

ANALGÉSICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Eduardo Augusto Lasmar Corrêa

Acadêmico do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0005-0850-0637>

Maria Clara Garcia de Oliveira

Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0003-2937-3230>

Ronan Canuto Rabello dos Reis

Acadêmico do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0008-8448-7210>

Danielly Beraldo dos Santos Silva

Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0000-0002-3144-7476>

opiáceos), gerando, até mesmo, um uso indiscriminado. Segundo *Stefhânia do Rego*, et al. (2015), no Brasil, cerca de oitenta milhões de pessoas praticam a automedicação. Dentre os fármacos mais utilizados, encontram-se a dipirona sódica e o paracetamol, cujo uso em excesso está associado a efeitos colaterais severos (REGO et al., 2015).

Além disso, o uso indiscriminado também pode ter o potencial de causar danos no DNA dos indivíduos. Diante de tal contexto, o objetivo deste capítulo foi reunir informações acerca do potencial mutagênico, genotóxico e citotóxico de analgésicos, assim como verificar se essa classe medicamentosa pode causar mutações pontuais em genes importantes para o metabolismo humano.

1. INTRODUÇÃO

Analgésicos são os medicamentos utilizados, na grande maioria das vezes, para o alívio ou redução de dores. Alguns necessitam de prescrição para o uso (analgésicos opiáceos), mas a maioria são de venda livre (analgésicos não

2. CLASSE DO MEDICAMENTO E USO

Os analgésicos não opiáceos, ou seja, que não necessitam de prescrição, possuem eficácia no combate contra dores musculares, ósseas, dentárias e cefaleias.

Porém, nem todos têm a capacidade de combater a inflamação. O ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol são alguns exemplos dessa classificação e são os medicamentos mais consumidos em Portugal, segundo a consultora norte americana IMS Health. Não muito diferente, no Brasil, os fármacos mais utilizados são: a dipirona sódica, cujo uso está associado a discrasias sanguíneas, e o paracetamol, que apresenta potencial hepatotóxico (REGO et al., 2015).

Os Anti-inflamatórios não esteroidais ou não hormonais (AINES) são muito utilizados na clínica, mesmo sem prescrição médica. Existem muitos AINES que são isentos de prescrição, e isso pode induzir a uma falsa ideia de que não se necessita de orientação para seu uso, gerando a problemática da automedicação, que, por diversas vezes, pode gerar efeitos colaterais. Tal uso irracional pode ocasionar problemas de saúde (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Os AINES podem ser utilizados, de maneira geral, para tratamento de processos inflamatórios, dores, edema e febre (antipiréticos ou antitérmicos). Alguns AINES possuem uma grande eficácia na ação anti-inflamatória e podem ser utilizados para o tratamento de inflamações em ossos, articulações ou músculos. Enquanto outros, possuem uma baixa potência anti-inflamatória e portanto são mais utilizados para tratar dor e febre (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Estes medicamentos possuem o mecanismo de ação relacionado com a inibição periférica e central da atividade das enzimas ciclooxigenases (*COX-1* e *COX-2*) e subsequente diminuição da biossíntese e liberação dos mediadores da inflamação (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

A enzima *COX-1* é constitutiva ou fisiológica, ou seja, é produzida e sintetizada pelos tecidos de maneira endógena e fisiológica. Pode ser encontrada em diversas partes do organismo, como por exemplo no endotélio do vaso, no qual produz prostaglandinas que são vasodilatadoras, o que, em quantidades adequadas, ajudam a controlar a pressão arterial. Os rins também produzem essas prostaglandinas que, neste local, por aumentarem a vasodilatação renal, aumentam o ciclo sanguíneo renal, sendo consideradas protetoras renais. Nas células estomacais, a enzima produz prostaglandinas que geram uma citoproteção gástrica, aumenta a vasodilatação e a chegada de bicarbonato, que controla o pH estomacal, e também aumenta a produção de muco. Outro local que necessita da ação da *COX-1*, é a plaqueta, sendo importante para o controle da hemostasia no local (HAWKEY, 2001).

