

## POSTER 47

### Estudo de biomarcadores de genotoxicidade e nefrotoxicidade decorrentes da exposição a doses terapêuticas de tramadol

Márcia Silva<sup>1\*</sup>, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira<sup>1,2,3</sup>, Juliana Faria<sup>1,2</sup>, Joana Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>TOXRUN – Toxicology Research Unit, University Institute of Health Sciences, CESPU, CRL, 4585-116 Gandra, Portugal.

<sup>2</sup>UCIBIO-REQUIMTE, Laboratory of Toxicology, Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal.

<sup>3</sup>Department of Public Health and Forensic Sciences, and Medical Education, Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-319 Porto, Portugal.

\*✉marciadanielapsilva@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51126/revsalus.v4iSup.314>

#### Resumo

**Introdução:** O tramadol é o opioide sintético mais prescrito mundialmente. Este fármaco tem uma ação central analgésica [1], com um mecanismo de ação duplo e sinérgico, atuando como agonista dos recetores  $\mu$ -opioides e inibindo a recaptação de noradrenalina e serotonina [2]. Apesar dos avanços na elucidação dos seus mecanismos de toxicidade, o seu potencial genotóxico e nefrotóxico ainda não se encontra completamente esclarecido [3; 4].

**Objetivos:** Fazer um levantamento dos estudos existentes acerca do potencial genotóxico e nefrotóxico do tramadol e dos respetivos resultados. **Material e Métodos:** Efetuou-se uma pesquisa bibliográfica, na PubMed, de estudos relativos à genotoxicidade e nefrotoxicidade do tramadol, sem restrição de período temporal. **Resultados:** Estudos in vivo demonstraram que o tramadol, em doses terapêuticas, tem potencial genotóxico, sendo a sua genotoxicidade dose-dependente e afetando a capacidade de reparação do DNA. Esta mantém-se reduzida após a descontinuação da administração oral de tramadol [3]. A administração de tramadol induz efeitos neurotóxicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos, aumentando os níveis hepáticos e renais de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) de maneira dose-dependente [5]. Doses repetidas deste fármaco,

administradas durante longos períodos de tempo, causam alterações histológicas e bioquímicas a nível hepático, renal e das funções sexuais [3]. Estudos realizados com ratos Wistar, administrados diariamente com doses terapêuticas de tramadol, durante 14 dias consecutivos, demonstraram alterações na função renal, detetando-se um aumento dos níveis séricos de cistatina C e urinários de microalbumina e da atividade da N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), bem como uma diminuição da excreção urinária de creatinina. Foram ainda reportados achados histopatológicos renais como a desorganização tubular e glomerular, e o aumento dos espaços de Bowman [4]. **Conclusões:** Os dados disponíveis na literatura permitem concluir que o tramadol é um fármaco com potencial de genotoxicidade dose-dependente e que afeta a capacidade de reparação do DNA, bem como causador de nefrotoxicidade, aumentando os níveis renais de 8-OHdG de maneira dose-dependente e alterando os níveis de parâmetros da função renal, como a cistatina C, NAG e creatinina. Os estudos revelam a necessidade de uma prescrição cuidadosa de tramadol, uma vez que o seu uso poderá provocar genotoxicidade e nefrotoxicidade, entre outros tipos de dano toxicológico.

**Palavras-chave:** tramadol; genotoxicidade; nefrotoxicidade; biomarcadores; estudos in vivo

#### Referências:

- [1] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*, 43: 879-923, 2004.
- [2] Barbosa J, Faria J, Queirós O, Moreira R, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative metabolism of tramadol and tapentadol: a toxicological perspective. *Drug Metab Rev* 48: 577-592, 2016.
- [3] Ali T, Rafiq M, Samee Mubarik M, Zahoor K, Asad F, Yaqoob S, Ahmad S, Qamar S. Genotoxicity and repair capability of *Mus musculus* DNA following the oral exposure to Tramadol. *Saudi J Biol Sci* 27: 12-17, 2020.
- [4] Barbosa J, Faria J, Garcez F, Leal S, Afonso LP, Nascimento AV, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Repeated Administration of Clinical Doses of Tramadol and Tapentadol Causes Hepato- and Nephrotoxic Effects in Wistar Rats. *Pharmaceuticals (Basel)* 13, 2020.
- [5] Ali HA, Afifi M, Saber TM, Makki AA, Keshta AT, Baeshen M, Al-Farga A. Neurotoxic, Hepatotoxic and Nephrotoxic Effects of Tramadol Administration in Rats. *J Mol Neurosci* 70: 1934-1942, 2020.