

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL

BEATRIS DE SOUZA SALES

Avaliação carcinogênica da fluoxetina em células epiteliais de *Drosophila melanogaster*

Ituiutaba-MG

2026

BEATRIS DE SOUZA SALES

Avaliação carcinogênica da fluoxetina em células epiteliais de *Drosophila melanogaster*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas

Orientador: Alexandre Azenha Alves de Rezende

Ituiutaba-MG

2026

BEATRIS DE SOUZA SALES

Avaliação carcinogênica da fluoxetina em células epiteliais de *Drosophila. melanogaster*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal
da Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Ciências Biológicas

Orientador: Alexandre Azenha Alves de Rezende

Ituiutaba, 20 de Julho de 2026

Banca examinadora:

Luciana Karen Calábria – UFU

Giovana de Paula Prado – FAMERP

Alexandre Azenha Alves de Rezende – UFU

Dedico este trabalho ao meu irmão, Igor, por
sempre me incentivar a continuar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Daniela e Valdinei e aos meus irmãos Igor e Larissa, devo a vocês todas as minhas conquistas.

Aos meus avós José, Iracema e Paulo por todos os conselhos e amor incondicional e à minha vó Dejanira por sempre me olhar de onde estiver.

Aos meus melhores amigos Enzo, Henry, Flávia, Isadora e Luiz por todo carinho e afago trocado, a vida é mais radiante com vocês.

Ao meu orientador Alexandre Azenha por toda confiança e apoio durante a jornada acadêmica.

À banca examinadora pelo tempo valioso utilizado na correção e à Universidade Federal de Uberlândia por subsidiar o laboratório que deu vida a este trabalho.

Agradeço também a todos os professores, amigos e colegas que fizeram parte desta jornada acadêmica, vocês são especiais.

Resumo

A depressão é um problema crescente de saúde pública, sendo a fluoxetina o antidepressivo mais utilizado. Apesar de seu amplo uso, os dados sobre sua genotoxicidade em altas concentrações são escassos e divergentes. Este estudo determinou a toxicidade e o potencial carcinogênico de diferentes concentrações de fluoxetina em células epiteliais de *Drosophila melanogaster*. A metodologia envolveu ensaio de sobrevivência com larvas de terceiro estágio submetidas ao tratamento crônico com fluoxetina (0,125 a 2 mg/mL). Para avaliar a carcinogenicidade, aplicou-se o Ensaio de Detecção de Tumores Epiteliais, utilizando a progênie trans-heterozigota para o gene supressor tumoral *warts* (*mwh*^{+/+}*mts*). Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do Chi-quadrado. Os resultados de toxicidade mostraram que a sobrevivência é inversamente proporcional à concentração, sendo que apenas a dose de 2 mg/mL reduziu significativamente a sobrevivência (40%) frente ao controle negativo (85%). No ensaio de tumores, as concentrações até 1 mg/mL não diferiram do controle, indicando ausência de carcinogenicidade em doses baixas. Contudo, a concentração de 2 mg/mL provocou aumento significativo na indução de tumores (80 tumores em 41 moscas). Conclui-se que a fluoxetina possui perfil toxicogênico dependente da dose. O efeito carcinogênico em 2 mg/mL não ocorre por ação direta no DNA, mas sim por estresse oxidativo severo decorrente de disfunção mitocondrial e desregulação do cálcio intracelular, que sobrecarregam os sistemas de reparo e induzem apoptose.

Palavras-chave: ISRS; instabilidade genômica; depressão.

Abstract

Depression is a growing public health issue, and fluoxetine is the most widely prescribed antidepressant. Despite its extensive use, data regarding its high-dose genotoxicity remains scarce and divergent. This study evaluated the toxicity and carcinogenic potential of different fluoxetine concentrations in epithelial cells of *Drosophila melanogaster*. The methodology utilized a survival assay with third-instar larvae under chronic treatment with fluoxetine (0.125 to 2 mg/mL). Carcinogenicity was assessed through the Epithelial Tumor Detection Test, using trans-heterozygous progeny for the *warts* tumor suppressor gene (*mwh*^{+/+}*mts*). Data were statistically evaluated using the Chi-square test. Toxicity results demonstrated that survival is inversely proportional to concentration, as only the 2 mg/mL dose significantly reduced survival (40%) compared to the negative control (85%). In the tumor assay, concentrations up to 1 mg/mL showed no significant differences from the control, indicating a lack of carcinogenicity at low doses. However, the 2 mg/mL concentration caused a statistically significant increase in tumor induction, yielding 80 tumors across 41 flies. In conclusion, fluoxetine exhibits a strictly dose-dependent toxicogenic profile. The carcinogenic effect at 2 mg/mL does not result from direct DNA interaction, but rather from severe oxidative stress triggered by mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation, which overwhelm cellular repair systems and induce apoptosis.

