




Efeito modulador da Ritalina® (metilfenidato) sobre a ação carcinogênica da doxorubicina em *Drosophila melanogaster*

Modulatory effect of Ritalin® (methylphenidate) under the carcinogenicity effect of doxorubicin on *Drosophila melanogaster*

Juliane César dos Santos¹ , Samuel Campos Silva¹ , Priscila Capelari Orsolini¹ 

RESUMO

Introdução: A Ritalina® (metilfenidato) é um estimulante do sistema nervoso central, derivado da amfetamina. Ficou conhecida por seu uso em crianças e adultos diagnosticados com transtornos de déficit de atenção e hiperatividade, e alternativamente para tratamento de narcolepsia, obesidade e como estimulante para estudantes. **Objetivo:** Avaliar o efeito carcinogênico e/ou anticarcinogênico da Ritalina®. **Método:** Para tanto, larvas *wts+/+mwh* foram tratadas com o indutor tumoral doxorubicina (0,4 mM) e com três diferentes concentrações de Ritalina® (100; 200 e 400 µM). **Resultados:** Mostraram que a Ritalina® apresentou atividade anticarcinogênica, visto que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nas frequências de tumores identificados com a presença da referida substância, quando comparadas à frequência de tumores no controle positivo isolado. **Conclusão:** Sendo assim, é possível inferir que, nas presentes condições experimentais, a Ritalina® apresentou efeito modulador sobre danos induzidos pela doxorubicina, reduzindo a frequência de tumores em todas as concentrações testadas em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. **Palavras-chave:** metilfenidato; doxorubicina; testes de carcinogenicidade; carcinogênese; neoplasias; *Drosophila melanogaster*.

ABSTRACT

Introduction: Ritalin® (methylphenidate) is a central nervous system stimulant, derived from amphetamine. It has been known for its use in children and adults diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder and alternatively for treatment of narcolepsy, obesity and as a stimulant for students. **Objective:** To evaluate the carcinogenic and/or anticarcinogenic effect of Ritalin®. **Method:** By means of the test for the detection of clones of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster*. For this, *wts +/+ mwh* larvae were treated with the tumor inducer doxorubicin (0.4 mM) and with three different concentrations of Ritalin® (100; 200 and 400 µM). **Results:** Showed that Ritalin® evidenced anticarcinogenic activity, since there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in the frequencies of tumors identified with the presence of said substance, when compared to the frequency of tumors in the isolated positive control. **Conclusion:** Therefore, it is possible to infer that, in the present experimental conditions, Ritalin® presented a modulating effect on DXR-induced damage, reducing the frequency of tumors at all concentrations tested in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Keywords:** methylphenidate; doxorubicin; carcinogenicity tests; carcinogenesis; neoplasms; *Drosophila melanogaster*.

INTRODUÇÃO

Evidências recentes indicam que aproximadamente uma em cada quatro mortes seja relacionada ao câncer, e que mais da metade da população poderá ser diagnosticada com alguma neoplasia em determinado momento da vida.¹ No Brasil, o câncer é considerado um grave problema de saúde pública, ocupando a segunda colocação no *ranking* de mortes mais frequentes, superado apenas pelas doenças cardiovasculares.²

O câncer não é uma doença única, e sim um grupo de mais de cem condições distintas, que têm em comum no organismo a perda do controle sobre o crescimento e a multiplicação celular.³ Além disso, sua etiologia é de origem multifatorial, estando associada à combinação de vários fatores — genéticos, ambientais e de estilos de vida. O conjunto de condições favoráveis para o desenvolvimento dessa patologia, denominadas fatores de risco, age de forma concomitante ou sequenciada para promover a carcinogênese.⁴

¹Centro Universitário de Patos de Minas – Patos de Minas (MG), Brasil.

Autor correspondente: Juliane César dos Santos – Centro Universitário de Patos de Minas – Rua Major Gote, 808 – Caiçaras – CEP: 38700-207 – Patos de Minas (MG), Brasil – E-mail: julienecsantos@live.com

Recebido em 11/03/2017. Aceito para publicação em 28/02/2018.

