

EFEITO MODULADOR DA AÇÃO DA DOXORRUBICINA PELO ÁCIDO ALFA LIPOICO AVALIADO POR MEIO DO TESTE PARA DETECÇÃO DE CLONES DE TUMORES EPITELIAIS (ETT) EM *Drosophila melanogaster*¹

Janaína Mirela Martins

Graduando do 8º período do curso de Farmácia do UNIPAM.

E-mail: jaanaina83@gmail.com

Jeyson Cesary Lopes

Professor do curso de Ciências Biológicas do UNIPAM.

E-mail: jeysoncl@unipam.edu.br

Mirley Alves Vasconcelos

Professora, Mestre em genética e Bioquímica.

E-mail: mirleyav@unipam.edu.br

RESUMO: O câncer é resultante da divisão celular rápida e desordenada, podendo se espalhar para outras regiões do corpo. A alta prevalência e a gravidade da doença vêm considerando o câncer como um problema de saúde-doença no mundo todo. O impacto ocasionado na população vem justificar os enormes esforços, no meio científico, para elucidar caminhos mais eficazes no enfrentamento da doença, como pesquisas envolvendo fármacos. O Ácido Alfa Lipoico trata de um fármaco de grande interesse no meio científico devido a sua controversa atuação. O objetivo do presente trabalho foi analisar o efeito anticarcinogênico do Ácido Alfa Lipoico, por meio do teste ETT em *Drosophila melanogaster*. Para esse teste, foram utilizados o controle positivo (Doxorrubicina – DXR) e o controle negativo (Água osmose reversa) e três concentrações do Ácido Alfa Lipoico associadas à Doxorrubicina. Em relação aos descendentes tratados com AAL em associação com a Doxorrubicina, foram verificados valores menores comparados com o controle positivo. Pode-se concluir que o Ácido Alfa Lipoico, nas presentes concentrações, foi capaz de reduzir significativamente os danos causados pela Doxorrubicina, demonstrando efeito modulador da ação carcinogênica induzida pelo controle positivo.

PALAVRAS-CHAVE: Antioxidantes. Câncer. *Wts*.

ABSTRACT: Cancer results from the rapid and disordered cell division and can spread to other parts of the body. The high prevalence and severity of the disease has considered cancer as a health-disease problem worldwide. The impact on the population justifies the enormous efforts in the scientific environment to elucidate more effective ways to face the disease, such as research involving drugs. Alpha Lipoic

¹ Trabalho apresentado na área temática de farmácia 1 - Novas tecnologias e ferramentas para gestão empreendedora do XV Congresso Mineiro de Ciências da Saúde, realizado de 5 a 7 de novembro de 2019.

Acid is a drug of great interest in the scientific community due to its controversial action. Therefore, the aim of this study was to analyze the anticarcinogenic effect of Alpha Lipoic Acid by means of the ETT test in *Drosophila melanogaster*. For this test, the positive control (Doxorubicin - DXR) and the negative control (Water reverse osmosis) and three concentrations of Alpha Lipoic Acid associated with Doxorubicin were used. The descendants treated with AAL associated to Doxorubicin were found to have lower values when compared to the positive control. It can be concluded that Alpha Lipoic Acid in the present concentrations was able to significantly reduce the damage caused by Doxorubicin, demonstrating modulating effect of the carcinogenic action induced by the positive control.

KEYWORDS: Antioxidants. Cancer. *Wts*.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de morte no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares; passou a ser considerado uma das doenças que mais cresce em números no Brasil (PEREIRA- JÚNIOR *et al.*, 2018). Estimativas divulgadas pelo Instituto Nacional do Câncer – INCA, para o biênio no Brasil nos anos de 2018-2019, indicam uma ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano (INCA, 2018). De acordo com os autores Rebecca *et al.* (2017), em todos os locais, a taxa de incidência é de 20 % maior em homens em relação às mulheres, evidenciando um crescimento da taxa geral de mortalidade para essa doença ao longo do século XX.