Já a *COX-2* é indutiva ou patológica, ou seja, é induzida durante o processo inflamatório. Alguns marcadores inflamatórios possuem a capacidade de aumentar a *COX-2* e, assim, produzir mediadores inflamatórios em maior quantidade. São esses mediadores que sinalizam e promovem os sintomas da inflamação. Quanto mais *COX-2* é produzido, mais mediadores inflamatórios também são produzidos. Em alguns tecidos, a enzima também pode ser fisiológica. Por exemplo, nos rins, a *COX-2* produz prostaglandinas,

que são protetoras renais. Já nos vasos sanguíneos, ela produz as prostaciclina que são substâncias com potência de vasodilatação (HAWKEY, 2001).

Os AINES não seletivos inibem *COX* de maneira geral, ou seja, tanto a *COX-1* quanto a *COX-2*. A maioria dos AINES presentes no mercado são não seletivos, como por exemplo o ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, nimesulida, diclofenaco, cetoprofeno, ácido mefenâmico e o piroxicam. Já os AINES seletivos, inibem apenas a *COX-2*. Como exemplo, tem-se: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Os analgésicos periféricos não são suficientes algumas vezes para solucionar quadros de dores moderadas a intensas. Nestes casos, utiliza-se um analgésico de ação central, sendo de primeira escolha os analgésicos opióides, principalmente para dores intensas. São fármacos controlados, usados cada vez mais pela população e que possuem risco de gerar dependência (LEAL; ALENCAR, 2020).

Esses medicamentos são derivados da planta papoula, onde é extraído o ópio, que possui substâncias analgésicas, como por exemplo a morfina. Todos os analgésicos opióides foram desenvolvidos através da molécula da morfina, através de modificações estruturais. Exemplos de medicamentos dessa classe: nalbufina, buprenorfina, metadona, fentanil, oxicodona, loperamida, naltrexona (LEAL; ALENCAR, 2020).

A crise de dependência pelo uso dos opióides começou pela prescrição excessiva e indiscriminada destas medicações, propiciando a dependência, overdose e até mesmo óbito. Estima-se 12 a 21 milhões de usuários no mundo inteiro, sendo que três quartos deles usam heroína e 80% dos consumidores são americanos. As vendas dessas medicações aumentaram cerca de 149% em 10 anos. Já no Brasil, uma pesquisa revelou que 1,3% da população faz uso de opióides e a incidência de heroína é de 0,09%. O país é o que mais consome estes fármacos na América do Sul (LEAL; ALENCAR, 2020).

Os opióides exógenos podem se ligar a receptores, dentre eles, o de maior afinidade é o receptor do tipo μ (presente no SNC, medula espinal, encéfalo intestino. Ao ligar, produz uma analgesia mais intensa. O maior infortúnio desses fármacos consiste em seus efeitos colaterais, que ocorrem quando acontece essa ligação aos receptores e podem incluir: sedação e sonolência, analgesia, miose, bradicardia, euforia, depressão ventilatória, constipação intestinal, rigidez muscular torácica, náuseas, vômitos, além de dependência e tolerância (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

De forma geral, o mecanismo de ação dos analgésicos opióides consiste na condução do impulso elétrico, que pode ocorrer de duas formas distintas, ao se ligar no receptor μ pré-sináptico ou pós-sináptico. Na primeira, ao ligar no receptor μ pré-sináptico ocorre o bloqueio do canal de cálcio, inibindo a excitose do neurotransmissor. Já na segunda forma, quando ocorre a ligação com no receptor μ pós-sináptico gera a abertura do canal de potássio, hiperpolarizando o neurônio e dessa forma, não conduz impulso nervoso. Pelo fato de não ocorrer a condução do impulso, o quadro de dor é inibido (LEAL; ALENCAR, 2020).

3. MUTAGENICIDADE, GENOTOXICIDADE E CITOTOXICIDADE

3.1. Teste allium cepa

Esse teste é frequentemente usado para avaliar o potencial genotóxico, citotóxico e mutagênico de certos agentes por meio da análise de células meristemáticas oriundas de pontas de raízes da *allium cepa* (cebola), consistindo em um bioindicador ideal para uma avaliação primária de genotoxicidade (BAGATINI; SILVA; TEDESCO, 2007). Danos no DNA, como aberrações cromossômicas e distúrbios no ciclo mitótico são avaliados por esse teste (LEME; MARIN-MORALES, 2009). Além disso, também é capaz de mostrar a formação de micronúcleos e fragmentações do DNA (BAGATINI; SILVA; TEDESCO, 2007). O teste *allium cepa* possui alta sensibilidade, confiabilidade, rapidez, baixo custo, fácil manipulação, boa correlação com células de mamíferos, além de não requerer preparações prévias de amostras testadas, sendo uma vantagem em relação a outros testes (LEM; MARIN-MORALES, 2009).

