

AValiação DO POTENCIAL MUTAGÊNICO E CARCINOgÊNICO DO ESOMEPRAZOL EM CÉLULAS SOMÁTICAS DE DROSOPHILA MELANOGASTER

Gabriela de Melo Gomes¹

Jeyson Césary Lopes²

RESUMO: Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são amplamente usados desde os anos 1980 para tratar condições gastrointestinais, como refluxo e úlceras, devido à sua eficácia e baixa toxicidade. Entre eles, o Esomeprazol, um enantiômero puro, destaca-se pela maior supressão da secreção ácida gástrica em comparação com outros IBPs, como Omeprazol. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos pode causar efeitos colaterais, como lesões renais e o aumento do risco de neoplasias devido à hipergastrinemia. Este estudo investigou o potencial carcinogênico e anticarcinogênico do Esomeprazol em *Drosophila melanogaster* usando o Teste de Tumor Epitelial (ETT). Foram aplicadas diferentes concentrações de Esomeprazol, isolado e combinado com doxorrubicina (DXR). Os resultados mostraram que doses baixas aumentaram tumores, enquanto doses altas inibiram a proliferação celular e induziram apoptose. A combinação com DXR potencializou os efeitos antitumorais, sugerindo que o Esomeprazol pode ter um efeito hormético. O estudo destaca a importância de mais pesquisas sobre o uso prolongado dos IBPs e seus riscos.

Palavras-chave: Carcinogênese. Inibidores. Mutagênese.

340

ABSTRACT: Proton pump inhibitors (PPIs) have been widely used since the 1980s for the treatment of gastrointestinal conditions, such as reflux and ulcers, due to their high efficacy and low toxicity. Among them, Esomeprazole, a pure enantiomer, stands out for its superior gastric acid suppression compared to other PPIs like Omeprazole. However, prolonged use of these drugs has raised concerns about side effects, including renal injury and increased neoplasia risk due to hypergastrinemia. This study evaluated the carcinogenic and anticarcinogenic potential of Esomeprazole in *Drosophila melanogaster* using the Epithelial Tumor Test (ETT). Different concentrations of Esomeprazole were administered, both alone and in combination with doxorubicin (DXR). The results demonstrated that low doses increased tumor frequency, whereas higher doses inhibited cell proliferation and induced apoptosis. The combination with DXR enhanced the antitumor effects, suggesting a hormetic effect for Esomeprazole. This study underscores the need for further research into the long-term use of PPIs and their associated risks.

Keywords: Carcinogenesis. Inhibitors. Mutagenesis.

¹Graduação completa (Ciências Biológicas), autora principal, Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

²Doutorado completo (Genética), orientador, Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

INTRODUÇÃO

Os fármacos inibidores da bomba de prótons (IBP) surgiram na década de 1980 e constituem uma das classes terapêuticas mais prescritas no mundo, pois estes combinam uma alta eficiência juntamente com uma baixa toxicidade (NASCIMENTO et al., 2019). São utilizados no tratamento de condições patológicas como distúrbios provocados por refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e duodenais, dispepsia, infecção por *H. pylori*, lesões gastrointestinais causadas por anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), Síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros (LUÉ; LANAS, 2016; BRAGA et al., 2011).

Os IBP são ácidos fracos com a mesma estrutura básica de suas moléculas, sendo apenas seus radicais livres diferentes. Atuam suprimindo a secreção de ácido gástrico, através de uma inibição irreversível da H^+/K^+ -ATPase, enzima localizada nas células parietais, que constitui uma das etapas finais na via da secreção ácida (BARBOSA et al., 2020). Apesar de haver diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo a produção diária em até 95% de ácido gástrico. Um dos IBP's atualmente disponível no mercado é o Esomeprazol (BRAGA et al., 2011).

