



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
21/08/2024

Data de Aceite:
22/10/2024

Data de Publicação:
02/12/2024

***Autor correspondente:**

Ana Luiza Gomes Pereira,
pós-graduação incompleto
(em andamento), Centro
Universitário de Patos de
Minas – Rua Major Gote, 808 –
Caiçaras, Patos de Minas – MG,
38700-207. Dados de contato:
(34) 99247-5066; analuizagp@
unipam.edu.br.

Citação:

PEREIRA, A.L.G
et al. Avaliação do
efeito carcinogênico e
anticarcinogênico do Dorflex®
em bioensaio com *drosophila*
melanogaster. **Revista**
Multidisciplinar em Saúde,
v. 5, n. 4, 2024. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4460>

DOI: 10.51161/integrar/
rem/4460

Editora Integrar© 2024.

Todos os direitos reservados.

AVALIAÇÃO DO EFEITO CARCINOGENÉTICO E ANTICARCINOGENÉTICO DO DORFLEX® EM BIOENSAIO COM *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Ana Luiza Gomes Pereira ^{1*}, Carla Orrana Coimbra ¹, Rosiane Gomes Silva Oliveira ², Priscila Capelari Orsolin ³.

^{1*} Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG, 38700-207;

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG, 38700-207;

² Coorientadora, Doutora em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG, 38700-207;

³ Orientadora, Doutora em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG, 38700-207.

RESUMO

Introdução: o câncer se caracteriza como um relevante problema de saúde pública no mundo, ao mesmo tempo, o Dorflex®, representa um dos medicamentos mais comercializados do Brasil. Dada a relevância de ambos, é válida a realização de estudos visando explorar se o Dorflex® apresenta potencial carcinogênico ou não. **Objetivo:** verificar se há relação entre o uso do Dorflex® e a indução/prevenção do câncer em *Drosophila melanogaster*, por meio do *Epithelial Tumor Test* (ETT). **Metodologia:** duas linhagens mutantes de *D. melanogaster*, foram utilizadas para o ETT, *wts* e *mhw*. As larvas descendentes do cruzamento dessas linhagens foram tratadas com três concentrações de Dorflex® (250, 500 e 1000 mM) isoladamente e associadas à doxorubicina (DXR) (0,4mM). A DXR foi usada como controle positivo e a água ultrapura, como controle negativo. A análise das moscas foi realizada pela identificação das frequências tumorais por região corporal, em cada concentração testada. **Resultados:** não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências de tumores em todas as concentrações testadas de Dorflex® e o controle negativo, o que indica ausência de carcinogenicidade do fármaco em *D. melanogaster*. Em contrapartida, houve redução significativa nas frequências tumorais dos indivíduos tratados com concentrações de Dorflex® associadas à DXR, em comparação ao controle positivo, sugerindo efeito modulador do Dorflex® sobre a ação carcinogênica da DXR. **Conclusão:** o Dorflex® apresentou potencial anticarcinogênico, diminuindo os

danos potenciais da DXR em *D. melanogaster*. Porém, ainda são necessários novos estudos, envolvendo outros testes e metodologias para compreender melhor os mecanismos envolvidos nesta ação.

Palavras-chave: Carcinogênese. Dorflex®. *Drosophila melanogaster*.

ABSTRACT

Introduction: cancer is characterized as a relevant public health problem in the world, at the same time, Dorflex® represents one of the most sold medicines in Brazil. Given the relevance of both, it is valid to carry out studies to explore whether Dorflex® has carcinogenic potential or not. **Objective:** to verify whether there is a relationship between the use of Dorflex® and the induction/prevention of cancer in *Drosophila melanogaster*, using the Epithelial Tumor Test (ETT). **Methodology:** two mutant strains of *D. melanogaster* were used for the ETT, wts and mhw. The larvae descended from the crossing of these lines were treated with three concentrations of Dorflex® (250, 500 and 1000 mM) alone and associated with doxorubicin (DXR) (0.4mM). DXR was used as a positive control and ultrapure water as a negative control. The analysis of flies was carried out by identifying tumor frequencies by body region, at each concentration tested. **Results:** there was no statistically significant difference between the frequencies of tumors at all tested concentrations of Dorflex® and the negative control, which indicates the absence of carcinogenicity of the drug in *D. melanogaster*. On the other hand, there was a significant reduction in tumor frequencies in individuals treated with concentrations of Dorflex® associated with DXR, compared to the positive control, suggesting a modulatory effect of Dorflex® on the carcinogenic action of DXR. **Conclusion:** Dorflex® showed anticarcinogenic potential, reducing the potential damage of DXR in *D. melanogaster*. However, new studies are still needed, involving other tests and methodologies to better understand the mechanisms involved in this action.

