

Efeito carcinogênico do atenolol por meio do teste para detecção de tumores em *Drosophila melanogaster*

*Carcinogenic effect of atenolol by means of a test for the detection
of tumors in Drosophila melanogaster*



Otávio Henrique Cardoso Leite

Graduando do curso de Fisioterapia (UNIPAM). e-mail: otaviocardoso@hotmail.com

Nayane Moreira Machado

Professora orientadora (UNIPAM). e-mail: nayane@unipam.edu.br

RESUMO: O atenolol é um medicamento altamente utilizado pela população para regular a pressão arterial. Portanto, esta pesquisa objetivou verificar o efeito carcinogênico e/ou anticarcinogênico do atenolol por meio de teste para detecção de tumores epiteliais (*warts*) em *Drosophila melanogaster*. No experimento, larvas de 72 horas, resultantes do cruzamento entre fêmeas virgens *wts/TM3, Sb¹* e machos *mwh/mwh*, foram tratadas com atenolol. Os resultados mostraram que a frequência de tumores encontradas em *Drosophila melanogaster*, tratadas apenas com atenolol, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quando comparada ao controle negativo. Ao associar atenolol a DXR, foi possível verificar que o atenolol possui efeito modulador capaz de potencializar os efeitos desse quimioterápico. Portanto, pode-se concluir que o medicamento atenolol induziu significativamente a formação de tumores em *Drosophila melanogaster*, e não reduziu a frequência de tumores induzidos pela DXR.

PALAVRAS-CHAVE: Atenolol. *Drosophila melanogaster*. Carcinogênese.

ABSTRACT: The atenolol is a medicine widely used by the population to regulate the blood pressure. Therefore, this research aimed to verify the carcinogenic and / or anticarcinogenic effect of atenolol by means of a test for the detection of epithelial tumors (warts) in *Drosophila melanogaster*. In the experiment, 72-hour larvae, resulting from crossing between virgin females *wts/TM3, Sb¹* and *mwh/ mwh* males were treated with atenolol. The results showed that the frequency of tumors found in *Drosophila melanogaster* treated with atenolol was statistically significant ($p < 0,05$), when compared to the negative control. By associating atenolol to DXR, it was possible to verify that the atenolol has a modulating effect capable of potentiating the effects of this chemotherapeutic medicine. Therefore, it can be concluded that the drug atenolol significantly induced tumor formation in *Drosophila melanogaster*, and did not reduce the frequency of tumors induced by DXR.

KEYWORDS: Atenolol. *Drosophila melanogaster*. Carcinogenesis.

1. INTRODUÇÃO

As células são programadas para obter seu desenvolvimento natural até sua morte, em resposta a um complexo sistema de sinais bioquímicos. A evolução inadequada de algumas células do organismo, resultante de uma limitação de programação ou de seu desenvolvimento, pode levar ao aparecimento de um câncer. Câncer é denominado como um conjunto de alterações que compartilham a propriedade comum de desenvolvimento celular desequilibrado, decorrentes de danos em genes específicos (JORDE, CAREY, BAMSHAD, 2010).

Os diferentes tipos de câncer variam de acordo com os vários tipos de células que existem no corpo. Seus fatores de riscos diversificam-se devido a diversos elementos, seja relacionados ao meio ambiente (80% dos casos), onde englobam hábitos de vida e ocupação, seja relacionados aos fatores exclusivamente genéticos, hereditários e étnicos, que exercem um importante papel na carcinogênese (INCA, 2008).

Os genes presentes no organismo são constantemente afetados por metabólitos, reativos endógenos, drogas terapêuticas (medicamentos) e mutágenos ambientais que são substâncias capazes de alterar sua normalidade e sua taxa de mutação (RESENDE, 2007).

Nesse contexto, os medicamentos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (bloqueadores β) passaram a receber uma enorme atenção clínica, devido à comprovação de sua eficácia em tratamentos como o da hipertensão arterial, da cardiopatia isquêmica, além de certas arritmias e problemas cardíacos (BOSCO; BRAZ, 2001).

Considerado um antagonista β 1-seletivo, o atenolol é um medicamento altamente utilizado pela população para regular a pressão arterial, e é desprovido de atividades simpaticomiméticas (possuem efeito agonista); e de atividade estabilizadora de membrana (efeito anestésico), além de apresentar certas características hidrofílicas (DRUGBANK, 2018).

