

# Avaliação do potencial carcinogênico do ibuprofeno em *Drosophila melanogaster* por meio do teste de tumores epiteliais (ETT)

*Evaluation of the carcinogenic potential of ibuprofen in Drosophila Melanogaster using the Epithelial Tumor Test (ETT)*

BRYAN TEIXEIRA COELHO DIAS  
Discente de Ciências Biológicas (UNIPAM)  
[bryandias@unipam.edu.br](mailto:bryandias@unipam.edu.br)

JEYSON CÉSARY LOPES  
Professor orientador (UNIPAM)  
[jeysoncl@unipam.edu.br](mailto:jeysoncl@unipam.edu.br)

---

**Resumo:** O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide amplamente utilizado e comercializado sem necessidade de prescrição médica, o que favorece seu uso indiscriminado. Considerando a ampla exposição populacional a esse fármaco, torna-se relevante a avaliação de seus potenciais efeitos adversos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o potencial carcinogênico do ibuprofeno em células epiteliais das moscas *Drosophila melanogaster*, por meio do Teste de Tumores Epiteliais (ETT). Para a realização deste estudo, o ibuprofeno foi testado em três concentrações diferentes (12mM, 24mM e 48mM) em moscas *Drosophila melanogaster*, de maneira isolada ou associada e comparada ao controle positivo (Doxorrubicina) e ao controle negativo (água), totalizando oito tratamentos em triplicata. No final, não houve diferença significativa entre as concentrações e o controle negativo, mas houve diferenças significativas entre as concentrações associadas e o controle positivo. Nas condições experimentais delineadas no presente estudo, pode-se afirmar que o ibuprofeno não é um medicamento carcinogênico e pode ser um potencial modulador dos efeitos tóxicos da DXR.

**Palavras-chave:** AINEs; carcinogênese; genotoxicidade.

**Abstract:** Ibuprofen is a widely used nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that is commercially available without prescription, which contributes to its indiscriminate use. Considering the extensive population exposure to this pharmaceutical agent, the assessment of its potential adverse effects becomes relevant. Therefore, the objective of this study was to evaluate the carcinogenic potential of ibuprofen in epithelial cells of *Drosophila melanogaster* using the Epithelial Tumor Test (ETT). Ibuprofen was tested at three different concentrations (12 mM, 24 mM, and 48 mM) in *D. melanogaster*, either alone or in association, and compared with a positive control (doxorubicin) and a negative control (water), totaling eight treatments performed in triplicate. No significant differences were observed between the tested concentrations and the negative control. However, significant differences were detected between the associated concentrations and the positive control. Under the experimental conditions established in this study, ibuprofen did not demonstrate carcinogenic activity and may act as a potential modulator of the toxic effects induced by doxorubicin.

**Keywords:** NSAIDs; carcinogenesis; genotoxicity.

---

## 1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem uma classe farmacológica amplamente utilizada, muitos dos quais disponíveis para comercialização sem prescrição médica, o que favorece seu uso indiscriminado pela população. Esse padrão é particularmente observado em situações que envolvem dor, febre e processos inflamatórios, frequentemente com administração em doses elevadas. Trata-se de uma classe heterogênea de fármacos que inclui inibidores seletivos e não seletivos da enzima ciclooxigenase (Assunção; Rodrigues Júnior, 2022).

A inibição exacerbada da ciclooxigenase pode ocasionar alterações hematológicas, especialmente em decorrência da interferência na agregação plaquetária e no tempo de protrombina. Ademais, discute-se a possibilidade de que determinados compostos dessa classe possam participar de processos carcinogênicos, em razão da presença de grupos nitrogenados em sua estrutura química, passíveis de conversão em espécies reativas, como amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) e nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), entre outros derivados potencialmente associados a efeitos adversos (Silva *et al.*, 2022).

O ibuprofeno é um fármaco derivado do ácido fenilpropanoico, com propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima ciclooxigenase, resultando na redução da síntese de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. A diminuição desses mediadores inflamatórios atenua sua atuação no hipotálamo, relacionada ao controle da temperatura corporal, e nos neurônios envolvidos na transmissão da dor (Pereira *et al.*, 2020).

Diante do amplo consumo desse medicamento, torna-se relevante a avaliação de seu potencial genotóxico, citotóxico e carcinogênico. Entre os métodos empregados para essa finalidade, destaca-se o Teste de Tumores Epiteliais (*Epithelial Tumor Test* – ETT), que utiliza *Drosophila melanogaster* como organismo modelo, popularmente conhecida como mosca-das-frutas. O ETT consiste na detecção de tumores epiteliais em indivíduos expostos à substância em estudo, permitindo a avaliação do potencial carcinogênico de fármacos e de outros compostos com possível risco à saúde humana (Amorim *et al.*, 2023).

