

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE IVERMECTINA NA HOMEOSTASE DA GLICOSE EM RATOS

Rebeca Herminia Moraes (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Rosângela Fernandes Garcia (Orientadora), Maria Montserrat Diaz Pedrosa (Co-orientadora). E-mail: ra113302@uem.br

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

Área e subárea do conhecimento: Fisiologia - Fisiologia de órgãos e sistemas.

Palavras-chave: Antiparasitário. Homeostase glicêmica. Toxicidade hepática.

RESUMO

A Ivermectina (IV) é um antiparasitário de uso humano e veterinário que foi amplamente divulgado e administrado durante a pandemia de COVID-19, embora sem comprovação de sua eficácia e segurança. Estudos mostram que seu uso indiscriminado pode provocar efeitos adversos como a lesão hepática. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de dose terapêutica da IV (1,23 mg/Kg) em dose única ou multidose, sobre o metabolismo sistêmico de glicose em ratos Wistar. Um total de 36 ratos foi dividido em 3 grupos, que receberam, por gavagem, IV dose única (IV-1), ou por 5 dias seguidos de IV (IV-5) ou água (CT). Após 24 horas da última dose, os animais foram submetidos aos testes de tolerância à glicose oral (GTT) e à insulina intraperitoneal (ITT), com posterior avaliação de parâmetros biométricos e plasmáticos. Os resultados mostraram que os tratamentos não foram capazes de promover diferenças na massa corporal e de órgãos, perfis plasmáticos, assim como na homeostase glicêmica sistêmica. Estes resultados demonstram que a IV em dose terapêutica não promove efeitos adversos, embora as evidências atuais sobre seu uso para tratar pacientes com COVID-19 ainda sejam inconclusivas.

INTRODUÇÃO

A Ivermectina (IV) é uma droga antiparasitária comumente utilizada no meio veterinário e em humanos. A ascensão da transmissão do vírus SARS-CoV-2 em humanos, responsável pela síndrome respiratória aguda severa – COVID-19, levou a procura por fármacos que pudessem ter uma resposta eficaz no tratamento e/ou na prevenção contra a doença. Dentre as drogas testadas, a IV mostrou potencial na inibição da replicação do novo coronavírus em estudos *in vitro* (Caly *et al.*, 2020), mas com doses consideradas tóxicas aos seres humanos. Testes pré-clínicos apresentaram resultados conflitantes e uma polêmica em âmbito mundial quanto à segurança e eficácia no tratamento dessa doença. Doses usuais de alguns medicamentos podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de lesão hepática, e esse efeito adverso foi relatado em humanos tratados com IV (Kamgno *et al.*, 2004). A fim de verificar possíveis

danos causados pelo uso indiscriminado da IV, este estudo teve como objetivo avaliar a homeostase glicêmica sistêmica, além de registrar alterações ponderais corporal, tecidual e plasmática, em ratos Wistar tratados com IV por via oral, em dose única ou multídose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos deste projeto foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA-UEM) sob o protocolo nº 6893080921. Foi utilizado um total de 36 ratos Wistar machos, com 60 dias de idade, em torno de 200 g de massa corporal (mc), obtidos do biotério central da UEM e alocados no biotério setorial do DFS. Os animais foram mantidos sob temperatura e fotoperíodo controlados, com livre acesso a água e ração padrão para roedores. Após 5 dias de aclimatização, os animais foram pesados e receberam por gavagem IV em dose única (IV-1) ou por 5 dias consecutivos, IV (IV-5) ou água (CT). A dose utilizada foi de IV foi 1,23 mg/Kg mc, o equivalente da dose humana (dose terapêutica). Após 24 horas da última dose os animais dos 3 grupos (n= 6 por grupo), sob jejum de 14 horas, foram pesados e submetidos ao teste de tolerância oral à glicose (GTT) por 60 minutos, com posterior eutanásia (pentobarbital 120 mg/kg após lidocaína 5 mg/kg) para coleta de órgãos e tecidos, a fim de determinar a massa relativa do fígado, rins, coração e depósitos de tecido adiposo branco (TAB) e sangue para posterior dosagens plasmáticas de colesterol total, AST, ALT e proteínas totais. Sob um jejum de 6 horas e após 24 horas da última dose, os animais dos 3 grupos (n= 6 por grupo) foram submetidos ao teste de tolerância à insulina (ITT) por 30 minutos, sendo posteriormente eutanasiados. Tanto no GTT quanto ITT, as amostras de sangue foram coletadas a cada 5 minutos por punção na extremidade da cauda, e a glicemia aferida com uso de glicosímetro digital. Os resultados foram expressos como média ± EP. O programa Graphpad Prism 6.0, será utilizado o cálculo da área sob a curva (AUC) e para análise estatística (One-way ANOVA seguida pelo teste de Tukey) considerando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A tabela 1 apresenta os dados relativos aos parâmetros biométricos e plasmáticos de ratos que receberam por 5 dias consecutivos IV ou água ou IV dose única, por gavagem. Os resultados mostraram que a IV, dose única ou multídose, não interferiu com o ganho de massa corporal nem com a massa relativa dos órgãos e tecidos. Embora não tenha havido diferença entre os grupos, todos apresentaram perda de massa corporal, o que pode ser causado por estresse e/ou pelo procedimento de gavagem. Os tratamentos com doses terapêuticas única ou multídose também não promoveram diferenças nos níveis glicêmicos, de colesterol total, proteínas totais, AST e ALT entre os grupos. Estudos mostraram alterações plasmáticas de colesterol total e dos marcadores de danos hepáticos (AST e ALT) em ratos, com uso de IV em doses elevadas, mas não em doses baixas (Utu-Baku, 2009).

