Revista Perquirere, vol. 23, n. 1: 403-411, 2026
© Centro Universitário de Patos de Minas
https://revistas.unipam.edu.br/index.php/perquirere

Efeito carcinogênico da cetamina em células somáticas de *Drosophila melanogaster*

Carcinogenic effect of ketamine in somatic cells of Drosophila melanogaster

THAÍS ALLEMAGNE CARVALHO VILARINHO
Discente de Medicina (UNIPAM)
thaisvilarinho@unipam.edu.br

BEATRIZ RODRIGUES PINHEIRO
Discente de Medicina (UNIPAM)
beatrizpinheiro@unipam.edu.br

PAULA MARYNELLA ALVES PEREIRA LIMA
Professora orientadora (UNIPAM)
paulamp@unipam.edu.br

Resumo: Esse estudo teve como objetivo analisar o efeito carcinogênico da cetamina e sua modulação sobre a doxorrubicina por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. Larvas foram expostas a diferentes concentrações de cetamina (0,53 mM, 1,05 mM e 2,1 mM) isoladamente ou em associação com a doxorrubicina à 0,4mM. A frequência tumoral das concentrações testadas e dos controles positivo (doxorrubicina – 0,4 mM) e negativo (água de osmose reversa) foram analisadas estatisticamente pelo uso do teste U, não paramétrico, de Mann-Whintney ($p < 0,05$). Foi demonstrado um aumento significativo na geração de tumores epiteliais em *D. melanogaster*, para as concentrações de 1,05 mM e 2,1 mM quando comparadas ao controle negativo. Quando associada a doxorrubicina, a cetamina não evidenciou efeito sinérgico na carcinogenicidade. A distribuição dos tumores nesse estudo ocorreu majoritariamente em corpo e asa. Concluiu-se que a cetamina exerce um possível efeito carcinogênico dose-dependente. A ausência de modulação da doxorrubicina no experimento pode ser explicada pelos distintos efeitos celulares que as drogas exercem.
Palavras-chave: cetamina; doxorrubicina; carcinogenicidade; *Drosophila melanogaster*.

Abstract: This study aimed to analyze the carcinogenic effect of ketamine and its modulation of doxorubicin through the epithelial tumor test (ETT) in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Larvae were exposed to different concentrations of ketamine (0.53 mM, 1.05 mM, and 2.1 mM), either alone or in association with doxorubicin at 0.4 mM. Tumor frequency at the tested concentrations, as well as in the positive control (doxorubicin – 0.4 mM) and negative control (reverse osmosis water), was statistically analyzed using the nonparametric Mann–Whitney U test ($p < 0.05$). A significant increase in the generation of epithelial tumors in *D. melanogaster* was demonstrated at the concentrations of 1.05 mM and 2.1 mM when compared with the negative control. When associated with doxorubicin, ketamine did not show a synergistic effect on carcinogenicity. In this study, tumors were predominantly distributed in the body and wings. It was concluded that ketamine exerts a possible dose-dependent carcinogenic effect. The absence

of modulation of doxorubicin in the experiment may be explained by the distinct cellular effects exerted by the drugs.
Keywords: ketamine; doxorubicin; carcinogenicity; *Drosophila melanogaster*.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que cresce exponencialmente na população mundial. Cerca de um a cada cinco homens ou mulheres terá câncer na vida, e um a cada nove homens e uma a cada doze mulheres morrem da doença. Entre os tipos mais diagnosticados estão câncer de pulmão, câncer de mama feminina, câncer colorretal, câncer de próstata e câncer de estômago (Bray *et al*., 2024).

O câncer é uma doença multifatorial e se dá por mutações genéticas herdadas ou adquiridas (Hanahan; Weinberg, 2011). A progressão da doença é influenciada por fatores intracelulares e extracelulares, capazes de regular o metabolismo tumoral, como a glicólise e o metabolismo de aminoácidos, podendo assim estimular a divisão celular (Ahmad *et al*., 2023; Zhang, 2023). Por se tratar de uma entidade heterogênea, é perceptível que o tratamento do câncer é desafiador (Malla *et al*., 2024).