Além disso, a *D. melanogaster* sobressai em relação a outros organismos devido à aspectos, como a genética bem documentada e biologia de desenvolvimento bastante conhecida, sendo utilizado há mais de 50 anos como organismo modelo em diferentes linhas de pesquisas. Outras vantagens podem ser elencadas no uso dessas moscas, como curto tempo de geração, baixo custo de criação e requer instalações simples, mesmo em experimentos conduzidos com grandes populações (Graf *et al.*, 1984).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial carcinogênico do ibuprofeno em células epiteliais de *D. melanogaster*, por meio do Teste de Tumores Epiteliais (ETT).

## 2 REVISÃO TEÓRICA

### 2.1 IBUPROFENO

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), amplamente utilizado em razão de suas propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Está indicado para o tratamento de dores leves a moderadas, incluindo enxaqueca, dor associada à dismenorreia, dor pós-operatória e manifestações dolorosas relacionadas a doenças reumáticas. É administrado por via oral e apresenta boa absorção pelo trato gastrointestinal (Silva *et al.*, 2022).

O ibuprofeno tem uma semivida plasmática aproximada de duas horas, sendo metabolizado predominantemente no fígado e excretado na urina na forma de metabólitos, principalmente conjugados glicuronídeos. Cerca de 1% da dose administrada é eliminada de forma inalterada. Embora seja considerado um AINE de potência anti-inflamatória relativamente moderada, apresenta amplo uso populacional e elevada frequência de prescrição médica. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição reversível das isoformas cicloxigenase 1 (COX-1) e cicloxigenase 2 (COX-2), com consequente redução da síntese de prostaglandinas envolvidas nos processos de dor e febre. Também há relatos de inibição da denominada COX-3, variante derivada da COX-1 cuja função fisiológica ainda não está completamente estabelecida (Assunção; Rodrigues Júnior, 2022).

A COX-1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos e está associada à manutenção de funções fisiológicas essenciais, incluindo proteção da mucosa gastrointestinal, regulação do fluxo sanguíneo renal, homeostase vascular e participação em funções imunológicas, cardiovasculares, nervosas e reprodutivas. Por sua vez, COX-2 é induzida principalmente em resposta a estímulos inflamatórios, como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento, promovendo a síntese de prostaglandinas relacionadas a edema, dor, febre e hiperalgesia. Os AINEs costumam ser seletivos para a COX-2, mas podem inibir a COX-1 e a COX-3 (Ziegler; Fogler; Blikslager, 2017).

O ibuprofeno, assim como quaisquer outros AINEs, possuem a presença do nitrogênio em sua composição química e devido às suas reações, podem apresentar esse elemento em formas reduzidas, como o amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) e o nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), dentre outros. Em soma, quando ingeridos em altas quantidades pelo ser humano, contribuem para a formação endógena de N-nitrosaminas, que são substâncias potencialmente cancerígenas, além de transformar a hemoglobina sanguínea em ferri-hemoglobina, tornando-a incapaz de realizar o transporte de oxigênio pelo sangue (Ferreira *et al.*, 2022).

O ibuprofeno possui boa absorção, sendo cerca de 80% absorvido pelo trato gastrointestinal. Entretanto, há diferenças quando este medicamento é administrado em jejum ou após uma refeição, pois os alimentos podem dificultar a sua absorção. A ação no organismo começa em torno de 15 a 30 minutos, com taxa de ligação proteica alta e maior concentração plasmática atingida em torno de 1,2 a 2,1 horas. A duração dos efeitos no organismo é entre 4 e 6 horas e a meia vida de 1,8 a 2 horas. A biotransformação acontece no fígado, sua eliminação total ocorre em 24 horas após a última dose e, aproximadamente, 1% é eliminado de forma alterada (Ibuprofeno, 2019).

Para que um fármaco mantenha sua estabilidade e eficácia terapêutica, é indispensável assegurar a qualidade do produto ao longo de todo o seu ciclo de vida. Essa qualidade depende do atendimento a parâmetros relacionados à formulação, às boas práticas de fabricação, às condições de embalagem, ao transporte e ao armazenamento. O controle rigoroso desses fatores é essencial para preservar as características físico-químicas, a segurança e o desempenho terapêutico do medicamento. Na ausência dessas garantias, podem ocorrer alterações que comprometam sua eficácia e representem risco à saúde pública (Pereira *et al.*, 2020).

## 2.2 *Drosophila melanogaster*

A *Drosophila melanogaster*, ou mosca-das-frutas, é um organismo modelo utilizado desde o século XX em pesquisas e tem proporcionado muitas descobertas científicas. Ela é aplicada para diversos experimentos, como o desenvolvimento determinado pelo controle genético, a análise de comportamentos e mutações e danos ao material genético. Dentre os muitos testes empregados com esta espécie, os mais comuns são os testes de toxicidade, mutagenicidade e recombinogenicidade, envolvendo avaliações carcinogênicas (Graf *et al.*, 1984; Justice *et al.*, 1995).

