

Avaliação do efeito carcinogênico da desloratadina em células somáticas de *Drosophila melanogaster*

Evaluation of the carcinogenic effect of desloratadine in somatic cells of *Drosophila melanogaster*

Evaluación del efecto carcinogénico de la desloratadina en células somáticas de *Drosophila melanogaster*

Recebido: 06/06/2025 | Revisado: 15/06/2025 | Aceitado: 16/06/2025 | Publicado: 19/06/2025

Ana Luísa Soares de Castro Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3187-3405>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: ana_castro19@outlook.pt

Priscila Capelari Orsolin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7366-7437>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: priscilaco@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A Desloratadina, um eficiente antagonista dos receptores H1 de histamina, é bastante utilizada no tratamento de reações alérgicas, atuando como anti-histamínico e anti-inflamatório. Além de suas propriedades anti-inflamatórias, alguns estudos demonstraram efeitos positivos desse fármaco na inibição das vias da carcinogênese, o que somado à escassa literatura sobre seus efeitos biológicos em células cancerígenas, o torna alvo de estudos. **Objetivo:** Avaliar a toxicidade e o potencial carcinogênico do anti-histamínico Desloratadina. **Metodologia:** Análises foram feitas utilizando o teste para detecção de tumores epiteliais (ETT) em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. Assim, larvas de terceiro estágio de *D. melanogaster*, descendentes do cruzamento entre linhagens *wts/TM3* e *multiple wing hair (mwh/mwh)* foram submetidas a um tratamento com quatro concentrações de Desloratadina (1,56, 3,125, 6,25, e 12,50 mg/mL), e também foram incluídos um controle negativo (água osmose reversa) e um controle positivo (doxorrubicina). **Resultados:** Foi demonstrado que a Desloratadina isoladamente não promoveu aumento significativo ($p > 0,05$) na frequência de tumores. **Conclusão:** Nas presentes circunstâncias experimentais, a Desloratadina não apresentou efeito carcinogênico.

Palavras-chave: Carcinogênese; Doxorrubicina; *Drosophila melanogaster*.

Abstract

Introduction: Desloratadine, an efficient histamine H1 receptor antagonist, is widely used in the treatment of allergic reactions, acting as an antihistamine and anti-inflammatory agent. In addition to its anti-inflammatory properties, some studies have shown positive effects of this drug in inhibiting carcinogenesis pathways, which, added to the scarce literature on its biological effects on cancer cells, makes it a target of studies. **Objective:** Assess the toxicity and carcinogenic potential of the antihistamine Desloratadine. **Methodology:** Analyzes were performed using the test for detection of epithelial tumor clones (ETT) in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Thus, third instar larvae of *D. melanogaster*, descendants of the cross between *wts/TM3* and *multiple wing hair (mwh/mwh)* strains, were submitted to a treatment with four concentrations of Desloratadine (1.56, 3.125, 6.25, and 12.50 mg/mL), and a negative control (osmosis reverse water) and a positive control (doxorubicin) were also included. **Results:** Desloratadine alone did not promote a significant increase ($p > 0.05$) in the frequency of mutant spots. **Conclusion:** Under the present experimental conditions, Desloratadine did not show a carcinogenic effect.

Keywords: Carcinogenesis; Doxorubicin; *Drosophila melanogaster*.

Resumen

Introducción: La desloratadina, un eficaz antagonista del receptor H1 de histamina, se utiliza ampliamente en el tratamiento de reacciones alérgicas, actuando como antihistamínico y antiinflamatorio. Además de sus propiedades antiinflamatorias, algunos estudios han demostrado efectos positivos de este fármaco en la inhibición de las vías de carcinogénesis, lo que, sumado a la escasa literatura sobre sus efectos biológicos sobre las células cancerosas, lo convierte en un objetivo de estudios. **Objetivo:** Evaluar la toxicidad y el potencial carcinogénico del antihistamínico Desloratadina. **Metodología:** Se realizaron análisis utilizando la prueba de detección de tumores epiteliales (ETT) en células somáticas de *Drosophila melanogaster*. Así, larvas de tercer estadio de *D. melanogaster*, descendientes del cruce entre líneas *wts/TM3* y de pelos alares múltiples (*mwh/mwh*), fueron sometidas a tratamiento con cuatro

concentrações de Desloratadina (1,56, 3,125, 6,25 y 12,50 mg/mL), y se incluyeron además un control negativo (agua de ósmosis inversa) y un control positivo (doxorrubicina). Resultados: Se demostró que la Desloratadina por sí sola no promovió un aumento significativo ($p > 0,05$) en la frecuencia de tumores. Conclusión: En las actuales circunstancias experimentales, la desloratadina no mostró ningún efecto cancerígeno.

Palabras clave: Carcinogénesis; Doxorrubicina; *Drosophila melanogaster*.

