

Efeito modulador da prednisona contra a ação carcinogênica da doxorrubicina, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumor (*warts*) em *Drosophila melanogaster*

Prednisone modulator effect against the carcinogenic action of doxorubicin, assessed by means of the test for detection of tumor clones (warts) in Drosophila melanogaster

Larissa Aparecida da Silva Pereira

Graduanda do curso de Medicina Veterinária (UNIPAM).

E-mail: larissapsilva6@gmail.com

Nayane Moreira Machado

Professora orientadora (UNIPAM).

E-mail: nayane@unipam.edu.br

Resumo: A prednisona é um fármaco que ocupa a classe dos glicocorticoides sintéticos, sendo indicada para o tratamento de diversas patologias, entre elas, enfermidades reumáticas e neoplásicas. Diante disso, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de investigar a possível atividade carcinogênica e/ou anticarcinogênica da prednisona em *Drosophila melanogaster*, por meio do teste *warts*. Para isso foram realizados tratamentos com diferentes concentrações de prednisona (0,05; 0,1 e 0,2 mM) isoladamente e associadas com o agente carcinogênico doxorrubicina (0,4 mM). Os resultados obtidos demonstraram que ao analisar a atividade carcinogênica da Prednisona, não houve diferença, estatisticamente significativa, nas frequências de tumores induzidos pelo fármaco, quando comparados com o controle negativo. Na análise do efeito anticarcinogênico, houve uma diferença, significativa estatisticamente, nas frequências de tumores induzidos pela doxorrubicina quando comparado ao controle negativo. Tais resultados possibilitaram concluir que a prednisona, não induziu à ocorrência de tumores, sendo possível detectar seu efeito modulador.

Palavras-chave: Anticarcinogênico. Corticoide. Neoplasias. *Wts*.

Abstract: Prednisone is a drug that has a class of synthetic glucocorticoids and has an anti-inflammatory and immunosuppressive effect. It is indicated for the treatment of several pathologies, including osteomuscular, rheumatic, dermatological, allergic, haematological, ophthalmic, respiratory, endocrine Neoplastic and other diseases that respond to the administration of corticosteroids. Said drug is one of the most used in its class as a coadjuvant in antineoplastic treatments. Therefore, the present work was carried out with the objective of investigating a carcinogenic and/or anticarcinogenic

activity of prednisone in *Drosophila melanogaster*, through the detection of clones of epithelial tumors (*warts*). The treatment of prednisone (0.05, 0.1 and 0.2 mM) alone and associated with the carcinogenic agent doxorubicin (0.4 mM). The results showed that the carcinogenic activity of prednisone was not statistically significant in the tumor-induced rates of the drug when compared with the negative control. In the analysis of the anticancer effect of prednisone simultaneously with the antineoplastic, there was a statistically significant variation in the tumors frequencies induced by doxorubicin when they were controlled by the negative. This is done for the purpose of determining the prediction in the experimental experiments, it did not induce the occurrence of tumors, possibly being responsible for its modulating effect, since it reduced/modulated the effect of doxorubicin.

Keywords: Anticarcinogenic. Corticoid. Neoplasms. *Wts*.

1 INTRODUÇÃO

A genética ocupa uma classe essencial em todo o campo da biologia. Esta ciência se desenvolveu a partir do século XIX com os estudos de hereditariedade de Mendel (MARTINEZ *et al.*, 2011). O observável avanço do conhecimento na área da genética nos últimos anos possibilitou a compreensão dos processos biológicos relacionados a muitas doenças, inclusive o câncer (CATELANI, 2010).

O ciclo de proliferação celular é rigorosamente controlado para que as células constituam comunidades organizadas. Contudo, as células cancerígenas não se submetem a esse esquema de cooperação. O “câncer” surge de uma única célula que sofreu mutação, multiplicou-se por mitoses e suas descendentes foram acumulando outras mutações até darem origem a uma célula cancerosa, portanto a incidência destes tumores se caracteriza pela proliferação celular anormal (LOPES *et al.*, 2002).

Os glicocorticoides são hormônios esteroidais derivados do colesterol, produzidos e secretados por células da zona fasciculada do córtex das glândulas adrenais, tendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal como regulador de suas concentrações circulantes (TAVES *et al.*, 2011).