O ciclo de vida depende de condições ambientais, assim como todos os outros seres vivos. O desenvolvimento é composto por quatro etapas: ovo, larva, pupa e fase adulta. É na fase de pupa em que ocorre a metamorfose, que não consiste somente no conceito de transcender da fase larval para a fase adulta, mas também ocorrem modificações mais específicas, como a degradação de todo o tecido larval e a grande proliferação de discos imaginais, que são grupos de células, que até a fase de pupa são indiferenciados e que irão originar as estruturas do adulto, também conhecido como imago (Gomes, 2001).

## 2.3 TESTE DE TUMORES EPITELIAIS – *Epithelial Tumor Test* (ETT)

O teste de tumores epiteliais (ETT) usa do cruzamento de duas linhagens de *D. melanogaster*: *warts* (*wts*) e *multiple wing hair* (*mwh*). A linhagem *warts*, que possui o gene marcador *wts* (*warts*), localizado no cromossomo 3 da mosca, que em homozigose, é letal. Para contornar isso o alelo *warts* é mantido com um balanceador cromossômico (*TM3*). Se ocorrer a perda de heterozigose em determinada região do corpo da mosca, formam-se clones homozigóticos de células, viáveis, e que se manifestam como tumores na mosca adulta. É um teste que tem sido muito útil para estudos citotóxicos e genotóxicos em geral, além de eventos carcinogênicos. A deleção do gene pode levar ao aparecimento de verrugas (*warts*) por todo o corpo da mosca adulta (Nishiyama *et al.*, 1999; Eeken *et al.*, 2002).

O teste ETT permite a identificação de tumores epiteliais que foram induzidos por agentes xenobióticos, que podem ser fármacos e medicamentos, extratos de plantas, inseticidas, herbicidas, dentre outros. Uma das linhagens de *D. melanogaster* utilizada no teste contém um gene marcador chamado *wts*, que induz ao aparecimento de verrugas. Se caso ele for expresso em linhagens do tipo selvagem, atua como um supressor de tumor. Sua deleção somada a consequente expressão do alelo mutante pode levar ao

desenvolvimento de tumores epiteliais por todo corpo, além de apêndices (Justice *et al.*, 2005).

O teste apresenta aplicabilidade relevante devido à rapidez na obtenção dos resultados e à facilidade de detecção dos tumores epiteliais, que são macroscopicamente visíveis. Trata-se de um método de baixo custo, capaz de avaliar a resposta biológica a diferentes substâncias, sejam elas de natureza simples ou complexa. Adicionalmente, utiliza um organismo modelo sensível a distintas concentrações dos compostos testados, o que favorece a análise do potencial carcinogênico das substâncias avaliadas (Nepomuceno, 2015).

## 2.4 CÂNCER

O câncer é uma doença multifatorial e complexa, cujo desenvolvimento não se associa a uma causa única, mas à interação entre fatores endógenos, como predisposição genética, e fatores exógenos, como agentes químicos, físicos e biológicos. O processo oncogênico inicia-se, em geral, a partir de alterações genéticas que resultam em mutações no DNA, comprometendo os mecanismos de controle do ciclo celular, da apoptose e da reparação genômica. Essas alterações levam à proliferação celular desregulada e à aquisição progressiva de características malignas (Amorim *et al.*, 2023).

A classificação do câncer baseia-se no tipo de célula de origem — denominado tumor primário — e não no tecido ou órgão para o qual a neoplasia eventualmente se dissemina. O sufixo “-oma” é frequentemente utilizado para designar tumores, embora existam exceções na nomenclatura. Entre os principais tipos destacam-se: carcinomas, originados de células epiteliais de revestimento interno ou externo; sarcomas, derivados de tecidos conjuntivos ou de sustentação; linfomas, provenientes de linfócitos; leucemias, associadas a células hematopoiéticas da medula óssea; mielomas, originados de plasmócitos; tumores de células germinativas; melanomas, derivados de melanócitos; gliomas, originados de células da glia do sistema nervoso central; e neuroblastomas, relacionados a células embrionárias do sistema nervoso (Almeida *et al.*, 2005).

A doença é a segunda maior causa de mortalidade por doenças no mundo, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares. No Brasil, observa-se tendência de crescimento nos indicadores de incidência e mortalidade. De acordo com estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são projetados aproximadamente 704 mil novos casos anuais no país, enquanto, em escala global, registram-se cerca de 18 milhões de novos casos por ano. A incidência apresenta variações segundo o sexo, sendo, em média, superior entre homens, o que tem sido associado, entre outros fatores, a menor adesão a medidas preventivas e maior exposição a fatores de risco (Brasil, 2020).

Em grande parte dos casos, o desenvolvimento do câncer está relacionado a fatores externos ao organismo, incluindo exposições ambientais, agentes químicos e físicos, além de hábitos alimentares e estilo de vida. Entretanto, a carcinogênese também pode envolver fatores internos, como alterações hormonais, imunológicas e genéticas. A interação entre determinantes exógenos e endógenos contribui para o processo multifatorial que caracteriza o surgimento e a progressão das neoplasias (Pereira *et al.*, 2020).