1. Introdução

A carcinogênese é um processo constituído por várias etapas de alterações sequenciais, as quais podem envolver diferentes grupos gênicos, como os oncogenes, genes supressores de tumor e genes microRNA. A perda do controle da proliferação e das funções celulares promove o crescimento desordenado das células, que pode ocasionar o surgimento de uma massa ou tumor, denominado neoplasia. Essas modificações geralmente são eventos somáticos, com interação de fatores ambientais e genéticos, embora possam também ocorrer na linha germinativa, predispondo um indivíduo ao câncer hereditário ou familiar (Hassanpour & Dehghani, 2017).

Nesse contexto, o câncer se configura como uma doença da célula. Esse fato, portanto, justifica a dificuldade em se encontrar agentes anticâncer eficazes. Além disso, um desafio adicional é a instabilidade genética das células cancerígenas, que passam por múltiplas mutações e alterações cromossômicas. Todos esses aspectos impõem um obstáculo para a descoberta de novas medicações contra o câncer e levam a baixas taxas de sucesso em pesquisas clínicas, em comparação com outras áreas terapêuticas (Bansode, 2019).

De acordo com o Global Cancer Observatory, um componente da International Agency for Research on Cancer da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020 houve aproximadamente 19,3 milhões de novos casos de câncer confirmados no mundo todo. Frente a esse contexto epidemiológico, a busca por tratamentos anticâncer se torna ainda mais urgente. Sabe-se que as técnicas para o tratamento do câncer têm sido aperfeiçoadas há mais de dois mil anos e, atualmente, os principais tratamentos têm sido: excisão cirúrgica, quimioterapia e radioterapia (Alam et al., 2018).

A quimioterapia, por exemplo, consiste no uso de produtos químicos a fim de inibir as células malignas. Na quimioterapia tradicional, todos os medicamentos anticâncer são de natureza citotóxica, tanto para as células cancerígenas quanto para as células saudáveis do organismo. Logo, a quimioterapia também destrói as células que se dividem rapidamente em circunstâncias normais, como as células do trato digestivo (TGI), da medula óssea e dos folículos pilosos. Esse fato justifica alguns efeitos colaterais comuns observados durante o período de quimioterapia: mucosite (inflamação da mucosa do TGI), alopecia (queda de cabelo) e mielossupressão (Alam et al., 2018), por exemplo.

Por conseguinte, apesar de existirem alternativas para o tratamento do câncer, nota-se que em muitos casos esses métodos são insuficientes para conter a doença. Nesse viés, observou-se um aumento de pesquisas em busca de novas substâncias químicas que tratem o câncer e que apresentem menos efeitos nocivos ao organismo. Assim, é importante investigar o potencial tóxico, carcinogênico ou até mesmo protetor de diferentes compostos, inclusive medicamentos (Hiam-Galvez et al., 2021).

O reaproveitamento de medicamentos existentes é uma maneira de atender a essa necessidade de forma eficaz em termos de tempo e custo. Os anti-histamínicos são excelentes candidatos para a terapia do câncer: são drogas seguras, com efeitos colaterais mínimos, que são bem tolerados pela maioria das pessoas e a evidência de que podem ser eficazes contra vários tumores está aumentando (Fritz et al., 2021).

Os anti-histamínicos são uma classe farmacêutica de drogas que atuam no tratamento de doenças mediadas pela histamina, apresentando duas classes principais de receptores de histamina: receptores H1 e receptores H2. Os anti-H1 são classificados em fármacos da “primeira geração” ou “clássicos” que cruzam mais facilmente a barreira hematoencefálica,

efármacos da “segunda geração” ou “não clássicos”, que em termos gerais não o fazem. Devido aos diferentes receptores dos medicamentos de “primeira” e de “segunda geração”, os perfis terapêuticos e os efeitos colaterais são diferentes (Farzam et al., 2021).

As alergias, que são reações de hipersensibilidade imunológica, resultam de uma resposta inflamatória crônica e se tornaram enfermidades bastante comuns tanto em países desenvolvidos, quanto naqueles em desenvolvimento. Aproximadamente um terço da população mundial é afetada por pelo menos uma doença alérgica, como asma, rinite alérgica, urticária e alergias a alimentos, medicamentos ou insetos. Foram estabelecidos múltiplos tratamentos para minimizar as reações alérgicas, e os mais comuns fazem o uso de anti-histamínicos H1, como a Desloratadina (Trojanova-Wood et al., 2021).

Esses são os medicamentos mais utilizados no tratamento das urticárias, uma vez que a histamina é uma das principais substâncias que ocasiona sintomas relacionados ao processo inflamatório. O mecanismo de ação destes medicamentos se baseia no bloqueio da ação da histamina, substância que provoca pápulas pruriginosas, eritematosas e edematosas, que caracterizam a doença (Hon et al., 2019).

Alguns anti-histamínicos H2 se mostraram promissores no tratamento do câncer, mas os anti-histamínicos H1 ainda não foram profundamente estudados neste quesito, apesar de serem acessíveis, seguros e menos tóxicos que os quimioterápicos convencionais (Trybus & Trybus, 2024). De forma comparativa, poucos estudos focaram nas propriedades carcinogênicas destes anti-histamínicos, apesar de existir ampla pesquisa objetivando-se a análise da ação de novas substâncias químicas contra o câncer.

