

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v20n6e1974>

Potencial carcinogênico e modulador do flunixin meglumine por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster*

Júnia Lara Amorim^{1*} , Priscila Capelari Orsolin² 

¹Médica Veterinária pelo Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM. Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

²Doutora em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Docente do UNIPAM. Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Autor para correspondência, e-mail: juniaamorim1812@gmail.com.

Resumo. O flunixin meglumine é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) amplamente utilizado na medicina veterinária para o controle da dor, da febre e da inflamação. Na prática clínica, é frequentemente empregado no manejo da dor pós-operatória e no tratamento de mastites, laminites, cólicas, doenças respiratórias, entre outras afecções, em equinos, bovinos e suínos. Com o objetivo de avaliar o potencial carcinogênico e anticarcinogênico desse fármaco, o presente estudo utilizou o *Epithelial Tumor Test* (ETT) em *Drosophila melanogaster* como organismo modelo. Foram avaliados o efeito modulador do flunixin meglumine quando associado à doxorrubicina e seu potencial carcinogênico nas concentrações de 1, 2 e 4 mM. Os resultados demonstraram que o flunixin meglumine apresentou efeito carcinogênico na maior concentração testada (4 mM). Entretanto, quando associado à doxorrubicina, o fármaco também exibiu efeito modulador em todas as concentrações avaliadas. Embora os mecanismos responsáveis por esses efeitos não tenham sido investigados diretamente, é plausível que estejam relacionados à geração de espécies reativas de oxigênio em concentrações elevadas, bem como à modulação do microambiente inflamatório, o qual desempenha papel relevante na resposta imune e na supressão tumoral.

Palavras-chave: Carcinogênese, doxorrubicina, efeito modulador.

*Carcinogenic and modulatory effects of flunixin meglumine evaluated using the epithelial tumor test in *Drosophila melanogaster**

Abstract. Flunixin meglumine is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) widely used in veterinary medicine for the control of pain, fever, and inflammation. In clinical practice, it is commonly administered for postoperative pain management and for the treatment of mastitis, laminitis, colic, respiratory diseases, and other conditions in horses, cattle, and pigs. The present study aimed to evaluate the carcinogenic and anticarcinogenic potential of flunixin meglumine using the Epithelial Tumor Test (ETT) in *Drosophila melanogaster* as an experimental model. The modulatory effect of flunixin meglumine in combination with doxorubicin, as well as its carcinogenic potential at concentrations of 1, 2, and 4 mM, was investigated. The results showed that flunixin meglumine exhibited a carcinogenic effect at the highest concentration tested (4 mM). However, when combined with doxorubicin, the compound also demonstrated a modulatory effect at all concentrations evaluated. Although the mechanisms underlying these findings were not directly investigated, they may be associated with the generation of reactive oxygen species at higher concentrations and with modulation of the inflammatory microenvironment, which plays a critical role in the immune response and tumor suppression.

Keywords: Carcinogenesis, doxorubicin, modulatory effect.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde Animal estabelece que a prevenção e o controle de doenças são essenciais para assegurar o bem-estar dos animais de produção, em razão da estreita relação entre saúde e bem-estar ([Thiemann, 2015](#)). Nesse contexto, os estudos sobre diversas enfermidades, entre elas o câncer, têm adquirido crescente relevância ([Oliveira, 2020](#)).

As mutações genéticas envolvidas na carcinogênese geralmente afetam genes responsáveis pela regulação do ciclo celular, incluindo proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo do DNA, os quais desempenham papéis fundamentais na proliferação e na manutenção da integridade celular ([Alberts et al., 2017](#)). Essas mutações podem ser induzidas tanto pela exposição a agentes mutagênicos exógenos quanto por erros endógenos ocorridos durante a replicação do DNA ([Balmain, 2020](#)).

Entre os carcinógenos químicos, destacam-se os fármacos, cujos metabólitos podem acumular-se nos tecidos e interagir com proteínas e com o DNA celular, potencialmente induzindo mutações ([Silva, 2020](#)). Um exemplo relevante é o flunixin meglumine, um anti-inflamatório não esteroide (AINE) amplamente empregado na medicina veterinária para o tratamento de processos inflamatórios em equinos, bovinos e suínos ([Currah et al., 2009](#); [Giles et al., 2023](#); [Webster et al., 2013](#)). Esse medicamento apresenta reconhecida eficácia no controle da dor e da febre, sendo utilizado em diversas condições clínicas, como cólicas em equinos e mastites em bovinos ([Hairgrove et al., 2019](#); [McLean et al., 2023](#); [Smith, 2013](#)).