O câncer configura-se como relevante problema de saúde pública em âmbito mundial, em razão de sua elevada complexidade biológica, magnitude epidemiológica e impacto socioeconômico. Estima-se que aproximadamente um terço dos casos incidentes poderia ser prevenido mediante a redução da exposição a fatores de risco modificáveis. Nesse contexto, destaca-se a importância da implementação de políticas públicas voltadas à promoção da saúde, à prevenção primária e à organização de redes de atenção integral ao paciente oncológico (Brasileiro Filho, 2021).

Também foi aferido que, em regiões mais desenvolvidas, com índice de desenvolvimento humano alto, os cânceres mais comuns são o de mama, o de próstata, o de pulmão e o colorretal; já nas regiões com índice de desenvolvimento humano médio, os cânceres mais comuns são o de esôfago, o de estômago e o de fígado. Todos esses cânceres representam 62% dos casos de cânceres em todas as regiões somadas. Isso tudo pode estar atrelado a agentes externos comuns entre a população como sedentarismo, alcoolismo, tabagismo, obesidade, exposição à radiação, má alimentação e muitos outros fatores (Barrios; Garau, 2017).

Outras alterações, como danos oxidativos causados por espécies reativas de oxigênio (EROs), alterações enzimáticas e o reordenamento cromossômico podem causar uma instabilidade genômica, que pode levar ao início de um processo oncogênico. A carcinogênese é caracterizada por uma célula, que teve seu DNA modificado e começa a dividir, de forma rápida e desordenada, e que, pode se espalhar para todo o corpo. Estas células cancerosas são geralmente mais volumosas que as células normais e são consideradas imortais (Brasil, 2020).

A neoplasia é a consequência da carcinogênese, resultante da proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma. Há vários erros que levam a esse processo, como a diferenciação diminuída ou ausente, devido a alterações nos genes e nas proteínas que regulam todo esse processo de diferenciação e multiplicação celular. Quando a neoplasia ocorre em um órgão sólido, as células proliferadas formam um tumor (Figueiredo; Silva, 2001).

As neoplasias, do ponto de vista clínico, podem ser divididas em duas categorias, a saber, benigna e maligna. As neoplasias benignas geralmente não são letais, não oferecem risco de vida ao portador, porém podem causar problemas ao paciente e evoluir com o tempo. Já as neoplasias malignas podem ser potencialmente letais, devido ao rápido crescimento do tumor e provocando graves alterações na homeostasia do paciente (Brasileiro Filho, 2021).

O processo de formação do câncer é denominado carcinogênese, podendo ocorrer de forma espontânea ou ser induzido por agentes carcinogênicos. Esses agentes têm a capacidade de promover alterações no DNA, desencadeando mutações que podem iniciar o processo oncogênico. A carcinogênese, processo de formação do câncer, é constituída por três fases, a iniciação, período da ativação da oncogênese; a promoção, período de propagação lenta das células cancerosas; e a progressão, que ocorre por meio de acúmulo de mutações (Carneiro; Pinto; Paumgartten, 1997).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 AGENTES QUÍMICOS

O ibuprofeno foi selecionado como substância teste por se tratar de um anti-inflamatório não esteroide (AINE) amplamente utilizado pela população. Foi empregado o lote 25D893 (CAS nº 15687-27-1), produzido pelo laboratório Prati-Donaduzzi, localizado em Toledo, Paraná. Cada comprimido de 600 mg apresenta, além do princípio ativo, os seguintes excipientes: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico, macrogol e dióxido de titânio (Ibuprofeno, 2019).

As concentrações testadas de ibuprofeno foram de 12mM, 24mM e 48mM, avaliadas isoladamente e em associação com doxorrubicina (DXR). Foram estabelecidos controle negativo, constituído por água ultrapura obtida por osmose reversa, e controle positivo, composto por doxorrubicina, reconhecido por seu potencial carcinogênico.

A Doxorrubicina (DXR), lote 905825 e CAS number 25316-40-9, produzida pelo laboratório Eurofarma, localizado na cidade de São Paulo e vendido na forma de ampolas, de 50 mg, com o nome de Cloridrato de Doxorrubicina®. O composto foi preparado na concentração de 0,8mM, que, combinado com o composto a ser testado e com água, no caso do controle positivo, passa a ser de 0,4mM, a partir de 50 mg de Cloridrato de Doxorrubicina® e de 115 mL de água de osmose reversa ultrapura.

Os reagentes permaneceram armazenados no LABCIM – Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), protegidos da luz e mantidos em temperatura ambiente, conforme as recomendações do fabricante.