Segundo os autores Barrio e Garau (2017), nas regiões mais desenvolvidas, os cânceres que representam a metade dos novos casos da doença são os cânceres de mama, pulmão, colo-retal e próstata. Já nas regiões com Índice de desenvolvimento Humano (IDH) médio, o câncer de esôfago, estômago e fígado também estão entre os mais frequentes. Esses sete tipos representam 62% do total de casos de tumores nas regiões de IDH alto e médio.

Essa patologia é decorrente da divisão celular rápida e desordenada, podendo se espalhar para outras regiões do corpo. As células cancerosas são, em geral, mais volumosas em relação às células normais e são consideradas imortais (BRASILEIRO FILHO, 2018; INCA, 2016).

O aparecimento dessa doença pode ser desencadeado por agentes externos ou internos ao organismo. Esse último agente relaciona-se a hormônios, capacidade imunológica de se defender e hereditariedade. Já os agentes externos incluem o elevado consumo de alimentos industrializados, sedentarismo, alcoolismo, tabagismo, excesso de peso, exposição a radiações, além de outros fatores (ALVES, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2017; MATOS; PELLOSO; CARVALHO, 2010).

Conforme Brasileiro Filho (2018), a alta prevalência e a gravidade da doença vem considerando o câncer como um problema de saúde-doença no mundo todo. O impacto ocasionado na população vem justificar os enormes esforços, no meio científico, para elucidar caminhos mais eficazes no enfrentamento da doença, como desenvolvimento de pesquisas envolvendo os fármacos.

O Ácido Alfa Lipoico (AAL) trata de um fármaco de grande interesse no meio científico, devido a sua controversa atuação; alguns autores relatam sua ação contra o câncer, em contrapartida outros relatam sua ação pró-oxidante (MARINHO, 2016; XU *et al.*, 2013). Diante desse fato, é de grande relevância a avaliação do mecanismo de ação do AAL, a partir de diferentes ensaios com organismos modelos distintos. Para tanto, ressalta-se a utilização da *D. melanogaster* para a avaliação do efeito anticarcinogênico desse composto, por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (ETT).

Para Nepomuceno (2015), a *Drosophila melanogaster*, inseto também conhecido por mosca da fruta, enquadra-se perfeitamente em pesquisas genéticas. Os autores Félix *et al.* (2017) e Mora *et al.* (2014) descrevem a mosca da fruta como um modelo bem estabelecido devido ao seu curto ciclo de vida e mapeamento genético e com um custo menor em comparação a outros modelos mais complexos.

O objetivo do presente trabalho foi analisar o efeito anticarcinogênico do Ácido Alfa Lipoico, por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 COMPOSTOS QUÍMICOS

2.1.1 Doxorrubicina (DXR)

O Cloridrato de Doxorrubicina (DXR), com fórmula molecular $C_{27}H_{29}O_{11}HCl$ (CAS 25316-40-9), é uma antraciclina com atividade quimioterápica, classificado como agente citotóxico. Esse medicamento é derivado do fungo *Streptomyces peucetius* (CANDIDO, 2018; SANTOS, 2018; SANTOS; SILVA; ORSOLIN, 2018). É um fármaco que está presente no mercado com vários nomes comerciais, entre eles Adriblastina[®] RD, fabricado e embalado por Activis Italy S.p – Nerviano, Milão/Itália e registrado, importado e distribuído por Pfizer Laboratório Ltda. É apresentado sob forma de ampolas de 50mg, com os seguintes compostos em sua constituição: cloridrato de Doxorrubicina, manitol e lactose. Em todos os experimentos foram utilizados 25mL de água de osmose reversa como solvente para diluir 0,03538g de Doxorrubicina, resultando em uma concentração de 0,4mM. A DXR será o controle positivo (SILVA *et al.*, 2017).