3.2. Ensaio cometa

O Ensaio Cometa é muito útil e empregado largamente na avaliação de danos e reparos de DNA em células individuais, possibilitando a avaliação de genotoxicidade de substâncias (REGO et al., 2015). O termo “cometa” refere-se ao padrão de migração dos fragmentos de DNA, que apresenta carga negativa, através do gel de agarose para um polo positivo. Esta configuração permite a elaboração de três parâmetros para análise dos danos ao DNA: o comprimento da cauda, o DNA da cauda e o movimento da cauda do cometa (ALI et al. 2020).

3.3 Ensaio de micronúcleo

Consiste em um teste para avaliar a presença e a intensidade de danos cromossômicos em células expostas a agentes capazes de causar genotoxicidade e mutagenicidade. Os micronúcleos resultam de cromossomos acêntricos fragmentados ou inteiros, sendo formados pela expulsão cromossômica durante a divisão celular. Podem ser induzidos por agentes que são capazes de quebrar o DNA ou de interferir na formação do fuso durante a divisão celular (REGO et al., 2015).

3.4 Teste de Ames

O ensaio *Salmonella*/microsossoma (teste de Ames) é muito usado para realizar avaliação do potencial mutagênico de diversos compostos, entre eles fármacos, utilizando cepas da bactéria *Salmonella typhimurium* (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

O teste utiliza várias estirpes de *Salmonella typhimurium* com mutações já existentes,

as quais deixam as bactérias impossibilitadas de produzir histidina, um aminoácido essencial. Desta forma, as bactérias não são capazes de crescer e formar colônias num meio sem histidina. Quando expostas a uma substância que possa induzir mutações na região responsável pela síntese da histidina, ou próximo a ela, a função do gene pode ser restabelecida, permitindo que as células passem a produzir esse aminoácido. Expostas ao agente mutagênico, algumas células reverterem, passam a proliferar e a formar colônias. Essa reversão demonstra a existência de alterações nos códons, o que permite à célula bacteriana a síntese do aminoácido e sua multiplicação (AIUB; FELZENSZWALB, 2011). A quantidade de colônias formadas depois da exposição de várias cepas bacterianas a uma gama de concentrações do composto em estudo está diretamente ligado ao seu potencial de mutagênese (GONÇALVES, 2016).

3.5 Teste de aberrações cromossômicas

O teste de aberrações cromossômicas detecta alterações tanto na estrutura (aberrações estruturais) quanto no número de cromossomos (aberrações numéricas) (ARAÚJO, 2014), constituindo um método fácil para se analisar os efeitos de diferentes agentes mutagênicos (HOSHINAL; MARIN-MORALES, 2005). Esse teste possibilita identificar falhas cromossômicas, quebras cromossômicas, falhas cromatídicas e quebras cromatídicas (ARAÚJO, 2014). É uma técnica simples, versátil e de relativo baixo custo (HOSHINAL; MARIN-MORALES, 2005).

3.6 Teste de troca de cromátides irmãs

O teste de troca entre cromátides-irmãs demonstra o potencial de mutagenicidade cromossômica de agentes químicos, como fármacos, por meio do dano ao DNA, pela recombinação mitótica (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

4. GENOTOXICIDADE, MUTAGENICIDADE E CITOTOXICIDADE DOS ANALGÉSICOS:

Mesmo com a incidência de hepatotoxicidade relacionada ao paracetamol aumentada significativamente ao longo das últimas décadas, de acordo com a Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado (AASLD), grande parte da população ainda lança mão deste medicamento para o alívio de algias. Além disso, nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e em vários países da Europa, a intoxicação por esse medicamento é a causa mais comum de casos de Insuficiência Hepática Aguda (ALF) (CRUZ, 2021).