#### 3.2 LINHAGENS, CRUZAMENTOS E TRATAMENTO EXPERIMENTAL

Para a realização do Teste de Tumores Epiteliais (ETT), foram usadas duas linhagens mutantes de *D. melanogaster*: *wts*, portadora de marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100); e *mwh*, portadora de marcadores genéticos *multiple wing hair* (3-03). Essas linhagens foram cultivadas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, mantidas em frascos com meio de cultura própria para a espécie. Esses frascos foram mantidos dentro de uma incubadora *Solid Steel*, a temperatura de 25°C e a umidade de 60%, com fotoperíodo controlado, sendo 12 horas de claro e 12 horas de escuro, alternadas.

Para obter larvas heterozigotas (*wts*+/*mwh*), foi realizado o cruzamento entre fêmeas virgens *wts*/TM3, *Sb1* com machos *mwh*/*mwh*. Posteriormente, os casais foram transferidos para frascos com meio próprio para postura, que contém fermento e açúcar, para a deposição de ovos pela fêmea, por um período de 8 horas. Após a eclosão dos ovos, larvas de 3º instar (72 ± 4 horas) provenientes desse cruzamento, foram recolhidas em peneira de malha fina, lavadas e tratadas em três tratamentos com concentrações diferentes de ibuprofeno, isoladas e combinadas com DXR. Como controle positivo, foi utilizado DXR 0,4 mM e como controle negativo, água de osmose reversa ultrapura.

Os tratamentos foram realizados em frascos de vidro, de 25 mL, contendo 1,5 g de meio alternativo de purê de batata (Spanó; Graf, 1998) e 5 mL do composto a ser testado. Foram testadas as concentrações de 12mM, 24mM e 48mM, isoladamente e em combinação com o quimioterápico DXR, além dos controles positivo e negativo, totalizando assim 8 tratamentos, feitos em triplicata. As concentrações utilizadas no presente estudo foram determinadas com base em um Teste de Toxicidade (TX) e em um estudo anterior feito pelos mesmos autores, utilizando-se o Teste de Mutação e Recombinação Somática – *Somatic Mutation and Recombination Test (SMART)* (dados não publicados).

Após a metamorfose, as moscas emergentes foram coletadas e armazenadas em frascos contendo etanol a 70% e posteriormente foram separadas quanto ao fenótipo, em que somente moscas que apresentaram tricomas longos e finos foram selecionadas, por apresentarem o gene *wts*, enquanto moscas de tricomas curtos e grossos foram descartadas. Após esse procedimento, as moscas foram analisadas usando lupas estereoscópicas e pinças entomológicas e os tumores, identificados em cada região do corpo da mosca (asa, cabeça, corpo, olho, perna, halteres), foram registrados em uma planilha padrão, para cada tratamento testado.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores nas diferentes concentrações testadas de ibuprofeno, mais os controles, positivo e negativo, foram analisadas em meio do teste não paramétrico *U*, de *Mann-Whitney*, com nível de significância de 5%.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tumores encontrados, por meio do Teste de Tumores Epiteliais (ETT) em *D. melanogaster* estão representados na Tabela 1. Para os indivíduos do controle negativo (tratados com água ultrapura) a frequência dos tumores foi de 1,17. Para os indivíduos do controle positivo (tratados com DXR) a frequência dos tumores foi de 3,27, indicando diferença significativa entre os dois controles (Tabela 1).

As larvas tratadas com ibuprofeno, nas concentrações de 12mM, 24mM e 48mM apresentaram uma frequência de 0,96, 1,20 e 0,74, respectivamente. Das três frequências observadas, apenas a concentração de 48mM foi estatisticamente diferente em comparação ao controle negativo, a 5% de significância (Tabela 1), mostrando que, por estes resultados encontrados, o medicamento não é carcinogênico.

As larvas tratadas com ibuprofeno, associadas à DXR, nas concentrações de 12mM, 24mM e 48mM, apresentaram uma frequência de 1,63, 1,46 e 1,67, respectivamente. Observa-se que, todas as três concentrações foram estatisticamente diferentes quando comparadas ao controle positivo (DXR), a 5% de significância (Tabela 1), mostrando que, por estes resultados encontrados, além do fármaco não ser carcinogênico, ele atua amenizando os efeitos tóxicos de medicamentos quimioterápicos, como a DXR.

**Tabela 1:** Frequência de clones de tumores observados em *D. melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratadas com ibuprofeno em concentrações isoladas e associadas a DXR (0,4mM).

| Tratamentos |       | Análises |    |   |    |    |    |    |    | Tot<br>al | Freq.  |
|-------------|-------|----------|----|---|----|----|----|----|----|-----------|--------|
| IBU         | DXR   |          | 1  | 2 | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  |           |        |
| -           | -     | 24       | 3  | 2 | 8  | 4  | 9  | 2  | 0  | 28        | 1,17   |
| -           | 0,4mM | 51       | 25 | 3 | 47 | 29 | 47 | 11 | 5  | 167       | 3,27*  |
| 12mM        | -     | 56       | 2  | 0 | 7  | 4  | 38 | 3  | 0  | 54        | 0,96   |
| 24mM        | -     | 64       | 6  | 4 | 8  | 6  | 51 | 1  | 1  | 77        | 1,20   |
| 48mM        | -     | 86       | 4  | 2 | 6  | 1  | 46 | 3  | 2  | 64        | 0,74*  |
| 12mM        | 0,4mM | 75       | 14 | 3 | 53 | 13 | 27 | 1  | 11 | 122       | 1,63** |
| 24mM        | 0,4mM | 84       | 12 | 6 | 30 | 29 | 42 | 3  | 1  | 123       | 1,46** |
| 48mM        | 0,4mM | 18       | 7  | 1 | 12 | 2  | 6  | 2  | 0  | 30        | 1,67** |