Key-words: SSRIs; genomic instability; depression.

SUMÁRIO

Introdução.....	9
Procedimentos	11
Metodológicos.....	
Resultados e Discussão.....	14
Conclusão.....	21
Referências	22

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde, a depressão é um problema cada vez mais frequente na população, ocupando a segunda principal causa de morte em jovens de 15 a 29 anos¹. Dentre os diversos tipos de tratamento, na alopatia estão os antidepressivos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), sendo a fluoxetina o mais utilizado atualmente².

Os ISRS atuam bloqueando os canais da proteína transportadora de recepção de serotonina (SERT), aumentando a concentração de serotonina na fenda sináptica reduzindo os sintomas depressivos³. São chamados de “seletivos” pois agem diretamente na recaptação de serotonina, sem interferir nos níveis de dopamina ou norepinefrina como outros grupos de fármacos⁴.

A fluoxetina, com fórmula molecular *N*-metil-3-fenil-3-[(α,α,α -trifluoro-*p*-tolil)-oxi]propilamina (Figura 1), foi o quarto da classe ISRS a surgir no mercado global e o primeiro a ser comercializado nos Estados Unidos. Sua popularidade se deve ao fato de ser a única molécula dos ISRS que apresenta atividade clínica significativa pelo alto caráter lipofílico, o que auxilia na sua potência, no seu tempo de ação no organismo e em sua distribuição ampla pelos tecidos corporais, se unindo fortemente às proteínas plasmáticas, especialmente a albumina⁵.

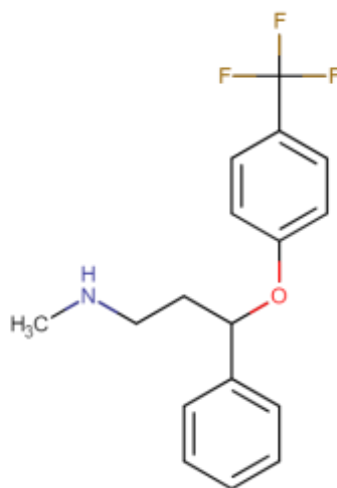


Figura 1 – Estrutura molecular da fluoxetina.
Fonte: DrugBank⁶.

A metabolização desta droga é feita no fígado por meio da enzima CYP2D6, a qual converte a fluoxetina em norfluoxetina. A atividade dessa enzima pode variar em cada indivíduo

ocasionando, assim, variações na eficácia e nos efeitos colaterais do medicamento⁷. Existem diferentes efeitos da droga quando associada a outras, por exemplo, com o citalopram, codeína e propranolol, em que os níveis séricos de fluoxetina no organismo podem aumentar, pois as drogas supracitadas inibem a atividade da enzima CYP2D6. Por outro lado, a fluoxetina em associação com inibidores de recaptação de serotonina, como sibutramina e amitriptilina, pode levar à síndrome serotoninérgica, resultando em alterações cognitivas, comportamentais, neuromusculares ou do sistema nervoso autônomo².

O caráter lipofílico da fluoxetina torna mais difícil a sua excreção, ocasionando uma taxa maior de toxicidade. Em um teste realizado em células de ovários de mamíferos da linhagem CHO-K1, a fluoxetina na concentração de 5 mg/mL ocasiona dano médio ao DNA⁸. Ainda, foi observado que a droga elevou o número de células com quebras cromossômicas⁹, enquanto que em outro estudo, foi revelado que a fluoxetina reduziu significativamente o índice de proliferação celular em células meristemáticas de *Allium cepa*¹⁰.

Apesar dos dados acima, a fluoxetina não foi neurotóxica no desenvolvimento de ratos que tiveram uma exposição pré-natal¹¹ e não exibiu qualquer toxicidade no desenvolvimento dos conceptos de ratos e coelhos em concentrações maternas tóxicas¹².

Assim, altas concentrações de fluoxetina demonstram um caráter tóxico quando testados *in vitro*, o que não foi reproduzido em experimentos *in vivo*, levando a crer que a fluoxetina seja genotóxica, porém a norfluoxetina, seu composto metabolizado no organismo, não possua este caráter. Contudo, mais estudos devem ser realizados para avaliar a genotoxicidade da fluoxetina e norfluoxetina, visto que a literatura científica sobre o assunto é escassa e este fármaco é amplamente utilizado não apenas no tratamento de transtornos de humor, como depressão e ansiedade, mas também nos processos de emagrecimento.