2.1.2 Ácido Alfa Lipoico

O Ácido Alfa Lipoico (AAL), também conhecido como Ácido Tióctico ou simplesmente como Ácido Lipoico (AL), é um dissulfeto natural. Esse composto apresenta dois enantiômeros R ou S. Pelo processo de redução, essa molécula é convertida para Ácido Dihidrolipoico (DHLA) (TORRES, 2017; ALMEIDA, 2016; ANDRADE, 2013). Possui fórmula molecular $C_8H_{14}O_{12}S_2$, massa molar $206,33g.mol^{-1}$ (CAS 1077-28-7). O fármaco está presente no mercado com vários nomes comerciais, entre eles Thiocacid[®], o qual é vendido em forma de cápsulas e comprimidos de

600mg pela empresa Bayer. Foram utilizadas 03 concentrações do Ácido Alfa Lipoico (0,5mM; 1,0mM e 2,0mM) associadas à Doxorrubicina, sendo diluídas em água de osmose reversa. O Controle negativo utilizado foi água de osmose reversa.

2.2 ETT - TESTE PARA DETECÇÃO DE CLONES DE TUMOR EPITELIAL EM *Drosophila melanogaster*

2.2.1 Cruzamento e tratamentos

Para obtenção de larvas trans-heterozigotas, machos *mwh* foram cruzados com fêmeas virgens *wts*, TM3, *Sb*¹ (Nepomuceno, 2015). A linhagem *wts* foi disponibilizada pelo Bloomington *Drosophila* Stock Center, da Universidade de Indiana nos Estados Unidos (USA), registrada sob o seguinte número: Bloomington/7052.

Larvas de 72 horas foram transferidas para frascos contendo 1,5g de purê de batata da marca Yoki® alimentos S.A. (Spanó *et al.*, 2001), hidratado com 5mL de diferentes concentrações de Ácido Alfa Lipoico (0,5; 1,0 e 2,0 mM), associadas à Doxorrubicina. Foram incluídos dois controles: (i) controle negativo (água de osmose reversa) e (ii) controle positivo (Doxorrubicina, DXR 0,4 mM).

As larvas ficaram expostas aos agentes químicos por um período crônico de 48 horas, até sofrerem metamorfose para pupa. As moscas que emergiram foram coletadas e armazenadas em frascos contendo etanol 70%.

2.2.2 Análise das moscas

Foram analisadas as moscas emergentes que apresentaram pelos longos e finos, por serem portadoras do gene *wts*, com o balanceador cromossômico (TM3, *Sb*¹) ausente. Os indivíduos foram transferidos para uma placa escavada contendo glicerol, onde foram analisadas em microscópio estereoscópico (Bel® Photonics), para visualização e contagem de tumores. A presença de tumores foi avaliada e registrada em uma planilha padrão.

2.2.3 Análise estatística

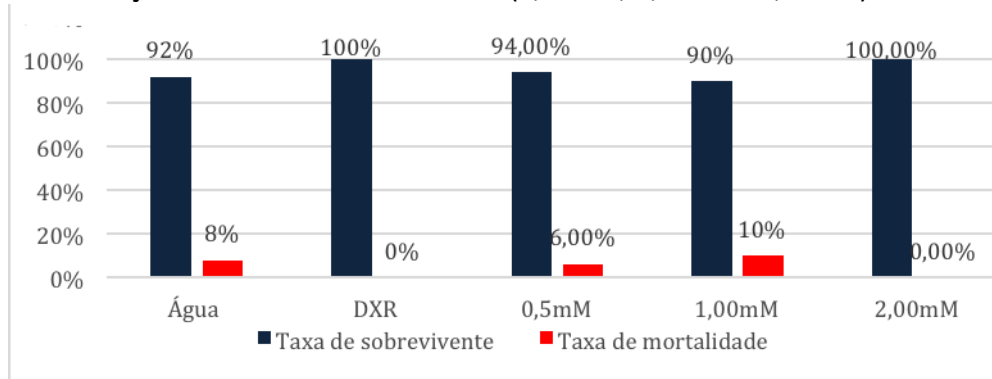
As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores no grupo experimental (nas concentrações testadas) e nos controles (negativo e positivo) foram calculadas utilizando-se o teste *U*, não paramétrico, de Mann-Whitney, empregando o nível de significância $\alpha=0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido a necessidade de um elevado número de indivíduos para a análise estatística, foi realizado o teste de toxicidade do Ácido Alfa Lipoico associado à Doxorrubicina. O gráfico 1 mostra o resultado obtido: foi verificada elevada taxa de sobrevivência de moscas que atingiram a fase adulta e menor taxa de mortalidade; acima de 90 % para os dois controles (negativo e positivo) e das três diferentes