A Desloratadina é bastante utilizada no tratamento de reações alérgicas, por ser um eficiente antagonista dos receptores H1 de histamina, atuando como anti-histamínico e anti-inflamatório (Lu et al., 2024). Este fármaco inibe a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina IL-6 and IL-8 e não provoca interações medicamentosas ou efeitos adversos no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no sistema gastrointestinal, diferentemente de outros anti-histamínicos clássicos (Ma et al., 2020).

No entanto, ainda não existe ampla literatura sobre seus efeitos biológicos em células cancerígenas. Alguns estudos sugerem uma potencial atividade anticarcinogênica da Desloratadina para o tratamento de certos tipos de câncer por suprimir a viabilidade celular, assim como o crescimento, a migração e a invasão do câncer, além de promover a apoptose celular e autofagia (Ma et al., 2020).

Tendo em vista o microambiente inflamatório promovido pelos tumores e as propriedades conhecidas da Desloratadina, esse medicamento se destaca como candidato para maiores pesquisas em relação ao câncer (Fritz et al., 2020). Além disso, a falta de achados que comprovem o efeito carcinogênico ou anticarcinogênico da Desloratadina motiva a investigação para melhor esclarecimento e utilização do fármaco.

Assim, esta pesquisa possui o objetivo de avaliar a toxicidade e o potencial carcinogênico do anti-histamínico Desloratadina, por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster*. Ademais, os resultados deste trabalho devem colaborar para melhor compreensão dos possíveis prejuízos/benefícios celulares ocasionados pela Desloratadina, promovendo ganhos substanciais no prognóstico, com tratamentos com mínima ou nenhuma toxicidade, para o paciente.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa laboratorial, de natureza qualitativa no reconhecimento dos padrões de tumor e, quantitativa em relação às concentrações de Desloratadina, taxa de sobrevivência de larvas e moscas e frequência de tumores (Pereira et al.,

2018) com emprego de estatística descritiva simples nas classes de dados, no gráfico de barras e nas frequências (Shitsuka et al., 2014) e, de análise estatística (Vieira, 2021).

2.1 Agentes Químicos

2.1.1 Desloratadina

Um aspecto importante dos cânceres, é o fato de serem altamente heterogêneos, de modo que cada célula cancerosa possui diferentes fenótipos metabólicos ou genéticos, mesmo dentro da mesma massa tumoral. Esta heterogeneidade tumoral contribui para diferenças no comportamento clínico e nas respostas ao tratamento de tumores do mesmo tipo diagnóstico (Park et al., 2020).

Uma das principais dificuldades associadas à pesquisa anticâncer é que as estratégias tradicionais direcionadas ao alvo são confrontadas com a função essencial do alvo em células saudáveis. Inevitavelmente, o direcionamento de proteínas que têm funções essenciais pode levar a entidades químicas com janelas terapêuticas estreitas e efeitos tóxicos significativos. O status epigenético e genético instável das células cancerosas, as múltiplas mutações, as alterações na cópia do gene e as anormalidades cromossômicas têm um impacto direto na eficácia dos agentes anticâncer em diferentes estágios da doença (Bansode, 2019).

Os fatores supracitados, juntamente ao desenvolvimento de tumores secundários, com localização distante do tumor original/primário (metástases), tornam a descoberta de medicamentos que possam interromper ou possivelmente reverter o crescimento e a formação de metástases do câncer extremamente difícil (Bansode, 2019), (Fares et al., 2020).

O tratamento do câncer pode ser grandemente limitado dependendo do tipo de tumor ou subtipo e há sempre a necessidade de um fármaco novo e aprimorado, especialmente para doenças malignas com prognósticos ruins. O reaproveitamento de medicamentos existentes é uma das alternativas que se mostra eficaz em termos de tempo e custo. Nesse quesito, os anti-histamínicos são excelentes candidatos: são drogas seguras, com efeitos colaterais mínimos, que são bem tolerados pela maioria das pessoas (Fritz et al., 2021).

Os anti-histamínicos apresentam efeitos anti-inflamatórios, que decorrem de seu forte agonismo inverso da histamina, inibindo até mesmo a sinalização basal do receptor de histamina H1. Além disso, pode estabilizar as membranas dos mastócitos e, assim, prevenir a liberação de histamina. A Desloratadina (CAS100643-71-8) é um fármaco largamente utilizado como recurso terapêutico e indicado para o alívio de sintomas associados à urticárias e outras alergias, por ser um anti-histamínico bastante eficaz (Fritz et al., 2020).

Dessa maneira, foram testadas quatro concentrações do medicamento (1,56; 3,125; 6,25 e 12,50 mg/mL), registrado e fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., com a seguinte identificação de lote, fabricação e validade: 2006541, 06/2020 e 06/2022, respectivamente. No presente experimento anti-histamínico foi avaliado quanto à toxicidade por meio de resposta à dose.

O teste teve como finalidade averiguar a toxicidade de diferentes concentrações para que entre elas pudessem ser selecionadas as concentrações que seriam utilizadas no teste EET em *Drosophila melanogaster*. Para tal, 20 larvas foram contadas e distribuídas em frascos identificados previamente, para a análise da taxa de sobrevivência após a eclosão. As concentrações que não exibiram toxicidade foram utilizadas para avaliação carcinogênica.