Assim, o presente estudo teve como objetivo determinar a toxicidade de diferentes concentrações de fluoxetina, além de avaliar seu potencial carcinogênico em células epiteliais de *D. melanogaster*.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Manutenção das Linhagens e Cruzamento

As linhagens foram mantidas em estoque em frascos contendo $\frac{1}{4}$ de meio de cultura a base de banana (1230 mL de água, 234g de banana, 37,5 g de fermento biológico, 16,5 g de ágar, 2 g de metilparabeno e, opcionalmente, 2 mL de antibiótico) até a realização do cruzamento entre machos *mwh/mwh* e fêmeas virgens da linhagem *wts/TM3,Sb¹*.

Duas progênies foram geradas nesse cruzamento: trans-heterozigoto marcado (*mwh+/+wts* - MH), e heterozigoto balanceado (*mwh+/+TM3, Sb¹* - BH), porém no ensaio de detecção de clones de tumor, apenas a progênie MH foi analisada.

A identificação da progênie foi feita mediante a expressão do balanceador cromossômico *TM3, Sb¹*, que apresenta, como fenótipo, pelos curtos e espessos no corpo da mosca, o que difere da progênie MH, que apresenta pelos selvagens do tipo longos e finos no corpo da mosca.



Figura 2 - Fenótipos dos pelos no corpo da mosca *D. melanogaster* nas diferentes progênies.
Fonte: Morais¹³.

Teste de Toxicidade (Ensaio de Sobrevivência)

Neste trabalho, as concentrações avaliadas foram selecionadas mediante ensaio de sobrevivência. Para tanto, a coleta de ovos oriundos do cruzamento ocorreu por período de 8 horas, em frascos contendo meio de cultura à base de ágar (4%) e fermento biológico suplementado com sacarose, após 72 ± 4 horas, larvas de 3º estágio foram lavadas com água e coletadas com auxílio de uma peneira de malha fina. Em seguida, as larvas foram submetidas a tratamento crônico (aproximadamente 48 horas).

O tratamento foi conduzido em *vials* contendo 1,5 g de purê de batatas (Yoki® Alimentos S.A) e 5 mL de diferentes concentrações de fluoxetina (teste) e a doxorrubicina (controle positivo).

Para escolha das concentrações foram realizadas comparações estatísticas referentes às taxas de sobrevivência por meio do teste do Chi-quadrado, para razões de amostras independentes.

Teste de Tumores Epiteliais (Ensaio de Detecção de Clones de Tumor)

Duas linhagens mutantes foram usadas nesse teste: (1) Linhagem *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-0,3); (2) Linhagem *warts* (*wts*, 3-100) - *wts*, [1] in [1] *kni* [ri-1] p [p] *wts* [3-17]/TM3,SB [1]. A linhagem *warts* possui um marcador *wts* no cromossomo 3, que é mantido em hemizigose na presença do balanceador cromossômico TM3,Sb¹. 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 na manifestação de tumor epitelial no corpo e apêndices da mosca.



Figura 3 - Expressão de tumor em *D. melanogaster*. Tumor na cabeça (A), tumor no olho (B), tumor no corpo (C), tumor na asa (D) e tumor no halter.

Fonte: Morais¹³.

As frequências de tumores epiteliais observados nos indivíduos tratados com as diferentes concentrações de fluoxetina foram comparadas estatisticamente com as frequências de tumores epiteliais observadas nas moscas tratadas com água ultrapura (controle negativo) usando o teste do Chi-quadrado com nível de significância $p < 0,005$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fluoxetina é um medicamento prototípico da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), amplamente indicada para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Bulimia Nervosa e Transtorno do Pânico. Uma de suas principais características farmacocinéticas é a meia-vida longa de seu metabólito ativo (norfluoxetina), que atinge de 7 a 9 dias e atua minimizando os sintomas de descontinuação abrupta, embora demande cuidado rigoroso com interações medicamentosas via enzima hepática CYP2D6. O complexo citocromo P450 (CYP450) é um sistema enzimático crucial para a biotransformação de xenobióticos. A principal isoenzima envolvida nesse processo de depuração da fluoxetina é a CYP2D6, embora outras isoformas, como a CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, também contribuam secundariamente para a sua eliminação e farmacocinética. O processo metabólico hepático é caracterizado por uma via de desmetilação oxidativa saturável, transformando a molécula original em seu principal metabólito de relevância clínica¹⁴.

O principal metabólito gerado a partir dessa biotransformação é a norfluoxetina. Assim como a fluoxetina, a norfluoxetina atua como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina de potência equivalente à droga-mãe. A grande relevância farmacológica da norfluoxetina reside na sua meia-vida biológica excepcionalmente longa, que varia de 7 a 9 dias (em contraste com os 2 a 4 dias da fluoxetina), o que garante a persistência dos efeitos terapêuticos e biológicos no organismo mesmo após a descontinuação temporária ou acidental do medicamento^{14,15}.