Na década de 1990, a potencial genotoxicidade do acetaminofeno (paracetamol) tornou-se um tópico de discussão, após várias publicações acerca do potencial de ligação de um metabólito ao DNA, o N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) (KIKLAND et al.,

2021). Este metabólito do paracetamol é uma espécie reativa de oxigênio, a qual pode levar à formação de outras espécies reativas, e estas são, provavelmente, a causa da genotoxicidade (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Em ratos, paracetamol em doses orais de até 2g/kg/dia por 3 ou 29 dias e de até 1g/kg/dia por 15 dias não induzem mutações relevantes em reticulócitos ou eritrócitos. Apenas leve hepatotoxicidade é observada, particularmente após dosagem prolongada (KIKLAND et al., 2021).

Por meio de Ensaio Cometa, efeitos genotóxicos do paracetamol em células meristemáticas de *Allium cepa* foram evidenciados, demonstrando aumento expressivo das frequências de danos nas concentrações de 125 µg/mL, 250 µg/mL e 500 µg/mL. Já o aumento dos índices de danos foi observado nas concentrações de 250 µg/mL e 500 µg/mL, em relação a um grupo controle negativo (REGO et al., 2015). Já em peixes *Rhamdia quelen* expostos a dose de 0,25 µg/L de paracetamol foi observada genotoxicidade hepática (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Uma possível mutagenicidade pode ser observada pelo aumento de aberrações cromossômicas nas concentrações de 125 e 250 µg/mL, ao se aplicar o Teste *Allium cepa*. Mas por conta da baixa porcentagem de micronúcleos presentes, a mutagenicidade, nessas doses, não pôde ser comprovada (REGO et al., 2015). Todavia, em células da medula óssea de camundongos, o paracetamol, além de provocar aberrações cromossômicas, aumenta a frequência da troca entre cromátides-irmãs, aumentando os indícios de mutagenicidade (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

A citotoxicidade causada pelo paracetamol, utilizando-se o método *Allium cepa*, é evidenciada pela diminuição do índice mitótico em várias concentrações, ao se comparar com um grupo controle negativo (REGO et al., 2015).

É verificado, portanto, que o acetaminofeno induz danos cromossômicos *in vivo*, mas muitos dos resultados positivos são questionáveis por causa de fatores como via inadequada de administração, impacto da toxicidade e lâminas não “cegas” antes da pontuação. O dano cromossômico ocorre apenas em exposições extremas e/ou tóxicas no caso de espécies animais mais resistentes aos efeitos hepatotóxicos do acetaminofeno (KIKLAND et al., 2021).

Utilizando-se o sistema *Allium cepa*, é observado aumento de aberrações cromossômicas na concentração de 125 µg/mL em relação a um grupo controle negativo. Entretanto, a mutagenicidade não pode ser garantida, pela baixa porcentagem de células micronucleadas presentes (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018). Já, uma avaliação pelo teste de Ames com cepas da bactéria *Salmonella typhimurium*, na presença e na ausência de metabolização, demonstra que a dipirona possui baixo potencial mutagênico para a cepa TA100 (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

Com a execução do Ensaio Cometa, efeitos genotóxicos da dipirona foram evidenciados pelo aumento significativo, em várias dosagens, das frequências de danos

e dos índices de danos, em relação a um grupo controle negativo. Seu metabólito N-nitrosodimetilamina é o principal causador do potencial genotóxico, além de também possuir potencial carcinogênico (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

A avaliação da citotoxicidade da dipirona sódica, pelo sistema *Allium cepa*, nas concentrações de 250 e 500 µg/mL, permite ressaltar a diminuição do Índice Mitótico em relação a grupo controle negativo (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Estudos sobre o potencial genotóxico de opioides concluem que vários fármacos dessa classe provocam danos ao DNA, aberrações cromossômicas, estresse oxidativo, mutagenicidade, entre outras alterações (CARDOSO et al, 2022).

As técnicas laboratoriais mais empregadas na avaliação da genotoxicidade causada por opioides são: ensaio cometa, ensaio de micronúcleos, RT-PCR e ELISA. Por meio desses testes são evidenciados: aumento do comprimento da cauda do cometa, aumento de eritrócitos policromáticos micronucleados, aumento da frequência de mutações e aberrações cromossômicas, bem como o aumento da expressão de 8-hidroxi-deoxiguanosina (biomarcador de danos genômicos) (CARDOSO et al, 2022). A exposição em sequência ao tramadol, em ratos, provoca aumento dos níveis de 8-hidroxi-deoxiguanosina (8-OHdG) e de biomarcadores de estresse oxidativo em amostras de rim, cérebro e fígado, da mesma maneira que o aumento dos níveis séricos de parâmetros da função hepática e renal (COUTO et al., 2022).