Pequenas alterações na estrutura química do fármaco protótipo Esomeprazol levaram à síntese fármacos similares que englobam a classe de IBPs, tais como Pantoprazol, Lansoprazol e Rabeprazol (FERES; FILHO, 2012). Todavia, o Esomeprazol foi o primeiro inibidor da bomba de prótons a ser desenvolvido como enantiômero puro, revelando maior eficácia em relação ao racemato omeprazol, viabilizando novas perspectivas no tratamento de enfermidades ácido-pépticas (BRAGA, et al., 2011). Possui uma depuração mais lenta no organismo em relação ao fármaco protótipo, além de promover menor variabilidade do pH intragástrico, corroborando numa maior eficácia no controle da secreção ácida estomacal quando comparado à outras formulações de IBPs (OMARI, 2017).

O uso contínuo de tais medicamentos têm se tornado comum e tido uma ampla aplicação no tratamento dessas diversas doenças gastrointestinais (LUÉ; LANAS, 2016). O uso indiscriminado era promovido pela concepção dos IBPs serem inofensivos ao organismo, entretanto, recentes pesquisas associaram tais medicamentos à potenciais efeitos colaterais como lesão renal, risco cardiovascular, infecções por *Clostridium difficile*, baixa absorção de vitaminas e minerais como vitamina B₁₂, vitamina D, cálcio, ferro, além de hipomagnesemia, gastrite atrófica e hipergastrinemia (CHINZON et al., 2022). Foi constatado ainda, em outros

estudos, que o uso a longo prazo do supracitado fármaco em animais, resultou em hiperplasia das células e tumores carcinoides (LIMA; FILHO NETO, 2013; MELO et al., 2021).

O câncer, um processo patológico caracterizado pelo crescimento autônomo e desordenado das células, é causado, na maioria dos casos, por mutações em genes celulares responsáveis por controlar o processo de crescimento e divisão celular. Esses genes mutantes são chamados de oncogenes (LOPES et al., 2021). No contexto epidemiológico e tendo em vista o aumento da incidência de câncer no Brasil (INCA, 2019), ressalta-se a necessidade do desenvolvimento de novas pesquisas em diferentes organismos modelos para avaliar possíveis agentes cancerígenos e anticancerígenos. Estudos com *Drosophila melanogaster* permitem compreender o comportamento dos genes em determinadas situações, tais como as ocasionadas pelos agentes exógenos responsáveis por instabilidade genômica (NEPOMUCENO, 2015; CHIFIRIUC et al., 2016).

A drosophotoxicologia é uma área de estudo que compreende uma série de abordagens metodológicas relacionadas ao uso de *D. melanogaster* como organismo de modelo escolhido em estudos de toxicologia. Logo, tem sido amplamente utilizada no âmbito científico para avaliação da toxicidade, mutagenicidade, antimutagenicidade, carcinogenicidade e anticarcinogenicidade de diferentes agentes xenobióticos (RAND, 2010; CHIFIRIUC et al., 2016).

342

Sendo assim, o presente estudo teve por objetivo, avaliar o Inibidor de Bomba de Prótons Esomeprazol quanto ao seu potencial carcinogênico e anticarcinogênico, por meio do Teste de Tumor Epitelial – ETT, em *Drosophila melanogaster*.

REFERENCIAL TEÓRICO

Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs)

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são, em sua forma ionizada, bases fracas permeáveis à membrana plasmática que apresentam diferentes substituições nos grupos peridina e/ou benzimidazol. São administrados a fim de diminuir a produção de HCl, podendo reduzir a secreção gástrica diária em 80 a 95%. Apresentam eficácia definida no tratamento de distúrbios gástricos e complicações de doenças ácido-pépticas (ARAI; GALLERANI, 2011). São rapidamente absorvidos e ativados após a ingestão, e conseguem manter a redução de secreção por um período constante de 15 a 21 horas, elevando o pH intragástrico para valores superiores a 4. Tais compostos benzimidazólicos são considerados pró-fármacos, pois necessitam de um meio ácido para ativação (LIMA; FILHO NETO, 2013).