2.1.2 Doxorrubicina (DXR)

Identificada por sua fórmula química $C_{27}H_{29}NO_{11}$ e massa molecular de 543.46 g/mol, a doxorrubicina é uma molécula bastante utilizada em pesquisas sobre mutagenicidade e carcinogenicidade. Isso ocorre por essa substância ser capaz de induzir danos ao DNA e gerar toxicidade em diferentes tecidos, o que é necessário para a avaliação do potencial

antimutagênico e antirecombinogênico de um composto, que atuam impedindo ou neutralizando esse efeito (Vasconcelos, 2020).

Como controle positivo, foi utilizada a doxorubicina (CAS-23214-92-8), identificada comercialmente como Fauldoxo, registrada e fabricada por Libbs Farmacêutica Ltda, com a seguinte identificação de lote, fabricação e validade: 19H0693, 08/2019 e 08/2021, respectivamente. Este fármaco é um agente químico de ação citotóxica, antibiótico da família das antraciclina (ANT). Ainda, é um antineoplásico amplamente empregado, que produz seus efeitos basicamente pela ação direta no DNA, causando alterações no material genético das células cancerígenas (Ritter, 2020).

A principal ação citotóxica da DXR é apresentada por seu efeito na enzima topoisomerase II, que possui intensa atividade nas células em proliferação. Para alcançar o objetivo como quimioterápico, a doxorubicina intercala-se no DNA, estabilizando o complexo DNA-topoisomerase II, impedindo o processo de multiplicação celular (Ritter, 2020). No experimento, essa substância foi pesada e diluída em água de osmose reversa, para utilização na concentração de 0,4 mM (Maciel et al., 2017).

2.2 Teste para detecção de tumores epiteliais (ett epithelial tumor test) em *Drosophila melanogaster*

2.2.1 Procedimento experimental

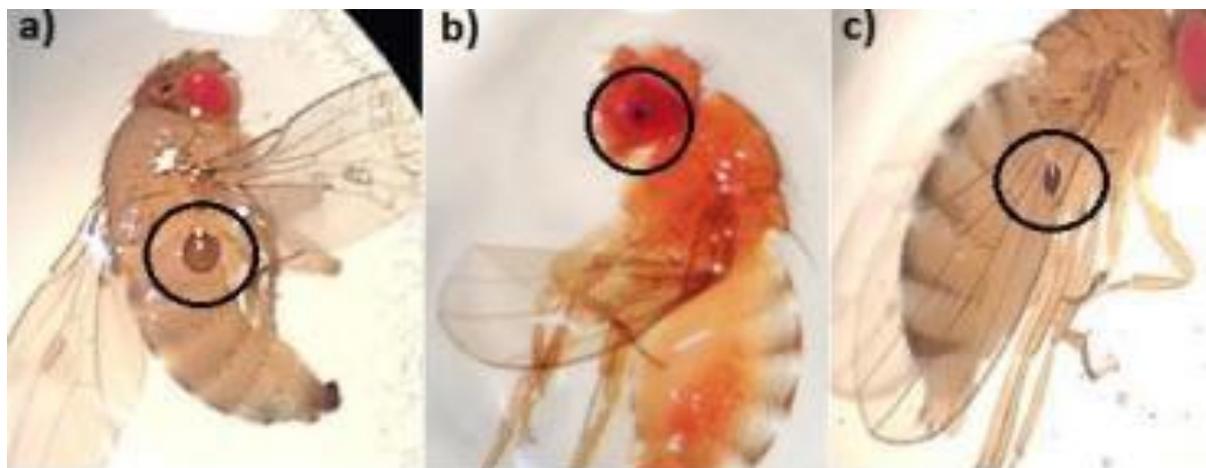
O teste para detecção de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster* é um ensaio rápido, sensível e barato, utilizado para avaliar o potencial carcinogênico de diferentes substâncias (Vasconcelos et al., 2017). Este teste se destaca por avaliar a expressão do gene *wts* e representar um modelo biológico eficaz para esta análise (Santos et al., 2019).

A deleção do gene *wts*, conhecido por sua atividade supressora de tumor em *Drosophila*, permite o desenvolvimento de tumores epiteliais, capazes de se manifestar por todo o corpo da mosca. Por meio do cruzamento entre linhagens *wts/TM3* e *multiple wing hair (mwh/mwh)*, são obtidas larvas heterozigotas (*wts/+*). Caso ocorra perda da heterozigose do disco imaginal da *Drosophila melanogaster*, uma mutação será instalada, manifestando-se possivelmente como tumores nas moscas adultas (Figura 1) (Vasconcelos, 2020), (Santos et al., 2019).

A *Drosophila melanogaster*, uma espécie de mosca na família Drosophilidae, popularmente conhecida como mosca-da-fruta, é amplamente utilizada em estudos bioquímicos e toxicológicos como organismo-modelo para realização de testes devido a suas características de dimorfismo sexual, ciclo reprodutivo curto, elevada capacidade reprodutiva, número reduzido de cromossomos, reações metabólicas parecidas às dos mamíferos, fácil manutenção e ausência de imposições éticas por parte de agências regulatórias (Sousa et al., 2020).