A partir da exposição de camundongos a doses de 25mg/kg a 70 mg/kg de tramadol, usando-se o ensaio cometa, observa-se aumento do comprimento da cauda do cometa em células sanguíneas (COUTO et al., 2022), sendo os danos sofridos pelo ácido nucleico proporcionais à dosagem desse fármaco (ALI et al., 2020). Em paralelo, após exposição a 0,025 mg/kg de tramadol, outros estudos demonstraram redução no índice mitótico e elevada indução de aberrações cromossômicas e de micronúcleos em células da medula óssea de ratos (COUTO et al., 2022).

A genotoxicidade como consequência da exposição subaguda a tramadol gera danos genéticos predominantemente a nível químico/oxidativo, e não a nível da integridade estrutural do ácido nucleico (JORGE et al., 2022).

A duloxetine é um fármaco pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, utilizado no tratamento sintomático da depressão. Mas, também, a duloxetine é empregada no tratamento da fibromialgia, da dor relacionada à neuropatia diabética e das dores musculoesqueléticas crônicas (ARAÚJO, 2014).

Mesmo em doses terapêuticas, a duloxetine apresenta maior efeito genotóxico nas células hepáticas do que nas cerebrais. Certamente essa diferença se dá por conta do processo de biotransformação química que ocorre no fígado, onde a droga é submetida a vias de oxidação, metilação e conjugação, com ação de enzimas como CYP2D6 e CYP1A1

(GONZÁLEZ, 2021).

A análise de culturas de linfócitos incubados com concentrações crescentes de duloxetine possibilita observar redução estatisticamente relevante no índice mitótico, causando diminuição da proliferação celular, o que indica relativa genotoxicidade e citotoxicidade do fármaco (ARAÚJO, 2014). No que diz respeito à indução de micronúcleos em células sanguíneas de camundongos, a dulofaxina apresenta um efeito moderado (GONZÁLEZ et al., 2021).

A duloxetine, com relação à oxidação do DNA, pode produzir danos nas bases e açúcares, oxidação de nucleotídeos, quebras de fitas e perda de bases. No local das bases de DNA oxidadas, ocorrem quebras adicionais na fita de DNA, o que leva à migração do DNA. Esta migração possibilita a aplicação do ensaio cometa na detecção do potencial oxidativo da duloxetine. A replicação do DNA danificado pode levar à mutação genética, a qual pode dar origem a alterações proteicas (GONZÁLEZ et al., 2021).

5. MUTAÇÕES PONTUAIS EM GENES

5.1 Paracetamol

O Paracetamol, quando medicado em doses terapêuticas, é considerado seguro para a saúde. Entretanto, quando utilizado em quantidade acima dos valores recomendados, apresenta toxicidade. No fígado, em quadros de overdose aguda, a via da conjugação se torna saturada, acarretando em uma maior ocorrência de oxidação de Paracetamol por uma reação dependente do citocromo P450, que possui como produto final o N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) (LANGIT e AUERKARI, 2021).

A desintoxicação de NAPQI ocorre por meio de sua ligação com a glutathiona (GSH). Conforme ocorre um aumento excessivo de NAPQI, os níveis de GSH celular tendem a diminuir, tornando incapaz a completa desintoxicação de N-acetil-p-benzoquinona imina. O NAPQI livre irá se ligar covalentemente a macromoléculas celulares. Ligações covalentes entre proteínas e NAPQI são frequentemente relacionadas à necrose hepática, além disso, a ligação covalente de NAPQI e DNA é considerada danosa ao ácido desoxirribonucleico (RANNUG, et al., 1994).