Na medicina, os glicocorticoides são utilizados na versão sintética, sendo produzidos, a partir do hormônio cortisol (ALMEIDA *et al.*, 2017). Os corticoides sintéticos foram formulados, após inúmeras tentativas de se encontrar um composto que auxiliasse no tratamento de doenças reumáticas. Com resultados favoráveis, foi possível ampliar os estudos clínicos e verificar que o uso do corticoide poderia ser utilizado na terapêutica de diversas patologias como: neurologia, reumatologia, dermatologia, imunologia, endocrinologia, oncologia, traumatologia e outros (PIZARRO, 2014).

O mecanismo de ação dos glicocorticoides consiste na sua ligação a receptores nucleares específicos, que exercem sua sinalização no núcleo, em regiões específicas do DNA, denominadas elementos responsivos ao glicocorticoide (GRE), interagindo com coativadores de transcrição e regulando as atividades de determinados fatores de transcrição (MEIJSING *et al.*, 2009).

A Oncologia Veterinária é uma subárea que tem se destacado nos últimos anos, isso se deve, entre muitos fatores, pelo aumento da longevidade dos cães, maiores cuidados e promoção de bem-estar por parte dos tutores (BAGLIOTTI *et al.*, 2015) e pelo fato do câncer ser uma das principais causas de óbito nessa espécie (BENTUBO *et al.*, 2007). As neoplasias ocorrem independentes da idade, mas como se espera, tem maior índice nos cães idosos (BORGES *et al.*, 2016).

Diante disso, tem aumentado a busca por tratamentos com maior efetividade ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam a progressão da doença, minimizando os efeitos indesejados (ALTMANN; GERTSCH, 2007).

Medicamentos contendo glicocorticoides são utilizados na terapêutica, com diversas finalidades. Incluindo principalmente terapia de reposição hormonal (em caso de problemas no córtex suprarrenal), terapias de imunossupressão, terapia antialérgica e anti-inflamatória. Nos tratamentos anticâncer, os glicocorticoides também têm sido muito utilizados, principalmente, associados a outros medicamentos (BAVARESCO *et al.*, 2005).

Contudo, apesar de serem amplamente empregados, seus efeitos tumorais ainda são pouco conhecidos. Perante o exposto, objetivou-se com o presente estudo avaliar o possível potencial anticarcinogênico/carcinogênico da Prednisona, fármaco glicocorticoide amplamente utilizado na rotina médica veterinária, por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (*warts*) em *Drosophila melanogaster*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER

As células teciduais são planejadas de maneira a se desenvolver, crescer, diferenciar e morrer em resposta a um conjunto de sinais bioquímicos advindos do organismo. O aparecimento de um clone de células livres dessas restrições de planejamento e de evolução resulta em um surgimento inadequado que pode provocar um câncer (JORDE, CAREY, BAMSHAD, 2010).

Usado primariamente por Galeno (138-201 d.C.), câncer é a tradução latina da palavra carcinoma, e era usada para indicar um tumor maligno na mama, entretanto hoje o termo se propagou e é utilizado para descrever qualquer neoplasia maligna. Neoplasia ou tumor é considerado como qualquer lesão ou processo patológico expansivo originado da proliferação celular (FILHO, 2004).

O processo no qual ocorre a formação do câncer é conhecido como carcinogênese. Resumidamente, esse processo passa por três estágios antes de originar a neoplasia, sendo eles: iniciação, período em que as células sofrem exposição de um agente carcinogênico (agente oncoincidiador); promoção, quando a célula iniciada sofre efeito dos agentes cancerígenos (oncopromotores), sendo transformada lentamente em uma célula maligna; progressão, fase final caracterizada pelo crescimento descontrolado e surgimento dos primeiros sinais clínicos da doença (ALMEIDA *et al.*, 2017).

As alterações celulares são decorrentes de danos em genes específicos. Estas acontecem no genoma celular por meio de metabólitos reativos endógenos, mutágenos, ambientais e drogas terapêuticas que podem alterar sua plenitude. Dessa maneira, estas podem ser espontâneas ou induzidas por agentes mutagênicos, como radiações, metais, inflamações crônicas, radicais livres do oxigênio, dieta inadequada, entre outros (FERRARI; TORRES, 2002).

