



## ACESSO ABERTO

**Data de Recebimento:**  
29/04/2024

**Data de Aceite:**  
01/06/2024

**Data de Publicação:**  
27/06/2024

**\*Autor correspondente:**  
Alexandre Azenha Alves de  
Rezende, azenha@ufu.br.

**Citação:**  
PRADO, G. P.; REZENDE, A.  
A. A. Avaliação do potencial  
carcinogênico do oxalato de  
escitalopram em *Drosophila*  
*melanogaster*. **Revista Multi-**  
**disciplinar em Saúde**, v. 5, n.  
2, 2024. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4413>

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARCINOGENICO DO OXALATO DE ESCITALOPRAM EM DROSOPHILA MELANOGASTER

Giovana de Paula Prado<sup>a</sup>, Alexandre Azenha Alves de Rezende<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Universidade Federal de Uberlândia. Tupã, Ituiutaba - R. Vinte, 1600 - MG, 38304-402.

### RESUMO

**Introdução:** A descoberta de drogas antidepressivas no final da década de 1950 suscitou importantes avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos nos transtornos depressivos, assim como possibilidades de tratamento farmacológico. Entre os fármacos mais utilizados no tratamento da ansiedade e outros transtornos está o oxalato de escitalopram, o qual é um inibidor da recaptação seletiva da serotonina. Fármacos utilizados no tratamento prolongado da depressão, podem causar danos ao DNA devido à formação de radicais livres. **Objetivo:** Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os potenciais tóxico e carcinogênico do oxalato de escitalopram por meio do Teste para a Detecção de Clones de Tumor Epitelial (ETT) em *Drosophila melanogaster*. **Metodologia:** Foram utilizadas duas linhagens de *D. melanogaster* *wts* (fêmeas virgens) e *mwh* (machos). As larvas de terceiro estágio ( $72 \pm 4$ h) obtidas deste cruzamento foram tratadas com diferentes concentrações do oxalato de escitalopram (0,875; 1,75 ou 3,5 mg/mL). **Resultados e Discussão:** Não houve toxicidade associada a nenhuma das concentrações utilizadas, porém houve aumento significativo na frequência de tumores nos indivíduos tratados com 1,75 e 3,5 mg/mL. A conversão do oxalato de escitalopram em S-desmetilcitalopram e S-didesmetilcitalopram pode estar associada ao dano no DNA e ao aumento na frequência de tumores epiteliais. Os efeitos adversos do oxalato de escitalopram parecem estar ligados ao desenvolvimento de tumores em diferentes organismos. **Conclusão:** Diante do acima exposto, e de acordo com as condições experimentais utilizadas, sugere-se que mais estudos sejam realizados para melhor caracterizar os tipos de danos causados por esses fármacos ao DNA e sua relação com o desenvolvimento de tumores.

**Palavras-chave:** Antidepressivos; S-didesmetilcitalopram; *warts*; inibidor seletivo da recaptação da serotonina; Teste de Tumor Epitelial (ETT).

### ABSTRACT

**Introduction:** The discovery of antidepressant drugs in the late 1950s led to important advances in understanding the mechanisms involved in depressive disorders, as well as possibilities for pharmacological treatment. Among the drugs most used to treat anxiety and other disorders is escitalopram oxalate, which is a selective serotonin reuptake inhibitor. Drugs used in the long-term

treatment of depression can cause damage to DNA due to the formation of free radicals. Thus, the objective of the present work was to evaluate the toxic and carcinogenic potential of escitalopram oxalate using the Test for the Detection of Epithelial Tumor Clones (ETT) in *Drosophila melanogaster*. Two strains of *D. melanogaster* wts (virgin females) and mwh (males) were used. The third stage larvae (72 + 4h) obtained from this crossing were treated with different concentrations of escitalopram oxalate (0.875, 1.75 or 3.5 mg/mL). Results and Discussion: There was no toxicity associated with any of the concentrations used, however there was a significant increase in the frequency of tumors in individuals treated with 1.75 and 3.5 mg/mL. The conversion of escitalopram oxalate to S-desmethylescitalopram and S-didesmethylescitalopram may be associated with DNA damage and an increase in the frequency of epithelial tumors. The adverse effects of escitalopram oxalate appear to be linked to the development of tumors in different organisms. Conclusion: In view of the above, and according to the experimental conditions used, it is suggested that more studies be carried out to better characterize the types of damage caused by these drugs to DNA and their relationship with the development of tumors.

Keywords: Antidepressants; S-desmethylescitalopram; warts; selective serotonin reuptake inhibitor; Epithelial Tumor Test (ETT).

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é considerada um transtorno de humor crônico, ocasionando impacto na qualidade de vida do indivíduo além de ser um problema sério de saúde pública. Esta doença, comum e grave, afeta cerca de 10% dos humanos adultos com mais de 18 anos (AGUIAR et al., 2011). Os principais medicamentos empregados no tratamento contra a depressão são os antidepressivos. Em estudo recente do Conselho Federal de Farmácia foi revelado que houve aumento de 36% na comercialização desses fármacos após a pandemia da COVID-19 (Conselho Federal de Farmácia, 2023).