Uma vez ingeridos, os IBPs são absorvidos no intestino delgado proximal e entram na circulação sanguínea. Do sangue, são transportados às células parietais e difundidos para os canalículos secretores, onde ionizados se convertem à sua forma ativa: ácido sulfênico e sulfenamida. Posteriormente, tais substâncias se ligam covalentemente com os resíduos de cisteína localizados na subunidade alfa da enzima $H^+/K^+-ATPase$, inibindo-a irreversivelmente (ARAI; GALLERANI, 2011; BRAGA *et al.*, 2011). São rapidamente metabolizados no fígado por meio de isoformas do citocromo P450 (MORSCHER *et al.*, 2018; ARAI; GALLERANI, 2011).

Adenosinatrifosfatase (ATPase) é uma bomba de prótons presente na membrana citoplasmática da célula parietal em repouso. É o componente responsável pela secreção de HCl das células parietais durante a etapa terminal na via da secreção ácida, onde o AMPc (adenosina-monofosfato-cíclico) e as vias dependentes de Ca^{2+} ativam a bomba de prótons, através de receptores na membrana dessas células, efetuando a troca de H^+ e K^+ . A regulação da secreção gástrica envolve quimiotransmissores como gastrina, histamina e acetilcolina (ARAI; GALLERANI, 2011). A inibição do ácido gástrico permanece suprimida até que novas moléculas enzimáticas tenham sido regeneradas e incorporadas na membrana apical das células parietais, o que garante até 48 horas de ação (LIMA; FILHO NETO, 2013).

343

O ácido gástrico é um mecanismo de defesa contra microrganismos ingeridos e fisiológicos, sua inibição crônica gera um quadro de hipocloridria que pode contribuir para efeitos colaterais a longo prazo, como: modificação do tecido gástrico; hiperplasia das glândulas fúndicas, promovendo formação de pólipos; deficiência na absorção de minerais e vitaminas, como o ferro e vitamina B₁₂; comprometimento do metabolismo ósseo devido à redução na solubilidade e absorção do cálcio; pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e nosocomial; infecção por *Clostridium difficile*; doença renal crônica; complicações cardiovasculares como síndrome coronária aguda, quadros de demências e comprometimentos neurológicos, podendo estar relacionados ao déficit de Cobalamina; entre outros (EUSEBI *et al.*, 2017; FRAGOSO, 2019; LIMA; FILHO NETO, 2013).

De acordo com Camilo *et al.* (2020) a hipergastrinemia é um quadro desencadeado pelo uso crônico de IBPs que aumenta a biossíntese e a secreção de gastrina, um hormônio responsável pela estimulação gástrica à produção de ácido. Pesquisas demonstram que o excesso de gastrina pode estar relacionado com o aumento do risco de neoplasia e hipertrofia de células parietais, em vista das propriedades proliferativas e anti-apoptóticas em células cancerígenas

que tal hormônio exerce (ARAI; GALLERANI, 2011; (BRAGA *et al.*, 2011). Contudo, os estudos ainda não estabelecem de maneira suficientemente clara a relação entre a hipergastrinemia e os efeitos adversos relacionados aos IBPs. Se, de forma isolada, induz a carcinogênese ou se apenas intensifica alterações pré-malignas já existentes (HELGADOTTIR e BJORNSSON, 2019).

Esomeprazol

O Esomeprazol é um Inibidor da bomba de prótons recomendado para o tratamento de esofagite, refluxo gastroesofágico e para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Assim como os demais IBPs, o Esomeprazol atua bloqueando a H⁺/K⁺-ATPase da membrana das células parietais gástricas. Seus efeitos podem durar até 4 dias após a administração de uma dose única (SARABIA *et al.*, 2017).