Nota-se, assim, que o ciclo celular é controlado por um conjunto de sinais e, se estes são incorretamente sentidos ou se a célula reage de maneira inadequada, o processo neoplásico acontece (LOURO *et al.*, 2002).

Os tumores ou neoplasias, assim nomeados, formam-se em todo e qualquer tecido e seja qual for a faixa etária. Além disso, eles podem conter predisposição de infiltrar-se em tecidos circunvizinhos por contato direto ou por disseminação em regiões distantes, através da circulação linfática ou sanguínea (COSTA JÚNIOR; COUTINHO, 2009).

2.2 PREDNISONA

A Prednisona é um pró-fármaco pertencente à classe dos glicocorticoides sintéticos que possui efeito anti-inflamatório e imunossupressor, sendo indicada para o tratamento de distúrbios osteomusculares, reumáticos, dermatológicos, alérgicos, hematológicos, oftálmicos, respiratórios, endócrinos, neoplásicos e demais doenças que necessitem da administração de corticoides (FERNANDES *et al.*, 2015).

A prednisona é um dos hormônios esteroidais mais usados em protocolos antineoplásicos. Apesar desta regularidade, seu mecanismo de ação como agente antineoplásico é pouco conhecido, no entanto relatos afirmam que esse fármaco se combina a receptores citoplasmáticos, inibindo a síntese de DNA (CHUN *et al.*, 2001, RODASKI & DE NARDI, 2007).

Por conseguinte, o real efeito dos glicocorticoides sobre cada tipo de tumor é muito peculiar. Dependendo da localização do tumor e de suas particularidades, a terapia com glicocorticoides pode ser, tanto benéfica, como pode interferir na eficácia do tratamento com quimioterápicos clássicos (BAVARESCO *et al.*, 2005).

2.3 DOXORRUBICINA (DXR)

A doxorubicina (DXR) é um antibiótico antineoplásico glicosídico, pertencente à classe das antraciclinas (ANT), isolado de cultura do fungo *Streptomyces peucetius* var. *caesi* (NASCIMENTO; MARTINS, 2005) muito utilizado na terapêutica, principalmente no tratamento de leucemias e tumores sólidos (CANDIDO, 2013), cuja fórmula estrutural está representada na figura 2. É mais frequente na oncologia humana e, em menor extensão, na oncologia veterinária (SILVA; CAMACHO, 2005).

A DXR apresenta variados mecanismos de ação, incluindo a intercalação do DNA, inibindo a síntese de proteínas e a produção de radicais livres, e inibição de enzimas topoisomerasas. As principais toxicidades associadas à doxorubicina são a

supressão da medula óssea, náuseas, vômitos e alterações gastrointestinais como diarreia. Além disso, há toxicidade do miocárdio (LORI; STEIN; THAMM, 2010).

No teste de detecção de clones de tumores epiteliais (*wts*) em *Drosophila melanogaster*, a doxorubicina é utilizada como controle positivo, levando à formação de tumores epiteliais por várias partes de seu corpo (COSTA; OLIVEIRA; NEPOMUCENO, 2011).

2.4 TESTE PARA DETECÇÃO DE CLONES DE TUMORES EPITELIAIS (*warts*) EM *Drosophila melanogaster*

Testes genéticos em *Drosophila melanogaster* vêm sendo utilizados há mais de 50 anos na tentativa de se identificar produtos mutagênicos e no estudo de seus mecanismos de ação (IDAOMAR *et al.*, 2002). A expansão da genética no Brasil obteve impulso a partir de 1930, e em 1943 os autores brasileiros iniciaram as publicações sobre genética de populações utilizando a *Drosophila melanogaster* (ROCHA *et al.*, 2013).

A *Drosophila melanogaster* é conhecida como mosca das frutas. Possui somente quatro cromossomos que em seu estágio larval possui um padrão bem definido de bandeamento, o que possibilita observar mudanças físicas, que podem ser correlacionadas a alterações genéticas na morfologia e bioquímica (GRIFFITHS *et al.*, 2006), possui aproximadamente 3 milímetros de comprimento e exibe dimorfismo sexual acentuado, sendo as fêmeas mais longas do que os machos. Por outro lado, os machos possuem uma zona pilosa denominada de “pente sexual”, situada no primeiro par de patas (REEVE, 2001).