Além de atuar como substrato, a fluoxetina e a norfluoxetina funcionam como potentes inibidores da própria enzima CYP2D6, um fenômeno conhecido como auto-inibição. Essa forte propriedade inibitória reduz a capacidade metabólica do complexo CYP450 em relação a outros fármacos concomitantemente administrados que dependam da mesma via de depuração. Clinicamente, esse mecanismo é o principal responsável por interações medicamentosas complexas, elevando as concentrações plasmáticas de substratos coadministrados e alterando respostas celulares e sistêmicas em modelos experimentais e clínicos¹⁵.

No presente trabalho, a escolha das concentrações utilizadas para avaliar a indução de tumores foi realizado após teste de sobrevivência. Para tanto, as porcentagens de indivíduos tratados com as diferentes concentrações de fluoxetina foram comparadas com o controle negativo (Tabela 1). Para a realização do teste, 20 larvas foram transferidas para os frascos de

cada tratamento e a avaliação estatística foi feita por meio do Teste do chi-quadrado. De acordo com os dados obtidos pode-se observar que a relação entre a sobrevivência e as concentrações avaliadas são inversamente proporcionais, uma vez que quanto maior a concentração de fluoxetina, menor a sobrevivência. Diante do exposto, apenas o tratamento com fluoxetina na concentração de 2 mg/mL diminuiu significativamente ($p = 8,425806$) a sobrevivência dos indivíduos quando comparado com o controle negativo (Tabela 1).

Em estudo prévio em cultura de células de ovário de hamster chinês, o efeito genotóxico da fluoxetina demonstrou ser o mais danoso em leucócitos humanos quando comparada à sertralina e clomipramina¹⁶. De forma análoga, a toxicidade se fez presente em altas concentrações, sendo modulada quando associada às vitaminas A e C⁸. Por outro lado, a ausência de toxicidade nas concentrações iguais ou inferiores a 1 mg/mL estão de acordo com diversos estudos de avaliação mutagênica em outros modelos biológicos. Estudos que utilizam o teste de aberrações cromossômicas em leucócitos humanos e ensaios bacterianos com *Salmonella typhimurium* demonstraram a não genotoxicidade da fluoxetina em baixas concentrações¹⁷.

A utilização de *D. melanogaster* no ensaio de detecção de clones tumorais se baseia em indivíduos heterozigóticos para o gene supressor tumoral *warts* (*wts*), permitindo a identificação de tumores a partir da perda de heterozigosidade em células somáticas. Nesse ensaio, a exposição de agentes carcinogênicos pode resultar em eventos genéticos que levam à inativação do alelo funcional remanescente, resultando na formação de clones celulares com crescimento desregulado¹⁸. Esses clones tumorais são visualizados principalmente em tecidos epiteliais como as asas, apresentando crescimento celular anormal. Dessa forma, o método permite avaliar o potencial carcinogênico de substâncias por meio da indução de tumores em organismos multicelulares.

Dentre os principais pontos positivos da utilização de *D. melanogaster* neste ensaio destacam-se o baixo custo, a fácil manutenção em laboratório, o curto ciclo de vida e a alta sensibilidade a agentes genotóxicos¹⁹. Além disso, há grande conservação evolutiva entre *D. melanogaster* e humanos em relação às vias de controle do ciclo celular, por exemplo, o gene *wts* que codifica uma proteína homóloga às quinas humanas envolvidas na regulação da proliferação celular, essencial para o controle do crescimento tecidual²⁰. Esta semelhança funcional atribui grande relevância ao ensaio, auxiliando nas pesquisas de compostos com potencial carcinogênico ou mesmo antitumoral.

Tabela 1 – Taxa de sobrevivência (%) de adultos de *D. melanogaster* após tratamento de larvas de terceiro estágio com diferentes concentrações de fluoxetina e valores do chi-quadrado calculado

Tratamentos	Taxa de Sobrevivência (%)	X ² calculado
Controle Negativo (Água Destilada)	85%	-
Fluoxetina 0,125 mg/mL	80%	0,002778
Fluoxetina 0,25 mg/mL	70%	1,748571
Fluoxetina 0,5 mg/mL	75%	0,572973
Fluoxetina 1 mg/mL	80%	1,00556
Fluoxetina 2 mg/mL	40%	8,425806*
Controle Positivo (Doxorrubicina) 0,250 mg/mL	50%	2,829412