Considerando que fatores ambientais estão intimamente relacionados ao desenvolvimento do câncer, diversos testes genéticos têm sido desenvolvidos para investigar essa associação. Entre eles destaca-se o *Epithelial Tumor Test* (ETT), realizado em *Drosophila melanogaster*. Essa espécie, popularmente conhecida como mosca-das-frutas, constitui um modelo biológico eficiente para estudos de mutagênese e carcinogênese ambiental, uma vez que diversas vias oncogênicas e mecanismos relacionados à perda da função de genes supressores de tumor em mamíferos apresentam elevada conservação funcional em *D. melanogaster* ([Gelbart et al., 1999](#); [Millburn et al., 2016](#); [Mirzoyan et al., 2019](#)).

Diante da crescente preocupação com os possíveis efeitos dos medicamentos sobre a estabilidade genômica e o ciclo celular, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial carcinogênico e anti-carcinogênico do flunixin meglumine por meio do *Epithelial Tumor Test* (ETT) em *Drosophila melanogaster*.

Material e métodos

O presente estudo foi desenvolvido no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), localizado no município de Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Para a realização do experimento, foram utilizados os seguintes agentes químicos:

1) Doxorubicina (DXR). A doxorubicina (CAS 23214-92-8), de fórmula molecular $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, foi produzida pela Eurofarma Laboratórios Ltda. (São Paulo, São Paulo, Brasil). Cada frasco continha 50 mg de doxorubicina liofilizada (lote 905825). A doxorubicina foi utilizada como agente indutor tumoral e controle positivo, em razão de sua reconhecida atividade recombinogênica e carcinogênica em *Drosophila melanogaster* ([Orsolin et al., 2012](#); [Rocha et al., 2022](#)). Neste estudo, empregou-se a concentração de 0,4 mM, previamente descrita como eficaz na indução tumoral nesse modelo experimental ([Maciel et al., 2017](#)). A solução foi preparada em água ultrapura obtida por osmose reversa.

2) Flumax[®]. Produto registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), sob o nº 10.145 (18/09/2015), fabricado pela J.A. Saúde Animal, Patrocínio Paulista, São Paulo, Brasil. Cada frasco continha 8,3 g de flunixin meglumine (CAS 42461-84-7), lote 009/23.

O experimento foi conduzido utilizando concentrações de 1, 2 e 4 mM. Essas concentrações foram definidas com base no estudo de [Sintes et al. \(2020\)](#), que avaliaram os efeitos de diferentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo o flunixin meglumine, sobre a viabilidade de células epiteliais mamárias desafiadas com lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*. Os autores observaram que,

na concentração de 4 mM, o fármaco favoreceu o restabelecimento da integridade da barreira epitelial. Assim, essa concentração foi estabelecida como concentração máxima (concentração-mãe), a partir da qual foram realizadas diluições seriadas para obtenção das demais concentrações.

Epithelial Tumor Test (ETT). O *Epithelial Tumor Test* (ETT) em *Drosophila melanogaster* é amplamente utilizado para detectar tumores induzidos por xenobióticos. O teste baseia-se na perda da heterozigose do marcador warts (wts), gene supressor de tumor homólogo ao gene humano LATS1 ([Nepomuceno, 2015](#)). A perda da heterozigose do gene *wts* resulta na proliferação descontrolada de células neoplásicas no tegumento da mosca, permitindo a detecção de tumores epiteliais ([Vasconcelos et al., 2017](#)).

Segundo [Morais et al. \(2017\)](#), a deleção desse gene e a consequente expressão do alelo recessivo promovem o desenvolvimento de clones celulares altamente invasivos, formando tumores epiteliais no corpo e nos apêndices da mosca. Ressalta-se que o marcador *wts* constitui uma mutação recessiva letal em homozigose. Em virtude dessa característica, o alelo é mantido na linhagem por meio da utilização do cromossomo balanceador TM3 ([Orsolin et al., 2012](#)).