Keywords: Carcinogenesis. Dorflex®. *Drosophila melanogaster*.

INTRODUÇÃO

A palavra “Câncer” designa um conjunto de doenças malignas que desencadeiam um crescimento desordenado das células, o qual muitas vezes pode ser agressivo e incontrolável, podendo invadir tecidos e órgãos adjacentes e à distância, determinando a formação de tumores malignos (Instituto Nacional do Câncer, 2022).

A doença representa o principal problema de saúde pública no mundo, estando entre as principais causas de morte antes dos 70 anos de idade. É também a segunda causa mais expressiva de morte no mundo e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018 (OPAS, 2020). Anualmente, são registrados 18 milhões de casos de câncer no mundo (INCA, 2020).

A carcinogênese, processo de transformação de células normais em células tumorais é resultado da interação entre fatores genéticos e agentes externos, sendo que os carcinógenos externos estão associados a cerca de 80 a 90% de todos os casos de câncer (INCA, 2020). Entre as causas externas destacam-se os fatores físicos, como radiação ultravioleta e ionizante, os biológicos, como infecções causadas por vírus, e por fim, os químicos como o arsênio e medicamentos (OPAS, 2020).

Assim como existem fatores externos que se associam à iniciação e promoção do câncer, existem os que apresentam potencial preventivo em relação a doença, como é o caso de vitaminas e minerais antioxidantes, incluindo vitamina D, tocoferóis, prática regular de exercícios físicos e manutenção de uma

alimentação adequada e variada (ARAÚJO *et al.*, 2016).

Como citado anteriormente, entre os fatores externos que podem promover ou prevenir o câncer estão os químicos, grupo no qual estão inclusos os medicamentos. Ademais, segundo Lima (2019), em 2018 o medicamento mais vendido no Brasil foi o Dorflex®, o qual é composto por dipirona, orfenadrina e cafeína, combinando analgésico e relaxante muscular, que alivia as dores e tensões musculares. Dada a relevância desse fármaco, evidencia-se a importância de inferir sobre a possibilidade de um de seus princípios ativos estar relacionado ao processo da oncogênese.

Um medicamento analgésico é caracterizado por conter princípios ativos que atuam na inibição da dor. Um desses princípios, o qual está contido no Dorflex®, é denominado dipirona, que age por meio da via de inibição da síntese de prostaglandinas, preferencialmente no sistema nervoso central, inibição da ciclooxigenase, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, síntese do tromboxano, agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico e a síntese total de prostaglandina E1 e E2. Dessa forma, exercendo efeito analgésico e antitérmico (DIPIRONA®, 2023).

Além disso, possui outro princípio ativo, o citrato de orfenadrina, substância que age no sistema nervoso central, atuando nos sistemas de transmissão de serotonina, complexos que são envolvidos na regulação da dor, diminuindo a recaptção desse neurotransmissor. Com isso, ela ajuda a inibir a sensação de vários tipos de dor, como dor de cabeça, muscular e radiculopatia, além de atuar como um relaxante muscular. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona sódica e pela cafeína anidra presentes na fórmula (DORFLEX®, 2022).

Por fim, a cafeína, é um fármaco do grupo das metilxantinas, sendo uma substância psicoativa com amplo espectro de ações farmacológicas. Apesar do conhecido efeito estimulante central, atualmente são reconhecidas as propriedades da cafeína na ampliação dos efeitos dos analgésicos não-opiáceos, devido ao bloqueio periférico da ação pró-nociceptiva da adenosina, um neurotransmissor que possui efeitos antagônicos aos da cafeína. No entanto, a cafeína isolada tem atividade analgésica pequena ou nula, tendo um papel de fármaco adjuvante na associação com analgésicos (DORFLEX®, 2022).

