constatou-se que a paracetamol de referência apresentou indícios de toxicidade em náuplios do microcrustáceo Artemia salina apresentando uma $CL50 \leq 1000\mu\text{g/mL}$. O paracetamol genérico apresentou uma $CL50 \leq 1000\mu\text{g/mL}$ com intervalo acima de 1000 ug/mL

1 Médico-Residente de Pediatria- Universidade Federal do Piauí-UFPI

2 Residente de Pediatria- Universidade Federal do Piauí-UFPI

3 Médico-Residente de Pediatria- Universidade Federal do Piauí-UFPI

4 Doutor em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí-UFPI



indicando atoxicidade para essa amostra.

Palavras-chave: Toxicidade. Paracetamol . Artemia salina

Abstract: This study aims to analyze, through an experimental study with a quantitative and descriptive approach, the toxicity and identification of the 50% Lethal Concentration (LC50) of the reference and generic paracetamol drops, both commercially available and produced in Brazil, comparing them with each other. The lethality test was performed on *Artemia salina* according to the methodology described by Meyer (1982), with some modifications. When performing the toxicity test on *Artemia salina*, for generic paracetamol, the LC50 obtained after 24 hours was $998.3 \pm 0.2\mu\text{g}/\text{mL}$. The reference paracetamol presented LC50 of $612.2 \pm 1.3\mu\text{g}/\text{mL}$. Based on the analysis of this research, it was found that the reference paracetamol presented signs of toxicity in nauplii of the microcrustacean *Artemia salina*, presenting a $\text{LC50} \leq 1000\mu\text{g}/\text{mL}$. Generic paracetamol showed a $\text{LC50} \leq 1000\mu\text{g}/\text{mL}$ with a range above 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ indicating non-toxicity for this sample.

Keywords: Toxicity. Paracetamol. *Artemia salina*

INTRODUÇÃO

O paracetamol ou acetaminofeno é um fármaco considerado seguro e eficaz, com propriedades analgésica e antitérmica, com fraca ação anti-inflamatória, para aliviar dores leves a moderadas, sendo efetivo para todas as faixas etárias (BRAYNER,SILVAeALMEIDA, 2018). É um medicamento de venda livre e de baixo custo (MEZAROBBA e BITENCOURT, 2018).

Por ser um medicamento que não exige prescrição médica há grande índice do uso indiscriminado. Apesar de ser considerado seguro e eficaz em suas doses terapêuticas, mas quando consumido em doses superiores às recomendadas pode ocasionar hepatotoxicidade. (RIBEIRO et al. 2023).



A intoxicação induzida por paracetamol acontece com mais frequência em jovens de 15 a 24 anos, são considerados de alto risco indivíduos que faz uso abusivo de álcool e indivíduos com idade igual ou maior de 40 anos ocorre com mais frequência a insuficiência hepática, podendo ser fatal (SILVA JUNIOR et al; 2019).

São várias as apresentações farmacêuticas comercializadas, dentre elas: comprimidos, solução oral, supositórios e injetáveis (RIBEIRO et al, 2023). Devido à facilidade e amplo uso no Brasil, torna-se importante avaliar os padrões farmacológicos do acetomifeno. 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).

No Brasil, de acordo com a lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, os medicamentos considerados “de referência” 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 e similares que, de forma semelhante ao de referência, seguem os princípios de bioequivalência e biodisponibilidade para a obtenção do mesmo efeito terapêutico para posterior registros e uso comercial(. (BRASIL, 1999; LOPES; COSTA, 2016, GARCEZ et al., 2019).

A *Artemia salina* é uma espécie de microcrustáceo da ordem Anostraca, encontrado em águas salgadas (CARVALHO et al., 2008). É utilizada como alimento vivo para peixes, sendo seus ovos encontrados em lojas de aquaristas 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 da solução gotas de paracetamol: genérico e 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) do Paracetamol (solução oral) referência e genérico, ambos disponíveis comercialmente e produzidas no Brasil, comparando-os entre si.