Em relação às propriedades farmacocinéticas, o Esomeprazol (S-omeprazol), primeiro IBP desenvolvido como enantiômero, é um isômero óptico do composto racêmico omeprazol, e apresenta efeito inibitório mais duradouro e profundo sobre a secreção ácida gástrica com melhor controle e sustentação do pH intragástrico. Apesar do mecanismo de ação ser semelhante ao protótipo, o Esomeprazol apresenta área sob a curva de concentração plasmática (AUC) significativamente maior e menor hidroxilação pela isoenzima CYP2C19 do citocromo P₄₅₀ no metabolismo hepático, sendo até 3 vezes mais lento, conferindo maior biodisponibilidade, e, conseqüentemente, melhor inibição do ácido gástrico (ANDERSON *et al.*, 2001; SARABIA *et al.*, 2017).

344

Drosophila melanogaster

Quando se pensa em estratégias e métodos de pesquisa, o uso de organismos modelos alternativos em estudos científicos têm aumentado significativamente. Há mais de um século, a fim de reduzir o uso de mamíferos, tem-se utilizado a *Drosophila melanogaster* como modelo experimental em estudos genéticos e toxicológicos (POTTER; TURENCHAKL; XU, 2000).

Popularmente conhecida como mosca da fruta, a *D. melanogaster* é um organismo eucarionte, da ordem Díptera, que oferece inúmeras vantagens em estudos científicos, tais como: fácil distinção entre machos e fêmeas devido ao dimorfismo sexual; estrutura genética relativamente simples, compacta e bem conhecida; ciclo de vida e ciclo reprodutivo curto, fornecendo grande número de indivíduos por progênie; baixo custo e fácil manutenção das linhagens em laboratório; fácil manipulação experimental em relação a modelos vertebrados;

rápido desenvolvimento de tumores; reações metabólicas semelhantes às dos mamíferos; alta homologia genética com organismos superiores; e fácil obtenção de genótipos/fenótipos mutantes (CHIFIRIUC *et al.*, 2016; NEPOMUCENO, 2015; PANDEY; NICHOLS, 2011)

O genoma da *Drosophila melanogaster*, em relação aos mamíferos, possui uma estrutura mais simples, facilitando a manipulação genética para estudos toxicológicos. Pressupõe-se que este tenha 14.000 genes e 165 milhões de bases. Mesmo apresentando poucos genes, aproximadamente 75% dos genes das *Drosophilas* são homólogos às doenças humanas (PANDEY; NICHOLS, 2011), algumas compartilham paridade acima de 90% na sequência de nucleotídeos. Tal característica favorece a estimulação de pesquisas voltadas à tumorigênese, logo, contribui quanto à compreensão dos processos mutagênicos e carcinogênicos em humanos (NEPOMUCENO, 2015; POTTER; TURENCHAKL; XU, 2000).

Dentre os testes realizados com *D. melanogaster* como organismo modelo, destaca-se o Teste para Detecção de Tumores Epiteliais (ETT), que é um teste barato, sensível e que apresenta resultados confiáveis e reprodutíveis em um curto espaço de tempo.

Teste de Tumor Epitelial – ETT

Com resultados confiáveis e de fácil reprodução, o teste para detecção de tumores epiteliais (ETT), em *D. melanogaster*, tem sido largamente utilizado na determinação do potencial de xenobióticos quanto à carcinogenicidade e anticarcinogenicidade. Se baseia na perda da heterozigose do marcador *wts* (gene supressor de tumor homólogo ao gene *LATS1* em humanos), que promove proliferação anormal de tumores epiteliais no corpo da mosca. O ETT é realizado por meio de um cruzamento padrão entre fêmeas e machos das linhagens que apresentam o genótipo *wts*/TM3, *Sb1* e *multiple wing hairs* (*mhw/mhw*), respectivamente (EEKEN, 2002; MORAIS *et al.*, 2017; NEPOMUCENO, 2015).