Essa mosca tem sido frequentemente utilizada como material biológico pelos pesquisadores, por ser de fácil conservação em laboratório a uma temperatura de 18 a 25°C. Além disso, as *Drosophilas* apresentam reduzidas exigências quanto ao seu espaço cultural e nutricional e sua morfologia é facilmente analisada através de uma lupa que amplie 20 a 40 vezes (GOMES, 2001).

3 METODOLOGIA

3.1 AGENTES QUÍMICOS

3.1.1 Prednisona

A Prednisona fármaco glicocorticoide indicado para o tratamento de diversas patologias, como desordens osteomusculares, reumáticas, dermatológicas e alérgicas, foi a substância teste utilizada no presente trabalho (Prednisona lote 0L1570 (CAS 53-03-2)), fabricada por Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda e embalada por EMS S/A. Possui peso molecular 358,4 g/mol e fórmula molecular C₂₁H₂₈O. Cada comprimido contém 20 mg da substância pronta para consumo oral. Para o tratamento foram utilizadas três diferentes concentrações desse produto (0,05; 0,1 e 0,2 mM). As

concentrações utilizadas nesse experimento foram baseadas em estudos precedentes utilizando-se cultura celular como organismos teste.

3.1.2 Doxorrubicina

A Doxorrubicina é um quimioterápico da classe das antraciclinas capaz de gerar danos no DNA e produzir radicais livres. Um dos mecanismos propostos para seu modo de ação seria a interação da DXR com a enzima topoisomerase II, a qual controla a topologia das regiões super espiralizadas do DNA, ligando-se e causando a abertura da dupla fita (ISLAIH *et al.*, 2005). No presente trabalho este quimioterápico foi adotado como controle positivo na forma de Cloridrato de Doxorrubicina (DXR), lote 6PL5112 (CAS 25316-40-9). Cada frasco contém 10mg do composto sob forma de pó liofilizado. Possui peso molecular de 580,0 g/mol e fórmula molecular C₂₇H₂₉NO₁₁. Para o tratamento foi utilizada a concentração de 0,4 mM.

3.2 TESTE PARA DETECÇÃO DE CLONES DE TUMORES EPITELIAIS EM *Drosophila melanogaster*

Testes genéticos em *Drosophila melanogaster* vêm sendo utilizados há mais de 50 anos na tentativa de se identificar produtos mutagênicos e no estudo de seus mecanismos de ação (IDAOMAR *et al.*, 2002). A expansão da genética no Brasil obteve impulso a partir de 1930, e em 1943 os autores brasileiros iniciaram as publicações sobre genética de populações utilizando a *Drosophila melanogaster* (ROCHA *et al.*, 2013).

Para a realização do teste (*warts*) foram utilizadas duas linhagens de *Drosophila melanogaster* (*wts* e *mwh*) com os marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100) e *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-0,3). O marcador *mwh* é um gene recessivo sendo esse mantido em homozigose na linhagem *mwh*, localizado no cromossomo 3, ao passo que o marcador *wts* é uma mutação recessiva letal em homozigose. Devido a essa letalidade, esse alelo é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). Em casos de perda da heterozigose é possível a formação de clones homozigotos, no qual se manifestam na cutícula da mosca em forma de verrugas (SIDOROV *et al.*, 2001).

Estas linhagens são mantidas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, no qual são conservadas em frascos com meio de cultura de *D. melanogaster* (820 mL de água, 25g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*), 11g de ágar, 156g de banana e 1g de nipagin) em condições adequadas que possibilitam a conservação e manutenção das mesmas.

3.2.1 Cruzamento, postura e tratamento

Larvas heterozigotas *wts* +/- *mwh* foram obtidas por meio do cruzamento entre fêmeas virgens *wts* (*warts*) e machos *mwh* (*multiple wing hairs*) durante o período de 24

horas. Em seguida, ambas as linhagens foram depositadas em meio de cultura próprio para a postura das larvas. Posteriormente, as larvas obtidas foram tratadas com o agente supracitado (Prednisona) nas concentrações propostas (0,05; 0,1 e 0,2 mM) isoladas e associadas à DXR. Para controle positivo foi utilizada a DXR e para o controle negativo, etanol 5%.