Cientistas acreditavam que a depressão seria o resultado de pensamentos ou emoções de uma pessoa. No entanto, novas pesquisas apontaram que a depressão pode ocorrer devido a causas genéticas e fatores ambientais, como alterações na sinalização bioquímica cerebral que podem induzir o surgimento da doença (ROSHDY; SHOMAN, 2004).

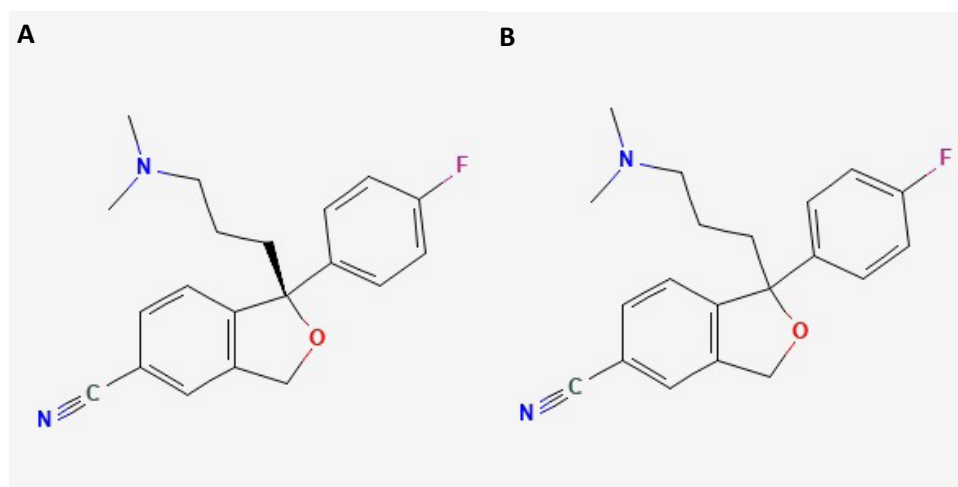
A descoberta de drogas antidepressivas no final da década de 1950 suscitou importantes avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos nos transtornos depressivos, assim como possibilidades de tratamento farmacológico (MORENO et al., 1999; RIBEIRO et al., 2014). Até a década de 1980, existiam apenas os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e os tricíclicos (ADTs). Apesar de eficazes, apresentavam efeitos colaterais causados pela inespecificidade da sua ação farmacológica e eram potencialmente letais em casos de superdosagem (MORENO et al., 1999).

Logo após, surgiram novas classes de antidepressivos como os tetracíclicos (ATeCs), os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs), os inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina (ISRNs), inibidores seletivos de recaptção de dopamina (ISRDs) e inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), como o citalopram (Fig. 1A) e o oxalato de escitalopram (Fig. 1B).

De acordo com Battal et al. (2013), drogas utilizadas no tratamento prolongado da depressão causam danos ao DNA devido à formação de radicais livres. Esse tipo de dano ao DNA pode ocorrer em qualquer idade, pois radicais livres são subproduto natural do metabolismo celular. O organismo repara tanto quanto possível estes danos, mas essa habilidade diminui com o tempo. O acúmulo de radicais livres causa o desenvolvimento de doenças degenerativas, como câncer ou resulta em apoptose celular. Assim, deve-se levar em conta a ocorrência de efeitos genotóxicos e carcinogênicos no tratamento da depressão utilizando-

se antidepressivos. Estudos realizados com oxalato de escitalopram indicaram que o medicamento causa a troca de cromátides irmãs (COBANOGLU et al., 2017).

Por outro lado, de acordo com Wang et al. (2015) diversos antidepressivos, incluindo os ISRS, melhoram efetivamente as respostas ao dano no DNA causadas por neurotoxinas e são capazes de reverter alterações causadas por essas toxinas durante o ciclo celular das células nervosas, atuando como neuroprotetores.



**Figura 1.** A - Fórmula estrutural do Citalopram 1 - [3-(dimetilamino) propyl]-1-(4-fluorophenyl)-3H-2-benzofuran-5-carbonitrile] (Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/citalopram#section=3D-Conformer>).

B- Fórmula estrutural do Escitalopram (1S)-1-[3-(dimetilamino) propyl]-1-(4-fluorophenyl)-3H-2-benzofuran-5-carbonitrile (Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Escitalopram#section=Names-and-Identifiers>).

Desde o século 20, a *Drosophila melanogaster* vem sendo um organismo modelo extremamente utilizado em pesquisas e ao longo dos anos tem possibilitado novas descobertas científicas. Suas aplicações são variadas, e estas podem ser empregadas para determinar o controle genético do desenvolvimento, análise do comportamento e danos ao DNA (ROBERTS, 2006). Dentre os testes empregados, destacam-se os de avaliação da toxicidade, mutagenicidade e recombinogenicidade além de avaliações sobre a carcinogênese (GRAF et al., 1984; JUSTICE et al., 1995; EEKEN et al., 2002).