Por outro lado, existem alguns fatores que conferem ao organismo menor probabilidade de vir a desenvolver essa patologia, são os chamados fatores de proteção.³

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer podem ser encontrados no meio ambiente ou herdados, sendo a maioria relacionada à primeira opção, no qual o ser humano está susceptível a um grande número desses carcinógenos. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA),⁵ entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ocupacional (indústrias químicas e afins), o de consumo (alimentos, medicamentos) e o social e cultural (estilo e hábitos de vida). Logo, o surgimento dos diferentes tipos de alteração celular depende das mudanças provocadas nesses meios pelo próprio ser humano, ou pela natureza, bem como da intensidade e da duração da exposição das células a um agente causador.

Entre esses agentes com potencial carcinogênico, destacam-se os medicamentos. O uso dessas substâncias vem crescendo em ritmo acelerado nos últimos anos,⁶ de forma que o Brasil se encontra entre os dez países que mais consomem medicamentos no mundo, segundo dados do Conselho Federal de Farmácia (CFF).⁷

Dessa forma, é crucial que haja mais pesquisas caracterizando a ação mutagênica e genotóxica dos medicamentos amplamente consumidos pela população, como a Ritalina® (RIT®), substância que possui demanda de compra cada vez maior no mercado brasileiro. Inicialmente, ficou conhecida por seu uso em crianças e adultos diagnosticados com transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Contudo, é indicada também para o tratamento de narcolepsia e obesidade.⁸ A RIT®, que possui o metilfenidato como princípio ativo, é um estimulante do Sistema Nervoso Central, derivado da anfetamina.⁹ Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, assim como seus efeitos adversos ainda não foram totalmente esclarecidos.⁸

Pesquisas realizadas nos Estados Unidos e no Canadá, entre os anos de 1998 e 2005, revelaram que estudantes universitários sem o diagnóstico do TDAH buscavam o metilfenidato, entre outras drogas, para melhorar a concentração e aumentar o rendimento nos estudos. Esse fato se deve à capacidade do metilfenidato de elevar o nível de alerta do Sistema Nervoso Central, melhorando a concentração, a coordenação motora e o controle dos impulsos nervosos.¹⁰ Desse modo, o uso do metilfenidato tem sido difundido popularmente nos últimos anos de forma inapropriada, sendo utilizado como “droga da obediência” e como instrumento de melhoria do desempenho, seja de crianças, de adolescentes ou de adultos.¹¹ Uma vez que é consumida em grandes quantidades pelo ser humano e a inexistência de estudos que elucidam sua relação com a modulação da carcinogênese, é importante investigar se a RIT® é um agente mutagênico/carcinogênico em potencial.

Diante do exposto, o presente estudo, do tipo ensaio clínico, foi desenvolvido com o objetivo principal de avaliar o efeito modulador da RIT® sobre o efeito carcinogênico da doxorubicina (DXR), por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (*Wts*) em *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*).

MATERIAIS E MÉTODOS

Agentes químicos

Ritalina®

A RIT® é um medicamento composto de cloridrato de metilfenidato, seu princípio ativo. É registrado por Novartis Biociências S.A., localizado na Avenida Prof. Vicente Rao, 90, São Paulo, São Paulo (CNPJ: 56.994.502/0001-30, indústria brasileira); e fabricado por Novartis Biociências S.A., em Taboão da Serra, São Paulo — MS — 1.0068.0080. (RITALINA®, 2013).⁸ Foi utilizada no experimento nas seguintes concentrações: 100, 200 e 400 µM. A definição das concentrações foi baseada em estudo desenvolvido por Miller.¹²

Cloridrato de doxorubicina

A DXR, cujo nome comercial é Adriblastina® RD, é um antibiótico classificado como agente citotóxico, sendo então utilizado como quimioterápico. É fabricado e embalado por Actavis Italy S.p.A. Nerviano, Milão, Itália; registrado, importado e distribuído por LABORATÓRIOS PFIZER LTDA, localizado na Avenida Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555, CEP: 07112-070, Guarulhos, São Paulo (CNPJ nº 46.070.868/0001-69).¹³ Contudo, possui efeito carcinogênico na concentração de 04 mM,^{14,15} sendo então utilizado como controle positivo neste estudo.