O estudo do efeito causado por altas doses de Paracetamol em células mamíferas relata aumento da troca de material genético em cromátides irmãs (SCE) e inibição da síntese de DNA decorrente da inibição da ribonucleotídeo redutase. Em exposição a Paracetamol por 2 horas, na concentração de 1 a 10 mM, cultura de células de Hamster V79 apresentaram cerca de duas vezes mais ocorrências de troca entre cromátides irmãs quando comparadas ao controle. Em experimentos realizados utilizando as células de Hamster V79 co-cultivadas com hepatócitos de ratos, ambos em exposição ao Paracetamol, comprovou-se que as duas culturas de células apresentaram SCE, portanto, compreende-

se que o metabolismo desse medicamento em hepatócitos não é um pré-requisito para que ocorram trocas genéticas em cromátides irmãs (RANNUG, et al., 1994).

A literatura aponta para que além das células de Hamster V79, os fibroblastos pulmonares de hamsters, células CHO-K1 e células tumorais mamárias de ratos TA3H2 também apresentam índice de troca de material genético em cromátides irmãs induzido pela exposição ao Paracetamol. Esses resultados indicam mutação do Paracetamol em células de mamíferos (RANNUG, et al., 1994).

5.2 Diclofenac

No fígado, o metabolismo do Diclofenac (DCLF), mediado pelo citocromo P450, leva a formação de 5'-hidróxiciclofenac e 4'-hidróxiciclofenac. Derivado do 5'-hidróxiciclofenac, p-benzoquinoneimina é sintetizada, sendo um composto capaz de realizar ligações covalentes com macromoléculas celulares em situações em que o GSH e o NADPH (agentes redutores) estão em baixas concentrações. A ligação entre p-benzoquinoneimina e macromoléculas celulares é reconhecidamente tóxica (HICKEY, et al., 2001).

A toxicidade do Diclofenac está relacionada, também, com a formação do metabólito n^o5-di-hidróxiciclofenac, que é capaz de causar a perda de potenciais de membrana das mitocôndrias, que possuem papel na fosforilação oxidativa, e inchaço dessas organelas, acarretando na inibição da síntese de ATP (BORT, et al. 1999). Outra alteração celular observada em células após exposição ao Diclofenac é na transição de permeabilidade mitocondrial, sendo relacionada com danos ao rim (O'CONNOR, et al., 2003).

Quando exposto a grandes quantidades de Diclofenac, o corpo humano sofre danos: os túbulos proximais e distais podem apresentar lesão parcial ou total da mácula densa. Em seguida, os glomérulos sofrem encolhimento, hiper vacuolização e/ou inchaço, com células sem glicogênio dispersas por toda a região, em especial no córtex renal. Células da uretra também apresentam lesões leves à moderadas. Áreas de contato direto com o Diclofenac e sua metabolização apresentam necrose (HICKEY, et al., 2001).

A exposição a altas concentrações de DCLF causa apoptose. Isso se dá devido ao seu alto potencial causador de estresse oxidativo e a alta vulnerabilidade de macromoléculas celulares a radicais livres. A reação entre macromoléculas com agentes oxidativos, geralmente, culmina em morte celular por apoptose ou necrose (HICKEY, et al., 2001).

Em síntese, compreende-se que, em quadros de overdose de Diclofenac, os túbulos proximais e distais podem apresentar lesões na mácula densa de suas células, que podem ser parcialmente ou totalmente lesadas, glomérulos podem sofrer encolhimento, hiper vacuolização e/ou inchaço, além da presença de células sem glicogênio dispersas por toda a região, em especial no córtex. Células da uretra também apresentam lesões leves à moderadas. Áreas de contato direto com o Diclofenac e sua metabolização apresentam necrose (HICKEY, et al., 2001).

6. CONCLUSÃO

O uso de fármacos analgésicos está cada vez mais presente na realidade mundial e merece atenção no que diz respeito às consequências do uso indevido. Através de análises sobre a mutagenicidade, genotoxicidade e citotoxicidade foi possível evidenciar o potencial destes medicamentos em causar danos às moléculas de DNA, principalmente quando ocorre um uso incorreto, desrespeitando as doses terapêuticas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIUB, C.A.F; FELZENSZWALB, I. **Os Princípios do Teste de Ames (Salmonella/Microsomo) e sua Aplicabilidade**. Genética na Escola. Rio de Janeiro, v. 6, n. 2, p. 11-16. 2011.

ALI, Tayyaba et al. Genotoxicidade e capacidade de reparo do DNA de *Mus musculus* após a exposição oral ao tramadol. **Revista Saudita de Ciências Biológicas**, Riad, v. 27, n. 1, p. 12-27, 2020.