Dessa forma, visto que o câncer representa um grande problema de saúde pública e que os medicamentos podem ter efeitos estimulantes ou preventivos para o desenvolvimento de tal doença, estudar o Dorflex®, um dos fármacos mais comercializados do Brasil, se torna de extrema relevância, possibilitando contribuir para um conhecimento mais amplo acerca da relação dessa doença com a substância citada, uma vez que se observam poucos estudos sobre essa relação.

Portanto, esse estudo tem o objetivo de verificar se há relação entre o uso do Dorflex® e a indução/prevenção do câncer em *Drosophila melanogaster*, por meio do *Epithelial Tumor Test* (ETT).

MATERIAIS E MÉTODOS

Agentes Químicos

O agente testado foi o Dorflex® (Lote 06844, CAS 83-98-7), produzido pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., e embalado pela Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil. O Dorflex® é uma medicação analgésica e relaxante muscular. Para que exerça essa ação, o medicamento possui em sua composição os princípios ativos: dipirona monoidratada, citrato de orfenadrina e cafeína

anidra (DORFLEX[®], 2016). Esse medicamento tem seus comprimidos compostos cada um por 300 mg de dipirona monoidratada, 35 mg de citrato de orfenadrina (equivalente a 20,4 mg de orfenadrina base) e 50 mg de cafeína anidra (DORFLEX[®], 2016). No presente trabalho foram utilizadas três diferentes concentrações de Dorflex[®], sendo elas: 250, 500 e 1000 mM, determinadas com base no estudo de Santos *et al.* (2020).

Para atuar como agente indutor de tumor e controle positivo, foi utilizado o cloridrato de Doxorubicina (DXR), um antibiótico da família das antraciclinas, com atividade recombinogênica e carcinogênica comprovada em *D. melanogaster* (VASCONCELOS *et al.*, 2017; BRAGA *et al.*, 2018; SANTOS, 2019). Tal agente foi utilizado na presente pesquisa com o nome comercial de Fauldoxo[®] (Lote 1147130, CAS 23214-92-8) e apresentação de solução injetável com 10 mg de cloridrato de doxorubicina em cada frasco-ampola (5 mL) ou 50 mg de cloridrato de doxorubicina em cada frasco-ampola (25 mL). O produto é registrado e fabricado por LIBBS FARMACÊUTICA LTDA (FAULDOXO[®], 2017), sendo seu acondicionamento feito no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas, sob condições ideais de temperatura e ausência de luz.

Linhagens, Cruzamentos e Tratamento Experimental

Para a avaliação da atividade carcinogênica e antitumoral por meio do ETT, foram utilizadas experimentalmente duas linhagens mutantes de *D. melanogaster*, sendo a primeira a *wts*, a qual porta o marcador genético *warts* (*wts*, 3-100), e a segunda a *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-0,3) a qual porta o gene marcador *mwh* (NISHIYAMA *et al.*, 1999). A linhagem *wts* foi fornecida pelo Bloomington *Drosophila* Stock Center, da Universidade Indiana nos Estados Unidos (USA), já a linhagem *mwh* foi fornecida pelo Dr. Ulrich Graf (Physiology and Animal Husbandry, Institute of Animal Science, ETH Zurich, Scwerzenbach, Switzerland).

Os estoques dessas linhagens foram cultivados no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas e mantidas em frascos contendo meio de cultura para *D. melanogaster*, esse meio é composto por 820 ml de água, 25 g de fermento, 11 g de ágar, 156g de banana e um grama de nipagin. As linhagens foram conservadas dentro de uma incubadora B.O.D 411 D, a uma temperatura aproximada de 25°C e 60% de umidade, com fotoperíodo controlado, com 12 horas de claro e 12 horas de escuro alternados (VASCONCELOS *et al.*, 2017).

Para realização do experimento, machos *mwh/mwh* e fêmeas virgens *wts/TM3, Sb1* foram colocados (simultaneamente) em recipientes de acasalamento e, após 48 horas, em frascos próprios para a postura de ovos e obtenção de larvas heterozigotas com genótipo *wts+/+mwh*. As larvas de 72 horas, resultantes do cruzamento anteriormente descrito, foram transferidas para frascos contendo 1,5 g de purê de batata (meio alternativo para a *Drosophila*) (SPANÓ *et al.*, 2001), aos quais foram adicionadas 5mL em cada concentração, das três concentrações de Dorflex[®] testadas. Para avaliação da anticarcinogenicidade foram preparadas soluções com as mesmas concentrações de Dorflex[®], associadas ao quimioterápico DXR. Simultaneamente, foram preparados frascos com o controle positivo, contendo somente DXR (concentração de 0,4 mM), e com o controle negativo (água ultrapura).