A linhagem *warts* (*wts*/TM3, *Sb1*) possui o marcador *wts* no cromossomo 3, conservado em homozigose na presença do balanceador cromossômico TM3, *Sb1*. Quando expresso na condição selvagem, atua no controle do ciclo celular, como um gene supressor de tumor, inibindo qualquer tipo de progressão tumoral. A remoção desse gene e a consequente expressão do alelo mutante resulta na instalação e progressão de proliferação tumoral, acarretando na manifestação de tumores no tegumento e apêndices da mosca (MORAIS *et al.*, 2017).

A linhagem *multiple wing hairs* (*mwh/mwh*) é mantida em homozigose recessiva para o marcador *mwh*, localizado no cromossomo 3, em posição distal em relação ao centrômero.

Quando expresso em homozigose recessiva, o gene *mwh* produz fenótipo de pelos múltiplos em cada célula, ao contrário do fenótipo selvagem que possui um único pelo por célula. Por meio do cruzamento *wt*s/TM₃, Sb¹ e *mwh*/*mwh* produz-se a larva transheterozigota marcada *mwh*/*wt*s e heterozigota balanceada *mwh*/TM₃, Sb¹ diferenciadas entre si pelo fenótipo de pelos longos e finos e, pelos curtos e grossos, respectivamente (MORAIS *et al.*, 2017).

MATERIAL E MÉTODOS

Agentes químicos

O Inibidor de Bomba de Prótons Esomeprazol, que possui peso molecular de 345,417g/mol, foi obtido na cidade de Patos de Minas/MG. Ao passo que a Doxorubicina (DXR) fármaco de atividade quimioterápica, substância isolada de culturas de células da bactéria *Streptomyces peucetius* possui peso molecular 580g/mol e fórmula molecular C₂₇H₂₉NO₁₁. A DXR é utilizada como controle positivo por apresentar efeito carcinogênico em tecidos normais, o que inclui células somáticas de *D. melanogaster* (VASCONCELOS, 2016).

Linhagens

As linhagens das moscas utilizadas são mantidas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM. São conservadas em frascos de 1/4 de litro contendo meio de cultura de *D. melanogaster* com 820 ml de água, 25g de fermento biológico (*Saccharomyces cerevisiae*); 11g de ágar, 156g de banana e 1g de nipagin, à temperatura de 25° C e 60% de umidade.

Para a realização do teste ETT foram utilizadas duas linhagens mutantes de *Drosophila melanogaster*, portadoras dos marcadores genéticos:

Wts 3-100, *warts* (*wt*s/TM₃, Sb¹),

Multiple wing hairs (*mwh*, 3-0,3), y: *mwh* jv

Teste para detecção de clones de tumor epitelial (ETT) em *D. melanogaster*

Cruzamento e tratamento

Para realização do ETT foram utilizadas duas linhagens mutantes de *D. melanogaster* (*wt*s e *mwh*) portadoras dos marcadores genéticos *warts* (*wt*s, 3-100) e *multiple wing hairs*, (3-03). Foi feito o cruzamento entre fêmeas virgens de *wt*s/TM₃, Sb¹ e machos *mwh*/*mwh*. A postura dos ovos descendentes deste cruzamento ocorreu em frascos contendo meio de cultura

próprio para postura. Após 72 horas, a coleta das larvas de terceiro estágio, resultantes da eclosão dos ovos, foi realizada por meio de uma peneira de malha fina e água de osmose reversa. Para o tratamento crônico, aproximadamente 48 horas, as larvas foram transferidas para 20 frascos de vidro, contendo 1,5g de purê de batatas umedecidos com diferentes concentrações de Esomeprazol (5mM, 2,5mM, 1,25mM) isoladas e associadas ao quimioterápico doxorrubicina (DXR 0,4 mM). Para controle positivo foi utilizado DXR 0,4 mM e para controle negativo água em osmose reversa.

As larvas mutantes expostas aos compostos testados (controles e tratamento), quando adultas, foram coletadas do meio de cultura e transferidas para frascos contendo etanol a 70%, sendo estes devidamente identificados com os nomes e concentrações dos compostos.