Foram utilizadas linhagens mutantes de *D. melanogaster* mantidas no Laboratório de Citogenética e Mutagenese, portadoras dos marcadores genéticos warts (*wts*, 3-100) e multiple wing hairs (*mwh*, 3-0,3). As linhagens foram mantidas em frascos de 250 mL contendo meio de cultura constituído por 820 mL de água, 25 g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*), 11 g de ágar, 156 g de banana e 1 g de nipagin, sob temperatura de 25 °C e umidade relativa de 60%.

Larvas heterozigotas de 72 horas (*wts+/+mwh*) foram obtidas a partir do cruzamento entre fêmeas virgens *wts*/TM3, Sb¹ e machos *mwh*/*mwh*. Após 48 horas, machos e fêmeas foram transferidos para frascos contendo meio de postura à base de fermento e açúcar, permanecendo por oito horas para oviposição. Todas as larvas provenientes desse cruzamento foram submetidas aos tratamentos experimentais. Entretanto, somente as moscas que não apresentavam o cromossomo balanceador TM3, Sb¹ foram analisadas, uma vez que apenas essas continham o gene *wts* de interesse ([Orsolin et al., 2012](#)).

As larvas de 72 horas foram tratadas com flunixin meglumine nas concentrações de 1, 2 e 4 mM, além dos controles positivo (DXR, 0,4 mM) e negativo (água ultrapura). Foram adotados dois esquemas experimentais: tratamento com flunixin meglumine isoladamente, para avaliação do potencial carcinogênico, e tratamento em associação com doxorubicina (0,4 mM), em sistema de cotratamento, para avaliação do efeito anti-carcinogênico/modulador. Todos os experimentos foram realizados em duplicata.

Após uma semana de tratamento, as moscas emergidas foram coletadas e armazenadas em etanol a 70%. Posteriormente, foram separadas de acordo com o fenótipo, sendo analisadas apenas aquelas desprovidas do cromossomo balanceador. As avaliações foram realizadas em lupa estereoscópica, e as frequências tumorais foram registradas em planilha padronizada, discriminando os tumores por região anatômica (olhos, cabeça, asas, corpo, pernas e halteres), bem como o número total de tumores por mosca em cada concentração avaliada ([Amaral et al., 2022](#)).

As diferenças estatísticas entre as frequências tumorais dos tratamentos e dos controles foram analisadas pelo teste não paramétrico U de Mann-Whitney, adotando-se nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Resultados e discussão

A [tabela 1](#) apresenta as frequências de tumores epiteliais observadas em diferentes regiões do corpo de *Drosophila melanogaster* submetidas aos tratamentos com os controles negativo e positivo, bem como às três concentrações de flunixin meglumine, administrado isoladamente ou em associação com doxorubicina.

Houve diferença significativa ($P < 0,05$) nas frequências tumorais entre os controles positivo e negativo. A frequência tumoral nos indivíduos tratados com DXR foi de 0,64 tumor/mosca, enquanto no controle negativo foi de 0,02 tumor/mosca. Esse resultado valida o teste, confirmando a indução de alterações genéticas pela DXR. A doxorubicina, agente da classe das antraciclinas, é reconhecida por afetar a integridade do material genético, provocando lesões celulares irreversíveis e demonstrando

potencial genotóxico ([Silva & Camacho, 2005](#)). Seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da topoisomerase II, enzima crucial para a manutenção da estrutura do DNA em células em proliferação. Essa inibição leva a quebras na cadeia de DNA, reforçando sua ação carcinogênica ([Golan et al., 2014](#); [Rang et al., 2015](#); [Tripathi, 2013](#)).

Tabela 1. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, tratadas com doxorubicina (DXR) e diferentes concentrações de flunixin meglumine (FM)

FM (mM)	DXR (mM)	Nº Moscas	olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halteres	Total	Por mosca
0	0	61	0	0	1	0	0	0	1	0,02
0	0,4	61	3	4	19	9	4	0	39	0,64*
1	0	64	0	1	2	1	2	0	6	0,09
2	0	44	0	0	2	1	2	0	5	0,11
4	0	39	0	0	3	5	0	0	8	0,21*
1	0,4	62	2	2	4	7	5	0	20	0,32**
2	0,4	57	0	1	3	9	6	1	20	0,35**
4	0,4	51	1	1	3	2	2	1	10	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 ($P < 0,05$). **Valor considerado diferente do controle positivo (DXR 0,4mM) ($P < 0,01$).