As larvas foram acondicionadas nesses recipientes até ocorrer a metamorfose e formação das moscas adultas. Após uma semana, as mesmas foram coletadas e armazenadas em etanol 70%. Feito isso, posteriormente, as moscas foram coletadas e colocadas em placas de petri contendo glicerina para a sua avaliação, utilizando para a análise lupas estereoscópicas e pinças entomológicas. A partir disso e sabendo

que somente as moscas de pelo fino e longo possuem o gene *wts*, foi realizada a separação quanto ao fenótipo, sendo que, foram analisadas as moscas com o fenótipo de pelos longos e finos e descartadas aquelas que possuíam pelos grossos e curtos.

O registro das frequências tumorais foi efetuado em uma planilha padrão, no qual foram contabilizados os tumores identificados nas regiões da cabeça, olhos, asas, corpo, pernas e halteres, em cada concentração testada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores das três concentrações testadas de Dorflex® e os controles (positivo e negativo) foram calculados utilizando o teste U, não paramétrico, de Mann-Whitney ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da análise estatística é possível avaliar a carcinogenicidade do Dorflex®, realizado por meio do ETT em experimento com *D. melanogaster*. A **Tabela 1** demonstra a frequência de tumores nos diferentes segmentos corporais da *D. melanogaster*. Para controle negativo foi utilizada água ultrapura, que demonstrou uma frequência de 0,23 tumores por mosca ou 32 tumores em um total de 140 moscas analisadas, em números absolutos. De acordo com Alves e Nepomuceno (2012), a discreta indução de tumores ocorre devida à predisposição genética intrínseca da *D. melanogaster*. Em contrapartida, as moscas submetidas ao tratamento com doxorrubicina (DXR) (0,4 Mm) acusaram uma frequência de 0,88 tumores por mosca ou 123 tumores em um total de 140 moscas analisadas, demonstrando assim, a indução tumoral do controle positivo.

As larvas tratadas apenas com Dorflex® nas concentrações de 250, 500 e 1000 mM apresentaram, respectivamente, frequências de 0,18, 0,12 e 0,10 tumores por mosca. Sendo assim, quando comparadas com o controle negativo, as frequências não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Portanto, pode-se dizer que o Dorflex® não apresentou potencial carcinogênico em *D. melanogaster*.

Quando analisados os tratamentos com doxorrubicina associada à diferentes concentrações do Dorflex® (250, 500 e 1000 mM), as frequências tumorais dos indivíduos tratados com essas concentrações foram, respectivamente, 0,17; 0,24 e 0,20 tumores por mosca. Quando comparadas à frequência do controle positivo, verifica-se redução estatisticamente significativa. Logo esses resultados sugerem que o Dorflex®, nas condições experimentais da presente pesquisa, apresentou potencial anticarcinogênico, pois foi capaz de reduzir os danos potenciais induzidos pela doxorrubicina em *D. melanogaster*.

Tabela 1 – Frequências de clones de tumores observadas em *D. melanogaster*, heterozigotas para o gene supressor de tumor *wts*, tratadas com diferentes concentrações de Dorflex®, isoladamente e em associação à doxorrubicina (DXR), DXR (controle positivo) e água ultrapura (controle negativo).

| Tratamento | | Número de moscas analisadas | Número de tumores analisados | | | | | | | Frequência (n° de tumores/mosca) |
|--------------|----------|-----------------------------|------------------------------|--------|-----|-------|-------|--------|-------|----------------------------------|
| Dorflex (mM) | DXR (mM) | | Olho | Cabeça | Asa | Corpo | Perna | Halter | Total | |
| | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|---|---|----|----|----|---|-----|----------|
| 0 | 0 | 140 | 0 | 0 | 8 | 22 | 2 | 0 | 32 | 0,23 |
| 0 | 0,4 | 140 | 6 | 8 | 22 | 74 | 11 | 0 | 123 | 0,88* |
| 250 | 0 | 140 | 0 | 0 | 1 | 25 | 0 | 0 | 26 | 0,18 ns* |
| 500 | 0 | 140 | 0 | 2 | 0 | 15 | 0 | 0 | 17 | 0,12 ns* |
| 1000 | 0 | 140 | 0 | 0 | 0 | 13 | 0 | 1 | 14 | 0,10 ns* |
| 250 | 0,4 | 140 | 0 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 | 25 | 0,17** |
| 500 | 0,4 | 140 | 1 | 0 | 0 | 33 | 0 | 0 | 34 | 0,24** |
| 1000 | 0,4 | 140 | 0 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 28 | 0,20** |