O provável mecanismo subjacente à toxicidade da fluoxetina em células de *D. melanogaster* envolve uma via multifatorial que transcende o simples bloqueio do transportador de serotonina, destacando-se pela indução de estresse oxidativo e pela desregulação da homeostase do cálcio intracelular. Em concentrações elevadas, o fármaco promove o efluxo maciço de íons de cálcio a partir do retículo endoplasmático para o citoplasma, além de bloquear canais de sódio voltagem-dependentes. Essa sobrecarga citoplasmática de íons de cálcio compromete a integridade mitocondrial, desencadeando a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) que lesionam lipídios, proteínas e o DNA celular. Como consequência direta dessa cascata citotóxica, observa-se a ativação de vias apoptóticas, o que justifica as quebras cromossômicas detectadas em testes de genotoxicidade somática, bem como os atrasos severos no desenvolvimento larval e disfunções fisiológicas agudas, como a parada cardíaca dose-dependente no modelo biológico.¹⁵

A investigação do potencial genotóxico da fluoxetina em células somáticas de *D. melanogaster* revela um perfil de toxicidade estritamente dependente da dose, conforme demonstrado pelo Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART). Em concentrações equivalentes aos níveis terapêuticos humanos ou à baixas exposições ambientais (entre 0,1 e 0,5 mg/mL), o fármaco não exibe atividade mutagênica ou recombinogênica significativa, indicando que os sistemas de reparo celular do organismo conseguem mitigar eventuais estresses sem induzir alterações nas células somáticas dos discos imaginais. Contudo, quando expostas à concentrações elevadas e agudas (de 1,0 e 2,0 mg/mL), as células somáticas da mosca-das-frutas apresentam um aumento significativo na frequência de clones mutantes, o que caracteriza um resultado positivo para genotoxicidade e lesão ao genoma nesse modelo biológico²¹.

Essa dualidade de efeitos fundamenta a discussão na literatura ecotoxicológica e neurofarmacológica sobre os limites de segurança da molécula. O mecanismo pelo qual a

fluoxetina induz danos ao DNA em doses saturantes transcende o bloqueio do transportador de serotonina, estando atrelado a efeitos citotóxicos secundários como o bloqueio de canais iônicos e a desregulação da homeostase do cálcio intracelular. Essa sobrecarga iônica promove disfunção mitocondrial e um consequente estresse oxidativo severo; o acúmulo de espécies reativas de oxigênio ataca diretamente as bases nitrogenadas, gerando quebras nas fitas de DNA que superam a capacidade de reparo celular e resultam nas mutações somáticas descritas^{15,21}.

A comparação da toxicidade entre a fluoxetina e seu principal metabólito ativo, a norfluoxetina, em modelos biológicos como a *D. melanogaster*, fundamenta-se inicialmente na similaridade de seus mecanismos de ação primários. Ambas as moléculas atuam como potentes inibidoras do transportador de serotonina homólogo, bloqueando a recaptação desse neurotransmissor e ampliando sua disponibilidade na fenda sináptica. Contudo, em ensaios de toxicidade, a norfluoxetina frequentemente exibe uma potência farmacodinâmica ligeiramente superior ou equivalente à droga-mãe na modulação de receptores e canais iônicos, o que estende as perturbações neuroquímicas, do desenvolvimento e comportamentais no organismo afetado¹⁵.

A disparidade crítica na severidade da toxicidade crônica reside nas propriedades farmacocinéticas e na persistência metabólica da norfluoxetina. Enquanto a fluoxetina é progressivamente biotransformada pelas isoenzimas do citocromo P450, o metabólito norfluoxetina apresenta uma meia-vida biológica significativamente prolongada e maior caráter lipofílico, o que dificulta sua depuração e favorece a bioacumulação nos tecidos celulares. Em organismos de ciclo de vida rápido, essa incapacidade de eliminação ágil faz com que a norfluoxetina atue como um agente tóxico persistente, superando o dano agudo e temporário provocado pela exposição isolada à fluoxetina. A presença contínua do metabólito estimula o efluxo prolongado de íons de cálcio do retículo endoplasmático para o citoplasma, desencadeando disfunção mitocondrial sustentada e a consequente superprodução de EROs¹⁵. Ao contrário da fluoxetina, cujo estresse celular declina com sua metabolização, a norfluoxetina mantém o dano oxidativo às membranas e ao DNA por períodos estendidos, induzindo taxas mais elevadas de apoptose e danos genotóxicos somáticos no modelo.

A fluoxetina tem sido amplamente estudada não apenas por seus efeitos terapêuticos, mas também por seu potencial impacto em nível celular e molecular. Estudos recentes indicam que, em determinadas condições, esse fármaco pode induzir danos ao DNA, caracterizando um possível efeito genotóxico. Em culturas celulares hepáticas humanas (HepG2), por meio do ensaio do cometa, foi observado que o tratamento com fluoxetina promove aumento

significativo de quebras do DNA, sendo que esses danos geralmente estão associados ao aumento do estresse oxidativo intracelular²².