A doxorrubicina (DOX) é um medicamento da classe das antraciclinas e utilizado amplamente como agente quimioterápico de primeira linha no tratamento do câncer. Conta com diferentes mecanismos de injúria celular capazes de induzir a apoptose das células cancerígenas. Em contrapartida há restrições em seu uso, visto que está associada a reações adversas, como cardiotoxicidade e a resistência adquirida das células tumorais. Diante dessas limitações, emergiu a necessidade de novos modelos de terapêuticos, como diferentes esquemas de terapias combinadas, com o objetivo de superar resistência e toxicidade às drogas (Sritharan; Sivalingam, 2021).

Nesse cenário de urgência por novas estratégias terapêuticas, o reposicionamento de fármacos mostra-se uma necessidade (Malla *et al*., 2024). A cetamina, um antagonista de receptor Nmetil-D-aspartato (NMDA), é usada como anestésico, sedativo e no manejo de problemas respiratórios e neurológicos, como a epilepsia (Alkhachroum *et al*., 2020; Cohen *et al*., 2018). No que tange sua aplicação no contexto do câncer, ela tem sido utilizada para dor oncológica. Em um estudo *in vitro* realizado por Zhou *et al*. (2017), foi demonstrada a segurança do uso da cetamina como analgésico adjuvante em dose baixa. Jiang *et al.* (2022), identificou melhora da dor oncológica do câncer cervical de forma mais eficaz na combinação da cetamina e morfina quando comparado a utilização somente de morfina. Notavelmente, foi demonstrado seu potencial efeito antitumoral em modelos experimentais de carcinoma hepatocelular ao reduzir a proliferação celular e induzir ferroptose (He *et al*., 2021).

Tendo em vista o potencial uso da cetamina nos tratamentos cancerígenos e como adjuvante da dor oncológica, faz-se necessário avaliar o efeito carcinogênico desse fármaco em modelo de estudo do câncer como *Drosophila melanogaster*, bem como seu efeito modulador sobre o quimioterápico DOX.

2 METODOLOGIA

2.1 AGENTES QUÍMICOS

A DOX, um agente químico de ação citotóxica, foi utilizado como controle positivo na concentração de 0,4mM. Nessa concentração, estudos mostram sua ação carcinogênica em *D. melanogaste*r (Silva; Gomes; Alves, 2020; Vasconcelos *et al*., 2020).

A cetamina (Ketamin 50mg/mL Cristalia®) foi utilizada no experimento em três diferentes concentrações: 0,53 mM, 1,05 mM, 2,1 mM. A seleção dessas concentrações foi baseada em estudos experimentais prévios que avaliaram os efeitos da cetamina em *D. melanogaster* em faixas semelhantes de exposição (Dunham *et al*., 2024; Bello; Folarin, 2025).

2.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As linhagens de *D. melanogaster* ficam no Laboratório de Citogenética e Mutagênese – UNIPAM. São mantidas em um ambiente com 60% de umidade e com temperatura de aproximadamente 25° C, dentro de uma incubadora B.O.D. 411 D.

O ETT consiste em um cruzamento entre machos *mwh*/*mwh* e fêmeas virgens de *wts*/*TM3, Sb*^{1}. Posteriormente, em um período de 8 horas, os ovos gerados desse acasalamento foram colocados pelas moscas e, após a sua eclosão, ocorreu a coleta de larvas de 3º estádio por meio de uma peneira de malha estreita e a lavagem com água de osmose reversa. Depois, as larvas permaneceram por um tratamento crônico de cerca de 48 horas alimentando de purê de batatas com tratamento específico.

