

METABOLISMO SISTÊMICO DE GLICOSE EM RATOS TRATADOS COM IVERMECTINA SUBCUTÂNEA

Mariana Veraldo Cuminati (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Maria Montserrat Diaz Pedrosa (Orientadora), e-mail: mmdpfulan@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas/Maringá, PR.

Área e sub-área: fisiologia – fisiologia de órgãos e sistemas

Palavras-chave: COVID-19; Ivermectina; Glicemia.

RESUMO

A pandemia da COVID-19 gerou uma grande mobilização em todo o planeta. Pesquisas realizadas *in vitro* apontando um resultado positivo ao tratamento da COVID-19 com o fármaco ivermectina, um antiparasitário, provocou a automedicação e prescrição por alguns médicos como forma de prevenção ou tratamento da doença. Esse trabalho avaliou os efeitos causados pela ivermectina sobre o metabolismo sistêmico da glicose em ratos Wistar. Os animais foram divididos em três grupos para receber injeções subcutâneas de ivermectina ou salina (controle), por 1 ou 5 dias seguidos. Foram avaliados: massa corporal e de tecidos; variação da glicemia em resposta a desafios de glicose, insulina e adrenalina; e parâmetros plasmáticos. Nenhum resultado indicou significância por conta da medicação. Entretanto, isso não aponta para o uso seguro da ivermectina no tratamento à COVID-19.

INTRODUÇÃO

Em 19 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou ao mundo o estado de Pandemia da COVID-19 causado pelo vírus SARS-CoV-2. Durante esse período, muitas pessoas tentaram procurar apoio em remédios preventivos e/ou tratamentos contra o vírus, administrando esses medicamentos de maneira exorbitante em comparação com as prescrições contidas na bula e nas pesquisas, mesmo sem haver comprovação da sua eficácia. Um dos medicamentos utilizados foi a Ivermectina (IVM), um antiparasitário de amplo espectro muito conhecido e utilizado em prescrições humanas e veterinárias (LAING, 2017).

Schmidt (2020) mostra que, embora a IVM tivesse efeitos positivos nas culturas de células infectadas com o vírus da COVID-19, esse tratamento seria inviável em seres humanos, porque a administração realizada no estudo com células convertida para o sistema do corpo humano seria proporcional a dosagens muito pequenas, e para que houvesse efeito, seria necessária uma dosagem de IVM muito maior, o que poderia ser prejudicial. O fígado tem um papel muito importante na manutenção da

homeostase sistêmica da glicose, além de auxiliar no catabolismo de substâncias endógenas e exógenas, tais como os medicamentos (GODOY, 2013). Estudos em ratos indicam que a IVM pode causar interferências no plasma e em células hepáticas pelo aumento de reativos tóxicos de oxigênio (QURESHI, 2013). O objetivo deste estudo foi avaliar a homeostase glicêmica em ratos Wistar adultos tratados com IVM por via subcutânea (sc).

MATERIAIS E MÉTODOS

Ratos Wistar machos, com 60 dias de idade, foram divididos em 3 grupos: 18 animais controles, submetidos à administração por via subcutânea (sc) de salina por 5 dias consecutivos (C); 18 animais tratados com IVM (sc) em dose única (IVM-1); 18 animais tratados com IVM (sc) por 5 dias consecutivos (IVM-5). O medicamento foi diluído em salina na dose de 1,23 mg/kg de massa corporal. Os animais foram submetidos a testes de tolerância à glicose (GTT), sensibilidade à insulina (ITT) e adrenalina (ATT) e coleta de tecidos e sangue. Os dados foram comparados por one-way ANOVA com pós-teste de Tukey ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado nas tabelas 1, 2 e 3, os parâmetros biométricos de massa corporal (mc) inicial e final, massa de órgãos e de tecido adiposo e determinações bioquímicas plasmáticas, não expressaram nenhuma diferença estatística entre os grupos como resposta aos tratamentos ($p > 0,05$).

Tabela 1: mc inicial e final de ratos dos grupos C, IVM-1 e IVM-5.

	C	IVM-1	IVM-5
mc inicial (g)	274,9±4,84	278,6±4,48	271,5±4,09
mc final (g)	276,1±5,85	281,9±5,41	274,6±5,64

Resultados apresentados como média±EPM (n=18/grupo).

Tabela 2: massa de tecidos e órgãos de ratos dos grupos C, IVM-1 e IVM-5.

Massa (g/100 g de mc)	C	IVM-1	IVM-5
G. Periepididimal	0,65±0,05	0,80±0,04	0,60±0,03
G. Retroperitoneal	0,69±0,06	0,86±0,09	0,66±0,09
G. Mesentérica	0,75±0,05	0,78±0,04	0,74±0,02
G. Inguinal	0,77±0,06	0,80±0,05	0,75±0,08
Fígado	3,60±0,07	3,67±0,15	3,40±0,09
Coração	0,42±0,02	0,42±0,01	0,42±0,01
Rins	0,76±0,02	0,78±0,02	0,74±0,02

Dados mostrados como média±EPM (n=6/grupo).

Tabela 3: perfil plasmático de ratos dos grupos C, IVM-1 e IVM-5.

	C	IVM-1	IVM-5
Glicose (mg/dL)	62,08±1,99	56,58±3,48	58,92±5,41
Colesterol (mg/dL)	68,58±2,21	66,67±3,03	63,08±4,48
Proteínas (mg/dL)	5,93±0,24	5,97±0,15	5,69±0,07
AST (U/L)	83,50±1,50	80,60±10,42	83,20±3,00
ALT (U/L)	40,83±2,51	42,00±4,80	34,00±1,92

Dados mostrados como média±EPM; (n=6/grupo).