Análise das moscas

As moscas portadoras do genótipo *wts+ / +mhw*, foram separadas e identificadas pela presença de pelos fenotipicamente selvagens (longos e finos). Foram transferidas para uma placa contendo glicerol (C₃H₈O₃) e analisadas utilizando microscópio estereoscópico, pinças entomológicas e planilhas padronizadas para registro quantitativo de tumores observados nas regiões do corpo da *D. melanogaster*.

347

Análise estatística

As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores nas concentrações testadas e nos controles (positivo e negativo) foram calculadas utilizando o teste U, não paramétrico, de Mann-Whitney, usando o nível de significância $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados da tabela 1 mostram a frequência de tumores em indivíduos tratados com diferentes concentrações de Esomeprazol (1,25mM, 2,5mM e 5mM) bem como o controle negativo (DXR 0,4mM) comparados ao controle negativo.

No grupo de controle positivo, obteve-se uma frequência de tumores significativa (0,64) quando comparada ao controle negativo (0,03). Tais resultados encontram-se em acordo com os resultados obtidos por (BORGES et al, 2023) em que a frequência de tumores foi significativa utilizando-se DXR na mesma concentração que o presente estudo, revelando que as moscas utilizadas apresentavam o gene *wts* expressivo.

A concentração de 1,25mM Esomeprazol também apresentou diferença significativa quando comparada ao controle negativo (0,20), ao passo que as concentrações de 1,25 e 5mM não apresentaram diferença significativa. Tais resultados sugerem que o Esomeprazol pode apresentar um efeito hormético, no qual doses baixas de um composto promovem uma resposta biológica benéfica, como a inibição do crescimento celular, enquanto doses mais altas podem ter efeitos mais modestos ou até opostos (Jumaa, Jarad e Uboody, 2020).

Tabela 1. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratadas com Doxorrubicina (0,4mM) e diferentes concentrações de Esomeprazol.

Esomeprazol (mM)	DXR (mM)	Nº de indivíduos analisados	Número de tumores analisados						Total (Frequência de tumores)
			Olhos	Cabeça	Asas	Corpo	Pernas	Halteres	
Cont. Neg.		292	0	0	2	4	1	0	7 (0,03)
Cont. Pos.	0,4	292	2	11	60	81	27	9	190 (0,65)*
ESO 1,25		292	0	2	5	48	3	2	60 (0,20)*
ESO 2,5		292	0	1	1	12	1	1	16 (0,05)
ESO 5,0		292	0	0	4	15	1	0	20 (0,06)

Diagnóstico estatístico de acordo com o teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0,05$.

* Valor considerado diferente do controle negativo ($p < 0,05$).

DXR, doxorrubicina.

O conceito de resposta dose dependente é fundamental para compreender como os sistemas biológicos reagem a diferentes agentes, mostrando que essa resposta não é linear, especialmente em baixas doses. Em vez de se comportarem de maneira previsível, as respostas podem ser bifásicas, onde doses baixas podem ter efeitos opostos ou benéficos, caracterizando a hormese. Essa ideia sugere que a hormese não é uma exceção, mas uma expectativa evolutiva, observada em diversas áreas da pesquisa científica, incluindo toxicologia e medicina. A compreensão da relação dose-resposta e hormese é crucial para a aplicação terapêutica, pois indica que doses subterapêuticas podem induzir adaptações benéficas nos organismos, ao mesmo tempo que doses mais altas podem ser prejudiciais (Calabrese, E. J, 2018).

Ghebremariam et al (2015), obtiveram uma relação dose dependente quanto à inibição da proliferação de células pulmonares e fibroblastos, de modo que a inibição da proliferação foi menor nas doses mais baixas e maior nas doses mais altas, além disso, os mesmos autores observaram que o Esomeprazol na concentração de 50µM apresentou um maior bloqueio na expressão da proteína proapoptótica p53 do que na concentração de 10µM, de modo que a

diminuição na expressão de p53, na concentração mais baixa, possa estar vinculado à maior atividade proliferativa quando comparado às concentrações mais altas, devido à redução na taxa apoptótica.