Apesar de o atenolol sofrer uma absorção incompleta pelo organismo (em torno de 50%), a maior parte absorvida alcança a circulação sistêmica (VARON, 2008). Sua eliminação do organismo é feita através do sistema renal, embora pacientes que apresentam insuficiência renal requeiram ajuste da dose (SICA, 2008).

Está constatado que, para se obter um efeito eficaz do atenolol, este deve estar associado a medicamentos diuréticos em pacientes idosos que apresentarem hipertensão sistólica isolada. Devido ao seu perfil farmacológico e farmacocinético, o atenolol causa poucas reações broncoespásticas, e diferentemente da maioria dos β -bloqueadores, causa menos efeitos adversos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Dentre esses efeitos podem-se citar pesadelos e depressão (VARON, 2008).

Diante dos benefícios do atenolol no tratamento da hipertensão, fazem-se necessários estudos que relacionem o medicamento ao aparecimento de outras doenças, dentre elas o câncer. Deste modo, a realização do teste para detecção de tumores epiteliais (*warts*) em *Drosophila melanogaster* é de extrema importância devido à alta similaridade dos genes das moscas com os genes humanos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CÂNCER

Usado pela primeira vez por Galeno (138-201 d.C.), o termo *câncer* é a tradução latina da palavra carcinoma, e era utilizada para indicar um tumor maligno na mama, porém hoje o termo já se generalizou e é utilizado para descrever qualquer neoplasia maligna. Neoplasia, ou tumor, é considerada como qualquer lesão ou processo patológico expansivo originado da proliferação celular (FILHO, 2004).

O processo de carcinogênese, ou formação de um tumor, é uma atividade altamente lenta que pode levar até décadas para alcançar seu total desenvolvimento (INCA, 1996). Além disso, alguns fatores estão entre as principais variáveis geradoras de processos cancerígenos, como, por exemplo, hábitos alimentares inadequados, tabagismo, exposição a radiações ionizantes, além de comportamentos de risco e fatores genéticos, étnicos e ocupacionais (INCA, 2013).

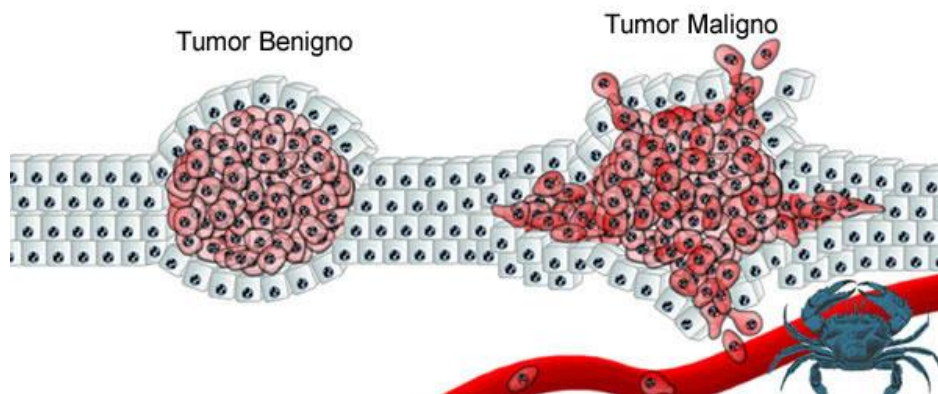
O processo de formação de um tumor é dividido em três estágios: iniciação, promoção e progressão. O estágio de iniciação é aquele em que as células sofrem o efeito dos oncoaceleradores que provocam alterações em alguns de seus genes, porém ainda não é possível detectar um tumor clinicamente. Na fase de promoção, as células alteradas no primeiro estágio são transformadas em célula maligna, de forma gradativa. E por último, o estágio de progressão é caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas nos dois primeiros estágios. Nessa etapa, o câncer já se encontra instalado no organismo e continua evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença (KLAUNING; KAMENDULIS, 2008).