Dessa maneira, a utilização de *Drosophila melanogaster* para avaliação da possibilidade de indução ou proteção em relação à carcinogenicidade de compostos ocorre principalmente devido à similaridade genética com o organismo humano. Nesse caso, especificamente, destaca-se a semelhança dos genes supressores de tumor, como o *warts (wts)* presente na mosca, homólogo ao gene *LATS1* encontrado em mamíferos (Santos et al., 2019).

Figura 1 - Expressão de tumor em diferentes segmentos da *Drosophila melanogaster* representados pela seta: a) Tumor no corpo. b) Tumor no olho c) Tumor na asa.



Fonte: Laboratório de Citogenética e Mutagênese Centro Universitário de Patos de Minas, MG.

2.2.1.1 Cruzamento

O teste de detecção de tumor em *D. melanogaster*, faz uso de duas linhagens distintas dessa espécie, que são conhecidas por linhagem multiple wing hair (*mwh/mhw*) que representa os machos e linhagem *wts/TM3* que representa fêmeas virgens que serão cruzadas. As duas linhagens foram colocadas em frasco contendo o meio de cultura próprio (base de ágar e fermento biológico) para postura dos ovos. Posteriormente, foram obtidas larvas heterozigotas *wts +/+ mwh*, onde foram feitos os tratamentos com diferentes concentrações de Desloratadina. No entanto, foi utilizado para análise apenas os descendentes trans-heterozigotos de pelos longos e finos, ou seja, somente as moscas que não são portadoras do balanceador cromossômico (*TM3, Sb^l*), já que ele impede a expressão de tumores.

2.2.1.2 Tratamento

Para o tratamento, foram utilizadas as larvas de terceiro estágio, em seguida transferidas para frascos de 25mL identificados, contendo 1,5g de purê de batatas (meio alternativo para a *Drosophila*), as diferentes concentrações de Desloratadina isoladas, controle negativo (água osmose reversa) e positivo (doxorrubicina). Os frascos de controle positivo foram revestidos com papel alumínio devido à fotossensibilidade do composto doxorrubicina.

2.2.1.3 Análise de moscas

Para conservação do corpo dos indivíduos, as moscas adultas foram transferidas para frascos contendo etanol 70% e, em seguida, foram analisados machos e fêmeas com genótipo (*wts/+*). Os indivíduos foram analisados com um lupa estereoscópica e contabilizados quanto a presença de tumores. Para registrar as frequências de tumores, foi utilizada uma planilha padrão, que separa quantitativamente a incidência de tumores nas regiões do olho, cabeça, asa, corpo, pernas, halteres e o total por mosca em cada concentração testada.

2.3 Análise Estatística

Para avaliar as frequências de tumores encontrados nas diferentes concentrações de desloratadina, foi utilizado o teste

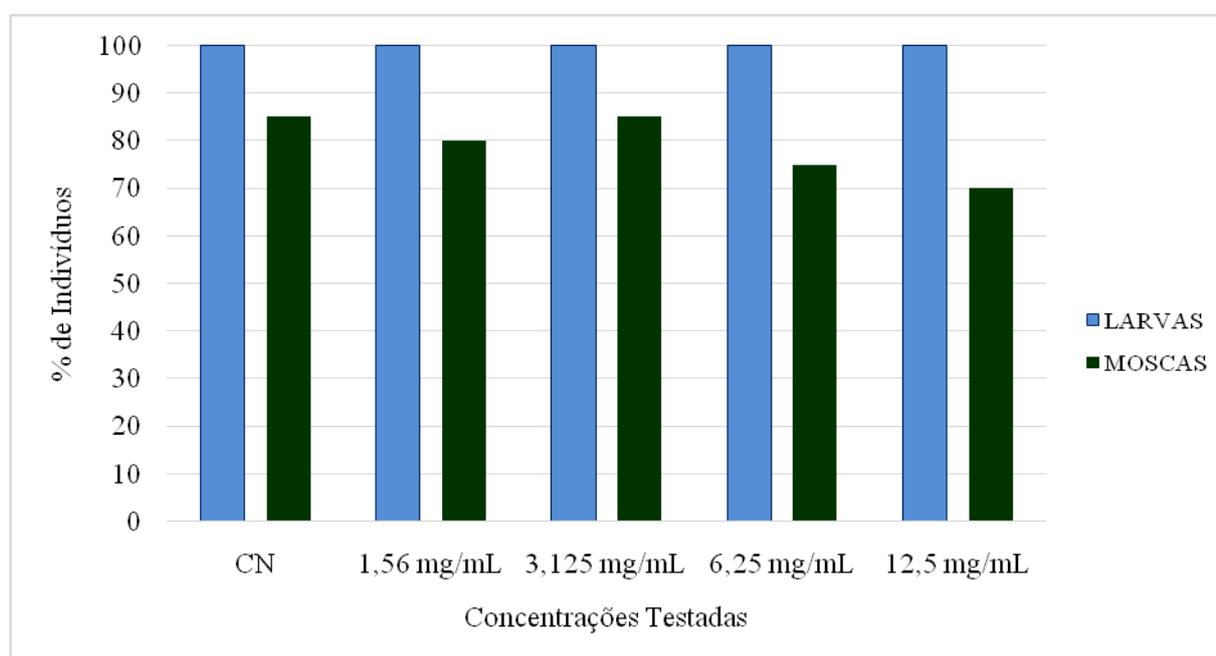
U, não paramétrico, de Mann–Whitney, empregando um nível designificância=0,05.