TESTE para detecção de clones de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster*

O teste *Wts* representa um modelo biológico eficaz para avaliação da possibilidade de indução ou proteção em relação à carcinogenicidade de um medicamento. O uso de *D. melanogaster* é justificado tanto pela facilidade de manuseio desse organismo teste, quanto pela similaridade genética com o organismo humano, já que 70% dos genes oncogênicos em humanos possuem correspondência nos genes dessa mosca.¹⁶ Nesse caso, especificamente, destaca-se a semelhança com os genes supressores de tumor, como o *warts*, homólogo ao supressor de tumor LATS1 em mamíferos.¹⁷

Linhagens e estoques

Para a realização do teste foram utilizadas duas linhagens mutantes de *D. melanogaster*, *wts* e *mwh*, portadoras dos marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100) e *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-03), respectivamente. A linhagem *wts* foi cedida pelo Bloomington *Drosophila* Stock Center, da Universidade de Indiana, nos Estados Unidos. Já a linhagem *mwh/mwh* foi cedida pelo Dr. Ulrich Graf (Physiology and Animal Husbandry, Institute of Animal Science, ETH Zurich, Schwerzenbach, Switzerland).

Os estoques são cultivados no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) e mantidos em frascos de ¼ de litro contendo o meio de cultura da *D. melanogaster* com 820 mL de água; 25 g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*); 11 g de ágar; 156 g de banana e 1 g de nipagin. A temperatura é mantida em 25°C e umidade a 60%.¹⁸

Cruzamento

Foram colocados, juntos, machos e fêmeas dentro de frascos próprios para postura com o objetivo de realizar o cruzamento. Larvas heterozigotas *wts+/-mwh* foram obtidas a partir do cruzamento entre fêmeas virgens *wts/TM3, Sb¹* com machos *mwh/mwh*. Posteriormente, todas as larvas descendentes foram tratadas com os agentes químicos testados. Todavia, foram selecionadas apenas as moscas adultas que não apresentavam o balanceador cromossômico (*TM3, Sb¹*) para análise. As moscas adultas que apresentaram pelos curtos e grossos foram descartadas no momento da análise, pois não possuíam o gene em estudo.

Procedimento experimental

Coleta de ovos e tratamento

A coleta dos ovos descendentes do cruzamento especificado anteriormente ocorreu durante um período de aproximadamente 8 horas, em frascos contendo meio de cultura próprio para postura, uma base sólida de ágar (3% de ágar em água) e uma camada de fermento biológico suplementado com sacarose.¹⁸

Larvas de 3º estágio foram submetidas a um tratamento crônico, por um período de, aproximadamente, 48 horas (quando ocorre a formação de pupas). Para isso, foram colocadas em frascos de vidro contendo 1,5 g de purê de batatas instantâneo (meio alternativo para a *Drosophila*) e três diferentes concentrações de RIT® (100, 200 e 400 µM), a fim de avaliar os possíveis efeitos carcinogênicos e/ou anticarcinogênicos desse fármaco.¹⁸

Para o controle positivo foi utilizada DXR a 0,4 mM, e para o controle negativo, a água osmose reversa.