Os tumores são classificados de acordo com vários critérios, como comportamento clínico, microscópico e histogenético. No entanto, o critério mais utilizado é o microscópico, no qual a neoplasia é identificada de acordo com o tecido ou célula em que ela está proliferando. Os vários critérios para a classificação dos tumores lhes permitem ser categorizados em neoplasias benignas e malignas (Figura 1). Nos tumores benignos as células crescem unidas, não infiltram os tecidos vizinhos e formam uma massa geralmente de forma esférica. As células benignas muitas vezes são bem diferenciadas e podem até ser indistinguíveis das células normais (FILHO, 2004). Por formar uma cápsula fibrosa em torno do tumor, a neoplasia benigna pode ser removida por completo em uma cirurgia. Já as células neoplásicas malignas apresentam uma alta taxa de multiplicação celular, o que faz com que elas cresçam rapidamente. Uma das principais propriedades das células malignas é a capacidade de invadir novos locais, ganhar uma via de disseminação, chegar novos sítios e neles originarem novos tumores denominados metástases, onde as chances de cura são praticamente nulas (FILHO, 2004).

Metástase são implantes tumorais descontínuos com o tumor primário, e assinalam de forma evidente que o tumor é maligno. Como apresentam características muito invasivas, os tumores malignos podem penetrar órgãos como os vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades corpóreas. Normalmente, quanto mais agressivo, quanto mais

rápido for o seu crescimento e maior o neoplasma primário, maior é a possibilidade de o tumor originar uma metástase (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

FIGURA 1. Diferença estrutural entre tumor benigno e maligno



Fonte: <http://aumentesuaude.com/wp-content/uploads/2014/06/Diferenca-Tumor-Maligno-e-Benigno-300x125.jpg>

2.2. ANTAGONISTA β 1-SELETIVO ATENOLOL

Descobertos em 1958, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos constituem um importante grupo de fármacos. Seus efeitos mais importantes são no sistema cardiovascular e na musculatura lisa brônquica. Suas ações farmacológicas produzidas em humanos variam do grau de atividade simpática e são discretos nos indivíduos em repouso (RANG *et al.*, 2008).

De acordo com Che (2009), Kveiborg *et al.*, (2006) e Bangalore *et al.*, (2007), os β -bloqueadores têm sido relacionados com certa frequência a efeitos metabólicos indesejáveis que podem influenciar a evolução do paciente com hipertensão arterial, sobretudo quando associados à síndrome metabólica.

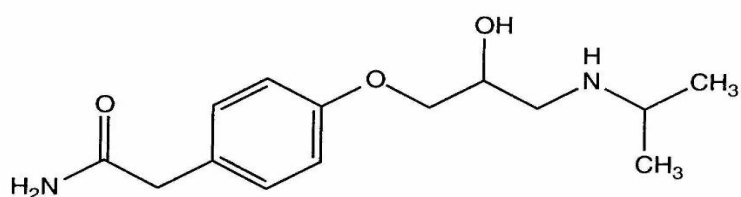
Os principais efeitos metabólicos são observados com os β -bloqueadores mais antigos que não apresentam ação vasodilatadora periférica, ocasionando aumento da resistência vascular, diminuindo a disponibilidade de glicose no organismo e reduzindo seu uso pelo músculo esquelético, gerando intolerância à glicose. Em consequência, tem sido correlacionado o aparecimento de novos casos de diabetes com o uso de β -bloqueadores. No entanto, os autores chamam atenção para o fato de que o aparecimento de diabetes foi observado apenas com o atenolol (Figura 2), mas não nos estudos que utilizaram outros medicamentos da classe dos β -bloqueadores, como, por exemplo, o metoprolol ou propranolol (CHE, 2009; KVEIBORG *et al.*, 2006; BANGALORE *et al.*, 2007).

O sistema nervoso simpático (SNS), é o principal alvo da atividade β -bloqueadora, considerada uma das vias centrais da fisiopatologia da hipertensão arterial, tanto

pelos seus efeitos sobre o coração e os vasos, quanto pelas interações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (WEIR, 2009).

Estudos de sinalização dos receptores β -adrenérgicos que utilizaram como modelo os tumores de mama demonstraram uma associação com o aumento do envolvimento ganglionar e com o desenvolvimento de metástases. Demonstrou-se que estes efeitos são mediados através da via-adrenérgica, especificamente do receptor, e são inibidas por antagonistas dos receptores, como, por exemplo, o propranolol. Efeitos inibidores similares não são observados com o uso de antagonistas seletivos como o Atenolol (BENISH, 2008; DRELL, 2003; MASUR, 2001; PALM, 2006; ZHANG, 2010).