Diagnóstico estatístico de acordo com o Teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0,05$. *Valor considerado diferente do controle negativo ($p \leq 0,05$); **valores considerados diferentes do controle positivo (DXR 0,04 mM) ($p \leq 0,05$); ns* valores considerados não significativos quando comparados com o controle negativo.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Dessa forma, pode-se concluir, de acordo com o presente estudo, que o Dorflex® (dipirona monoidratada + citrato de orfenadrina + cafeína anidra) possui efeito anticarcinogênico, por modular a ação da doxorubicina nas concentrações testadas. Logo, alguns estudos trazem possíveis mecanismos os quais promovem o efeito antagonista do medicamento à carcinogênese.

Boaventura *et al.* (2007) sugerem em seus estudos, a possível relação entre ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) e câncer, um menor risco de desenvolvimento cancerígeno diante dos ISRS, uma vez que, esses têm a capacidade de diminuir fatores estressantes, os quais podem causar depleção das células *natural killers* (NK) e das células de vigilância antineoplásicas, aumentando o risco de desenvolvimento neoplásico. Portanto, ao reduzir tais fatores, o risco de desenvolvimento do câncer pode ser suprimido.

Neste sentido, o efeito anticarcinogênico pode estar relacionado ao mecanismo de ação da orfenadrina citrato, presente na composição do Dorflex®, uma vez que, a substância age no sistema nervoso central, onde atua nos sistemas de transmissão de serotonina, os quais são envolvidos na regulação da dor, diminuindo a recaptação desse neurotransmissor (DOLFLEX®, 2022). E de forma concomitante, diminui o estresse e aumenta a defesa natural do organismo humano, que atua de forma a aumentar células antineoplásicas, como as células NK.

Ademais, outro componente presente no Dorflex®, a dipirona monoidratada, a qual possui efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico, age por meio de mecanismos como a inibição de síntese de prostaglandinas, por meio da inibição da ciclo-oxigenase, por exemplo, preferencialmente no sistema nervoso central (DIPIRONA®, 2023). Estudos concluíram que pessoas que fazem uso regular de medicações que possuem esse meio de ação, são menos vulneráveis ao desenvolvimento de câncer do que as que não o fazem. Esse efeito leva à uma consequente inibição da produção de mediadores químicos da inflamação, como quimiocinas, leucotrienos e tromboxanos, contribuindo de forma negativa para o desenvolvimento e propagação das células tumorais (THUN, 1996; HARRIS *et al.*, 1999). Para mais, o estudo de Costa (2010), afirma que a inibição da COX-2, com consequente inibição da síntese de prostaglandinas, tem uma significativa atividade anticarcinogênica.

Assim, a relação da inibição de prostaglandinas como efeito negativo para desenvolvimento e progressão do câncer pode ser feita baseada na fisiopatologia da doença. Uma vez que, da mesma forma que nossas células imunológicas agem para reparar as lesões, as cancerosas devem produzir fatores de

inflamação para sustentar e manter de forma execrável o crescimento tumoral em desenvolvimento. Logo, o processo que permite ao sistema imunológico reparar lesões e destruir os agentes agressores é desviado em favor das células cancerosas (BARRETO *et al.*, 2011).