associações de DXR e AAL. Esses dados validaram a utilização das três concentrações (0,5; 1,0 e 2,0mM) para o teste de detecção de clones de tumores epiteliais. Dessa forma, a associação não se mostrou tóxica nas concentrações em estudo.

Gráfico 1: Taxa de mortalidade e sobrevivência de *Drosophila melanogaster* expostas ao controle negativo (água de osmose reversa), ao controle positivo (Doxorrubicina) e três concentrações de AAL associada a DXR (0,5 mM; 1,0mM e 2,0 mM).



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Pelo teste ETT, foi possível verificar a frequência de tumores nos diferentes segmentos do corpo da *Drosophila melanogaster* em indivíduos tratados com diferentes concentrações da associação do AAL com a Doxorrubicina, além do total de tumores encontrados nos controles positivo (DXR 0,4 mM) e negativo (água de osmose reversa). Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 1.

No controle negativo, foi observada frequência de 0,026 tumores nas moscas. Esse baixo valor foi semelhante aos das pesquisas dos autores Magalhães, Maciel e Orsolin (2017), que obtiveram uma frequência baixa de tumores (0,19) em *Drosophila melanogaster*; descrevem que essa reduzida indução do controle negativo se dá pela predisposição genética que as moscas têm de desenvolver tumores.

Nos indivíduos tratados com DXR isolada, na concentração de 0,4mM (controle positivo) foi obtida frequência de 11,14 de tumores, frequência estatisticamente significativa quando comparada ao controle negativo. Tais dados comprovam que os descendentes carregam o gene *wts* e que este se encontra ativo nos indivíduos. Amato (2018) e Silva e Gomes (2017) também evidenciaram, em seus estudos, aumentos significativos nas frequências de tumores ao utilizarem a Doxorrubicina como controle positivo.

Nos descendentes tratados com Ácido Alfa Lipoico associado à Doxorrubicina, foram observadas frequências totais de 8,58, 7,75 e 4,56 nas concentrações de 0,5; 1,0 e 2,0 mM, respectivamente; foi observada redução dose dependente estatisticamente significativa da frequência de tumores induzida pelo controle positivo. Tais resultados evidenciam que o AAL nas concentrações testadas apresentou efeito modulador dos danos induzidos pelo mutágeno Doxorrubicina em células somáticas de *Drosophila melanogaster*.

Sabe-se que os antioxidantes têm efeito primordial na redução de danos do estresse oxidativos pela neutralização dos radicais livres. O Ácido Alfa Lipoico é um exemplo de droga antioxidante, com importante sistema redox intramolecular

(SPAGNOL, 2015; ZIMMERMANN; KIRSTEN, 2008). Devido a isso, pode-se explicar a diminuição dos níveis de tumores ao se associar esse composto com a Doxorubicina.

Os dados obtidos na presente pesquisa corroboram o estudo realizado pelos autores Vale *et al.* (2003), que analisaram a infusão intracarotídea do Ácido Alfa Lipoico nas concentrações (3,03mM e 6,06mM) em ratos Wistar pelo método espectrofotométrico; na primeira concentração, houve uma reversão parcial de ondas de amplitude e foram estatisticamente significativa; foi verificada uma ação antioxidante tardia. Na concentração 6,06mM, houve um aumento da amplitude média absoluta. Observaram que as duas doses apresentaram um efeito antioxidante, porém, na menor concentração, houve um efeito menor em comparação com a concentração maior, o que demonstra um efeito dose dependente. Ainda ressaltam que o efeito antioxidante desse composto pode ser devido à redução do AAL a Ácido Dihidrolipoico (forma reduzida), que participou ativamente do mecanismo de regeneração da Glutathione (GSH), agente neutralizador que tem como função a desativação dos radicais livres.