FIGURA 2. Fórmula Estrutural do Atenolol



Fonte: <http://www.stabilis.org/images/Molecules/Molecule.886.jpg>

2.3. DOXORRUBICINA (DXR)

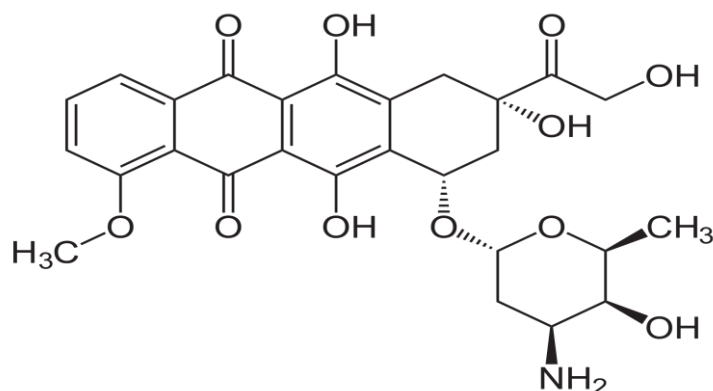
Com efetividade antineoplásica comprovada, a doxorubicina, componente do grupo das antraciclina, é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama, apesar do seu efeito cardiotoxíco dose-dependente e irreversível (YEH, 2009)

A DXR (Figura 3) é um fármaco utilizado habitualmente no tratamento de tumores sólidos, como carcinomas de mama, endométrio, ovário, dentre outros, além de possuir atividade clínica no controle de neoplasias malignas hematológicas. No entanto, por apresentar características de cardiotoxicidade, sua aplicação tem sido limitada (CHU; SARTORELLI, 2006).

Considerado um dos grandes avanços na luta contra o câncer, sua descoberta proporcionou um aumento na sobrevida, principalmente em crianças, de 30% na década de 1960 para aproximadamente 70% no início dos anos 2000 (JEMAL *et al.*, 2009; WOUTERS *et al.*, 2005).

Existem alguns mecanismos que são propostos para explicar a ação citotóxica da doxorubicina. Entre eles estão a formação de um complexo juntamente com o DNA, a inibição da enzima topoisomerase II (enzima que desempenha importante papel nos processos de replicação e empacotamento do DNA) e a indução de apoptose, além do estresse oxidativo pela geração de radicais livres (AROLA *et al.*, 2000; BOMMU *et al.*, 2008; DAMROT *et al.*, 2006; DAOSUKHO *et al.*, 2007).

FIGURA 3. Estrutura química Doxorubicina (C₂₇H₂₉NO₁₁)



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/66/Doxorubicin2.svg/2000px-Doxorubicin2.svg.png>

3. METODOLOGIA

3.1. AGENTES QUÍMICOS

3.1.1. ATENOLOL

O atenolol, de nome comercial Angiopress, de lote 1514615, CAS 29122-68-7, registrado e fabricado por Biosintética Farmacêutica Ltda (Avenida das Nações Unidas, 22.428 São Paulo-SP), é um fármaco da classe dos β -bloqueadores, utilizado no tratamento de algumas patologias cardiovasculares, desenvolvido principalmente para agir no tratamento da hipertensão. Foi utilizado nesta pesquisa, nas concentrações de 0,05, 0,1 e 0,2 mM.

3.1.2. DOXORRUBICINA

O cloridrato de doxorubicina, nome comercial Adriblastina® RD e lote 5PL5023, CAS 23214-92-8, registrado e importado por Laboratórios Pfizer Ltda. (Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555 CEP 07112-070 – Guarulhos-SP), é um quimioterápico que age alterando o funcionamento das células e é constantemente utilizado na regressão de várias neoplasias. Foi adotado como controle positivo para realização da pesquisa, em uma concentração de 0,4 mM.

3.2. TESTE PARA DETECÇÃO DE CLONES TUMOR EPITELIAL EM *DROSOPHILA MELANOGASTER*

O teste para detecção de clones de tumores epiteliais é frequentemente utilizado para avaliar o efeito carcinogênico e anticarcinogênico de inúmeros compostos. Para realização do teste wts (*warts*), foram utilizadas duas linhagens mutantes de *Drosophila*

melanogaster: warts (wts, 3-100) e mwh (*multiple wing hairs*), cultivadas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), onde foram conservadas em uma incubadora e mantidas em frascos com meio de cultura padrão sob condições ideais de temperatura e fotoperíodo que possibilitaram a conservação e manutenção das linhagens.