Análise das moscas

Após sofrerem metamorfose, os organismos testes adultos foram transferidos para outros recipientes contendo etanol 70%. Posteriormente, foram colocadas individualmente em placas escavadas contendo glicerina e analisados machos e fêmeas

que apresentavam fenótipos de pelo longo e fino (portadores do gene *wts*). Todos os tumores identificados nas regiões da cabeça, dos olhos, das asas, do corpo, das pernas e o total de tumores observados foram anotados em uma planilha padrão. Para a análise das moscas foram utilizadas lupas estereoscópicas e pinças entomológicas, de acordo com a descrição de Justice.¹⁹

Análise estatística

As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores das três concentrações testadas e os controles (positivo e negativo) foram calculadas utilizando o teste *U*, não paramétrico, de Mann-Whitney ($p \leq 0,05$).²⁰

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da Tabela 1 é possível verificar as frequências de tumores observadas nos diferentes segmentos do corpo da *D. melanogaster* tratadas com as três concentrações de RIT®, com o controle positivo e com o controle negativo. A frequência tumoral obtida para os indivíduos tratados com o controle negativo foi de 0,05, e para os indivíduos tratados como controle positivo (DXR 0,4 mM), a frequência observada foi de 1,03 tumores por mosca.

As larvas que foram submetidas apenas ao tratamento com a RIT® nas concentrações de 100, 200 e 400 µM apresentam frequências tumorais de 0,05; 0,07 e 0,08, respectivamente. Já as larvas tratadas concomitantemente com o controle positivo e as mesmas concentrações de RIT® apresentaram frequências tumorais de 0,06; 0,14 e 0,20 tumores por mosca, respectivamente. Desse modo, observa-se uma redução significativa ($p < 0,05$) de tumores em relação ao controle positivo, afirmando efeito modular anticarcinogênico da RIT® em todas as concentrações testadas.

Além disso, a inexistência de diferença significativa ($p > 0,05$) das frequências tumorais obtidas nas concentrações isoladas de RIT® em relação ao controle negativo (água osmose reversa) confirma a ausência de carcinogenicidade do fármaco testado.

Tabela 1. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene *wts*, tratadas com doxorubicina (DXR) (controle positivo), água osmose reversa (controle negativo) e diferentes concentrações de Ritalina®.

Tratamentos		n. de moscas	Número de tumores analisados							Total	Frequência (n. de tumores/ mosca)
Ritalina (µM)	DXR (mM)		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halter			
0	0	200	0	1	8	1	0	0	10	0,05	
0	0,4	200	8	26	93	59	14	6	206	1,03 *	
100	0	200	0	0	3	8	0	0	11	0,05	
200	0	200	1	2	1	10	0	0	14	0,07	
400	0	200	3	1	5	7	0	0	16	0,08	
100	0,4	200	0	0	4	9	0	0	13	0,06 **	
200	0,4	200	0	8	5	14	1	0	28	0,14 **	
400	0,4	200	2	16	17	6	0	0	41	0,20 **	

Diagnóstico estatístico de acordo com o Teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0,05$; *valor considerado diferente do controle negativo ($p \leq 0,05$); **valor considerado diferente do controle positivo (DXR 0,4 mM) ($p \leq 0,05$); ns*: valores considerados não significativos, quando comparados com o controle negativo.

Destaca-se que o organismo teste utilizado no experimento foi sensível à indução tumoral, fato esperado²¹ e comprovado com a frequência de 1,03 tumores por mosca ($p < 0,05$) observado com o tratamento do controle positivo. Já as moscas expostas somente ao controle negativo (água osmose reversa) apresentaram 0,05 tumores por mosca. Essa discreta indução tumoral, segundo Alves e Nepomuceno,²² deve-se a uma discreta indução tumoral por predisposição genética intrínseca do organismo teste utilizado no experimento.