ARAÚJO, Daniella Bastos. **Genotoxicidade Humana e Fármacos Antidepressivos: Avaliação da Duloxetine em Culturas de Linfócitos**. 2014. Tese (Mestrado em Neurociências e Biologia Celular) - Universidade Federal do Pará, Belém, 2014.

Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de *Allium cepa*. Boletim Informativo Geum, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 7-15, dez. 2015.

BAGATINI, Margarete Dulce; SILVA, Antonio Carlos Ferreira da; TEDESCO, Solange Bosio. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17,n. 3, Set. 2007.

BORT, Roque et al. **Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity**. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 288, n. 1, p. 65-72, 1999.

CARDOSO, C et al. Genotoxicidade induzida pelo consumo de opioides: uma revisão da literatura. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4, 2022.

CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 15. 2018. Aracaju. **Anais do XV Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia**. Aracaju, 2018, p. 349-350.

COUTO, Patricia et al. Mecanismos de genotoxicidade in vivo do tramadol: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4. p. 76-77, 2022.

CRUZ, Ryldene Marques da. **Avaliação da toxicidade aguda, atividade antinociceptiva, antipirética, cognitiva e mecanismos de ação de um análogo da tinoridina**. 2021. Tese (Doutorado em Produtos Naturais Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021.

GONÇALVES, Liliana Sofia Dias. **Teste de Ames: Contributo para o estudo da genotoxicidade das águas**. 2016. Tese (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente)Liliana Sofia Dias Gonçalves - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

GONZÁLEZ, Álvarez Isela et al. Efeito genotóxico e oxidativo da duloxetina em tecidos cerebrais e hepáticos de camundongos. **Scientific Reports**, v.11, n. 1, Mar. 2021.

HAWKEY, Christopher J. **COX-1 and COX-2 inhibitors**, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, v. 15, n. 3, p. 801 - 820, Out 2001.

HICKEY, E. J. et al. **Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death**. Free Radical Biology and Medicine, v. 31, n. 2, p. 139-152, 2001.

HOSHINAL, Márcia M; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. **Mutagenicidade de Efluentes de Refinaria, Avaliada pelo Teste de Aberrações Cromossômicas, em Allium Cepa**. 2005. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2005.

JORGE, Natália Andreia et al. Estudo dos mecanismos de genotoxicidade decorrentes da exposição subaguda a tramadol. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4. p.89, 2022.

KIKLAND, David et al. Uma avaliação abrangente do peso da evidência dos dados publicados de genotoxicidade do acetaminofeno: Implicações para seu potencial de risco carcinogênico. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 122, jun. 2021.

LANGIT, Ken Sekar; AUERKARI, Elza Ibrahim. **Genotoxicity and repair capability of DNA following the oral exposure to analgesic drugs: A review**. In: AIP Conference Proceedings. AIP Publishing LLC, 2021. p. 040007.

LEAL, Rafael S.; ALENCAR, Guilherme A. de B. C. de. **Uso indevido e dependência de opioides: da prevenção ao tratamento**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 29-44, 2020.

LEME, Daniela Morais; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. Teste Allium cepa no monitoramento ambiental: uma revisão sobre sua aplicação. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 682, n. 1, p. 71-81, jul/ago páginas. 2009.

O'CONNOR, Niall; DARGAN, Paul I.; JONES, Alison L. **Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs**. Qjm, v. 96, n. 11, p. 787-791, 2003.

RANNUG, U. et al. **An evaluation of the genetic toxicity of paracetamol**. Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 327, n. 1-2, p. 179-200, 1995.

REGO, Stéphânia et al. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de Allium cepa. **Boletim Informativo Geum**, Teresina, v. 6, n. 4, p. 7-15, out./dez. 2015.

SANTOS, Isabelle Novaes Câmara; ESCOBAR, Otoniel Sampaio; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO USO INDISCRIMINADO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE, São Paulo, v. 7, n. 5, p. 330-342, maio 2021.

SOUZA, CC; AQUINO, SF; SILVA, SQ. Ensaio toxicológico aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. **Revista Engenharia Sanitária e Ambiental**, Ouro Preto, v. 25, n. 2, p. 217-225, Mar-Apr. 2020.