3. Resultados

As concentrações de Desloratadina utilizadas nesse estudo foram selecionadas com base nas taxas de sobrevivência das moscas no teste de resposta à dose, as quais são apresentadas no Gráfico 1. Para medir a porcentagem de sobrevivência dos indivíduos que foram tratados com as diferentes concentrações da substância testada em *Drosophila melanogaster*, foi realizado o teste de toxicidade, que pode ser definido por meio do número de larvas que não chegam à fase adulta (Demir et al., 2013).

Esta avaliação é determinante, visto que a diminuição no percentual de larvas sobreviventes significa interferência do composto no desenvolvimento das mesmas. Ainda, a taxa de indivíduos que chegam à fase adulta deve ser igual ou maior que 70% para admitir os posteriores tratamentos, como apresentado pelas concentrações selecionadas de Desloratadina (1,56, 3,125, 6,25, e 12,50 mg/mL), assim demonstrando, com o elevado número de sobreviventes, que a concentração não afetou o desenvolvimento das larvas e não apresentou toxicidade (Demir et al., 2013). Portanto, foram selecionadas todas as concentrações (1,56, 3,125, 6,25, e 12,50 mg/ml) para estimar-se a capacidade de induzir danos ao DNA de células somáticas de *D. melanogaster*.

Gráfico 1 - Taxa de sobrevivência da *Drosophila melanogaster* após tratamento com diferentes concentrações de Desloratadina.



Fonte: Autoria Própria (2025).

Após a análise de toxicidade, foi utilizado o teste para a detecção de clones de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster* para estimar o potencial carcinogênico da Desloratadina em quatro diferentes concentrações, que, estatisticamente, foram comparadas ao controle negativo em que foi utilizado água de osmose reversa. Foram analisados 120 indivíduos de cada concentração e os resultados dessa análise são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Frequência de tumores encontrados nos diferentes segmentos do corpo de *D. melanogaster* tratadas com diferentes concentrações de Desloratadina, controle positivo (DXR 0,4 mM) e controle negativo (água osmose reversa).

Concentrações	Indivíduos (moscas)	Tumores encontrados						Total	Frequência
		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halteres		
Controle negativo	120	0	1	1	9	2	0	13	0,10
Controle positivo DXR (0,4 mM)	120	7	34	12	32	3	2	90	0,75*
Desloratadina 1,56 mg/mL	120	0	1	2	2	1	4	10	0,08
Desloratadina 3,125 mg/mL	120	0	2	2	11	0	0	15	0,10
Desloratadina 6,25 mg/mL	120	1	2	3	11	0	0	17	0,17
Desloratadina 12,5 mg/ml	120	0	0	2	11	3	0	16	0,13

*Diferença estatisticamente significativa de acordo com o teste de Mann-Whitney. Níveis de significância: $p \leq 0,05$, quando comparado com o controle negativo (água). DXR, doxorubicina. Fonte: Autoria Própria (2025).

Conforme exposto na Tabela 1, os indivíduos tratados apenas com água (controle negativo), obtiveram uma baixa frequência de tumores, sendo ela 0,10 tumor/mosca. Já ao analisar a frequência de tumores dos indivíduos tratados apenas com DXR (controle positivo), é possível notar um aumento significativo ($p \leq 0,05$) na frequência tumoral, quando comparado ao controle negativo, uma vez que a frequência observada foi de 0,79 tumor/mosca, evidenciando o efeito carcinogênico da DXR sobre células somáticas de *Drosophila melanogaster*.

Ainda na Tabela 1, analisando os resultados dos indivíduos tratados com as diferentes concentrações isoladas de Desloratadina é possível observar a ausência de efeito carcinogênico, pois não houve aumento significativo ($p > 0,05$) na frequência de tumores em nenhuma das concentrações testadas quando comparadas ao controle negativo. As frequências tumorais nas concentrações 1,56; 3,125; 6,25 e 12,5 mg/mL foram, respectivamente, 0,08; 0,10; 0,17 e 0,13 tumor/mosca, ao passo que nos indivíduos tratados com o controle negativo a frequência foi de 0,10 tumor/mosca.

4. Discussão

A formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) promovida pela DXR é de grande importância para o desenvolvimento de sua toxicidade. Assim, as EROs podem provocar danos ao DNA, resultando em instabilidade genômica, o que é um dos fatores que desencadeia a ocorrência dos processos de mutagenese e carcinogênese (Brochado, 2016).