Foram testadas 3 concentrações distintas de cetamina (0,53 mM, 1,05 mM, 2,1 mM), misturadas a 1,5g de purê de batatas, e cada uma foi feita em quadruplicata. Tanto para a DOX (controle positivo), quanto para a água (controle negativo), foram adicionados 5 mL para cada frasco com purê de batata, em 4 repetições. Ao concluir a metamorfose, ou seja, 120 horas a partir do período de exposição ao purê com tratamento, as moscas foram recolhidas e conservadas em etanol 70%, para somente então poderem ser analisadas.

As *D. melanogaster* com o fenótipo de pelagem selvagem, longa e fina, foram separadas para serem estudadas, mas as moscas com pelos grossos e curtos foram descartadas por não possuírem o genótipo desejado para a pesquisa. A seguir, por meio de uma lupa estereoscópica, placa escavada e glicerina, uma análise foi feita com embasamento na quantidade de tumores encontrados e seus resultados foram colocados em tabela com um diagrama padrão expressando os números de tumores observáveis e a localização deles nas moscas.

Diante da frequência de tumor das concentrações testadas e os controles (positivo e negativo), suas divergências estatísticas foram determinadas pelo uso do teste U, não paramétrico, de Mann-Whitney, e o emprego do nível de significância <0,05.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Sidorov *et al*. (2001), a distribuição de tumores na cutícula imaginal de *Drosophila* é assimétrica e depende principalmente do tamanho do órgão e duração do período de proliferação celular. Dessa forma, órgãos maiores e com maior tempo de divisão celular apresentam maior frequência de tumores, sendo esses as asas e o dorso das moscas. Diante disso, nossos resultados foram ao encontro com que esses autores abordaram, tendo sido encontrados no experimento total 1.524 tumores, sendo que 432 estavam nas asas e 646 no corpo das *D. melanogaster* (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de clones tumorais observada em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor tumoral Warts, tratada com água ultrapura (controle negativo); doxorrubicina 0,4 mM (DOX, controle positivo), diferentes concentrações de cetamina (KET - 0,53 mM, 1,05 mM, 2,1 mM) e associada à doxorrubicina-DOX (0,53 mM, 1,05 mM, 2,1 mM).

Tratamento		**Número de moscas**	**Número de tumores analisados**						**Frequência**
KET (mM)	**DOX (mM)**		**Olhos**	**Cabeça**	**Asas**	**Corpo**	**Pernas**	**Halter**	
0	0	79	0,01 (01)	0,00 (00)	0,03 (03)	0,50 (40)	0,00 (00)	0,01 (1)	(0,56)
0	0.4	66	0,56 (37)	0,42 (28)	2,43(161)	1.45 (96)	1,00 (66)	0,33 (22)	(6,19)
0,53	0.0	95	0,01 (01)	0,03 (03)	0,03 (03)	0.63 (60)	0,01 (01)	0,02 (02)	(0,73)
1,05	0.0	65	0,01 (01)	0,03 (02)	0,03 (02)	0,96 (63)	0,00 (00)	0,01 (01)	(1,06) *
2,1	0.0	73	0,01 (01)	0,05 (04)	0,04 (03)	1,15 (84)	0,01 (01)	0,01 (01)	(1,28) *
0,53	0.4	41	1,92 (79)	0,53 (22)	1,43 (59)	1,97 (81)	0,34 (14)	0,26 (11)	(6,21)
1,05	0.4	63	0,60 (38)	0,28 (18)	1,61(102)	1,92(121)	0,30 (19)	0,22 (14)	(4,79)
2,1	0.4	49	0,48 (24)	0,30 (15)	2,02 (99)	2,06(101)	0,59 (29)	0,27 (12)	(5,71)

Diagnóstico estatístico de acordo com o teste de Mann-Whitney. Nível de significância $P \leq 0,05$.
*Valores considerados diferentes do controle negativo ($P \leq 0,05$).
Frequência: número de tumores/mosca

Fonte: dados da pesquisa, 2025.