3.2.2 Análise das moscas

Posteriormente ao processo de metamorfose, as moscas adultas foram coletadas e transferidas para frascos contendo etanol (C₂H₆O) 70%. Em seguida, foram colocadas individualmente em uma placa escavada contendo glicerina para facilitar a análise. Somente foram analisados machos e fêmeas que apresentaram genótipos (*wts* +/- *mwh*). Descendentes de pelo curto não foram analisados, por não apresentarem o gene marcador de tumor.

A análise das moscas foi realizada por meio de lupas estereoscópicas, pinças entomológicas e pinceis. A localização de cada tumor foi observada e registrada em uma planilha, que separa quantitativamente a ocorrência de tumores nas diferentes regiões (olho, cabeça, asa, corpo, perna, halteres, e o total por mosca), nas diferentes concentrações testadas.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do teste *U*, não paramétrico de Mann-Whitney sendo que $p < 0,05$ foi utilizado para calcular as diferenças estatísticas, entre a frequência de tumor das concentrações e controles testados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prednisona foi utilizada para avaliação carcinogênica/anticarcinogênica uma vez que este medicamento é amplamente utilizado na rotina clínica veterinária como promotor de efeito anti-inflamatório e imunossupressor, além de ser utilizado como coadjuvante em protocolos antineoplásicos.

Para o tratamento foram utilizadas diferentes concentrações do produto (0,05; 0,1 e 0,2 mM), sendo estas tendo sido baseadas em estudos precedentes utilizando-se células de mamíferos e roedores como organismos teste.

Ao analisar a atividade carcinogênica da prednisona nas concentrações de 0,05 mM, 0,1 mM e 0,2 mM, os resultados demonstram que não houve diferença, estatisticamente significativa, nas frequências de tumores induzidos pelo fármaco, quando comparados com o controle negativo etanol 5% (Tabela 1).

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 1, é possível verificar também a ocorrência e a frequência de tumores nas diferentes concentrações, sendo elas, 0,11 para os indivíduos tratados com o controle negativo (Etanol 5%) e 1,82 para

os tratados com o controle positivo (DXR 0,4 mM). Já as larvas submetidas ao tratamento isolado com a Prednisona nas diferentes concentrações (0,05 mM, 0,1mM e 0,2mM) apresentaram frequência de 0,12; 0,10 e 0,13, respectivamente.

Tabela 1— Frequência de clones de tumor observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratada com diferentes concentrações de Prednisona

Tratamentos		Número de moscas analisadas	Número de tumores analisados							Total	Frequência (Nº de tumores/mosca)
Concentrações (mM)	DXR (mM)		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halter			
Cont. negativo	0	200	1	6	11	4	3	1	22	0,11	
Cont. positivo	0,4	200	6	7	281	28	16	5	364	1,82 *	
Pred-0,05	0	200	4	8	5	6	1	0	24	0,12	
Pred- 0,1	0	200	0	4	9	3	4	0	20	0,10	
Pred- 0,2	0	200	3	6	9	7	1	1	27	0,13	

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.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.

A tabela 2 demonstra a frequência de tumores observados nos descendentes de *Drosophila melanogaster*, tratados com diferentes concentrações de Prednisona associada com a doxorrubicina. Nesta tabela foi possível verificar que houve uma diferença, estatisticamente significativa, entre as frequências de tumores induzidos pelo controle positivo (DXR) e as diferentes concentrações do fármaco (0,05; 0,1 e 0,2 mM) associadas ao agente neoplásico.

Tabela 1— Frequência de clones de tumor observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, tratada com diferentes concentrações de Prednisona associadas à doxorrubicina

Tratamentos		Número de moscas analisadas	Número de tumores analisados							Total	Frequência (Nº de tumores/mosca)
Concentrações (mM)	DXR (mM)		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halter			
Cont. negativo	0	200	1	6	11	4	3	1	22	0,11	
Cont. positivo	0,4	200	6	7	281	28	16	5	364	1,82 *	
Pred-0,05	0,4	200	2	8	184	8	11	8	221	1,10 **	
Pred- 0,1	0,4	200	0	4	50	3	8	2	67	0,33 **	
Pred- 0,2	0,4	200	0	5	53	15	4	0	77	0,38 **	

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

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

** Valor considerado diferente do controle positivo (DXR 0,4 mM) ($p \leq 0,05$).

DXR, doxorrubicina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

É possível observar também que as larvas tratadas com as concentrações de Prednisona de 0,05 mM, 0,1 mM e 0,2 mM, juntamente com a doxorubicina, apresentaram frequência de tumores de: 1,10, 0,33 e 0,38 respectivamente. Isso demonstra que todas as concentrações testadas apresentaram frequência de tumores inferior ao controle positivo, sugerindo o efeito modulador da doxorubicina em *D. melanogaster* pela prednisona.