Além disso, sua principal ação genotóxica está relacionada à inibição da topoisomerase II (topo II) – uma enzima que atua no relaxamento da supertorção da dupla hélice de DNA, através da quebra e posterior religação de suas fitas, com formação dos complexos estabilizados Topo II-DNA (Lehmann, 2003). A geração de altos níveis desses complexos tem grandes efeitos na fisiologia celular, bloqueando efetivamente a replicação e a transcrição, sendo que o processamento destes complexos leva a formação de quebras de cadeia do DNA e a subsequente morte celular (Nitiss, 2009).

A ausência de efeito carcinogênico da Desloratadina pode estar relacionada à ação anti-inflamatória da medicação, que inibe a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL) 6, o que vai de encontro com o meio inflamatório encontrado nos mais diversos cânceres (Fritz et al., 2020).

Ainda, Fritz et al. (2020) demonstraram que a histamina afeta o equilíbrio Th1/Th2, o que transforma as células

dendríticas para promover a diferenciação de células T CD4+ para o subtipo Th2. Para isso, estimula o desenvolvimento das células Th2 e inibe o desenvolvimento das células Th1, além de interromper a resposta citolítica, que é importante para a erradicação do reservatório de infecção.

Dessa maneira, a ausência do efeito carcinogênico da Desloratadina pode resultar, em parte, da interrupção desses efeitos mediados pela histamina na resposta dependente de Th1. Outro mecanismo poderia ser a inibição de células supressoras derivadas de mieloides, pois a histamina promove a atividade dessas células (Fritz et al., 2020).

Um estudo feito com 61.627 mulheres suecas com diagnóstico de câncer de mama, avaliou o uso de seis anti-histamínicos H1 principais e as taxas de mortalidade desses grupos (Fritz et al., 2020). Quando as usuárias de anti-histamínicos foram agrupadas, não houve diferença significativa na sobrevida ao câncer de mama em comparação com não usuárias, no entanto, quando analisados de acordo com o tipo de anti-histamínico, aqueles que usaram clemastina e cetirizina tiveram taxas de sobrevivência mais baixas do que os não usuários. Enquanto que as pacientes que utilizaram desloratadina, ebastina, fexofenadina e loratadina tiveram melhores taxas de sobrevivência do que as não usuárias.

Nesse viés, foi demonstrado que os usuários da Desloratadina, dentre outros anti-histamínicos, com pré-diagnóstico de câncer de mama, apresentaram uma maior taxa de sobrevivência, comparados aos não usuários. Ainda, diante da mesma comparação, o uso pré e pós-diagnóstico do medicamento foi associado com risco reduzido de morte associado ao câncer de mama, independentemente da idade do paciente, menopausa, status do receptor de estrogênio ou estágio do tumor, ou se a sobrevida global ou específica do câncer de mama foi analisada (Fritz et al., 2020).

Esses achados estão de acordo com outras literaturas que encontraram efeitos positivos da Desloratadina na inibição das vias da carcinogênese por suprimir a viabilidade celular, o crescimento, a migração e a invasão do câncer de bexiga (Ma et al., 2020). Neste estudo, avaliando os efeitos da Desloratadina no crescimento e invasão celular em células EJ e SW780 de câncer de bexiga *in vitro*, que pode ser mediado pela diminuição da transição epitélio-mesenquimal e IL-6, ainda descreveram que seus resultados foram mediados pela indução à parada do ciclo celular na fase G1, indução à apoptose por meio da modulação da expressão de Bcl-2, Bax, caspase 3 clivada e caspase 9 clivada em células EJ e SW780, além de atuar como um inibidor de autofagia.

Nesse mesmo âmbito, investigaram o efeito do Desloratadina na inibição da invasão celular por meio da supressão da transição epitélio-mesenquimal em células de câncer de bexiga humana, que desempenha um papel fundamental na indução de metástases nos cânceres, comprovando novamente que este medicamento age como supressor de autofagia e indutor da apoptose celular, o que pode ser o mecanismo subjacente à atividade anticancerígena da Desloratadina (Ma et al., 2020).

Por fim, na literatura foi avaliada a indução de potente redução das atividades dos fatores de transcrição constitutivamente ativos c-Myc, STAT3, STAT5a e STAT5b em linhagens celulares de micose fungóide e síndrome de Sézary (Döbbeling et al., 2013). Esta inibição foi seguida por apoptose e morte celular, especialmente na linha celular Hut78 derivada da síndrome de Sézary. Como os fatores de transcrição c-Myc e STAT são altamente expressos em tumores em proliferação, sua inibição pela Desloratadina e outros inibidores poderia complementar as quimioterapias estabelecidas não apenas para linfomas cutâneos de células T, mas talvez também para outros cânceres.

5. Conclusão

Diante dos resultados apresentados no estudonota-se que a Desloratadina não apresentou carcinogenicidade para o organismo teste (*Drosophila melanogaster*). Ressalta-se, entretanto, a necessidade de que novos estudos, envolvendo outros organismos testes e modelos experimentais, sejam conduzidos com o intuito de promover maior compreensão sobre a atividade do medicamento testado. Outros estudos sobre quaisquer efeitos de outros anti-histamínicos H1 também podem ser

necessários, bem como sobre o uso de anti-histamínicos H1 e sobrevida em outras malignidades.