Já em estruturas cujo crescimento ocorre em períodos curtos ou tardios, a frequência tumoral é menor, mesmo que o órgão seja grande, evidenciando que a taxa de aparecimento de tumores depende principalmente da relação entre a taxa de divisão das células tumorais e das células do tecido ao redor (Siderov *et al*., 2001). Nesse viés, foram encontrados nos seguintes segmentos corporais: 182 tumores em olhos, 90 em cabeças, 130 em pernas e 64 em halteres.

Por meio da análise estatística, observou-se que a exposição de *Drosophila melanogaster* à DOX na concentração de 0,4 mM, ou seja, como controle positivo, induziu

um aumento significativo na frequência de tumores epiteliais (6,19) quando comparada ao grupo controle negativo (0,56). Esse achado confirma a eficácia do modelo experimental na indução de carcinogênese, evidenciando o potencial genotóxico e pró-tumoral da DOX nesse organismo. Matiolli *et al*. (2023) enfatiza que essa substância não afeta apenas células cancerígenas, mas também células saudáveis, sendo baixa sua especificidade no tratamento cancerígeno.

Por outro lado, há destaque no fato de que as larvas tratadas somente com água (controle negativo), também apresentaram alguns tumores, com uma frequência de 0,56, divididos na Tabela 1 conforme segmento corporal. Conforme justificado por Alves e Nepomuceno (2012), o surgimento de alguns tumores nesse grupo de análise da espécie acontece mediante à predisposição genética do organismo teste.

Em relação à cetamina utilizada isoladamente, verificou-se que as concentrações de 1,05 mM e 2,1 mM estiveram associadas a um aumento estatisticamente significativo, com frequência de 1,06 e 1,28, respectivamente, na geração de tumores epiteliais em *D. melanogaster* quando comparadas ao controle negativo (frequência de 0,56). Esses dados indicam que, nessas doses, a cetamina apresentou efeito promotor de tumor no modelo experimental utilizado.

Em um estudo realizado por Liang e colaboradores (2019), foram avaliados os efeitos do medicamento cetamina em células HepG2, com enfoque no dano oxidativo e genotoxicidade. Eles utilizaram concentrações de cetamina a 0,1 mM, 0,5 mM, 1,0 mM, 1,5 mM e 2,0 mM e concluíram que concentrações acima de 1,0 mM causam peroxidação lipídica e quebras no DNA. Logo, podemos sugerir que efeito semelhante tenha ocorrido no nosso estudo, apesar de não ter sido um mecanismo investigado aqui. O estresse oxidativo está relacionado à desregulação de vias de sinalização redox e danos moleculares, participando de diversos processos patológicos, incluindo a tumorigênese (Liang *et al*., 2025). Outrossim, danos diretos no DNA estão relacionados ao desenvolvimento do câncer (Kasperczyk; Tarhonska; Jablonska, 2025).

Ainda com base no estudo de Liang e colegas (2019), as concentrações menores que 1,0 mM não causaram danos oxidativos e no DNA. Esse fato pode explicar os achados do nosso estudo, uma vez que se observa a ausência de tumor em 0,53 mM, com frequência de 0,73, bem próximo ao controle negativo (0,56).

Importante destacar que, quando administrada em associação com a DOX-0,4mM, a cetamina, independentemente da dose testada (0,53 mM, 1,05 mM e 2,1 mM), não potencializou o efeito carcinogênico da doxorrubicina, indicando ausência de efeito modulador na carcinogênese induzida.

Dessa forma, a ausência de efeito significativo da cetamina sobre a ação genotóxica da DOX em *D. melanogaster* pode ser entendida a partir do fato de haver distinção dos mecanismos de ação dos dois fármacos. Sabe-se, conforme Kong *et al.* (2022), que a DOX atua como um agente que causa citotoxicidade principalmente por intercalar-se no DNA e agir na estabilização do complexo topoisomerase II-DNA, induzindo a quebra de fita dupla, além de gerar ROS secundárias. Esses mecanismos estão implicados tanto em sua eficácia antitumoral quanto em toxicidades tardias, incluindo instabilidade genômica observada em diversos modelos experimentais e humanos.