Os resultados referentes à avaliação do potencial carcinogênico da fluoxetina em células epiteliais de *D. melanogaster* por meio do Ensaio de Detecção de Clones de Tumor apresentam clara correlação entre as concentrações oferecidas e a frequência e distribuição dos tumores analisados. Nas concentrações de 0,125 mg/mL, 0,250 mg/mL, 0,5 mg/mL e 1 mg/mL o número total de tumores não diferiu estatisticamente do controle negativo, o qual registrou apenas 17 tumores, já que os valores do Chi-quadrado calculado variaram de 0,0093 a 1,911 (Tabela 2). Estes valores indicam a ausência de efeito carcinogênico nessas concentrações, o que é sustentado por achados prévios da literatura²³, não sendo observados efeitos genotóxicos significativos da fluoxetina em *D. melanogaster* por meio do SMART de asa.

Por outro lado, o tratamento na concentração mais elevada de fluoxetina (2 mg/mL), resultou em um aumento significativo na indução de tumores. Nessa dosagem foram contabilizados 80 tumores em 41 indivíduos, e por meio do teste do Chi-quadrado essa diferença foi significativa em relação ao controle negativo (Tabela 2). Em modelos *in vivo* é possível observar os efeitos genotóxicos da fluoxetina, principalmente em ambientes aquáticos expostos ao medicamento. Estudo demonstrou aumento significativo no índice de dano ao DNA e na frequência de micronúcleos após exposição à diferentes concentrações do fármaco, indicando possíveis quebras cromossômicas e instabilidade genômica. Estes resultados implicam que a fluoxetina pode atuar como agente genotóxico em ecossistemas aquáticos, levando à preocupações ambientais relevantes²⁴.

Tabela 2 - Frequência de tumores epiteliais observados em descendentes heterozigotos para o gene supressor de tumor *wt*s de *Drosophila melanogaster* expostos a diferentes concentrações de fluoxetina

*Valores considerados diferentes do controle negativo ($p \leq 0,05$). Controle negativo: água; Controle positivo: doxorrubicina (250 mg/mL).

Tratamentos	Número de indivíduos	Frequência de tumores analisados (%)						Total	X ² calculado
		Olhos	Cabeça	Asas	Corpo	Pernas	Halteres		
Controle negativo	59	0 (0)	0,508 (3)	0,034 (2)	0,152 (9)	0,034 (2)	0,017 (1)	17	-
Controle positivo	57	0,088 (5)	0,579 (33)	0,561 (32)	1,912 (109)	0,667 (38)	0,053 (3)	220	44,30**
Fluoxetina 0,125 mg/mL	102	0,01 (1)	0,049 (5)	0,029 (3)	0,265 (27)	0,088 (9)	0,039 (4)	49	0,128*
Fluoxetina 0,250 mg/mL	101	0,01 (1)	0,089 (9)	0,029 (3)	0,158 (16)	0,039 (4)	0,01 (1)	34	0,0093*
Fluoxetina 0,50 mg/mL	62	0 (0)	0,048 (3)	0,032 (2)	0,258 (16)	0,08 (5)	0 (0)	26	0,60*
Fluoxetina 1,0 mg/mL	59	0,034 (2)	0,136 (8)	0,152 (9)	0,508 (30)	0,203 (12)	0 (0)	61	1,911*
Fluoxetina 2,0 mg/mL	41	0,024 (1)	0,122 (5)	0,195 (8)	0,927 (38)	0,683 (28)	0 (0)	80	9,59**

Em estudo prévio não foram identificadas alterações significativas no material genético bacteriano. Por outro lado, houve alterações na estabilidade cromossômica, uma vez que foram observados eventos clastogênicos¹⁷. Além disso, alguns estudos indicam ausência de mutações significativas em modelos experimentais, principalmente em sistemas simuladores do metabolismo de mamíferos, propondo que os efeitos genotóxicos podem depender de fatores como concentração, tempo de exposição e tipo celular analisado²⁵. Diante dos resultados encontrados neste trabalho e de acordo com as condições empregadas, baixas concentrações de fluoxetina não altera a estabilidade genômica (Tabela 2).

Em contrapartida, o efeito carcinogênico apresentado na concentração de 2 mg/mL pode ser sustentado pela evidência de toxicidade positiva demonstrada anteriormente, em que indivíduos de *D. melanogaster* tratados com concentrações elevadas deste fármaco apresentaram alterações nas funções neuronais e cardíacas, a partir de canais iônicos e modulação da excitabilidade celular¹¹. Essa alteração no equilíbrio e o estresse oxidativo celular gerado pela toxicidade da dosagem, resultam em danos genômicos às células epiteliais destes indivíduos. Assim, a carcinogenicidade observada nos indivíduos tratados com a maior concentração é causada, não por interação do medicamento diretamente com o DNA, mas pela consequência do desbalanço redox celular.