Referências

- Alam, K., Farasyn, T., Ding, K., & Yue, W. (2018). Characterization of liver- and cancer-type-organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3 messenger RNA expression in normal and cancerous human tissues. *Drug Metabolism Letters*, 12(1), 24–32.
- Bansode, S. (2019). Cancer biology—Causes & biomarkers of cancer. *Current Research in Oncology*.
- Brochado, G. (2016). *Turnover celular e tolerância cardíaca à doxorubicina no modelo animal: Influência do treino físico* (Tese de doutorado). Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, Portugal.
- Demir, E., Turna, F., Kaya, B., Creus, A., & Marcos, R. (2013). Mutagenic/recombinogenic effects of four lipid peroxidation products in *Drosophila*. *Food and Chemical Toxicology*, 53, 221–227.
- Döbbeling, U., Waeckerle-Men, Y., Zabel, F., Graf, N., Kündig, T. M., & Johansen, P. (2013). The antihistamines clemastine and desloratadine inhibit STAT3 and c-Myc activities and induce apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma cell lines. *Experimental Dermatology*, 22(2), 119–124.
- Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 28.
- Farzam, K., Sabir, S., & O'Rourke, M. C. (2021). Antihistamines. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Fritz, I., Wagner, P., & Olsson, H. (2021). Improved survival in several cancers with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine. *Translational Oncology*, 14(4).
- Fritz, I., Wagner, P., Bottai, M., Eriksson, H., Ingvar, C., Krakowski, I., Nielsen, K., & Olsson, H. (2020). Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival. *Allergy*, 75(8), 2096–2099.
- Fritz, I., Wagner, P., Broberg, P., Einefors, R., & Olsson, H. (2020). Desloratadine and loratadine stand out among common H1-antihistamines for association with improved breast cancer survival. *Acta Oncologica*, 59(9), 1103–1109.
- Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127–129.
- Hiam-Galvez, K. J., Allen, B. M., & Spitzer, M. H. (2021). Systemic immunity in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21, 345–359.
- Hon, K. L., Leung, A. K. C., Ng, W. G. G., & Loo, S. K. (2019). Chronic urticaria: An overview of treatment and recent patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(1), 27–37.
- Lehmann, M. (2003). *Toxicidade genética das antraciclina: Associação entre estrutura química e ação inibitória sobre a topoisomerase II* (Tese de doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Lu, J., Zhao, X. J., Ruan, Y., Liu, X. J., Di, X., Xu, R., Wang, J. Y., Qian, M. Y., Jin, H. M., Li, W. J., & Shen, X. (2024). Desloratadine ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy and hypersensitivity reactions in mice. *Acta pharmacologica Sinica*, 45(10), 2061–2076.
- Ma, J., Qi, J., Li, S., Zhang, C., Wang, H., Shao, L., Yuan, X., & Sha, Q. (2020). Desloratadine, a novel antigrowth reagent for bladder cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19.
- Maciel, A. 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.
- Nitiss, J. L. (2009). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(5), 338–350.
- Park, J. H., Pyun, W. Y., & Park, H. W. (2020). Cancer metabolism: Phenotype, signaling and therapeutic targets. *Cells*, 9(10).
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Ritter, J. M. (2020). *Rang & Dale farmacologia* (9ª ed.). Rio de Janeiro: Grupo GEN.
- Santos, J. C., Silva, S. C., & Orsolin, P. C. (2019). Efeito modulador da Ritalina® (metilfenidato) sobre a ação carcinogênica da doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 20(4), 207–211.
- Shitsuka, R., Shitsuka, R. I. C. M., Shitsuka, D. M., & Shitsuka, C. D. W. M. (2014). *Matemática fundamental para a tecnologia* (2ª ed.). São Paulo: Érica.
- Sousa, L., Batista, J. E. C., Franco, J. L., & Posser, T. (2020). *Drosophila melanogaster* como organismo modelo para estudos sobre reativadores de colinesterase *in vitro*. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, 6(2).
- Troyanova-Wood, M., Gobbell, C., Meng, Z., Gasheva, O., Gashev, A., & Yakovlev, V. V. (2021). Assessing the effect of prolonged use of desloratadine on adipose Brillouin shift and composition in rats. *Journal of Biophotonics*, 14(1).
- Trybus, E., & Trybus, W. (2024). H1 Antihistamines—Promising Candidates for Repurposing in the Context of the Development of New Therapeutic Approaches to Cancer Treatment. *Cancers*, 16(24), 4253.

Vasconcelos, M. A. (2020). *Vitamina D3: Potencial modulador sobre a mutagenicidade e a carcinogenicidade induzida por doxorrubicina em Drosophila melanogaster e sinergismo com fármacos em sistema in vitro* (Tese de doutorado). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

Vasconcelos, M. A., Orsolin, P. C., Silva-Oliveira, R. G., 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.

Vieira, S. (2021). *Introdução à bioestatística* (6ª ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.