Por outro lado, segundo Ito, Uchida e Makita (2015), a cetamina tem sido associada principalmente à disfunção mitocondrial, com diminuição da fosforilação oxidativa e produção de ATP, o aumento do estresse oxidativo e ativação de vias de morte celular em concentrações elevadas. Dessa forma, não há evidência sólida de interferência direta nos mecanismos de reparo de DNA ou na atividade da topoisomerase II. Radkowski *et al*. (2025), sobre anestésicos e quimioterapia, relatam que as interações entre essas medicações são heterogêneas e dependem fortemente do tipo de célula/teste experimental, com resultados variando entre inibição de proliferação, indução de apoptose ou ausência de efeito claro.

Portanto, no modelo experimental das *D. melanogaster* realizado, é provável que os efeitos da DOX tenham sido determinados principalmente pelo dano direto ao DNA, enquanto os efeitos celulares da cetamina permaneceram restritos ao metabolismo mitocondrial e ao estresse oxidativo. Nessa perspectiva, como esses processos atuam em níveis diferentes da fisiologia celular, a associação entre os dois fármacos pode não ter produzido uma interação biológica suficientemente forte para alterar significativamente o desfecho analisado, sendo a frequência total de tumores nas moscas na DOX isolada de 6.19 e nas testagens que associavam a DOX e a cetamina foram respectivamente 6.21 (0,53 mM), 4.79 (1,05 mM) e 5.71 (2,1 mM).

4 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o efeito carcinogênico da cetamina e sua capacidade de modulação na carcinogênese induzida pela doxorrubicina por meio do teste de tumores epiteliais (ETT) em células somáticas de *D. melanogaster.* Foi demonstrado que a doxorrubicina induziu aumento significativo na frequência de tumores epiteliais, o que confirma a sensibilidade do modelo experimental na avaliação da carcinogênese.

A cetamina, quando administrada de forma isolada, apresentou aumento na frequência tumoral nas concentrações de 1,05 mM e 2,1 mM, sugerindo possível efeito promotor de tumor dependente da dose. Apesar disso, quando associada a doxorrubicina, a cetamina não demonstrou capacidade significativa de modulação do efeito carcinogênico do quimioterápico. Isso indica que no modelo experimental utilizado, houve ausência de efeito carcinogênico sinérgico entre as drogas.

Tais achados podem confirmar a hipótese de que os efeitos celulares da cetamina e da DOX ocorrem por mecanismos distintos. No caso da cetamina, principalmente por disfunção mitocondrial e estresse oxidativo e em relação a DOX por meio de dano direto ao DNA. Dessa forma, este estudo contribuiu na elucidação dos efeitos biológicos da cetamina na carcinogênese. Ademais, reforça a necessidade de estudos futuros em outros modelos experimentais para que seu papel no contexto oncológico seja mais bem compreendido.

REFERÊNCIAS

AHMAD, M. *et al.* Involvement of lncRNAs in cancer cells migration, invasion and metastasis: cytoskeleton and ECM crosstalk. **Journal of experimental & clinical cancer research**, v.42, n.1, p. 173, 18 Jul. 2023.

ALKHACHROUM, A. *et al*. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. **Neurology**, v. 95, n.16, p.2286-2294, 2020.

ALVES, E. M.; NEPOMUCENO, J. C. Avaliação do efeito anticarcinogênico do látex do avelós (*Euphorbia tirucalli*), por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*. **Perquirere**, v. 9, n. 2, p. 125-140, dez. 2012.

BELLO, Abdulrahman Adesola; FOLARIN, Royhaan Olamide. Modeling schizophrenia endophenotypes in *Drosophila melanogaster*: effects of ketamine on anxiety, aggression, locomotion and inflammatory responses. **Advances in Molecular Pharmacology and Drug Research**, v. 5, n. 1, 2025.