Diagnóstico estatístico de acordo com o teste *U* de *Mann-Whitney*. Nível de significância  $p \leq 0,05$ .

\* diferente do controle negativo

\*\* diferente do controle positivo

Os números representam cada parte do corpo da mosca *D. melanogaster*, em que: 1: olhos; 2: cabeça; 3: asas; 4: tórax; 5: abdome; 6: pernas e 7: halteres.

Tripathi, Pancholi e Tripathi (2012) relatam que o ibuprofeno pode apresentar resultados positivos em ensaios de mutagenicidade e genotoxicidade, especialmente no que se refere a danos celulares e ao DNA. Contudo, em avaliações de carcinogenicidade e promoção tumoral, os achados tendem a ser negativos, convergindo com os resultados observados no presente estudo. Os autores demonstraram que o ibuprofeno foi capaz de induzir genotoxicidade na medula óssea vermelha de camundongos, efeito atribuído ao aumento do estresse oxidativo decorrente da formação de metabólitos oxidativos. Ressalta-se que tal efeito apresentou relação dependente da dose administrada, indicando que a magnitude do dano genético está associada à concentração do fármaco.

Já Silva *et al.* (2023) afirmam que o ibuprofeno pode provocar a citogenotoxicidade nos tecidos corporais, além da produção de radicais livres e estresse oxidativo. Segundo os autores mostram em seus estudos que o ibuprofeno tem o potencial genotóxico, induzindo a formação de pontes e quebras no DNA e de brotos nucleares, os chamados micronúcleos. Além disso, em células de mamíferos, o ibuprofeno pode induzir a formação de aberrações cromossômicas, somado a grande quantidade de formação de micronúcleos.

Sampaio (2013) também confirma o potencial mutagênico do ibuprofeno, potencial esse que é aumentado de acordo com o aumento da dose do fármaco. O ibuprofeno é fotoativo e quando ele se intercala com a molécula de DNA, esta se torna sensível em exposição à luz, devido à geração de espécies reativas de oxigênio que o medicamento produz. Com isso, o fármaco promove o dano ao DNA e a despolarização mitocondrial, além de aumentar a externalização da fosfatidilserina, induzindo a apoptose.

O ibuprofeno é um medicamento conhecido por sua toxicidade, seja ela aguda, caracterizada por efeitos diversos, como dores gastrointestinais, náuseas e vômitos; ou crônica, com a evidência de falência renal aguda e crônica causada pela exposição oral do fármaco. Já no que diz respeito à carcinogenicidade e mutagenicidade, diversos estudos, principalmente realizados com ratos e camundongos, não revelaram qualquer atividade carcinogênica do anti-inflamatório, resultado que vai ao encontro dos resultados dessa pesquisa que também não evidenciou efeitos carcinogênicos (Pais, 2013).

Lima (2015) afirma que o ibuprofeno, devido à sua citotoxicidade, além de ser um eficiente inibidor da COX e mediador da ação anti-inflamatória, pode ser um grande sinergista na terapia contra cânceres. Por meio de doses terapêuticas deste medicamento, o autor mostra que o mesmo tem efeito sobre células cancerosas, apontando para uma possibilidade de uso do fármaco em uma estratégia quimiopreventiva durante o tratamento de uma neoplasia, corroborando com o estudo aqui presente, em que o medicamento amenizou os efeitos carcinogênicos da DXR, com a diminuição na frequência de tumores.

Neste sentido, o estudo de Akrami, Aminzadeh e Fallahi (2014) reforça que o ibuprofeno é capaz de reduzir a carcinogênese e suas características, induzindo as células cancerosas a apoptose, além da inibição da angiogênese e da proliferação celular, em concentrações testadas a partir de 100  $\mu$ M. Todos esses resultados são dependentes do tempo e da concentração, ou seja, quanto maior a concentração, maior será o efeito e menor será o tempo da inibição do processo de carcinogênese. Este padrão de degradação de células cancerosas é semelhante à programação da apoptose celular. Este estudo confirma os resultados encontrados dessa investigação, em que a amenização dos efeitos da DXR pelo ibuprofeno não são dependentes da dose administrada.