Esse mesmo estudo de Vale *et al.* (2003) vem ao encontro da pesquisa dos autores Tian *et al.* (2013). Ao pesquisarem os níveis de Glutathione em ratos com esteatose, induzidos por lipopolissacarídeos e tratados com o Ácido Alfa Lipoico na concentração de 60mg/kg, concluíram que o AAL possivelmente restaura o GSH ou o sistema antioxidante.

O autor Sakai (2018) investigou o efeito protetor do Ácido Alfa Lipoico frente à lesão hepática induzida por Dapsona (DDS). A DDS é um medicamento indutor de radicais livres em células hematológicas. O referido autor verificou que o pós-tratamento em ratos machos com o AAL nas concentrações de 12,5mg/kg e 25mg/kg pelo método TEAC (Capacidade antioxidante total equivalente ao TROLOX) apresentou reversão significativa ($p < 0,05$), resultando em um efeito antioxidante. Além disso, verificou também que esse composto é capaz de inibir a produção de Malondialdeído (MDA) no fígado, induzida pelo tratamento com DDS, mostrando que o Ácido Alfa Lipoico tem propriedade protetora, estimulando o sistema antioxidante enzimático e/ou não enzimático.

Os autores Portari *et al.* (2017) também analisaram camundongos que receberam uma dose diária de 100mg/kg de Ácido Alfa Lipoico em óleo de soja como veículo. Observaram o benefício da suplementação desse medicamento em termos de estresse oxidativo, percebido pelo aumento de tióis não proteico e vitamina E no processo de peroxidação lipídica.

Assim, os dados obtidos no presente trabalho corroboram os estudos dos autores em questão, verificando a capacidade do Ácido Alfa Lipoico de atuar com efeito antioxidante, além da sua atuação em associação com outras substâncias na melhoria de condições patológicas, frente ao seu efeito protetor.

4 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos e nas condições experimentais delineadas nesse estudo, pode-se concluir que o Ácido Alfa Lipoico nas presentes concentrações foi capaz de reduzir significativamente os danos causados pela Doxorubicina,

demonstrando efeito modulador da ação carcinogênica induzida por DXR. Em conformidade com a literatura consultada, o AAL agiu como um agente antioxidante, de maneira dose dependente. Entretanto, faz-se necessária a realização de mais pesquisas para se analisar a extensão da ação antioxidante desse composto.

Tabela 1. Frequência de clones de tumores epiteliais observada em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratadas com controle negativo (Água ultrapura), controle positivo (DXR, Doxorrubicina 0,4mM) e três diferentes concentrações de Ácido Alfa Lipoico (AAL, 0,5mM; 1,0mM e 2,0mM) associados a Doxorrubicina.

Tratamento		N. de Moscas (N)	Frequência de tumores analisados (total de tumores/moscas)							
			Olhos	Cabeça	Asas	Corpo	Pernas	Halteres	Total	
0	0	150	0,00 (00)	0,00 (00)	0,006 (01)	0,00 (00)	0,02 (03)	0,00 (00)	0,026 (04)	
0	0,4 mM	150	0,13 (20)	1,10 (165)	4,96 (745)	2,50 (375)	1,90 (286)	0,53 (80)	11,14 (1671)*	
0,5 mM	0,4 mM	150	0,07 (11)	0,30 (45)	3,26 (490)	1,28 (193)	3,30 (495)	0,35 (53)	8,58 (1287)**	
1,0 mM	0,4 mM	150	0,004 (07)	0,15 (23)	3,18 (478)	0,99 (149)	2,90 (446)	0,40 (60)	7,75 (1163)**	
2,0 mM	0,4 Mm	150	0,004 (07)	0,08 (12)	2,24 (337)	0,84 (126)	1,18 (178)	0,16 (24)	4,56 (684)**	

Diagnóstico estatístico de acordo com o Teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0.05$

* Valor considerado diferente do controle negativo ($p \leq 0.05$).