3.2.1. CRUZAMENTO

Para obtenção de larvas heterozigotas *wts +/+ mwh*, foi realizado o cruzamento entre fêmeas virgens *wts (wts/TM3)* e machos *mwh (mwh/mwh)* durante 24 horas. Posteriormente, ambas as linhagens foram depositadas em meio de cultura próprio para a postura das larvas. As larvas obtidas foram então tratadas com o agente químico atenolol nas concentrações propostas.

3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.3.1. TRATAMENTO

Os tratamentos foram executados utilizando-se larvas de terceiro estágio (72 h), obtidas através do cruzamento supracitado, que foram expostas a 1,5g de meio alternativo (purê de batata) e três diferentes concentrações de atenolol 0,05, 0,1 e 0,2 mM, associadas ou não com doxorrubicina (DXR 0,4 mM). Foram utilizados dois diferentes tipos de controle, para controle positivo foi utilizada DXR, e para controle negativo, foi utilizada água de osmose reversa.

3.4. ANÁLISE DAS MOSCAS

Após finalizarem o processo de metamorfose, moscas adultas foram coletadas e preservadas em etanol 70%, e posteriormente, as moscas que apresentaram pelo normal, portadoras do genótipo *wts +/+ mwh*, quanto à presença de tumor, foram separadas para análise. Descendentes de pelo curto não foram analisados, por não apresentarem o gene marcador de tumor.

A análise foi baseada na contagem de tumores epiteliais observados no corpo da mosca, colocada em uma placa contendo glicerina ($C_3H_8O_3$), e analisada com o auxílio de uma lupa estereoscópica. A frequência de tumores encontrados nas moscas em cada concentração testada foi registrada em uma planilha padrão, onde constam a incidência de tumores em cada segmento do corpo da mosca, como, por exemplo, nos olhos, cabeça, asas, corpo, halteres, perna; e o total de tumor encontrado por mosca.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste *U*, não paramétrico de Mann-Whitney, onde $p < 0,05$, foi utilizado para calcular as diferenças estatísticas, entre a frequência de tumor das concentrações testadas e os controles.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliação do efeito anticarcinogênico e carcinogênico do atenolol, o fármaco foi testado em linhagens de *Drosophila melanogaster* nas concentrações de 0,05, 0,1 e 0,2 mM, isoladamente e associado ao quimioterápico doxorrubicina.

Como controle negativo utilizou-se água osmose reversa, observando-se a frequência de 0,49 tumores por mosca. Esta discreta indução de tumores pode ser explicada devido à predisposição genética do organismo teste.

Já os resultados encontrados nas concentrações isoladas demonstram a ação carcinogênica do atenolol. A frequência de clones de tumor por segmento de *Drosophila melanogaster*, pode ser observada na Tabela 1. Esta frequência de tumores é calculada através da divisão da quantidade de tumores encontrados pela quantidade de moscas analisadas.

TABELA 1. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor WTS, tratado com diferentes concentrações de Atenolol

Tratamento (concentrações) mM	DXR (mM)	nº de Moscas	Número de tumores analisados						Total
			Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halteres	
Contr. Negativo	0	200	0,00 (00)	0,095 (19)	3,400 (17)	0,25 (50)	0,0055 (11)	0,005 (1)	0,49 (98)
Atnl 0,05	0	200	0,00 (00)	0,095 (19)	0,08 (16)	0,43 (86)	0,14 (28)	0,01 (2)	0,755 (151)*
Atnl 0,1	0	200	0,00 (00)	0,075 (15)	0,05 (10)	0,47 (94)	0,145 (29)	0,035 (7)	0,775 (155)*
Atnl 0,2	0	200	0,00 (00)	0,105 (21)	0,11 (22)	0,365 (73)	0,08 (16)	0,02 (4)	0,68 (136)*

Diagnósticos estatísticos de acordo com o teste de Mann-Whitney. Níveis de significância: $P < 0,05$.

* Valor considerando diferença do controle negativo ($P < 0,05$).

A presente pesquisa verificou que o atenolol é capaz de induzir a carcinogênese. De acordo com Armitage (2004), o atenolol é umas das drogas que podem causar a linfonomegalia, doença intimamente associada a neoplasias, visto que os linfonodos em alguns casos podem ocasionar desde doenças inflamatórias a neoplasias graves.