O Teste para a Detecção de Clones de Tumor Epitelial (ETT) faz uso de uma linhagem que possui o gene marcador *wts* (*warts*), o qual está localizado no cromossomo 3 da mosca e é letal para o zigoto quando em homozigose. Por isso, o alelo *warts* é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). Caso ocorra a perda da heterozigose nas células do disco imaginal, haverá formação de clones homozigotos, que são viáveis em conjuntos de células isoladas da larva e se manifestam como tumores na mosca adulta. Este sistema teste tem sido um “endpoint” genético adicional útil em estudos toxicológicos em geral, bem como em estudos para avaliar agentes carcinogênicos. A deleção desse gene leva à multiplicação de células circulares e invasivas, chamadas de *warts* (verrugas), que podem aparecer ao longo do corpo dos indivíduos (JUSTICE et al., 1995).

A conservação evolutiva de genes supressores de tumor entre *D. melanogaster* e mamíferos têm estimulado os estudos relacionados à indução e o desenvolvimento de tumores nesse inseto, podendo contribuir diretamente para o entendimento da gênese de processos carcinogênicos em humanos (EEKEN et al., 2002; JUSTICE et al., 1995).

Com o aumento dos casos de depressão no mundo, principalmente após a pandemia de COVID-19, faz-se necessária a extensa avaliação de medicamentos amplamente prescritos, como o oxalato de escitalopram. Assim, o presente estudo apresenta como objetivos determinar a toxicidade de diferentes concentrações

de oxalato de escitalopram, além de avaliar o potencial carcinogênico após tratamento de larvas de *D. melanogaster* e relacionar o número de tumores contabilizados com os compostos oriundos da metabolização do ISRS em estudo.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Compostos químicos e meio de cultura

O oxalato de escitalopram, com grau de pureza farmacêutica, foi avaliado em três concentrações diferentes (3,5 mg; 1,75 mg e 0,875 mg). Etil carbamato (Uretano) foi utilizado como controle positivo e água destilada como controle negativo.

As linhagens foram mantidas em estoque, em frascos de 300mL contendo meio de cultura para *D. melanogaster* [1230 mL de água destilada, 234g de banana, 37,5g de fermento, 16,5g de ágar, 1,5g de Metilparabeno e 2,0 mL de antibiótico] em temperatura de 25°C e 60% de umidade. Para coleta de larvas foi utilizado meio de cultura com fina camada de ágar (4%) sobreposta por camada constituída de fermento suplementado com sacarose. Já para os tratamentos, o purê de batata (Yoki® Alimentos S.A.) foi utilizado como meio alternativo.

### 2.2 Cruzamentos, linhagens, tratamentos e sobrevivência

Duas linhagens de moscas *D. melanogaster* mutantes foram usadas nesse teste: Linhagem *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-0,3) e linhagem *warts* (*wts*,3-100). A linhagem *multiple wing hairs* é mantida em homozigose recessiva para o marcador *mwh*, localizado no cromossomo 3, em posição distal em relação ao centrômero (*mwh*, 3-0,3). Quando expresso em homozigose recessiva o gene *mwh*, produz fenótipo de pelos nas asas da mosca em formato múltiplo, diferente do fenótipo selvagem (um único pelo por célula).

A linhagem *warts* possui o marcador *wts* no cromossomo 3, que é mantido em homozigose na presença do balanceador cromossômico *TM3, Sb<sup>1</sup>*. O marcador *wts* quando expresso na condição selvagem atua como um gene supressor de tumor. A deleção desse gene e a expressão do alelo recessivo, leva à formação de clones de células que são consideradas altamente invasivas, acarretando a manifestação de tumor epitelial no corpo e apêndices da mosca.

Foi realizado o cruzamento entre machos *mwh/mwh* e fêmeas virgens da linhagem *wts*, [1] in [1] kni [ri-1] p [p] *wts* [3-17]/*TM3,SB* [1]. Duas progênies foram geradas nesse cruzamento: progênie MH, trans-heterozigoto marcado (*mwh<sup>+/+</sup>wts*) e progênie BH, heterozigoto balanceado (*mwh<sup>+/+</sup>TM3, Sb<sup>1</sup>*). No Teste de Detecção de Tumor Epitelial (ETT) apenas a progênie MH foi analisada. A identificação da progênie foi realizada mediante a expressão do balanceador cromossômico *TM3, Sb<sup>1</sup>*, que apresentou fenótipo de pelos curtos e espessos no corpo da mosca, o que diferiu da progênie MH, com fenótipo de pelos longos e finos.