Pennock *et al.* (2018) fizeram uma relação entre a carcinogênese com a atuação da COX-2 na produção de prostaglandinas, que pode estar relacionada a um ambiente favorável à formação e progressão do câncer. Os mesmos revelam que, o uso do ibuprofeno em curto prazo pode provocar a involução desses processos carcinogênicos, pois o fármaco inibe a atividade da COX-2, promovendo uma imunidade antitumoral, outro fato que pode explicar o que aconteceu no estudo presente, em que o ibuprofeno modulou os efeitos carcinogênicos da DXR.

Endo *et al.* (2014) salientam que o ibuprofeno, combinado com fármacos quimioterápicos, potencializa as propriedades antitumorais desse medicamento, inibindo a formação e o desenvolvimento de tumores e aumentando a apoptose das células cancerosas. Este fato pode ser a justificativa das concentrações de ibuprofeno combinadas com a DXR apresentarem uma redução estatisticamente significativa quando comparada ao controle positivo, demonstrando efeito modulador da DXR.

Li *et al.* (2018) acrescentam que polímeros carreadores constituídos de ibuprofeno, atuando sozinhos, tem efeitos moderados na atividade antitumoral, além de terem uma eficiência similar a da DXR livre no que diz respeito à internalização celular. Os autores ainda confirmam que o carregamento desses polímeros de ibuprofeno com DXR aumenta a eficiência do tratamento quimioterápico significativamente comparado ao tratamento com a DXR livre.

Hao *et al.* (2022) argumentam que anti-inflamatórios no geral, como o ibuprofeno, em nanomicelas conjugadas a DXR, tem efeitos sinérgicos potencializados que melhoram a eficiência do tratamento do câncer comparado a tratamentos tradicionais. Tudo isso é devido a um tempo de ação significativamente prolongado, internalização celular eficiente e liberação intracelular do fármaco mediada pelo pH.

Guan *et al.* (2023) reforçam que nanopartículas compostas por anti-inflamatórios combinadas com a DXR são mais eficientes do que a DXR livre. Essas nanopartículas penetram e se acumulam de forma eficiente em células cancerosas, demonstrando sinergismo entre os fármacos no que diz respeito à citotoxicidade, apresentando efeitos eficientes na inibição da proliferação celular do câncer, o que de fato, provavelmente, neste estudo, foi o mecanismo de ação do ibuprofeno ao modular a atividade da DXR no tratamento anticarcinogênico.

Shen *et al.* (2020), além de reforçar o que diversos autores falam, que o ibuprofeno induz a apoptose celular de células cancerosas, além de inibir o crescimento das mesmas, sua quimiorresistência, sua proliferação e metástase, ele reduz a expressão de histonas desmetilase e acetilase, promovendo a metilação e acetilação de histonas desses tumores, inibindo assim uma possível expressão de genes relacionados ao processo de carcinogênese.

## 5 CONCLUSÃO

Nas condições experimentais delineadas no presente estudo, pode-se afirmar que o ibuprofeno não é um medicamento carcinogênico, uma vez que não aumentou a frequência de tumores quando comparado ao controle negativo, e apresenta-se como um modulador dos efeitos tóxicos da Doxorubicina em *D. melanogaster*, uma vez que foi capaz de reduzir a frequência de tumores quando comparado ao controle positivo, mostrando-se promissor como coadjuvante no processo quimioterápico, no tratamento do câncer.

## REFERÊNCIAS

AKRAMI, H; AMINZADEH, S.; FALLAHI, H. Inhibitory effect of ibuprofen on tumor survival and angiogenesis in gastric cancer cell. **Tumor biology**, [S. l.], v. 36, p. 3237-3243, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-014-2952-3>.

ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000100021>.

AMORIM, M. L. A. *et al.* Avaliação do potencial carcinogênico do adesivo dentário em um modelo experimental de *Drosophila melanogaster*. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 4573-4586, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4573-4586>.

ASSUNÇÃO, T. C.; RODRIGUES JÚNIOR, O. M. Adverse effects in the indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: diclofenac versus ibuprofen. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, SP, v. 11, n. 13, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35937>.

BARRIOS, E.; GARAU, M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. **Anales de La Facultad de Medicina**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 04-66, 10 jun. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2017.4.1.2>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do cancer, 6. ed. Brasília: INCA, 2020. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro\\_abc\\_6ed\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf).

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. 1592 p.

CARNEIRO, M. R. G.; PINTO, L. F. R.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Fatores de risco ambientais para o cancer gástrico: a visão do toxicologista. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 13, p. 27-38, 1997. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x1997000500004>.

EEKEN, J. *et al.* Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene *wts*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 40, p. 277-282, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/em.10119>.

ENDO, H. *et al.* Ibuprofen enhances the anticancer activity of cisplatin in lung cancer cells by inhibiting the heat shock protein 70. **Cell, Death & Disease**, Roma, ITA, v. 5, n. 1, p. e1027, 30 jan. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.550>.

FERREIRA, E. E. P. S. *et al.* Avaliação da toxicidade dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) no desenvolvimento da *Hibiscus sabdariffa* através da quantificação dos nitritos. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, SP, v. 11, n. 5, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28135>.