** Valor considerado diferente do controle positivo ($p \leq 0.05$).

DXR, doxorrubicina.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L.; SANTOS, T, B.; Prates P, R. Alimentação como fatores de risco para câncer de intestino em universitários. **Revista Brasileira Promoção da Saúde**, Montes Claros, v. 30, n. 1, p.72-78, 09 mar. 2017.

ALVES, M. M. **Alimentos Funcionais no tratamento e prevenção no câncer de mama**. 2018. 41f. TCC (Graduação) – Curso de Nutrição. Centro Universitário de Brasília – UNICEUB, Brasília, 2018.

AMATO, C. C. D. **Avaliação do potencial carcinogênico da associação dos hormônios etilestradiol e levonorgestrel por meio do teste para detecção de tumor epiteliais em *Drosophila melanogaster***. 2018. 21 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2018.

ANDRADE, A. S. **Avaliação do estresse oxidativo em modelo experimental de olho seco e a resposta ao uso de antioxidantes ômega 3 e ácido lipoico**. 2013. 135 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013

BARRIOS, E.; GARAU, M. Câncer: Magnitude do problema no mundo e no Uruguai, aspectos epidemiológicos. **Anfamed**, Uruguai, v. 1, n. 4, p.9-46, 2017.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo. Patologia Geral**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, 270 p.

CANDIDO, C. D. **Efeito antitumoral, citotoxicidade e farmacocinética da doxorubicina incorporada em nanopartículas poliméricas e comparada a doxorubicina comercializada na forma cloridrato e lipossomal**. 2018. 43 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

FÉLIX, T. F. T.; PUNTEL, R. L.; OLIVEIRA, E. O.; BIANCHINI, L. N. M.; PORTELA, J. L. R. **Avaliação dos efeitos toxicológicos do MN em *Drosophila melanogaster* sobre parâmetros comportamentais**. Pampa, v. 9, n. 3, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA . **Estimativa 2018**: incidência de Câncer no Brasil 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 16 jan. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA . **Estimativa 2016**: incidência de Câncer no Brasil 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>_. Acesso em: 15/01/2018.

MAGALHÃES, M. D.; MACIEL, A. D.; ORSOLIN, P.C. Efeito anticarcinogênico dos flavonoides do tipo antocianina presentes em amora- preta (*Rubus spp.*), identificado

por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (*wts*). **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 1, 2017.

MARINHO, P. M. **Avaliação do estresse oxidativo em coração de ratas ovariectomizadas e a resposta ao uso de antioxidantes ômega-3 e ácido Lipoico**. 2016. 102 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

MATOS, J. C.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M.D. B. Prevalência de fatores de risco para o câncer de mama no município de Maringá, Paraná. **Revista Científica da América Latina**, Maringá, p. 56- 64. Mai. 2010.

MORA, M.; BONILLA, E.; LEENDERTZ, S. M.; BRAVO, Y.; ARCAYA, J.L. Minocycline increases the activity of superoxide dismutase and reduces the concentration of nitric oxide, hydrogen peroxide and mitochondrial malondialdehyde in manganese treated *Drosophila melanogaster*. **Neurochem Res.**, v. 39, n. 7, p. 1270- 1278, 2014.

NEPOMUCENO, J. C., 2015. Using the *Drosophila melanogaster* to Assesment Carcinogenic Agents through the test for Detection of Epithelial Tumor Clones (*Warts*). **Advanced Techniques in Biology & Medicine**, v. 3, p.1-8, 2015.