A coleta de ovos do cruzamento *mwh<sup>+/+</sup>mwh* x *wts<sup>+/TM3, Sb<sup>1</sup></sup>* ocorreu dentro do período de 8 horas em frascos contendo meio de cultura a base de ágar (4%) e fermento biológico suplementado com sacarose. Após 72 ± 4 horas, larvas de 3º estágio foram lavadas com água destilada e coletadas com auxílio de peneira de malha fina. Posteriormente, as larvas foram submetidas a tratamento crônico (48 horas) até completar o processo da metamorfose. As larvas foram colocadas em *vials* (2,5cm de diâmetro por 8cm de comprimento) contendo 1,5g de purê de batatas (Yoki® Alimentos S.A.) e 5mL de solução contendo diferentes concentrações de oxalato de escitalopram.

Paralelo ao ETT, neste estudo foi avaliada a toxicidade do oxalato de escitalopram em larvas de

3º estágio de *D. melanogaster*. A toxicidade foi mensurada pela taxa de indivíduos que completaram o processo de metamorfose após o tratamento crônico (48 horas). As concentrações avaliadas foram baseadas em estudo prévio (ARIWOOLA, 2019).

### 2.3 Fixação de moscas e análise de tumor epitelial

Para análise de tumor epitelial, adultos eclodidos do cruzamento *mwh+/+mwh* x *wts+/TM3, Sb<sup>1</sup>* foram fixados em etanol 70% (v/v) e analisados sob lupa estereoscópica em placa de petri com glicerina. A análise baseou-se na contagem de tumores de acordo com a descrição de Justice et al. (1995). Os resultados foram registrados em um diagrama padrão expressando os números de tumores observados em cada parte do corpo das moscas: olhos, cabeça, corpo, asas, pernas e halteres.

### 2.4 Análise estatística

As diferenças estatísticas entre a frequência de tumores epiteliais nas concentrações testadas e os controles (negativo e positivo) foram calculadas usando o teste *U*, não paramétrico, de Mann-Whitney, utilizando o nível de significância  $P < 0,05$ .

Comparações estatísticas referentes à taxa de sobrevivência das moscas tratadas com as drogas e os controles (negativo e positivo) foram feitas com o teste do Chi-quadrado para razões de amostras independentes.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O oxalato de escitalopram é uma substância farmacêutica utilizada no tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade, pertencente à classe dos ISRS, inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Essa substância é a forma de sal do escitalopram, um composto químico que atua aumentando os níveis de serotonina no cérebro, o que ajuda a melhorar o humor e reduzir a ansiedade. Em termos de estrutura química, o oxalato de escitalopram é uma combinação do escitalopram com ácido oxálico, formando um sal. A fórmula química do escitalopram é  $C_{20}H_{21}FN_2O$  e a do ácido oxálico é  $C_2H_2O_4$ . A combinação dessas duas substâncias resulta no oxalato de escitalopram, que é uma substância cristalina de cor branca, praticamente insolúvel em água (WANG et al., 2015).

Inicialmente, avaliamos a toxicidade (Tabela 1) em *D. melanogaster* das três concentrações do composto testado. A toxicidade foi avaliada considerando-se os números de larvas que foram expostas ao composto (20 larvas por frasco) por 48 horas, e o número de moscas que atingiram a fase adulta após exposição. Não houve diferença entre os grupos tratados em relação ao controle negativo ( $p > 0,005$ ).

Estes resultados estão de acordo com estudo prévio empregando o Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em células somáticas de *D. melanogaster* para avaliar o potencial mutagênico e recombinogênico do citalopram e escitalopram. Neste trabalho, os dois cruzamentos foram empregados: o padrão (ST) e o de alta bioativação metabólica (HB), visando entender a influência das enzimas do complexo CYP450 na indução de mutações e recombinação homóloga. Larvas de terceiro estágio desses cruzamentos foram expostas a diferentes concentrações das drogas (0,3125 mg/mL; 0,625 mg/mL; 1,25 mg/mL; 2,5 mg/mL; 5 mg/mL e 10 mg/mL). A diminuição da viabilidade foi observada apenas no tratamento com oxalato de escitalopram na concentração de 5 mg/mL ( $p < 0,05$ ) no cruzamento ST (ARIWOOLA, 2019). Assim, de acordo com as condições experimentais empregadas, as concentrações avaliadas no teste de toxicidade, também foram utilizadas para avaliação carcinogênica (Tabela 2).



**Tabela 1** - Taxa de sobrevivência de larvas de *D. melanogaster* após exposição a diferentes concentrações de oxalato de escitalopram (3,5 mg; 1,75 mg e 0,875 mg), a água destilada (controle negativo) e a Etil-carbamato (controle positivo), durante 48 horas

Tratamento	Taxa de sobrevivência	<i>p-value</i>
Água destilada	100%	-
Etil-carbamato (178,18 mg/mL)	85%	$p > 0,05$
Escitalopram (0,875 mg/mL)	95%	$p > 0,05$
Escitalopram (1,75 mg/mL)	100%	$p > 0,05$
Escitalopram (3,5 mg/mL)	75%	$p > 0,05$

Estudo empregando células epiteliais de brônquio BEAS-2B e células cancerígenas A549 e H460 (câncer de pulmão de células não pequenas) identificou que o oxalato de escitalopram tem efeitos inibitórios sobre o crescimento e disseminação de células cancerígenas induzindo a apoptose por meio de cascata de sinalização, além de haver parada no ciclo celular (em G1). Os resultados encontrados atribuem maior toxicidade do oxalato de escitalopram nas maiores concentrações empregadas (YUAN et al., 2018).