As reações adversas a medicamentos podem estar associadas a uma série de fatores extra-farmacológicos: características genéticas do indivíduo, que determinam seus receptores e seu metabolismo; presença de outras doenças; quantidade de exposição ao sol, flora gastrintestinal alterada ou não; regularidade de exercícios físicos ou sedentarismo, entre outros fatores que podem influenciar a resposta farmacológica e efeitos adversos, podendo até mesmo ocasionar outras doenças (BARROS, *et al.*, 2010).

De acordo com Pahor *et al.*, (1996), bloqueadores dos canais de cálcio possibilitam o desencadeamento de câncer, bloqueio o qual se deve à inibição da apoptose (morte celular programada). Os autores ainda descrevem os resultados de um estudo envolvendo 750 idosos com idade variando de 71 a 96 anos, em 4 anos de seguimento, tomando bloqueadores de cálcio ou betabloqueadores ou inibidores da enzima de conversão. Dos 202 pacientes tomando bloqueadores de cálcio para hipertensão, 13,4% desenvolveram câncer, comparando com somente 6,6% dos 424 pacientes tomando betabloqueadores e 4,8% dos 124 pacientes tomando inibidores da ECA.

Recentes estudos epidemiológicos examinaram se a ingestão de β -bloqueadores poderia ter alguma relação com a incidência de câncer de mama. Este estudo revelou que os receptores β -adrenérgicos têm significativa relação nos casos de metástase do câncer de mama (LARGENT *et al.*, 2006; FRYZEK *et al.*, 2010; POWE *et al.*, 2010).

Em estudos publicados por Barron *et al.*, (2011), foram analisadas duas amostras de pacientes irlandesas com diagnóstico de câncer de mama, em que foram avaliados os efeitos protetores dos anti-hipertensivos propranolol e atenolol. Esses estudos revelaram que a probabilidade cumulativa de mortalidade por câncer de mama foi significativamente menor para os usuários de propranolol, porém, não houve diferença nos resultados encontrados entre os pacientes associados com o atenolol (CHILDERS; HOLLLENBEAK; CHERIYATH, 2015).

A frequência de tumores encontrados nas concentrações associadas de atenolol com doxorrubicina é demonstrada na Tabela 2, cujos resultados demonstram efeito modulador do atenolol, potencializando os efeitos do quimioterápico DXR.

TABELA 2. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor WTS, tratado com diferentes concentrações de Atenolol associadas ao quimioterápico doxorrubicina

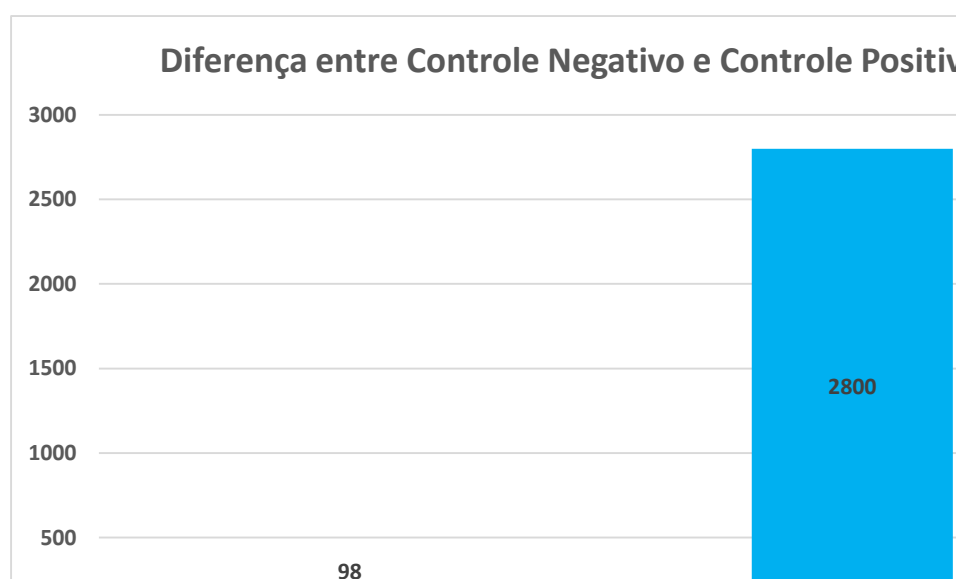
Tratamento		nº de Moscas	Número de tumores analisados						
Atenolol (concentrações mM)	DXR (mM)		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halteres	Total
Contr. Positivo	0,4	200	0,02 (4)	1,125 (225)	7,715 (1.543)	2,605 (521)	2,155 (431)	0,38 (76)	14 (2.800)
Atnl 0,05	0,4	200	0,005 (1)	1,36 (272)	8,845 (1.769)	2,605 (521)	2,325 (465)	0,315 (63)	15,165 (3.033)**
Atnl 0,1	0,4	200	0,01 (2)	1,155 (231)	7,82 (1.564)	5,695 (539)	2,575 (515)	0,45 (90)	14,705 (2.941)
Atnl 0,2	0,4	200	0,005 (1)	1,375 (275)	7,275 (1.455)	3,76 (752)	3,0 (600)	0,4 (80)	15,815 (3163)**