Nos organismos tratados com 1, 2 e 4 mM de flunixin meglumine foram observadas frequências tumorais de 0,09, 0,11 e 0,21 tumor/mosca, respectivamente. Na maior concentração testada (4 mM), verificou-se diferença significativa ($P < 0,05$) em relação ao controle negativo, sugerindo potencial efeito carcinogênico em altas concentrações.

Os mecanismos envolvidos na indução desse efeito carcinogênico não foram avaliados diretamente neste estudo. Entretanto, é plausível que estejam relacionados à concentração do fármaco. Alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem gerar metabólitos reativos capazes de induzir estresse oxidativo e danos ao DNA, principalmente quando administrados em doses elevadas ou por períodos prolongados ([Ahmad et al., 2018](#)).

Embora os AINEs apresentem elevada importância clínica, esses fármacos podem induzir citotoxicidade por meio da ativação do estresse oxidativo mitocondrial, caracterizado por danos severos às mitocôndrias decorrentes de reações redox deletérias, culminando em crise bioenergética celular ([Bindu et al., 2020](#)). Esses compostos podem promover lesões nos fosfolipídios da membrana celular, comprometendo a integridade mitocondrial, reduzindo a produção de ATP, aumentando o efluxo de cálcio e favorecendo a formação de espécies reativas de oxigênio ([Lim & Yang, 2012](#); [Shin et al., 2017](#)). Essa hipótese é reforçada, no presente estudo, pela redução do número de indivíduos sobreviventes observada na concentração de 4 mM, sugerindo aumento da citotoxicidade nessa condição experimental.

Quando administrado em associação com a doxorubicina (DXR), o flunixin meglumine apresentou efeito modulador, uma vez que foram registradas frequências tumorais de 0,32, 0,35, e 0,20 tumor/mosca nas concentrações de 1, 2 e 4 mM, respectivamente, todas inferiores às observadas no controle positivo ($P < 0,05$).

Esse resultado sugere potencial efeito anti-carcinogênico, ou modulador dos danos induzidos pela DXR. [Tian et al. \(2012\)](#) destacam que as prostaglandinas desempenham papel fundamental na carcinogênese ao estimular a proliferação celular, a angiogênese, a motilidade celular e a inibição da apoptose. Dessa forma, os inibidores da ciclooxigenase (COX), ao reduzirem a síntese de prostaglandinas, podem interferir nesses processos e exercer atividade antitumoral.

A COX-2 está envolvida não apenas nos processos inflamatórios, mas também na oncogênese, sendo frequentemente super expressa em diversos tipos de neoplasias ([Gurram et al., 2018](#)). Complementarmente, a atividade antiproliferativa dos AINEs está associada à indução de apoptose e à inibição da angiogênese ([Wong, 2019](#)).

A prostaglandina E₂ (PGE₂), principal metabólito derivado da COX-2, exerce papel central na carcinogênese ao estimular a angiogênese por meio da regulação do endotélio vascular, favorecer a invasão e a formação de metástases pela ativação de metaloproteinases e promover o crescimento tumoral mediante regulação positiva de fatores de crescimento ([Goradel et al., 2019](#); [Ribeiro et al., 2009](#)). Além disso, a superexpressão da COX-2 em ambientes inflamatórios pode estabelecer um ciclo

de retroalimentação com citocinas e outros mediadores inflamatórios, favorecendo a manutenção de um microambiente propício ao desenvolvimento tumoral ([Hakan et al., 2010](#); [Jark et al., 2011](#)).

Resultados semelhantes têm sido descritos para outros AINEs ([Marshall & Blikslager, 2011](#); [Streppa et al., 2002](#)). [Bontempo & Orsolin \(2021\)](#) demonstraram que o Firocoxib, um inibidor seletivo da COX-2, exerceu efeito modulador sobre a ação da doxorrubicina em *Drosophila melanogaster* por meio do teste para detecção de tumores epiteliais (ETT). Da mesma forma, ([Alcalá et al., 2019](#)) concluíram que inibidores seletivos da COX-2 podem reduzir a progressão de diferentes tipos de câncer.

Medicamentos como o sulindaco reduziu o volume tumoral em modelo murino de câncer de mama (4T1), além de diminuir a infiltração de macrófagos no microambiente tumoral, reduzir a vascularização e atenuar mediadores inflamatórios e imunossupressores ([Gunaydin & Bilge, 2018](#); [Hopkins et al., 2025](#); [Oladosu et al., 2018](#)). De maneira semelhante, [Oliveira et al. \(2018\)](#) verificaram efeito anticarcinogênico da Aspirina, atribuído à sua atividade antioxidante e à indução de apoptose. ([Kola et al., 2017](#)) também demonstraram que o Meloxicam apresentou atividade anticarcinogênica por induzir apoptose associada à ativação de mecanismos de autofagia citoprotetora.