GOMES, R. A. P. L. **Utilização de Drosophila em Genética**: 1ª Parte. Campo Grande: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001. Disponível em: <http://ordembilogos.pt/wp-content/uploads/2015/11/DroII-01Fev01.pdf>.

GRAF, U. *et al.* Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. **Environmental Mutagenesis**, Zurich, SWI, v. 6, p. 153-188, 1984. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/em.2860060206>.

GUAN, Z. *et al.* A pH-sensitive nanodrug based on ortho ester-coupled ibuprofen and doxorubicin for synergistic treatment of tumors. **Journal of Nanoparticle Research**, Alexandria, VA, USA, v. 25, n. 84, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-023-05733-2>.

HAO, D. *et al.* Rational design of ibuprofen-based redox-responsive anti-cancer polymeric drug delivery systems. **Journal of Materials Science**, Corvallis, OR, USA, v. 57, p. 11317-11331, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-022-07347-w>.

IBUPROFENO. Responsável técnico: Dr. Luiz Donaduzzi. Toledo, PR: Prati-Donaduzzi, 2019.

JUSTICE, R. W. *et al.* The Drosophila tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. **Genes & Development**, v. 9, p. 534-546, 1995. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.9.5.534>.

LI, Z. *et al.* A nanomicellar prodrug carrier based on ibuprofen-conjugated polymer for co-delivery of doxorubicin. **Frontiers**, Lausanne, SUI, v. 9, n. 781, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00781>.

LIMA, L. V. C. **Estudo teórico das propriedades eletrônicas, termodinâmicas e do mecanismo de síntese do ibuprofeno**. 2015. 116 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/956625>.

NEPOMUCENO, J. C. Using the Drosophila melanogaster to Assessment Carcinogenic Agents through the Test for Detection of Epithelial Tumor Clones (Warts). **Advanced Techniques in A Biology & Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 3 p. 1-8. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4172/2379-1764.1000149>.

NISHIYAMA, Y. *et al.* A human homolog of Drosophila warts tumor suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. **Febs Letters**, Amsterdam, v. 459, p. 159-165, 1999. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)01224-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(99)01224-7).

PAIS, M. C. N. **Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio jar-test e caracterização do risco humano**. 2013. 136 f. Dissertação (Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-01072015-111741/publico/Mariana\\_Castello\\_Novo\\_Pais\\_ME\\_corrigida.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-01072015-111741/publico/Mariana_Castello_Novo_Pais_ME_corrigida.pdf). Disponível em: 03 nov. 2025.

PENNOCK, N. D. *et al.* Ibuprofen supports macrophage differentiation, T cell recruitment, and tumor suppression in a model of postpartum breast cancer. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, [S. l.], v. 6, n. 98, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0406-y>.

PEREIRA, G. C. *et al.* Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. **Brazilian Journal of Development**, Vargem Grande Paulista, SP, v. 3, n. 4, p. 160-168, out./dez. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJT/article/view/21383/17077>.

SAMPAIO, L. S. **Avaliação *in vitro* da atividade do ibuprofeno frente a isolados de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol e sua atividade contra biofilme formado.** 2017. 71 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/29544>.

SHEN, W. *et al.* Ibuprofen mediates histone modification to diminish cancer cell stemness properties via COX2-dependent manner. **British Journal of Cancer**, Londres, UK, v. 123, n. 5, p. 730-741, jun. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0906-7>.

SILVA, G. C. *et al.* Uma comparação por intoxicação no uso indiscriminado do paracetamol versus ibuprofeno em crianças menores de 5 anos: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, SP, v. 11, n. 7, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30280/25927>.

SILVA, L. M. *et al.* Ibuprofeno induz toxicidade e mutagenicidade em diferentes organismos modelo expostos a concentrações ambientalmente relevantes e não relevante. **Saúde e Meio Ambiente**, Mafra, SC, v. 12, p. 245-258, 2023. Disponível em: <https://periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/4813>.

SPANÓ, M. A.; GRAF, U. Segundo taller sobre SMART: un método para detectar las actividades mutagénica y recombinogénica en células somáticas de *Drosophila* em la Universidad Federal de Uberlândia (MG), Brasil. **Revista Internacional de Contaminación Ambiental**, Ciudad de México, MEX, v. 14, n. 12, p. 111-114, 1998. Disponível em: <https://www.revistascca.unam.mx/rica/index.php/rica/article/view/32988>.

TRIPATHI, R.; PANCHOLI, S. S.; TRIPATHI, P. Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells *in vivo*. **Drug and chemical toxicology**, Baltimore, USA, v. 35, n. 4, p. 389-392, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/01480545.2011.630670>.

ZIEGLER, A., FOGLE, C.; BLIKSLAGER, A. Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. Review article. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S. l.], v. 250, n. 11, p. 1271-1274, 2017.

Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/250/11/javma.250.11.1271.xml>.