

## **Metabolito da dipirona (4-aminoantipirina) é um antagonista da doxorrubicina, cisplatina e ciclofosfamida**

Claudia Rodrigues Berno<sup>1,2</sup>, Barbara de Toledo Rós<sup>1,2</sup>, Ingridy Ostaciana Maia Freitas da Silveira<sup>3</sup>, Henrique Coelho Rodrigues<sup>4</sup>, Andréia Conceição Milan Brochado Antonioli-Silva<sup>1,4</sup>, Adilson Beatriz<sup>2,3</sup>, Antônio Carlos Duenhas Monreal<sup>2</sup>, Fabricio Garmus Sousa<sup>2</sup>, Roberto da Silva Gomes<sup>3,5\*</sup>, Rodrigo Juliano Oliveira<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Estudos em Células Tronco, Terapia Celular e Genética Toxicológica, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Mestrado em Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>4</sup>Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>5</sup>Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brasil.

Câncer é uma das principais causas de mortes no mundo, o que se deve, em parte, a sua alta complexidade celular e molecular e a inespecificidade dos tratamentos quimioterápicos disponíveis para os seus estágios mais avançados. Estes tratamentos quimioterápicos são frequentemente associados a efeitos colaterais que incluem dores e febre, os quais são geralmente tratados com analgésicos comuns tais como a dipirona. Por sua vez, a dipirona é metabolizada no fígado produzindo vários metabólitos, como a 4-aminoantipirina (4-AA), os quais são capazes de atuar como inibidores de enzimas envolvidas na transdução de sinais de dor e inflamação. Contudo, pouco é conhecido a respeito da possível interação entre a dipirona ou seus metabólitos com os agentes quimioterápicos e do seu possível impacto na quimioterapia. Por este motivo, buscou-se avaliar *in vivo* os efeitos genotóxicos, mutagênicos, apoptóticos e imunomodulatórios da 4-AA e suas associações com doxorrubicina, cisplatina e ciclofosfamida, os quais são antineoplásicos largamente empregados no tratamento de diversos tipos de cânceres. Isoladamente, a 4-AA não se mostrou capaz de induzir fagocitose esplênica, danos genotóxico e mutagênicos ou causar alterações leucocitárias, apesar de ter aumentado a quantidade de células em apoptose nos rins e fígado. Por outro lado, quando associada aos agentes antineoplásicos testados, a 4-AA foi capaz de diminuir as atividades genotóxicas, mutagênicas e apoptóticas dos mesmos, bem como interferir na fagocitose esplênica e na contagem de leucócitos. Estes resultados sugerem que a 4-AA pode atuar como um antagonista na quimioterapia ao interferir nos mecanismos fundamentais dos quimioterápicos.

Palavras-chave: Apoptose; Câncer; Genotoxicidade; Mutagenicidade.