Em conjunto, os resultados deste estudo sugerem que o flunixin meglumine apresenta comportamento dependente da concentração, com possível efeito carcinogênico quando administrado isoladamente na concentração de 4 mM e efeito modulador ou anti-carcinogênico quando associado à doxorrubicina. Esse comportamento pode caracterizar uma resposta bifásica dependente da dose e do contexto experimental. Embora os AINEs sejam amplamente reconhecidos por seu potencial antineoplásico, incluindo a inibição da proliferação e da invasão tumoral, a indução de apoptose e a modulação de vias inflamatórias ([Fu et al., 2020](#); [Gurpinar et al., 2014](#)), seus efeitos podem variar em função da concentração utilizada, do tempo de exposição e do modelo biológico empregado.

Conclusão

O flunixin meglumine apresentou resposta dependente da concentração nas condições experimentais deste estudo. Quando administrado isoladamente, evidenciou potencial efeito carcinogênico apenas na maior concentração testada (4 mM). Em contraste, quando associado à doxorrubicina, exerceu efeito modulador com redução significativa da frequência tumoral em todas as concentrações avaliadas (1, 2 e 4 mM), indicando potencial atividade anticarcinogênica.

Embora os mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos não tenham sido investigados diretamente, os resultados sugerem que o estresse oxidativo pode estar envolvido na resposta observada em concentrações elevadas, enquanto a modulação da resposta inflamatória, especialmente pela inibição da via da ciclooxigenase e consequente redução da síntese de prostaglandinas, pode explicar, ao menos em parte, o efeito protetor observado na associação com a doxorrubicina. Esses mecanismos estão diretamente relacionados à regulação da proliferação celular, da angiogênese e da apoptose, processos fundamentais para o desenvolvimento tumoral.

Dessa forma, os resultados reforçam a natureza complexa da atuação dos AINEs na carcinogênese e indicam que seus efeitos biológicos dependem da concentração empregada e do contexto experimental. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos e confirmar o potencial terapêutico do flunixin meglumine como agente modulador da carcinogênese.

Referências

- Ahmad, M. H., Fatima, M., Hossain, M., & Mondal, A. C. (2018). Evaluation of naproxen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and in-vivo genotoxicity in male Wistar rats. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 8(6). <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2018.04.002>.
- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2017). Fundamentos da Biologia Celular: Uma Introdução à Biologia Molecular da Célula. In *Artes Médicas Sul* (4 ed.). Artmed.
- Alcalá, A. G. S., Gioda, L., Dehman, A., & Beugnet, F. (2019). Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox[®]) and grapiprant (Galliprant[®]) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 309. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2052-0>.