O amplo uso da RIT[®] pelas diversas classes e faixas etárias possui impactos significativos em diversos âmbitos, incluindo a saúde. Desse modo, torna-se indispensável o conhecimento sobre os benefícios ou danos que possam ser induzidos no organismo humano em decorrência do consumo dessa droga. Porém, pouco se sabe a respeito da RIT[®] ou de como ela age no organismo, já que o mecanismo pelo qual ela exerce seus efeitos psíquicos e comportamentais não está claramente estabelecido.⁸

Pensando nisso, El-Zein et al.²³ realizaram um estudo que obteve resultados preocupantes e de grande repercussão sobre o uso desse fármaco. Em um grupo de crianças que tomavam doses diárias de metilfenidato de concentrações entre 20 e 54 mg por três meses consecutivos, foram encontradas diversas anormalidades cromossômicas, o que foi associado com risco crescente de desenvolvimento de neoplasias. Contudo, quando esse mesmo estudo foi reproduzido em uma escala de amostragem maior,²⁴ com pacientes randomizados, obtiveram-se resultados distintos; não houve aumento significativo de aberrações cromossômicas, surgimento de micronúcleos ou trocas de cromátides irmãs. Esses resultados forneceram evidências em uma grande coorte de que o metilfenidato não induz anomalias citogenéticas em crianças.

Os resultados obtidos evidenciam efeito modulador anticarcinogênico da RIT[®], corroboram com outros resultados advindos de estudos envolvendo organismos testes e procedimentos experimentais distintos. Morris et al.²⁵ avaliaram a toxicidade genética do metilfenidato em primatas não humanos (macacos Rhesus) e concluíram que não houve aumento na frequência de aberrações cromossômicas e mutações comparado ao grupo controle, além de que as taxas obtidas foram semelhantes às encontradas em humanos. Walitz et al.²⁶ estudaram crianças portadoras de TDAH e investigaram o potencial mutagênico do uso crônico de metilfenidato neste grupo, e evidenciaram que após o uso da substância por 1, 3, 6 e 24 meses, não foi encontrado dano genômico nos indivíduos.

Suter et al.²⁷ investigaram aberrações cromossômicas a partir da cultura de linfócitos periféricos de humanos, e concluíram que não houve anormalidade estrutural nem numérica. Além disso, não encontraram alterações clastogênicas decorrentes de estudo com medula óssea de camundongos tratados com 250 mg/kg de metilfenidato. Em outro estudo²⁸ de exposição crônica em ratos e em camundongos, os autores concluíram que não houve carcinogenicidade.

Segundo Goldstein,²⁹ as evidências que levam a acreditar no potencial mutagênico a longo prazo do metilfenidato são fracas, e esse pensamento deve ser desencorajado para que pa-

cientes e profissionais que usam e prescrevem o medicamento possam prosseguir com o tratamento normalmente, já que é uma substância importante e reconhecida no mercado atual.

Apesar do resultado deste presente trabalho, que muito corrobora com outros diversos, é pertinente ressaltar que os mecanismos exatos pelos quais a RIT[®] reduz a frequência dos danos induzidos pela DXR não foram diretamente estudados nesta pesquisa, o que sugere a necessidade de realização de novos estudos com esse propósito.

Desse modo, embora sejam evidentes os diversos efeitos benéficos do metilfenidato, percebe-se que não existem evidências científicas suficientes para comprovar sua segurança e indicação com propósito de prevenção quimioterápica.

CONCLUSÃO

O teste para a detecção de clones de tumores epiteliais em *D. melanogaster* foi sensível para identificar o potencial da RIT[®] em modular a ação carcinogênica da DXR, sobre as condições experimentais descritas.

Ressalta-se a necessidade de novos estudos com diferentes metodologias, para melhor compreensão dos diversos mecanismos de atuação, e repercussão, dessa substância.