De acordo com os resultados obtidos por Zhang, Xie e Sun, (2022) o Esomeprazol inibe a proliferação de células tumorais, incluindo a formação de colônias, mais efetivamente com o aumento do tempo e da dose do fármaco. Seus dados indicam ainda, que o Esomeprazol, em doses mais altas, pode induzir significativamente a apoptose de células de hepatoma, uma vez que o fármaco reativa a expressão da proteína apoptótica caspase-9 após sua ação nas células de hepatoma, indicando que ele pode inibir ainda mais a proliferação e induzir a apoptose das células de hepatoma.

Similarmente, Hebert et al (2021) descreve que o Esomeprazol apresenta atividade anticarcinogênica que, de forma dose-dependente, limita o crescimento de células cancerígenas humanas de várias origens. Seu efeito anticancerígeno está parcialmente associado à atividade antiproliferativa, que induz a p21, uma proteína essencial do ciclo celular e inibidora das quinases dependentes de ciclinas (CKI). A indução de p21 pelo Esomeprazol inibe as quinases dependentes de ciclinas (Cdks), bloqueando a replicação do DNA e a mitose em células cancerígenas. Assim, a capacidade de expansão clonal dessas células, tanto in vitro quanto in vivo, é significativamente reduzida.

349

Tais resultados encontram-se em acordo com os dados obtidos no presente estudo, onde a concentração mais baixa (1,25 mM) aumentou a formação de clones de tumores, enquanto concentrações mais altas (2,5 mM e 5 mM) o aumento na frequência não foi significativo. O padrão observado em ambos os casos segue a lógica do efeito hormético, sugerindo que doses mais baixas reduzem a ação antiproliferativa do Esomeprazol permitindo assim, que as células formem colônias, enquanto que doses mais altas podem estimular efeitos proapoptóticos e antiproliferativos.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados e as condições experimentais delineadas no presente estudo, conclui-se que o Esomeprazol apresenta um possível efeito antiproliferativo, contudo, tal efeito pode ser modulado pela dose ministrada e pelo tempo de exposição ao fármaco, de modo que na concentração de 1,25mM foi obtido aumento na frequência de tumores e nas concentrações mais altas não houve aumento significativo nas frequências. Sendo assim,

o Esomeprazol apresenta um interessante potencial como uma ferramenta para prevenir a proliferação de tumores, mas ainda são necessários mais estudos para entender melhor seu funcionamento e avaliar sua aplicação prática em tratamentos futuros.

REFERÊNCIAS

ANDERSSON, T. et al. Farmacocinética e farmacodinâmica do Esomeprazol, o isômero S do omeprazol. *Farmacologia e terapêutica alimentar*, v. 15, n. 10, p. 1563-1569, 2001.

ARAI, A. E.; GALLERANI, S. M. C. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia – Londrina, 2011.

BARBOSA, M. C. N. A. et al. Análise do impacto da similaridade farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons. *Revista de Casos e Consultoria*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e11133, 2020.

BORGES, et al. Estudo sobre os efeitos adversos dos inibidores da bomba de prótons. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 13, p. 101-115, 2023.

BRAGA, M. P.; DA SILVA, C. de B.; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde (Santa Maria)*, p. 19-32, 2011.

CALABRESE, E. J. Hormesis: Path and Progression to Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, p. 2871, 2018.

CHEUNG, K. S. et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*, v. 67, n. 1, p. 28-35, 2018.

CHIFIRIUC, M. C. et al. Drosophotoxicology: an emerging research area for assessing nanoparticles interaction with living organisms. *International journal of molecular sciences*, v. 17, n. 2, p. 36, 2016.