Estudo realizado com *Danio rerio* (zebrafish) expôs estes animais a diferentes concentrações do oxalato de escitalopram em tanques de fluxo por três semanas. O trabalho investigou possíveis efeitos sobre o comportamento natatório e características físicas dos peixes quando a interação com este fármaco. Assim, foi possível identificar que houve uma diferença notável entre os sexos. As fêmeas expostas a  $1,50 \mu\text{gL}^{-1}$  de oxalato de escitalopram apresentaram redução na velocidade máxima de nado, menor número de paradas durante o nado e maior ousadia em comparação com o grupo controle. Além disso, o comprimento e o peso das fêmeas expostas a esta concentração foram significativamente menores em comparação ao grupo controle. Já os machos expostos a  $1,50 \mu\text{gL}^{-1}$  apresentaram redução na velocidade máxima de nado e no comprimento corporal, estes parâmetros foram significativamente menores em comparação aos peixes controle (NIELSEN et al., 2018).

Já em estudo com camundongos machos albinos expostos ao fármaco por via oral, nas concentrações 10 mg/kg e 20 mg/kg diariamente após 30 e 60 dias de tratamento, verificou-se efeitos adversos nos parâmetros reprodutivos desses camundongos incluindo: diminuição do peso corporal e dos órgãos sexuais, redução na contagem, motilidade e viabilidade dos espermatozoides e ainda, alterações nos padrões bioquímicos e marcadores de esteroidogênese nos testículos. Portanto neste estudo, foi constatado que o oxalato de escitalopram também revelou efeitos tóxicos para camundongos (AGRAWAL et al., 2022).

O oxalato de escitalopram é um dos principais fármacos pertencentes à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) o qual eleva os níveis de serotonina (neurotransmissor envolvido na regulação do humor) no cérebro. Este medicamento é considerado um antidepressivo de primeira linha para tratamento de transtorno depressivo maior (TDM) e de outros distúrbios relacionados à depressão (CORRADI et al., 2017). Estudos de monitoramento em diferentes partes do mundo têm observado aumento progressivo no uso deste fármaco ao longo do tempo (SILVA et al., 2024).

Durante a pandemia de COVID-19 houve um aumento significativo na prescrição de antidepressivos e o oxalato de escitalopram disparou como uma das opções terapêuticas consideradas eficazes para ajudar os indivíduos a lidarem com os desafios emocionais e mentais associados à crise sanitária. Seu uso durante este período foi impulsionado pela sua eficácia no tratamento da depressão e dos sintomas relacionados, bem

como pela sua relativa segurança e tolerabilidade. Outra característica é a biodisponibilidade do oxalato de escitalopram, que é de aproximadamente 80%, sendo esta a quantidade do medicamento que efetivamente entra na corrente sanguínea. Logo, o uso desse fármaco aumentou muito durante a pandemia por ser um momento em que a saúde mental estava sob intensa pressão.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como fluoxetina, sertralina, vortioxetina, paroxetina e oxalato de escitalopram são comumente usados no tratamento da depressão em pacientes com câncer. Foi documentado que os ISRS podem induzir a morte de células tumorais em vários modelos de câncer. Em particular, os ISRS foram relatados como moduladores de autofagia para suprimir o crescimento do câncer em câncer de mama, câncer de pulmão, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, câncer de próstata e muitos outros tipos de câncer (ELE et al., 2023).

O estresse e a lesão celular causados por danos ao DNA estão associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Pacientes com tais doenças frequentemente apresentam depressão, para a qual são prescritos antidepressivos. Este estudo investigou o efeito do oxalato de escitalopram sobre danos ao DNA induzidos por agentes químicos. O trabalho revelou que o oxalato de escitalopram, assim como outros antidepressivos, reduz a resposta de dano ao DNA em células SH-SY5Y, protegendo contra interrupções no ciclo celular, particularmente na fase S (WANG et al., 2015).

Além disso, o oxalato de escitalopram demonstrou prevenir a morte celular induzida pelos agentes químicos. Esses resultados sugerem que o bloqueio da resposta ao dano no DNA pode ser uma característica farmacológica importante dos antidepressivos, incluindo o oxalato de escitalopram. Explorar os mecanismos subjacentes pode ajudar a melhorar as estratégias terapêuticas para a depressão associada a doenças neurodegenerativas (LLORCA et al., 2007).

O oxalato de escitalopram pode apresentar interações graves com o tamoxifeno, um medicamento comumente prescrito no tratamento do câncer. A interação entre tamoxifeno e antidepressivos reduz o nível do metabólito ativo e interage significativamente na eficácia clínica do tratamento (BREITBART, 2011). Sendo assim, o uso concomitante do oxalato de escitalopram e tamoxifeno requer uma abordagem cuidadosa e monitoramento constante por parte da equipe médica para garantir a segurança e eficácia do tratamento, enquanto os pacientes devem estar atentos aos sintomas e seguir as orientações fornecidas para minimizar os riscos (ALVES et al., 2020).