Os resultados encontrados podem ser justificados por pesquisas precedentes que demonstram que os glicocorticoides expressam seu efeito analgésico e anti-inflamatório interditando a via da fosfolipase, por meio da ativação de um grupo de enzimas que inibem a fosfolipase (LOONEY, 2010). Assim, atuam na diminuição da resposta inflamatória ao redor do processo tumoral (CORDEIRO; COELI, 2000).

Os glicocorticoides induzem também inibição da proliferação de várias células, incluindo fibroblastos. Muitas evidências sugerem que os efeitos antiproliferativos dos glicocorticoides são acompanhados pela indução de apoptose (HAMMER *et al.*, 2004). Estudos de RUTZ (2004); MATTERN *et al.*, (2007) apontam que os GCs possuem a capacidade de destruir células linfóides o que levou a sua inclusão em protocolos de quimioterapia para linfomas, sendo também utilizados como co-terapia em cânceres sólidos.

Segundo Pinheiro (2015), o referido composto consegue modular o processo inflamatório e imunológico do organismo, contribuindo na intervenção de várias doenças (TORQUATO, 2014). De acordo com Longui *et al.*, (2005) a ação dos glicocorticoides sobre tumores, é justificada pela sua capacidade de modular a proliferação celular, pois reduzem a expressão de fatores de transcrição que regulam a sobrevivência e multiplicação celular e são também capazes de induzir a morte celular pelo mecanismo de apoptose, culminando com ativação de proteínas com ação nuclear envolvidas na degradação do DNA, do RNA e de outras proteínas estruturais da célula.

Demasi (2005) cita que os glicocorticoides atuam na modulação das vias inibitórias de proliferação, fazendo com que seja restabelecida, nas células tumorais, a capacidade de bloqueio nas fases G0/G1, ou mesmo de diferenciar ou entrar em apoptose. O mesmo dita também que os GCs exercem seus efeitos sobre as células através da regulação da atividade do receptor de hormônios glicocorticóides (GR), cuja principal função é a modulação da expressão gênica.

O autor (Demasi, 2005) ainda verificou que a ação dos glicocorticoides sobre o crescimento celular é exercido através de cascatas celulares nas quais a transcrição de genes de resposta primária, mediada direta ou indiretamente pelo receptor de GC, regulam a transcrição e a atividade de um conjunto de genes, incluindo fatores importantes para a progressão no ciclo celular, atuando assim sobre as células tumorais.

Quanto ao controle da proliferação, os hormônios glicocorticoides podem, dependendo do tipo celular considerado, tanto inibir como estimular a divisão celular de células normais e tumorais, indicando assim seu efeito modulador. O efeito antiproliferativo é observado em vários tipos celulares, e está mais bem caracterizado em células do fígado e em células epiteliais de origem mamária (RAMOS *et al.*, 1999).

Os glicocorticoides são empregados no tratamento de uma variedade de tumores em combinação com agentes citotóxicos. (BAVARESCO *et al.*, 2005). Têm-se registrado sua atuação na supressão de citocinas, inibição periférica da proliferação de linfócitos T, acompanhada por inibição da migração celular para sítios inflamatórios e controle da recirculação de leucócitos (SORIANELLO *et al.*, 2002), além de diminuir o efeito de fármacos antitumorais clássicos como doxorrubicina, etoposide e camptotecina (GORMAN *et al.*, 2000).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da realização do teste, conclui-se que nas presentes condições experimentais, foi possível detectar efeito protetor/modulador da prednisona em células somáticas de *Drosophila melanogaster* uma vez que as concentrações isoladas não apresentaram efeito carcinogênico, e quando associadas a DXR a menor concentração protegeu em menor grau o organismo teste contra os danos gerados, ao passo que diante de um aumento nas concentrações o efeito protetor foi significativamente superior, atuando assim na redução do número de tumores gerados pelo agente carcinógeno.