Além disso, estudos demonstram que antidepressivos possuem potenciais mecanismos mutagênicos e carcinogênicos aptos a induzir a destruição genômica, seja por seus metabólitos ou por ação direta no DNA. Esse potencial pode se originar dos grupos fluorbenzeno e nítrico presentes na estrutura química dos compostos. Os grupos nítricos podem ser transformados em compostos nitrosos e, posteriormente, em moléculas alquilantes^{26,27}. Diversas adversidades, como adutos de DNA, quebras de fitas e *cross-link*, são causadas pela alquilação do DNA, visto que os agentes alquilantes são compostos eletrolítico que possuem afinidade com centros nucleofílicos de DNA ou proteínas, causando a transferência do grupo alquila por ligações covalentes^{28,29}.

A genotoxicidade da fluoxetina também parece estar relacionada com a indução de apoptose e a disfunção mitocondrial. O aumento de marcadores de apoptose precoce e tardia em células expostas ao fármaco reforçam a hipótese de que o dano ao DNA não ocorre diretamente, mas associado a um contexto de estresse celular. Além disso, a produção intensa de EROs pode acarretar na oxidação de bases nitrogenadas, quebra de fitas simples e duplas e alteração na integridade cromossômica, auxiliando nas possíveis mutações, caso os sistemas de reparo celular não sejam suficientes²².

CONCLUSÃO

Diante do exposto, os resultados obtidos neste estudo demonstram que a toxicidade e o potencial carcinogênico da fluoxetina em células somáticas epiteliais de *Drosophila melanogaster* são estritamente dependentes da concentração administrada. Enquanto as doses baixas e intermediárias (iguais ou inferiores a 1 mg/mL) mantiveram a estabilidade genômica e taxas de sobrevivência estatisticamente comparáveis ao controle negativo, a concentração saturante de 2 mg/mL revelou-se altamente citotóxica e genotóxica. Esse comportamento dual corrobora com a segurança do fármaco em níveis terapêuticos e reforça a relevância de se investigar rigorosamente os limites de exposição e os efeitos agudos de superdosagens.

Ademais, a análise fundamentada na literatura indica que o efeito carcinogênico evidenciado na maior dosagem (2 mg/mL) não decorre de uma mutagenicidade direta da molécula sobre a estrutura do DNA, mas sim de uma cascata de estresse celular secundário. O mecanismo subjacente envolve o efluxo maciço de cálcio intracelular e o consequente bloqueio de canais iônicos, culminando em disfunção mitocondrial e superprodução de espécies reativas de oxigênio. É esse desbalanço redox severo que oxida as bases nitrogenadas e gera quebras cromossômicas, sobrecarregando os sistemas de reparo celular e ativando vias apoptóticas que explicam tanto a redução drástica da sobrevivência larval quanto o surgimento dos clones tumorais.