PEREIRA-JÚNIOR, M.; SANTOS, R. Z; RAMOS, A. P.; ANDRADE, A.; SANTOS, L.R. M.; BENETTI, M. Construção e validação psicométrica do câncer – Q: questionário de conhecimentos da doença para pacientes com câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 2, n. 64, p, 177-188, 2018.

PORTARI, G. V.; MORAES, R. C. M.; DEMINICE, R.; ORSATTI, F. L.; MERINO, S. Effects of the supplementation with alpha-lipoic acid on muscular antioxidant biomarkers of trained mice. **Medicalexpress**, São Paulo, p. 1-6. fev. 2017.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 775p.

REBECCA, L.; SIEGEL, M. P.H.; MILLER, Kimberly D. Cancer Statistics, 2017. **Cancer journal**. p. 7-30. jan. 2017.

ROCHA, A. A. O.; ALVES, G. C. C. ; ORSOLIN, P. C. Efeito modulador do Roacutan®(isotretinoína) sobre a carcinogenicidade da Doxorubicina, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em *Drosophila Melanogaster*. **Perquirere**, v. 12, n. 2, p. 201-212, 2015.

SANTOS, A. S. **Análise do perfil de citocinas e quimiocinas e mecanismos de ativação e migração leucocitária em lesões renais de ratos com síndrome nefrótica induzida pela doxorubicina**. 2018. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências

Farmacêuticas, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2018.

SANTOS, J. C.; SILVA, S. C.; ORSOLIN, P. C. Efeito modulador da Ritalina (metilfenidato) sobre a ação carcinogênica da Doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 4, n.20, p. 207-211, 2018.

SAKAI, J. T. **Efeito protetor do ácido alfa lipoico sobre a lesão hepática , induzida por Dapsona em modelo animal**. 2018. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Pará, 2018.

SILVA, M. R.; OLIVEIRA, R. G. S. Avaliação do efeito carcinogênico e anticarcinogênico do levonorgestrel através do teste de detecção de clones de tumores epiteliais em células de *Drosophila melanogaster*. **Perquirere**, v. 14, n. 1, p. 200-217, 2017.

SILVA, C. S.; SANTOS, J. C.; ORSOLIN, P. C. Efeito redutor do viagra (Citrato de Sildenafil) sobre a frequência de tumores epiteliais induzidos pela Doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. **Revista USP**, Ribeirão Preto, v. 50, n. 6, p. 365- 370, 2017.

SPAGNOL, G. O. Efeito do treinamento de caminhada após oito semanas de intervenção com uso do suplemento alimentar Ácido Alfa Lipoico em sedentários obesos. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo, v. 9, n. 49, p.84-90, fev. 2015.

TIAN, Y. F.; HE, C. T.; CHEN, Y.T.; HSIEH, P. S. Lipoic acid suppresses portal endotoxemia- induced steatohepatitis and pancreatic inflammation in rats. **World Journal Of Gastroenterology: WJG**, v.19, n. 18,p. 2761-2771. 2013.

TORRES, N. M. P. O. **Uso do Ácido Alfa Lipoico para obtenção de agentes antiglicantes**. 2017. 123 f. Dissertação (Mestrado)- Química Orgânica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

VALE, O. C.; FONTELES, D. S. R.; CABRAL, F. R.; FONTELES, M.C. A dual action of a-lipoic acid in the brain: an electrophysiological evaluation: A dual action of. **Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 3, p.738-745, set. 2003.

XU, J.; GAO, H.; SONG, L.; YANG, W.; CHEN, C.; DENG, Q.; HUANG, Q.; YANG, J.; HUANG, F. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination ameliorates hepatic oxidative stress and lipid accumulation in comparison to lard. **Biomed Central**, v.12, n. 58, p.1-7, 2013.

ZIMMERMANN, A. M.; KIRSTEN, V. R. Alimentos com função antioxidantes em doenças crônicas: uma abordagem clínica. **Ciências da Saúde**, Santa Maria, v.9, n.1, p. 51-86, 2008.