- Amaral, M. V. F., Reis, E. Á., & Orsolin, P. C. (2022). Avaliação do efeito carcinogênico do bromazepam em *Drosophila melanogaster*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 20(4), 526–532. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v20i4.45503>.
- Balmain, A. (2020). The critical roles of somatic mutations and environmental tumor-promoting agents in cancer risk. *Nature Genetics*, 52(11), 1139–1143. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00727-5>.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- Bontempo, N. J., & Orsolin, P. C. (2021). Efeito modulador do Previcox[®] sobre a ação carcinogênica da doxorubicina por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 20(2), 269–276. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v20i2.43562>.
- Currah, J. M., Hendrick, S. H., & Stookey, J. M. (2009). The behavioral assessment and alleviation of pain associated with castration in beef calves treated with flunixin meglumine and caudal lidocaine epidural anesthesia with epinephrine. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(4), 375–382.
- Fu, X., Tan, T., & Liu, P. (2020). Regulation of autophagy by non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer. *Cancer Management and Research*, 12. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S253345>.
- Gelbart, W. M., Crosby, M., Matthews, B., Chillemi, J., Twombly, S. R., Emmert, D., Bayraktaroglu, L., Smutniak, F., Kossida, S., Ashburner, M., Drysdale, R. A., Whitfield, E. J., Millburn, G. H., De Grey, A., Kaufman, T., Matthews, K., Gilbert, D., Strelets, V., Grumblin, G., ... Benos, T. (1999). The FlyBase database of the *Drosophila* genome projects and community literature. *Nucleic Acids Research*, 27(1). <https://doi.org/10.1093/nar/27.1.85>.
- Giles, C. B., Ferdous, F., Halleran, J. L., Yeatts, J. L., Baynes, R. E., & Mzyk, D. A. (2023). Flunixin meglumine tissue residues after intravenous administration in goats. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1341779>.
- Golan, D. E., Tashian, J. R., Armen, H., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2014). *Princípios de farmacologia: a base fitopatológica da farmacologia*. Guanabara, Koogan.
- Goradel, N. H., Najafi, M., Salehi, E., Farhood, B., & Mortezaee, K. (2019). Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5683–5699. <https://doi.org/10.1002/jcp.27411>.
- Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian Journal of Medicine*, 50(2). <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
- Gurpinar, E., Grizzle, W. E., & Piazza, G. A. (2014). NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clinical Cancer Research*, 20(5). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1573>.
- Gurram, B., Zhang, S., Li, M., Li, H., Xie, Y., Cui, H., Du, J., Fan, J., Wang, J., & Peng, X. (2018). Celecoxib Conjugated Fluorescent Probe for Identification and Discrimination of Cyclooxygenase-2 Enzyme in Cancer Cells. *Analytical Chemistry*, 90(8), 5187–5193. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b05337>.
- Hairgrove, T. B., Mask, J. W., Mays, T. P., Fajt, V. R., Bentke, A. L., Warner, J. L., & Baynes, R. E. (2019). Detection of flunixin in the urine of untreated pigs housed with pigs treated with flunixin meglumine at labeled doses. *Translational Animal Science*, 3(4), 1339–1404. <https://doi.org/10.1093/tas/txz099>.
- Hakan, T., Toklu, H. Z., Biber, N., Ozevren, H., Solakoglu, S., Demirturk, P., & Aker, F. V. (2010). Effect of COX-2 inhibitor meloxicam against traumatic brain injury-induced biochemical, histopathological changes and blood–brain barrier permeability. *Neurological Research*, 32(6), 629–635.
- Hopkins, S., Yang, V., & Liew, D. F. L. (2025). Choosing a nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain. *Australian Prescriber*, 48(4). <https://doi.org/10.18773/austprescr.2025.032>.

- Jark, P. C., Machado, L. H. A., Lourenço, M. L. G., & Sakate, M. (2011). Uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães–revisão. *Veterinária e Zootecnia*, 18(4), 523–530.
- Kola, V., Mondal, S., & Mondal, P. (2017). Investigation of cytotoxic activity of prepared PLGA nanoparticle formulations of meloxicam in HT29 colon cancer cell lines. *Latin American Journal of Pharmacy*, 36(12).
- Lim, Y. J., & Yang, C. H. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clinical Endoscopy*, 45(2), 138–144. <https://doi.org/10.5946/ce.2012.45.2.138>.
- Maciel, Á. D., Magalhães, M. D., & Orsolin, P. C. (2017). Efeito modulador do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis* L.) sobre a carcinogenicidade da doxorubicina, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumores em *Drosophila melanogaster*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 16(2), 157–161. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v16i2.21963>.
- Marshall, J. F., & Blikslager, A. T. (2011). The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. *Equine Veterinary Journal*, 43(SUPPL.39), 126–132. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00398.x>.
- McLean, A. K., Falt, T., Abdelfattah, E. M., Middlebrooks, B., Gretler, S., Spier, S., Turoff, D., Navas Gonzalez, F. J., & Knych, H. K. (2023). Transdermal flunixin meglumine as a pain relief in Donkeys: A Pharmacokinetics Pilot Study. *Metabolites*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/metabo13070776>.
- Millburn, G. H., Crosby, M. A., Gramates, L. S., & Tweedie, S. (2016). FlyBase portals to human disease research using *Drosophila* models. *Disease Models & Mechanisms*, 9, 245–252.
- Mirzoyan, Z., Sollazzo, M., Allocca, M., Valenza, A. M., Grifoni, D., & Bellost, P. (2019). *Drosophila melanogaster*: A model organism to study cancer. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00051>.
- Morais, C. R., Carvalho, S. M., Carvalho Naves, M. P., Araujo, G., Rezende, A. A. A., Bonetti, A. M., & Spanó, M. A. (2017). Mutagenic, recombinogenic and carcinogenic potential of thiamethoxam insecticide and formulated product in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere*, 187, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.108>.
- Nepomuceno, J. C. (2015). Using the *Drosophila melanogaster* to Assessment Carcinogenic Agents through the Test for Detection of Epithelial Tumor Clones (Warts). *Advanced Techniques in Biology & Medicine*, 03(03), 2. <https://doi.org/10.4172/2379-1764.1000149>.
- Oladosu, F. A., Tu, F. F., & Hellman, K. M. (2018). Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(4). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.108>.
- Oliveira, M. C. (2020). *Neoplasias em animais de produção diagnosticadas no Setor de Anatomia Patológica da UFRRJ no período de 1947 a 2019*. Universidade Rural do Rio de Janeiro.
- Oliveira, V. C., Constante, S. A. R., Polloni, L., Orsolin, P. C., Oliveira, R. G. S., Machado, N. M., Oliveira Júnior, R. J., & Nepomuceno, J. C. (2018). Protective effect of aspirin against mitomycin C-induced carcinogenicity, assessed by the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(3), 330–337. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1415926>.
- Orsolin, P. C., Oliveira, R. G. S., & Nepomuceno, J. C. (2012). Assessment of the mutagenic, recombinogenic and carcinogenic potential of orlistat in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 50(8), 2598–2604. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.008>.
- Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2015). *Rang & dale farmacologia*. Guanabara - Koogan.
- Ribeiro, L., Damasceno, K. A., Costa Neto, J. M., D’Assis, M. J. M. H., Costa, A., Silva, N. dos S., Aguiar, P., Cassali, G. D., & Lima, A. E. S. (2009). Expressão da COX-2 nos carcinomas mamários de cadelas. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*, 13(4), 1–12.