A figura 1 apresenta os testes de GTT, ITT e ATT. Em nenhum deles foi verificada diferença entre os grupos ($p>0,05$).

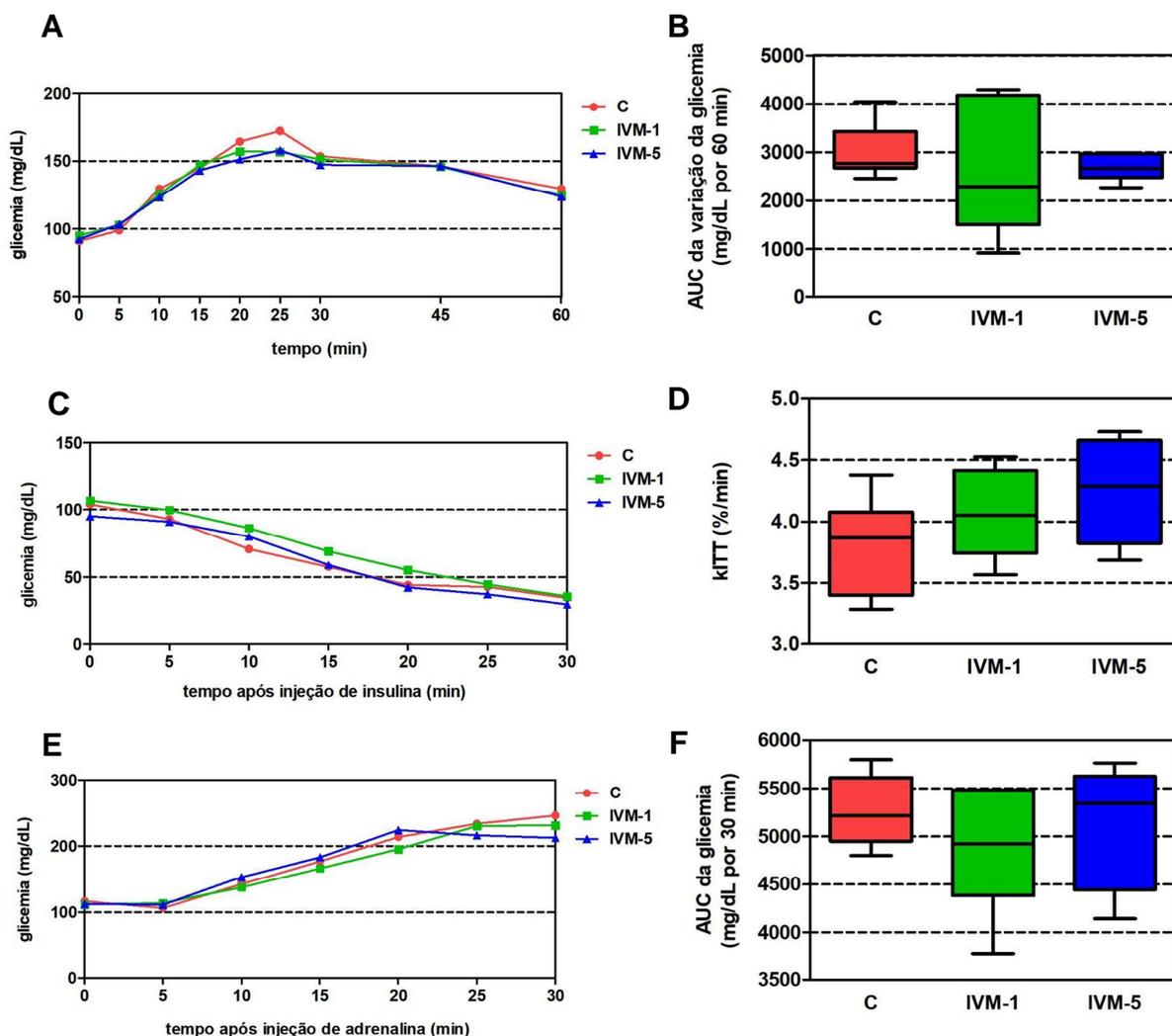


Figura 1 - Testes *in vivo* de ratos dos grupos C, IVM-1 e IVM-5. GTT (A,B); ITT (C,D); ATT (E,F) Resultados expressos como média±EPM (n=6/grupo).

CONCLUSÕES

A dosagem e frequência de aplicação da ivermectina estipuladas neste estudo não foram suficientes para alterar qualquer um dos parâmetros. Entretanto, os indicadores investigados não foram abrangentes o bastante para assegurar o uso seguro da ivermectina. Portanto, não podem ser usados como aconselhamento positivo do uso da ivermectina para o tratamento ou profilaxia da COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa de estudos, e à minha orientadora Profa. Dra. Maria Montserrat Diaz Pedrosa pelo apoio e orientação.

REFERÊNCIAS

GODOY, P.; HEWITT, N. J.; ALBRECHT, U. *et al.* Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocytes sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. **Archives of Toxicology**. v. 87, p. 1315-1530, ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1078-5>. Acesso em: 15 ago. 2023.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin - old drug, new tricks? **Trends in Parasitology**. v. 33(6), p. 463-472, jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>. Acesso em: 15 ago. 2023.

QURESHI, S. Biochemical toxicity of ivermectin in Wistar albino rats. **American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences**. v. 5(1), p. 15-19, 2013. Disponível em: 10.5829/idosi.ajejts.2013.5.1.7374. Acesso em: 15 ago. 2023.

SCHMITH, V. D.; ZHOU, J.; LOHMER, L. R. L. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 108(4), p. 762-765, maio. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>. Acesso em: 15 ago. 2023.