Diagnósticos estatísticos de acordo com o teste de Mann-Whitney. Níveis de significância: $P < 0,05$. DXR, Doxorrubicina.

** Valor considerando diferença do controle positivo ($P < 0,05$)

Como já era esperado, o controle positivo (DXR) induziu o aumento na frequência de tumores, quando comparado ao controle negativo, demonstrando assim que a linhagem responde à indução tumoral (Gráfico 1). Este resultado se assemelha aos apresentados por Cardoso e Nepomuceno (2015) e Bontempo e Orsolin (2016), em que a DXR também induziu a formação de tumores, sendo diferentemente significativo ($P < 0,05$) do controle negativo.

GRÁFICO 1. Diferença entre tumores encontrados nos controles negativo e positivo



A alta frequência de tumores encontrada nas concentrações testadas com DXR pode ser explicada pelo fato de que a quimioterapia antineoplásica objetiva alterar o DNA da célula tumoral, interrompendo seu crescimento. Porém, como a substância tem efeito sistêmico, as células saudáveis também podem ser afetadas, ocorrendo o efeito pró-tumoral (ALVES; NEPOMUCENO, 2012).

Portanto, mediante a concepção de que o atenolol não obteve resultados no ponto de vista anticarcinogênico, no que diz respeito ao estudo experimental com *Drosophila Melanogaster*, nota-se que o fármaco tornou o organismo teste suscetível a tumores, seja de forma isolada, seja associado à doxorrubicina.

5. CONCLUSÃO

O teste para detecção de clones de tumor em *Drosophila melanogaster* permitiu concluir que o antagonista β 1-seletivo atenolol, nas condições experimentais, induziu a ocorrência de tumores, bem como obteve efeito modulador na presença da DXR, potencializando seu efeito.

O potencial carcinogênico do atenolol em *Drosophila melanogaster* foi comprova-

do nas doses testadas. Porém, nota-se na literatura uma escassez de trabalhos da área que associem as substâncias aqui testadas. Assim, este estudo abre caminhos para demais pesquisas que envolvam o medicamento em questão, já que este pode induzir a formação de tumores no organismo teste do presente estudo.

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*, 9(2): 125-140, dez. 2012.
- ARMITAGE, J. O. Approach to the patient with lymphadenopathy and splenomegaly and splenomegaly, in: Goldman L, Ausiello D. *Cecil's Textbook of internal medicine*. 22 ed. Philadelphia: Saunders, 2004, pp. 900-904.
- AROLA, O. J. *et al.* Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis, *Cancer Research*, 60(7): 1789-1792, 2000.
- BANGALORE, S. *et al.* A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 100(8): 1254-1262, out. 2007.
- BARROS, E. *et al.* *Medicamentos na prática clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2000, p. 84-100.
- BARRON T. I. *et al.* Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study, *Journal of Clinical Oncology*, 29(1): 2635-44, jul. 2011.
- BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. Beta-bloqueadores em anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 51(5): 431-437, set./out. 2001.
- CHILDERS W. K., HOLLENBEAK C. S., CHERIYATH P. β -Blockers Reduce Breast Cancer Recurrence and Breast Cancer Death: A Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer*, 15(6): 426-31, dez. 2015.
- BENISH, M. *et al.* Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis, *Annals of Surgical Oncology*, 15(7): 2042-2052, jul. 2008.
- BOMMU, P. *et al.* *Phyllanthus maderaspatensis*, a dietary supplement for the amelioration of adriamycin-induced toxicity and oxidative stress in mice. *Journal of Natural Medicines*, 62(2): 149-154, 2008.
- BONTEMPO, N. J. S.; ORSOLIN, P. C. Avaliação do efeito anticarcinogênico do extrato de

folhas de manga (*Mangifera indica* L.) por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster*. *Perquirere*, 13(1): 238-254, jul. 2016.