Por fim, este trabalho reafirma a eficácia e a viabilidade do modelo *Drosophila melanogaster* — especificamente por meio do Ensaio de Detecção de Tumores Epiteliais, baseado no gene supressor *warts* — como uma ferramenta robusta, sensível e de alto valor preditivo para a triagem de toxicidade e carcinogenicidade de xenobióticos. Diante do amplo consumo da fluoxetina na clínica médica e de sua crescente detecção como contaminante em ecossistemas aquáticos, os dados gerados fornecem subsídios teóricos cruciais para a compreensão dos impactos celulares desse fármaco, sinalizando a necessidade de novos estudos *in vivo* e *in silico* que aprofundem o monitoramento de seus efeitos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 11 jul. 2026.
2. DE MENEZES, Fabiana Gatti; DE MARIZ, Luciano Carlos Vieira. Interações medicamentosas e efeitos adversos que ocorrem em prescrições do SUS com o medicamento fluoxetina no distrito de São Paulo, zona norte. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 9, n. 1, p. 17, 2012.
3. CHOUINARD, Guy. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs: 2004 CCNP Heinz Lehmann Award Paper: Part I. Journal of Psychiatry and Neuroscience, v. 31, n. 3, p. 168-176, 2006.
4. BANZI, Rita et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 4, 2015.
5. GONÇALVES, Fabrícia Guimarães et al. Tratamento da depressão em crianças e adolescentes com o uso da fluoxetina. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v. 1, n. 1, 2020.
6. DRUGBANK ONLINE. Fluoxetine. Edmonton: DrugBank, [s.d.]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>. Acesso em: 11 jul. 2026.
7. BELTRAME, T. S.; CAPISTRANO, R.; ALEXANDRE, J. M.; LISBOA, T.; ANDRADE, R. D.; FELDEN, E. P. G. Prevalência do transtorno do desenvolvimento de coordenação em uma amostra de crianças brasileiras. Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar, São Carlos, v. 25, n. 1, p. 105-113, 2017.
8. LEMOS, Nolle Giacomini; MANTOVANI, Mário Sérgio; VICENTINI, Veronica Elisa Pimenta. Avaliação do efeito genotóxico do Prozac (fluoxetina), sem e com adição de vitaminas A e C, através do teste do cometa em cultura de células CHO-K1. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 26, n. 2, p. 95-100, 2005.
9. BRETON, M. C.; VICENTINI, V. E. P.; MANTOVANI, M. S. Clastogenicidade do medicamento Prozac em cultura de células de mamíferos. Genetics and Molecular Biology, Ribeirão Preto, v. 22, p. 45, 1999.
10. VICENTINI, V. E. P.; SILVA, M. F.; MANTOVANI, M. S. Investigação da atividade mutagênica do Prozac em vegetal sem e com adição de vitaminas. Genetics and Molecular Biology, Ribeirão Preto, v. 22, p. 767, 1999.
11. VORHEES, C. V.; ACUFF-SMITH, K. D.; SCHILLING, M. A.; FISHER, J. E.; MORAN, M. S.; BUELKE-SAM, J. A developmental neurotoxicity evaluation of the effects of prenatal exposure to fluoxetine in rats. Fundamental and Applied Toxicology, Akron, v. 23, n. 2, p. 194-205, 1994.
12. BYRD, R. A.; MARKHRAM, J. K. Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride administered orally to rats and rabbits. Fundamental and Applied Toxicology, Akron, v. 22, n. 4, p. 511-518, 1994.
13. MORAIS, Cássio Resende de. Fipronil: avaliação da mutagenicidade e carcinogenicidade em *Drosophila melanogaster* (Diptera, Drosophilidae) e do efeito no comportamento de *Melipona scutellaris* (Hymenoptera, Apidae). 2015. 131 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2015.359>. Acesso em: 11 jul. 2026.

14. SOHEL, A. J.; MOLLA, M.; SHUTTER, M. C. Fluoxetine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: NCBI Bookshelf (ID: NBK459223).
15. MAJEED, Zana R. Et al. New insights into the acute actions from a high dosage of fluoxetine on neuronal and cardiac function: *Drosophila*, crayfish and rodent models. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, v. 176, p. 52-61, 2015.
16. DRAZ, Eman I. Et al. Genotoxicity of some commonly used antidepressants (fluoxetine, sertraline and clomipramine). *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, v. 17, n. 2, p. 63-78, 2009.
17. CAVALCANTI, B. C. et al. Mutagenic evaluation of fluoxetine and fluoxetine-galactomannan complex through the analysis of chromosomal aberrations in human peripheral leukocytes and *Salmonella typhimurium*/microsome assay. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2022.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. ÖZ, Selda et al. Investigation of the genotoxic effect of fluoxetine hydrochloride in *Drosophila melanogaster*. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, v. 27, n. 2, p. 316-324, 2024.
22. BOSHTAM, S.; SHOKRZADEH, M.; GHASSEMI-BARGHI, N. Fluoxetine induces oxidative stress-dependent DNA damage in human hepatoma cells. *AIMS Medical Science*, v. 10, n. 1, p. 69-79, 2023.
23. ÖZ, S.; SARIKAYA, Z. N.; LARÇIN, Ö.; SARIKAYA, R. Investigation of the genotoxic effect of fluoxetine hydrochloride in *Drosophila melanogaster* using the SMART test. *KSU Journal of Agriculture and Nature*, Kahramanmaraş, v. 27, n. 2, p. 316-324, 2024.
24. SILVA, J. R. R. et al. Reduced fluoxetine-induced cyto- and genotoxicity in yellowtail tetra fish *Astyanax altiparanae* (Characiformes: Acestorhamphidae) after treatment through a constructed wetlands system. *Neotropical Ichthyology*, v. 24, n. 1, p. E250111, 2026.
25. DÜSMAN, E. et al. Cytotoxicity and mutagenicity of fluoxetine hydrochloride. *Genetics and Molecular Research*, v. 13, n. 1, p. 578-589, 2014.
26. BRAMBILLA, G.; MATTIOLI, F.; MARTELLI, A. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, v. 261, n. 3, p. 77-88, 2009.
27. BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 635, n. 1, p. 17-52, 2007.
28. PUYO, S.; MONTAUDON, D.; POURQUIER, P. From old alkylating agents to new minor groove binders. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 89, n. 1, p. 43-61, 2014.
29. JENKINS, G. J. S. et al. Do dose response thresholds exist for genotoxic alkylating agents? *Mutagenesis*, v. 20, n. 6, p. 389-398, 2005.