BRAY, F. *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p.229–263, 2024.

COHEN S. P. *et al*. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 43, n. 5, p. 521-546, 2018.

DUNHAM, Kelly E.; KHALED, Kani H.; WEIZMAN, Leah; VENTON, B. Jill. Microdosing ketamine in *Drosophila* does not block serotonin reuptake, but causes complex behavioral changes mediated by glutamate and serotonin receptors. **Journal of Neurochemistry**, v. 168, n. 6, p. 1097–1112, 2024.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell,** v. 144, n. 5, p. 646-74, mar. 2011.

HARTUNG, Thomas. Thoughts on limitations of animal models. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 14, Suppl. 2, p. S81-S83, 2008.

HE, G. N. *et al*. Ketamine Induces Ferroptosis of Liver Cancer Cells by Targeting lncRNA PVT1/miR-214-3p/GPX4. **Drug design, development and therapy**, v. 15, p.3965-3978, 18 set. 2021.

ITO, H.; UCHIDA, T.; MAKITA, K. Ketamine causes mitochondrial dysfunction in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0128445, 28 maio 2015.

JIANG, Y. *et al.* Morphine in Combination with Ketamine Improves Cervical Cancer Pain and Suppresses Immune Function via the JAK3/STAT5 Pathway. **Pain research & management,** v. 2022, 21 abr. 2022.

KASPERCZYK, Edyta; TARHONSKA, Kateryna; JABLONSKA, Ewa. Genotoxicity induced by carcinogenic agents or occupational exposure with sufficient evidence for bladder cancer. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 13, p. 4492, 2025.

KONG, C. Y. *et al*. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 2, p. 760-770, 2022.

LIANG, Xisong et al. Oxidative stress in cancer: From tumor and microenvironment remodeling to therapeutic frontiers. **Molecular cancer**, v. 24, n. 1, p. 219, 2025.

LIANG, Ziyang; YIN, Pinghe; ZHAO, Ling. Effects of combined toxicity of methamphetamine and ketamine on apoptosis, oxidative stress and genotoxicity in HepG2 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 132, p. 110653, 2019.

MALLA R. *et al*. Revitalizing Cancer Treatment: Exploring the Role of Drug Repurposing. **Cancers**, v. 16, n.8, 11 abr. 2024.

MATIOLLI, R. *et al.* Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 93, out. 2023.

RADKOWSKI, P. *et al*. Review of the interactions between anesthetic agents and chemotherapeutic agents in cancer cell lines studied *in vitro*. **Medical Science Monitor**, v. 31, e947071, 27 fev. 2025.

SIDOROV, R. A. *et al.* Induction of tumor clones in D. melanogaster wts/+ heterozygotes with chemical carcinogens. **Mutation Research/ GeneticToxicology and** Environmental Mutagenesis, v. 498, n. 1-2, p.181-191, 2001.

SILVA, B. C.; GOMES SILVA OLIVEIRA, R.; ALVES VASCONCELOS, M. Efeito modulador do óleo essencial do limão Taiti (Citrus latifolia) em células somáticas de Drosophila melanogaster. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 1, p. 72, 17 jun. 2020.

SRITHARAN, S.; SIVALINGAM, N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. **Life sciences**, v. 278, 1 ago., 2021.

VASCONCELOS, M. A. *et al*. Modulating effect of vitamin D3 on the mutagenicity and carcinogenicity of doxorubicin in Drosophila melanogaster and in sili studies. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, vol. 143, 2020.

ZHANG F. *et al*. Exosomal circRNA: emerging insights into cancer progression and clinical application potential. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 16, n.1, p. 67, 26 Jun. 2023.

ZHOU, N. *et al*. Ketamine, as adjuvant analgesics for patients with refractory cancer pain, does affect IL-2/IFN-γ expression of T cells in vitro? A prospective, randomized, double-blind study. **Medicine**, v. 96, n.16, p. e6639, 2017.