Nos últimos anos os ISRSs são prescritos para tratar depressão em mulheres submetidas ao tratamento de câncer de mama, observando-se uma melhora nos sintomas vasomotores. No entanto, é necessário cautela ao usar ISRSs concomitantemente ao tratamento de câncer com o uso de tamoxifeno como tratamento adjuvante. Isso ocorre porque esses medicamentos podem reduzir a conversão do tamoxifeno em seu metabólito ativo, o endoxifeno, inibindo a enzima CYP2D6 do citocromo P450. O citalopram, oxalato de escitalopram, assim como a sertralina e venlafaxina, são inibidores fracos ou não afetam essa enzima. Assim, é crucial considerar essas interações medicamentosas ao administrar tratamentos antidepressivos em mulheres com câncer de mama em terapia com tamoxifeno (HENRY et al., 2008).

Ainda, em estudo anterior, o oxalato de escitalopram foi combinado com 5-fluorouracil na inibição de células SNU-1 (câncer gástrico) e foi observado que houve efeitos sinérgicos na inibição da sobrevivência de células SNU-1 (CHEN et al., 2022). Por outro lado, existem estudos que relacionam o uso de ISRS na predisposição a diversos tipos de câncer (BÔAVENTURA et al., 2007).

No presente estudo, foi avaliado o potencial tóxico e carcinogênico do oxalato de escitalopram em

células somáticas de *Drosophila melanogaster*. Os indivíduos portadores do alelo *wts* foram analisados e o número de tumores foi contabilizado (Tabela 2). A frequência de tumores dos controles negativo e positivo estão de acordo com os já relatados na literatura.

Os indivíduos do grupo controle negativo (tratados com água destilada), apresentaram um total de 17 tumores, enquanto os indivíduos do controle positivo (tratados com etil-carbamato) totalizaram 46 tumores. Quando comparadas as frequências de tumores do controle positivo com o controle negativo (Tabela 2), esta diferença apresentou significância estatística ( $P < 0,05$ ). Já nos grupos tratados com oxalato de escitalopram, apenas na menor concentração (0,875 mg/mL) não houve diferença estatisticamente significativa ( $P > 0,05$ ), quando comparado ao controle negativo. Mesmo aumentando a concentração de 1,75mg/mL para 3,5mg/mL, a diferença entre os grupos é pequena.

Brambilla, Martioli & Martelli (2009) revisaram os resultados obtidos em testes de genotoxicidade e carcinogenicidade realizados com 104 diferentes fármacos, sendo que 33 desses eram antidepressivos. Entre as drogas analisadas, as avaliações realizadas com o citalopram (enantiômetro do oxalato de escitalopram) demonstraram que o fármaco foi capaz de induzir, *in vitro*, aberrações cromossômicas em fibroblastos de pulmão de ratos chineses, além de causar mutações reversas nos genes TA98 e TA1537 de *Salmonella typhimurium*. Ainda, o citalopram mostrou-se genotóxico e carcinogênico nesses testes.

Estudo realizado por Ariwoola (2019) utilizando o *Somatic Mutation and Recombination Test* em células de asa de *Drosophila melanogaster* demonstrou que o escitalopram (tanto no cruzamento padrão quanto de alta bioativação) aumentou significativamente o número de manchas mutantes, demonstrando seu efeito mutagênico e recombinogênico, principalmente em concentrações mais elevadas (Tabela 2).

Por outro lado, estudos realizados por Wang e colaboradores (2015) demonstraram que diversos antidepressivos, incluindo ISRS, melhoram as respostas ao dano no DNA e podem atuar como neuroprotetores.

Assim, de acordo com o acima exposto, fica evidente a ausência de unanimidade na literatura científica sobre a relação entre o uso de oxalato de escitalopram e o aumento de casos de câncer.

O tratamento prolongado da depressão com os ISRS, como o oxalato de escitalopram, pode causar danos ao DNA devido à formação de radicais livres. Estes danos são revertidos pelo sistema de reparo de DNA. Porém, fatores ambientais influenciam na sobrecarga deste sistema, como hábitos nocivos, alimentação desbalanceada e estilo de vida estressante. O acúmulo de danos no DNA pode levar à apoptose ou ao desenvolvimento de doenças degenerativas, como o câncer. Portanto, é essencial considerar o potencial genotóxico dos ISRS ao avaliar sua relação risco/benefício, especialmente devido à longa e excessiva exposição durante o tratamento da depressão (MORENO et al., 1999).

Em humanos, o oxalato de escitalopram é convertido no fígado em S-desmetilcitalopram (S-DCT) e S-didesmetilcitalopram (S-DDCT). Estes subprodutos do metabolismo apresentaram efeito citotóxico e inibidor de mitoses (COBANOGU et al., 2017). Já em *D. melanogaster* concentrações próximas às utilizadas neste trabalho induziram o aumento significativo de mutações bem como de recombinação homóloga em células somáticas (ARIWOOLA, 2019).