CARDOSO, A. C. M.; NEPOMUCENO, J. C. Avaliação do efeito modulador do óleo de alho (*Allium Sativum* L.) sobre a carcinogenicidade da doxorubicina em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. *Perquirere*, 12(1): 160-175, jul. 2015.

CHE, Q.; SCHREIBER, M. J.; RAFAY M. A. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(9): 533-42, set. 2009.

CHU, E.; SARTORELLI, A. C. Quimioterapia do Câncer, in: KATZUNG, B., G. *Farmacologia: básica e clínica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 751-777.

DAMROT, J. *et al.* Lovastatin protects human endothelial cells from the genotoxic and cytotoxic effects of the anticancer drugs doxorubicin and etoposide. *British Journal of Pharmacology*, 149(8): 988-997, dez. 2006.

DAOSUKHO, C. *et al.* Phenylbutyrate, a histone deacetylase inhibitor, protects against adriamycin-induced cardiac injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 42(12): 1818-1825, jun. 2007.

DRELL, T. L. *et al.* Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 80(1): 63-70, jul. 2003.

DRUGBANK. *Atenolol*. 2018. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00335>. Acesso em: 6 fevereiro 2018.

FILHO, G. B. *Bogliolo Patologia Geral*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 173-234.

FRYZEK, J. P. *et al.* A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *British Journal of Cancer*, 92 (2005): 1302-1306.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. 1996. *Como é o processo de carcinogênese?* Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319>. Acesso em: 12 fevereiro 2018.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. 2008. *O que é o Câncer?* Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=322>. Acesso em: 14 fevereiro 2016.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. 2013. *O câncer e seus fatores de risco: o que a educação pode evitar*. Disponível em:

<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/pdf_final_Cancerfatoresrisco.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2018.

JEMAL, A. *et al.* Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59(4): 225-249, jul./ago. 2009.

JORDE, L. B; CAREY, J. C; BAMSHAD, M. J. *Genética Médica*. Trad. Pedro Guimarães de Barros *et al.* 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p. 259-330.

KLAUNING, J. E; KAMENDULIS, L. M. *Chemical carcinogenesis*, in: Klaassen CD, editor. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2008, p. 329-379.

KVEIBORG, B. *et al.* Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 6(4): 209-17, 2006.

KUMAR, V. *et al.* *Patologia: bases patológicas das doenças*. Trad. Claudia Coana *et al.* 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, p. 269-348.

LARGENT, J. A. *et al.* Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *Journal of Human Hypertension*, 20(1): 727-732, out. 2006.

MASUR, K. *et al.* Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Research*, 61(7): 2866-2869, abr. 2001.

PAHOR, M. *et al.* Do calcium channel blockers increase the risk of cancer?, *American Journal of Hypertension*, 9(7): 695-699, jul. 1996.

PALM, D. *et al.* The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *International Journal of Cancer*, 118(1): 2744-2749, jun. 2006.

POWE, D. G. *et al.* Betablocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget*, 1(7):628-638, nov. 2010.

RANG, H. P. *et al.* *Rang & Dale Farmacologia*. Trad. Raimundo Rodrigues Santos *et al.* 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, p. 168-188.

RESENDE, P. A. *Avaliação citogenética da resposta ao tratamento quimioterápico em mulheres portadoras de câncer de mama*. 2007. Disponível em: <http://bdtd.uftm.edu.br/bitstream/tede/49/1/Tese_Pamela_ME.pdf>. Acesso em: 09 fevereiro 2016 às 14:03 hrs.

SICA, D. A.; BLACK, H. R. Pharmacologic considerations in the positioning of beta blockers

in antihypertensive therapy. *Current Hypertension Reports*, 10 (2008): 330-335.

VARON, J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*, 68(3): 283-297, 2008.

WEIR, M. R. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences?, *Postgraduate Medicine*, 121(3): 90-8, mai. 2009.

WOUTERS, K. A. *et al.* Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British Journal of Haematology*, 131(5): 561-578, dez. 2005.

YEH, E. T.; BICKFORD, C. L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24): 2231-2247, jun. 2009.

ZHANG, D. *et al.* Beta2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NF- κ B and AP-1. *Cancer Biology & Therapy*, 10(1): 19-29, 2010.