REFERÊNCIAS

1. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2006.
3. Instituto Nacional de Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2008.
4. Junqueira LCU, Carneiro J. Biologia celular e molecular. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. 364 p.
5. Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2018 [acessado em 1º ago. 2017]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
6. Düsman E, Berti AP, Soares LC, Vicentini VEP. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. SaBios Rev Saúde Biol. 2012;7(2):66-81.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Consumo de medicamentos: um autocuidado perigoso? [Internet]. 2005 [acessado em 1º ago. 2017]. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm
8. Ritalina. Pegorer FR [bula de remédio]. Taboão da Serra: Novartis; 2013.
9. Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. Interface Comun Educ Saúde. 2010;14(34):499-510. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832010005000003>

10. Silva FB, Mascia AR, Lucchese AC, Marco MA, Martins MCFG, Martins LAN. Atitudes frente a fontes de tensão do curso médico: um estudo exploratório com alunos do segundo e do sexto ano. *Rev Bras Educ Méd.* 2009;33(2):230-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-55022009000200010>
11. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil [Internet]. 2012 [acessado em 1º ago. 2017];(2). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf
12. Miller BR. Concentration-dependent effects of d-methylphenidate on frontal cortex and spinal cord networks in vitro [thesis]. Texas: University of North Texas; 2004.
13. Adriblastina RD. Bumerad JC [bula de remédio]. Guarulhos: Pfizer; 2013.
14. Vasconcelos MA, Orsolin PC, Silva-Oliveira RG, Nepomuceno JC, Spanó MA. Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Food Chem Toxicol.* 2017;101:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.028>
15. Orsolin PC, Silva-Oliveira RG, Nepomuceno JC. Assessment of the mutagenic, recombinagenic and carcinogenic potential of orlistat in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(8):2598-604. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.008>
16. Griffiths AF, Wessler SR, Carroll SB, Doebley J. Introdução à genética. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
17. Eeken JCJ, Klink I, Veen BL, Pastink A, Ferro W. Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene *wts*. *Environ Mol Mutagen.* 2002;40(4):277-82. <https://doi.org/10.1002/em.10119>
18. Vasconcelos MA, Orsolin PC, Silva-Oliveira RG, Nepomuceno JC, Spanó MA. Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Food Chem Toxicol.* 2017;101:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.028>
19. Justice RW, Zilian O, Woods DF, Noll M, Bryant PJ. 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 Dev.* 1995;9(5):534-46. <https://doi.org/10.1101/gad.9.5.534>
20. Rocha HM, Delamaro MC. Abordagem metodológica na análise de dados de estudos não-paramétricos, com base em respostas em escalas ordinais. *Gestão Prod Oper Sist.* 2011;(3):77-91. <https://doi.org/10.15675/gepros.v0i3.649>
21. Almeida VL, Leitão A, Reina LCD, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quím Nova.* 2005;28(1):118-129. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
22. Alves EM, Nepomuceno JC. 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.* 2012;9(2):125-40.
23. El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Hay MJ, Lopez MS, Bondy ML, Morris DL, et al. Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *Cancer Letter.* 2005;230(2):284-91. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.003>
24. Tucker JD, Suter W, Petibone DM, Thomas RA, Bailey NL, Zhou Y, et al. Cytogenetic assessment of methylphenidate treatment in pediatric patients treated for attention deficit hyperactivity disorder. *Mutat Res.* 2009;677(1-2):53-8. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.05.005>
25. Morris SM, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, Mittelstaedt RA, Bishop ME, Manjanatha MG, et al. The genetic toxicology of methylphenidate hydrochloride in non-human primates. *Mutat Res.* 2009;673(1):59-66. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.12.001>
26. Walitza S, Werner B, Romanos M, Warnke A, Gerlach M, Stopper H. Does methylphenidate cause a cytogenetic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder? *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):936-40. <https://doi.org/10.1289/ehp.9866>
27. Suter W, Martus HJ, Elhahouti A. Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Mutat Res.* 2006;607(2):153-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.02.004>
28. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. *Toxicology.* 1995;103(2):77-84. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(95\)03109-S](https://doi.org/10.1016/0300-483X(95)03109-S)
29. Goldstein S. Chronic Ritalin use and cancer. *J Attent Disord.* 2010;13(5):441. <https://doi.org/10.1177/1087054709356195>

Como citar este artigo:

Santos JC, Silva SC, Orsolin PC. Efeito modulador da Ritalina® (metilfenidato) sobre a ação carcinogênica da doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(4):207-11. <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i4a5>