CHINZON, D. et al. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 59, p. 219-225, 2022.

EEKEN, J. C. J. et al. Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene *wts*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, v. 40, n. 4, p. 277-282, 2002.

ESLAMI, L.; NASSERI-MOGHADDAM, S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions?. *Archives of Iranian medicine*, v. 16, n. 8, p. 449-458, 2013.

EUSEBI, L. H. et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *Journal of gastroenterology and hepatology*, v. 32, n. 7, p. 1295-1302, 2017.

FERES, M. V. C.; FILHO, M. C. C. ESOMEPRAZOL: estratégia de mercado ou evolução terapêutica?. *Revista Científico*, v. 12, n. 22, p. 75-98, 2012.

FRAGOSO, E. C. S. Efeitos da utilização a longo prazo de inibidores da bomba de prótons. 2019. Tese de Doutorado.

GHEBREMARIAM, et al. Inhibitory effects of proton pump inhibitors on angiogenesis, oxidative stress, and hepatocellular carcinoma. *Journal of Molecular Medicine*, v. 93, p. 245-255, 2015.

GRAF, U. et al. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental Mutagenesis*, v. 6, p. 153-188, 1984. doi:10.1002/em.2860060206.

HEBERT, et al. Esomeprazole enhances the effect of ionizing radiation to improve tumor control. *Oncotarget*, v. 12, n. 14, p. 1339-1353, 2021.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>. Acesso em: 12 de setembro de 2022.

JUMAA, M.; JARAD, M.; UBOODY, A. Advances in proton pump inhibitor therapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 16, p. 1825-1835, 2020.

LIMA, A. P. V.; FILHO NETO, M. D. A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *BJSCR*, 2013.

LOPES, V. P. S. et al. ANÁLISE DA MUTAÇÃO DO GENE *TP53* E A FORMAÇÃO DO CÂNCER: ANÁLISE DE LITERATURA. *Revista de Enfermagem e Saúde Baseada em Evidências*, v. 1, p. E022001, 2021.

LUÉ, A.; LANAS, A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 10477-10481, 2016.

MELO, I. O. et al. Inibidores da bomba de prótons e carcinogênese: uma revisão da literatura. *Revista de Medicina*, v. 100, n. 5, p. 479-485, 2021.

MORAIS, C. R. et al. Mutagenic, recombinogenic and carcinogenic potential of thiamethoxam insecticide and formulated product in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere*, v. 187, p. 163-172, 2017.

NASCIMENTO, G. B. et al. Estudos sobre a gastrite e os inibidores da bomba de prótons. *Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás*, v. 2, n. 01, p. 84-91, 2019.

NEPOMUCENO, J. C. Using the *Drosophila melanogaster* to assessment carcinogenic agents through the test for detection of epithelial tumor clones (Warts). *Advanced Techniques in Biology & Medicine*, v. 3, n. 3, 2015.

OMARI, D. M. Formulation and In vitro/In vivo evaluation of Esomeprazole enteric coated minitabets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 39, p. 156-165, 2017.

PANDEY, U. B.; NICHOLS, C. D. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological reviews*, v. 63, n. 2, p. 411-436, 2011.

POTTER, C. J.; TURENCHALK, G. S.; XU, T. *Drosophila* in cancer research: an expanding role. *Trends in genetics*, v. 16, n. 1, p. 33-39, 2000.

RAND, M. D. *Drosophotoxicology*: the growing potential for *Drosophila* in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 32, n. 1, p. 74-83, 2010.

SARABIA, M. et al. Bioequivalência clínica de duas marcas de Esomeprazol administrados em pacientes com úlcera gastroduodenal. *Gene*, v. 71, n. 2, p. 62-67, 2017.

ZHANG, H.; XIE, J.; SUN, M. Effect of Esomeprazole on biological characteristics of hepatoma cells by regulating protein kinase B/Forkhead Box O3 pathway. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 84, n. 3, p. 593-597, 2022.