- Rocha, L. B., Miquelante, N., Orsolin, P. C., & Raújo, B. C. (2022). Avaliação do efeito carcinogênico do Nifedipino em *Drosophila melanogaster*. *Perquirere*, 19, 143–151.
- Shin, S. J., Noh, C. K., Lim, S. G., Lee, K. M., & Lee, K. J. (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal Research*, 15(4). <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.4.446>.
- Silva, A. S. (2020). *Estudo retrospectivo das neoplasias mesenquimais caninas diagnosticadas no setor de patologia animal da EVZ/UFG*. Universidade Federal de Goiás.
- Silva, C. E. V., & Camacho, A. A. (2005). Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorrubicina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57(3). <https://doi.org/10.1590/s0102-09352005000300004>.
- Sintes, G. F., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the mammary epithelial barrier during inflammation. *Journal of Dairy Science*, 103(11). <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18818>.
- Smith, G. (2013). Extralabel Use of Anesthetic and Analgesic Compounds in Cattle. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 29(1), 29. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.11.003>.
- Streppa, H. K., Jones, C. J., & Budsberg, S. C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research*, 63(1), 91–94. <https://doi.org/10.2460/AJVR.2002.63.91>.
- Thiemann, A. B. (2015). International standards: The World Organisation for Animal Health Terrestrial Animal Health Code. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 34(1). <https://doi.org/10.20506/rst.34.1.2340>.
- Tian, J. J., Lu, S. M., Yu, L., Ma, J. K., Mu, Y. K., Wang, H. B., & Xu, W. (2012). Nimesulide inhibited the growth of hypopharyngeal carcinoma cells via suppressing Survivin expression. *Head and Neck Oncology*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1758-3284-4-7>.
- Tripathi, K. D. (2013). *Farmacologia médica*. Guanabara - Koogan.
- Vasconcelos, M. A., Orsolin, P. C., Oliveira, R. G. S., Nepomuceno, J. C., & Spanó, M. A. (2017). Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 101, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.028>.
- Webster, H. B., Morin, D., Jarrell, V., Shipley, C., Brown, L., Green, A., Wallace, R., & Constable, P. D. (2013). Effects of local anesthesia and flunixin meglumine on the acute cortisol response, behavior, and performance of young dairy calves undergoing surgical castration. *Journal of Dairy Science*, 96(10), 6285–6300. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3168/jds.2012-6238>
- Wong, R. S. Y. (2019). Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Cancer Prevention and Cancer Promotion. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3418975>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 18 de maio de 2026**Aprovado:** 26 de junho de 2026**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.