Nas últimas décadas estudos evidenciaram a importância de mutações e instabilidade genômica no processo de desenvolvimento de câncer, sejam essas oriundas de erros na replicação ou deficiência no reparo a danos endógenos ou exógenos. Um dos fatores responsáveis por gerar instabilidade genômica é a recombinação homóloga, sendo estabelecida a relação entre o aumento na frequência de recombinação e o aumento na frequência de câncer (BISHOP, 2001).



**Tabela 2.** Frequência de tumores epiteliais observados em descendentes heterozigotos para o gene supressor de tumor WTS de *Drosophila melanogaster* expostos a diferentes concentrações de oxalato de escitalopram (3,5 mg; 1,75 mg e 0,875 mg), a água ultrapura (controle negativo) e a Etil-carbamato (controle positivo). \*Diferença estatisticamente significativa em relação ao controle negativo ( $p \leq 0,05$ )

Tratamento	Número de indivíduos	Frequência de tumores analisados % (frequência absoluta)						Total
		olhos	cabeça	asas	corpo	pernas	halteres	
Água ultrapura	80	0,012 (01)	0,025 (02)	0,05 (04)	0,10 (08)	0,012 (01)	0,012 (01)	0,21 (17)
Etil-carbamato (178,18 mg/mL)	80	0,10 (08)	0,05 (04)	0,10 (08)	0,1875 (15)	0,075 (06)	0,0625 (05)	0,58 (46)*
Escitalopram (0,875 mg/mL)	46	0,00 (00)	0,11 (05)	0,06 (03)	0,09 (04)	0,02 (01)	0,00 (00)	0,28 (13)
Escitalopram (1,75 mg/mL)	56	0,02 (01)	0,27 (15)	0,16 (09)	0,05 (03)	0,07 (04)	0,05 (03)	0,62 (35)*
Escitalopram (3,5 mg/mL)	56	0,11 (06)	0,16 (09)	0,05 (03)	0,07 (04)	0,07 (04)	0,05 (03)	0,52 (29)*

Existem relatos que eventos de LOH podem levar ao desenvolvimento de cânceres em humanos, ao permitir a expressão de alelos recessivos ou pela mutação de supressores tumorais. Luo e colaboradores (2000) demonstraram *in vivo* que o aumento na frequência de LOH oriundas de HR constituiu o mecanismo fundamental causador da susceptibilidade a tumores em ratos.

Eventos de recombinação homóloga podem causar perda de heterozigose (LOH) através de conversão gênica, deleção, crossing-over desigual e translocação. A perda de heterozigose é o resultado da perda de um alelo em uma célula, que se torna homozigota (caso haja conversão gênica) ou hemizigota (caso um alelo seja simplesmente perdido) para o alelo remanescente (BISHOP, 2003). Assim, de acordo com as condições experimentais empregadas neste trabalho, observou-se que o oxalato de escitalopram foi capaz de induzir perda de heterozigose em células somáticas de *D. melanogaster*, resultando no aparecimento de tumores em diversas regiões do corpo.

#### 4 CONCLUSÃO

Conclui-se que o oxalato de escitalopram não revelou toxicidade às larvas de *D. melanogaster* expostas durante 48 horas a diferentes concentrações do medicamento. Contudo, o oxalato de escitalopram demonstrou ter atividade carcinogênica em larvas de *D. melanogaster* tratadas com diferentes concentrações do fármaco, especialmente, 1,75 e 3,5 mg/mL.

Em conclusão, com os resultados obtidos no presente estudo supõe-se que a conversão do oxalato de escitalopram em S-desmetilcitalopram e S-didesmetilcitalopram pode ser a responsável pelo dano ao DNA e aumento na frequência de tumores epiteliais. Os efeitos do oxalato de escitalopram estão relacionados ao desenvolvimento de tumores em diversos organismos, incluindo humanos. Diante do exposto, mais estudos devem ser realizados no intuito de caracterizar as consequências dos danos ao DNA causados pelo uso de ISRS, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesse

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C et al. Drogas Antidepressivas. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, p. 91-98, 2011.
- AGRAWAL, K. et al. Evaluation of escitalopram induced reproductive toxicity in male Swiss albino mice. **Jornal of Research in Pharmacy**, v. 27, n. 1, p. 364-374, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.29228/jrp.318>>. Acesso em: 07 mar. 2024.
- ALVES, E. A. et al. Importância da atenção farmacêutica para a quimioterapia antitumoral. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 15, 2020. DOI: 10.36414/rbmc.v6i15.35. Disponível em: <<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/35>>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- ARIWOOLA, A. B. A.; REZENDE, A. A. A. **Diferenças de enantiômeros do Citalopram na indução de mutação e recombinação em células de asa de *Drosophila melanogaster***. 2019. (trabalho de conclusão de curso) - Universidade Federal de Uberlândia. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/27666>>. Acesso em: 07 mar. 2024.
- BATTAL, D. et al. In vivo genotoxicity assessment of sertraline by using alkaline comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, v. 113, n. 5, p. 339-346, nov. 2013. DOI: 10.1111/bcpt.12095.
- BISHOP, A. J. R.; SCHIESTL, R. H. Homologous recombination as a mechanism of carcinogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**. Reviews on Cancer, v. 1471, n. 3, p. 109-121, 2001. DOI: 10.1016/S0304-419X(01)00018-X.
- BISHOP, A. J. R.; SCHIESTL, R. H. Role of homologous recombination in carcinogenesis. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 74, n. 2, p. 94-105, 2003. DOI: 10.1016/S0014-4800(03)00010-8.
- BREITBART, W. Do antidepressants reduce the effectiveness of tamoxifen? **Psychooncology**, v. 20, n. 1, p. 1-4, 2011. DOI: 10.1002/pon.1872.
- BRAMBILLA, G. et al. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. **Toxicology**, v. 261, n. 3, p. 77-88, 2009. DOI: 10.1016/j.tox.2009.04.056.
- Conselho Federal de Farmácia**. Vendas de medicamentos psiquiátricos disparam na pandemia, 16 mar. 2023. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/16/03/2023/vendas-de-medicamentos-psiquiatricos-disparam-na-pandemia>>. Acesso em: 07 mar. 2024.
- BÔAVENTURA, C. S. et al. Risco de câncer associado ao uso de antidepressivos. **Revista De Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul**, v. 29, n. 1, p. 63-69, 2007. DOI: 10.1590/S0101-81082007000100013.
- CHEN, V. C. H. et al. Efeitos Sinérgicos do uso combinado de Oxalato de Escitalopram e 5-Fluorouracil na inibição de células SNU-1 de câncer gástrico. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 16179, 2022. DOI: 10.3390/ijms232416179.
- COBANOGLU, H. et al. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of doxepin and escitalopram on human peripheral lymphocytes. **Drug Chem Toxicol**. 2018. DOI: 10.1080/01480545.2017.1365885.
- CORRADI, M. A. et al. Inflammatory markers as predictive factors for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressant effect / Marcadores inflamatórios como fatores preditivos para o efeito antidepressivo dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS). **Revista Médica (São Paulo)**, v. 96, n. 2, p. 103-115, abr.-jun. 2017.

- 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.
- ELE, L. et al. Antidepressivos como moduladores de autofagia para terapia do câncer. **Molecules**, v. 28, n. 22, p. 7594, 2023. DOI: 10.3390/molecules28227594.
- GRAF, U. et al. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. **Environmental Mutagenesis**, v. 6, p. 153-188, 1984.
- 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.
- HENRY, N. L. et al. Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. **American Journal of Psychiatry**. 2008. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08040482.
- LLORCA, P. M.; FERNANDEZ, J. L. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation. **International Journal of Clinical Practice**, v. 61, n. 4, p. 702-710, 2007. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01335.x.
- LUO, G. et al. Cancer predisposition caused by elevated mitotic recombination in Bloom mice. **Nature Genetics**, v. 26, p. 424-429, 2000. DOI: 10.1038/82548.
- MORENO, R. A. et al. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>.
- NIELSEN, S. V. et al. A droga psicoativa Escitalopram afeta o comportamento de natação e aumenta a ousadia no peixe-zebra (*Danio rerio*). **Ecotoxicologia**, v. 27, p. 485-497, 2018. DOI: 10.1007/s10646-018-1920-x.
- RIBEIRO, A. G. et al. Antidepressants: use, adherence and awareness among medical students. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1825-1833, 2014. DOI:10.1590/1413-81232014196.06332013.
- ROBERTS, D. B. *Drosophila melanogaster*: the model organism. **Entomologia Experimentalis et Applicata**, v. 121, p. 93-103, 2006. DOI: 10.1111/j.1570-8703.2006.00474.x.
- ROSHDY, H.; SHOMAN, T. Cytogenetic and Developmental Effects of Antidepression Drug (Cipralext) on Female Mice and Embryos. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, 2004; 17(1): 63-69. doi: 10.21608/ejhm.2004.18158.
- SILVA, V. R. L. C. et al. Uso de Escitalopram e índice de desenvolvimento humano: um estudo retrospectivo entre 2014 e 2020 em Palmas - TO. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S. l.], v. 2, Edição Especial, 2024. DOI: 10.55905/cuadv16n2-ed.esp.251.
- WANG, Y. et al. Effects of Antidepressants on DSP4/CPT-Induced DNA Damage Response in Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. **Neurotoxic Research**, v. 28, n. 2, p. 154-170, 2015. DOI: 10.1007/s12640-015-9534-z.
- YUAN, I. et al. Escitalopram oxalate inhibits proliferation and migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. **Oncology Letters**, v. 15, n. 3, p. 3376-3382, 2018. DOI: 10.3892/ol.2017.7687.