No entanto é importante conhecer mais a fundo seus efeitos associados a agentes antineoplásicos, avaliando seus benefícios e ações, a fim de que a terapêutica seja realizada da melhor forma, buscando sempre uma melhor qualidade de vida aos animais. Sugere-se, portanto, que novos estudos sejam realizados, envolvendo outros organismos testes e modelos experimentais, para promover maior compreensão sobre a atividade desse composto.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. L. B.; NUNES, F. A. A.; ALBUQUERQUE, E. M. B. O emprego de corticoterapia de uso sistêmico no período infanto-juvenil: revisão de literatura. **Revista A Barriguda**, Campina Grande, v.7, p. 107-126, 2017.
- ALTMANN, K. H.; GERTSCH, J. Anticancer drugs from nature-natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. **Natural Product Reports**, v.24, p. 327, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17390000>.
- BAGLIOTTI, C. *et al.* Levantamento dos casos de quimioterapia no Hospital Veterinário da Unifran no período de um ano. **Investigação**, v. 14, n. 3, 2015.
- BAVARESCO, L. *et al.* Glicocorticoides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v.17, n. 7/9, p. 58-60, 2005.
- BENTUBO, H. D. L. *et al.* Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, ago. 2007.

BORGES, I. L. *et al.* 2016. Diagnóstico citopatológico de lesões palpáveis de pele e partes moles em cães. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, p. 382-395, 2016.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CANDIDO, C. D. **Avaliação de Distribuição de doxorrubicina incorporada em microemulsão lipídica em tecido tumoral e cardíaco em Camundongos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2013.

CATELANI, A. L. P. M. **Variações no número de cópias de segmentos de DNA em pacientes com surdez síndrômica**. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CHUN, R.; GARRET, L.; MACEWEN, E. G. **Cancer Chemotherapy**. *In*: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small animal clinical oncology. 3rd. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. p. 92-113.

CORDEIRO, S. M.; COELI, M. **Câncer e dor**. *In*: BARACAT, F. F.; FERNANDES JR., H. J.; SILVA, M. J. **Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar**, São Paulo: Roca, 2000. p. 366-375.

COSTA, W. F.; OLIVEIRA, A. B.; NEPOMUCENO, J. C. Lapachol as an epithelial tumor inhibitor-gene in *Drosophila melanogaster* heterozygote for tumor suppressor gene wts. **Genetics and Molecular Research**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 4, p. 3236-3245, 2011.

COSTA JUNIOR, A. L.; COUTINHO, S. M. G. **O câncer: algumas informações, crenças e atitudes**. Brasília, DF: [s. n.], 2009.

DEMASI, M. A. A. **Caracterização funcional de genes diferencialmente regulados por glicocorticóides e análise do proteoma em linhagem de glioma sensível a hormônios anti-tumorais glicocorticóides**. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

FERNANDES, F.O. F.; PREGO, L. D. N. J.; FONTES, M. P.; DIAS, R. G. Q.; SVERSULT, R. A. Avaliação da qualidade do medicamento de referência de prednisona. **Ver. Cien. Farm. Básica Apl.**, v. 36, n.1. 2015.

FERRARI, C. K.B; TORRES, E. A. F.S. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 3, p.375-382, 2002.

FILHO, G. B. **Bogliolo Patologia Geral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