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 paracetamol de referência e genérico que foram diluídos em concentrações seriadas (125 µg/mL, 250 µg/mL, 500 µg/mL, 750 µg/mL e 1250 µg/mL).

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 espécimes foram distribuídos em três exemplares para cada concentração de paracetamol 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

Os resultados foram expressos CL50 obtido pelo método estatístico de regressão não linear seguido do intervalo com 95% de confiança (GraphPadPrism 6.0®).

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

AMOSTRAS	Concentração Letal Média (CL ₅₀) µg/mL	Intervalo com 95% de Confiança (µg/mL)
Paracetamol genérico	998,3 ± 0,2	845,3 - 1179
Paracetamol de referência	612,2 ± 1,3	547,5 – 684,5

Fonte: dados da pesquisa, 2024

Uma comparação entre Paracetamol genérico e de referência realizada por Lima (2019) frente *A. salina* constatou uma CL50 para o Paracetamol genérico de 265,377 µg/mL com intervalo de confiança nos limites de 258,223 a 272,060 µg/mL e para o Paracetamol de referência de 252,578 µg/mL com um intervalo nos limites de 249,600 a 255,619 µg/mL que foram distante da CL50 encontrada para o paracetamol genérico e de referência no presente estudo que foram 998,3 ± 0,2 µg/mL e 612,2 ± 1,3 µg/mL, respectivamente.

Garcez et al. (2018) realizaram um bioensaio de toxicidade com *A. salina* utilizando o mesmo método com dipirona genérica e de referência e obtiveram uma CL50 para a dipirona genérica de 986,9 µg/mL e de 654,1 µg/mL para a dipirona de referência. Resultados próximos aos obtidos neste estudo.



CONCLUSÕES

O Paracetamol de referência apresentou indícios de toxicidade em náuplios do microcrustáceo *Artemia salina* apresentando uma $CL_{50} \leq 1000 \mu\text{g/mL}$. O Paracetamol genérico apresentou uma $CL_{50} \leq 1000 \mu\text{g/mL}$ com intervalo acima de $1000 \mu\text{g/mL}$ indicando atoxicidade para essa amostra.

Sendo assim, torna-se possível a realização de outros estudos mais aprofundados, comparando o paracetamol genérico com o de referência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

BRAYNER, N. F.; SILVA, A. A. da; ALMEIDA, F. R. de. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. *Revista Científica da FASETE*, v. 2018.1, p.138-153, 2018.

BRASIL. Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n.º 6.360, 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 União*, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Seção 1, p. 4.

CARVALHO, C. A. de. et al. Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* miers- Bignoniaceae): Estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol 6(1), 51-58, 2009. GARCEZ, B. B. D.. et al. Toxicidade aguda da dipirona sódica in vitro utilizando o bioindicador de toxicidade *Artemia salina* Leach. *Revinter*, v. 11, n. 2, p. 114-119, jun. 2018.

LIMA, Leticia Mirelle Vieira. Avaliação toxicológica das apresentações de ácido acetilsalicílico e paracetamol frente à *Artemia salina* Leach. 2019. 42 f. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia) – Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – PB, 2019.



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.

MEZAROBBA, G.; BITENCOURT, R. M. de. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. *Unoesc & Ciência - ACBS*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 105–112, 2018. Disponível em: <https://periodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/12352>. Acesso em: 12 ago. 2024.

RIBEIRO, B. V. et al. . Os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* , [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1016–1035, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n3p1016-1035. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/349>. Acesso em: 12 ago. 2024.

SILVA JÚNIOR, J. G . et al. Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de rumack-matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína. *Revista Uningá*, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 65–84, 2019. DOI: 10.46311/2318-0579.56.eUJ2087. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2087>. Acesso em: 12 aug. 2024.

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 10/08/2024.