CONCLUSÃO

Tendo em vista a pesquisa realizada, foi verificada a ausência de efeito carcinogênico do Dorflex® em *D. melanogaster*, e concomitantemente, observou-se ação moduladora do fármaco sobre a atividade da DXR, capaz de reduzir os danos induzidos por esse quimioterápico. Contudo, ressalta-se a necessidade de novos trabalhos, com outros organismos testes e metodologias alternativas com a finalidade de compreender e comparar os resultados obtidos com o Dorflex®.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALVES, E.M.; NEPOMUCENO, J.C. Avaliação do efeito anticarcinogênico do látex do avelós (*Euphorbia tirucalli*), por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*. **Perquirere**, v. 9, n. 2, p. 125-140, 2012.
- ARAÚJO, L. R. L. et al. Antioxidantes na prevenção do câncer em idosos. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 1, n. 1, p. 18-26, jan./mar 2016.
- BARRETO R. C. et al. O duplo papel da inflamação no surgimento das lesões cancerígenas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 4, p. 107-114, 2011.
- BOAVENTURA, C. S. et al. Risco de câncer associado ao uso de antidepressivo. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 29, n. 1, abr. 2007.
- BRAGA, D. L. et al. Ethanolic extracts from *azadirachta indica* leaves modulate transcriptional levels of hormone receptor variant in breast cancer cell lines. **Int. J. Mol. Sci.**, [S.l.], v. 19, n. 7, 2018.
- COSTA, D. L. S. **Papel da inflamação no desenvolvimento tumoral**: potencial terapêutico dos inibidores da COX-2, 2010. 46 p. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Minas Gerais, mar. 2010.
- DIPIRONA®. Bula do medicamento Dipirona®. São Paulo: Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA; 2023.
- DORFLEX®. Bula do medicamento Dorflex ®. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda; 2016.
- DORFLEX. **Qual é a função da orfenadrina em um analgésico**. Jan. 2022. Disponível em: <https://www.dorflex.com.br/tudo-sobre-a-dor/dor-no-corpo/qual-e-a-funcao-da-orfenadrina-em-um-analgésico#:~:text=Orfenadrina%20em%20medicamentos%20analg%C3%A9sicos&text=Isso%20porque%20al%C3%A9m%20de%20ajudar,atua%20como%20um%20relaxante%20muscular>. Acesso em: 22 jun. 2022.
- DORFLEX. **Entenda qual é o papel da cafeína anidra em um analgésico**. 2022. Disponível em:

<https://www.dorflex.com.br/tudo-sobre-a-dor/dor-de-cabeca/qual-o-papel-da-caffeina-anidra-em-um-analgésico#:~:text=A%20café%20anidra%20%C3%A9%20amplamente,inibir%20a%20sensação%20de%20dor>. Acesso em: 11 ago. 2023.

FAULDOXO®: cloridrato de dexorubicina. Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade. São Paulo, **Libbs Farmacêutica Ltda**, 2017. Bula de Remédio.

HARRIS R.E. et al. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. **Oncology Reports**, v. 6, n. 1, jan-fev. 1999.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2020**. Instituto Nacional do Câncer, 12 mai. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%20nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma>). Acesso em: 22 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **O que é câncer?** Governo Federal do Brasil, 31 mai. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer#:~:text=C%20cancer%20%C3%A9%20um%20termo%20que,adjacentes%20ou%20%C3%B3rgãos%20distância>. Acesso em: 22 jun. 2022.

LIMA, D. A. **Os dez medicamentos mais vendidos no Brasil no ano de 2018**: aspectos farmacológicos, utilização e o papel do farmacêutico na dispensação. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, 2019.

NISHIYAMA Y. et al. A human homolog of *Drosophila* warts tumor suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. **FEBS Lett**, v. 459, n. 2, p. 65-159, out. 1999.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Câncer**. Out. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 22 jun. 2022.

SANTOS, G. S. **Recombinação homóloga como a principal resposta ao dano induzido por doxorubicina em *Drosophila melanogaster***. 2018. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2019.

SANTOS, G. G. dos. et al. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyron in sensitised primary sensory neurons. **Br J Pharmacol**, v.177, n.20, p.4615-4626, 2020.

SPANÓ, M.A. *et al.* Recombinogenic activity of four compounds in the standard and high bioactivation crosses of *Drosophila melanogaster* in the wing spot test. **Mutagenesis**, v.16, n.5, p. 385-394, 2001.

THUN M.J. Nsaid use and decreased risk of gastrointestinal cancers. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 25, n. 2, 1996.

VASCONCELOS, M. A. *et al.* Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. **Food Chem. Toxicol.**, Oxford, v.101, p.1-7, 2017