- GOMES, R. A. P. L. **Protocolo:** utilização de *Drosophila* em Genética: 1ª Parte. Departamento de Biologia Vegetal, Biologias, 2001. Disponível em: <http://www.ordembilogos.pt/Publi-cacoes/Biologias/Droshort%20--%2001Jan01.pdf> .
- GORMAN, A. M. *et al.* Dexamethasone Pre-treatment Interferes With Apoptotic Death in Glioma Cells. **Neuroscience**, v. 96, n. 2, p.417-425, 2000.
- GRIFFITHS, A. F. *et al.* Mecanismos de alteração genética I: Mutação genica. *In: Introdução à Genética*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, cap. 19, p. 554-81.
- HAMMER, S. *et al.* Glucocorticoids mediate differential antiapoptotic effects in human fibroblasts and keratinocytes via sphingosine-1-phosphate formation. **J Cell Biochem**, v. 91, n. 4, mar. 2004.
- IDAOMAR, M. *et al.* Genotoxicity and antigenotoxicity of some essential oils evaluated by wing spot test of *Drosophila melanogaster*. **Mutation Research**, v. 513, p. 61-68, 2002.
- ISLAH, M. B. W. *et al.* Relationships between genomic, cell cycle, and mutagenic responses of TK6 cells exposed to DNA damaging chemicals. **Mutat Res.**, v. 578, n. 1-2, out. 2005, p.100-16.
- JORDE, L. B; CAREY, J. C; BAMSHAD, M. J. **Genética Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 25, n. 1, p. 32-44, fev. 2010.
- LONGUI, C. A *et al.* Antiproliferative and apoptotic potencies of glucocorticoids: nonconcordance with their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 49, 2005, p. 378-83.
- LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 2, n. 2, 2002.
- LORI, J. C.; STEIN, T. J.; THAMM, D. H. Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma: a randomized, placebo-controlled study*. **Veterinary And Comparative Oncology**, v. 3, n. 8, p.188-195, 2010.
- LOURO, I. D.; LERENA, JR. J. C.; MELO, M. S. V.; ASHTON-PROLLA, P.; CONFORTI-FROES, N. **Genética Molecular do Câncer**. 2. ed. São Paulo: MSG Produção Editorial, 2002.

MARTINEZ, M. A. R.; FRANCISCO, G.; CABRAL, L. S.; RUIZ, I. R. G.; FESTA NETO, C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **An. Bras. Dermatol.**, v. 81, n. 5, p. 405-419, 2011.

MATTERN, J.; BUCHLER, M. W.; HERR, I. Cell cycle arrest by glucocorticoids may protect normal tissue and solid tumors from cancer therapy. **Cancer Biology and therapy**, n. 6, 2007.

MEIJSING, S. H. *et al.* DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity. **Science**, v. 324, n. 5925, p. 407-10, abr. 2009.

NASCIMENTO, M. C. M. O.; MARTINS, A. S. Cardiomiopatia induzida pela adriamicina: uma revisão. **Arquivos de Ciências e Saúde**, São José do Rio Preto, v. 12, n. 2, p. 111-115, 2005.

PINHEIRO, Pedro. Prednisona e outros corticoides: efeitos colaterais e indicações. **Revista online MD.Saúde**, 2015. Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2009/10/prednisona-corticoides.html>.

PIZARRO, Francisco. Viñeta Histórica: Historia de Los Corticoides. Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes. **Revista Medicina Clínica**, Condes, n. 25. p. 858-860, 2014.

RAMOS, R. A. *et al.* Dysfunctional glucocorticoid receptor with a single point mutation ablates the CCAAT/enhancer binding protein-dependent growth suppression response in a steroid-resistant rat hepatoma cell variant. **The FASEB Journal**, v. 13, jan. 1999.

REEVE, E. C. *Drosophila Melanogaster*: the fruit fly. **Encyclopedia of Genetics**, Chicago: Fitzroy Dearborn Publishers, 2001.

ROCHA, L. D. L. S.; FARIA, J. C. N. M.; CRUZ, A. H. S.; REIS, A. A. S.; SANTOS, R. S. *Drosophila*: um importante modelo biológico para a pesquisa e o ensino de Genética. **Scire Salutis**, Aquidabã, v. 3, n. 1, p. 37-48, 2013.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia Antineoplásica. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 161-178.

RUTZ, H. P. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. **Lancet**, v. 360, p. 1969-1970, dez. 2002.

SIDOROV, R. A. *et al.* Induction of tumor clones in *Drosophila melanogaster* wts/+ heterozygotes with chemical carcinogenes. **Mutation Research**, v. 498, p. 181-191, 2001.

SILVA, C. E. V.; CAMACHO, A. A. Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, n. 3, jun. 2005.

SORIANELLO, E. *et al.* Actions of Immunosuppressor Drugs the Development of an Experimental Ovarian Tumor. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 227, n. 8, p. 658-664, 2002.

TAVES, M. D. *et al.* Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 301, n. 1, p. E11-24, jul. 2011.

TORQUATO, G. Automedicação: uso de corticoides por longos períodos traz riscos para a saúde. **Revista Online Ler Saúde**, 2014. Disponível em: <http://www.lersaude.com.br/automedicacao-uso-de-corticoides-por-longos-periodos-traz-riscos-para-a-saude/>