Tabela 1 - Parâmetros Biométricos e Plasmáticos

Parâmetros biométricos	CT	IV-1	IV-5
Massa corporal inicial (g)	283.8 ± 4.75	282.8 ± 5.78	278.7 ± 7.33
Massa corporal final (g)	271.9 ± 5.20	271.2 ± 4.75	270 ± 6.74
Ganho de massa corporal (g)	-11.83 ± 1.34	-11.61 ± 1.90	-8.67 ± 1.88
Massa relativa (g/100 g mc)			
Fígado	3.91 ± 0.32	3.75 ± 0.22	3.61 ± 0.09
Rins	0.78 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.73 ± 0.01
Coração	0.48 ± 0.56	0.49 ± 0.03	0.42 ± 0.00
TAB periepididimal	0,728 ± 0,03	0,754 ± 0,05	0,715 ± 0,04
TAB retroperitoneal	0,793 ± 0,08	0,725 ± 0,10	0,707 ± 0,08
TAB mesentérica	0,743 ± 0,02	0,795 ± 0,06	0,826 ± 0,06
TAB inguinal	0,755 ± 0,04	0,771 ± 0,07	0,742 ± 0,07
Parâmetros plasmáticos			
Glicemia (mg/dL)	71.83± 5.64	83.33 ± 2.57	76.00 ± 1.34
Colesterol total (mg/dL)	54.83 ±11.24	59.33 ± 12.49	63.08 ± 1.92
Proteínas totais (mg/dL)	6.37 ± 0.52	6.61 ± 0.32	5.89 ± 0.11
AST (U/L)	92.17 ± 15.55	102.3 ± 19.39	83.67 ± 2.20
ALT (U/L)	48.33 ± 10.33	46.67 ± 7.50	33.83 ± 1.24

Ratos que receberam por 5 dias gavagem com água (CT) e IV (IV-5) e IV dose única (IV-1). Os resultados representam a média ± EP (n= 12 para mc e n= 6 para demais parâmetros). Não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$).

A homeostase glicêmica sistêmica não diferiu entre os grupos quando animais foram submetidos ao desafio de glicose (Figura 1A). No entanto, quando foram submetidos a infusão de insulina, a taxa de decaimento da glicemia (AUC) foi significativamente maior nos animais do grupo IV-1, em relação ao grupo controle, indicando maior sensibilidade a insulina (Figura 1B). A queda da glicemia promovida pela injeção de insulina é determinada pela supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis (Geloneze; Tambascia, 2006). No entanto, esta resposta parece ser transitória, já que com o uso continuado da IV (IV-5) o efeito desaparece.

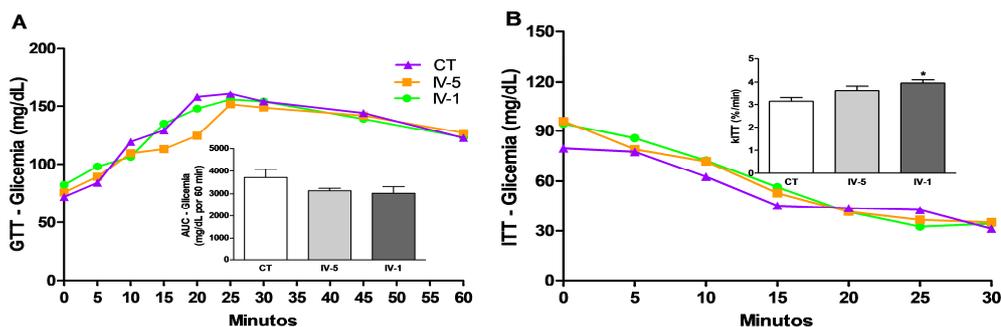


Figura 1. Curva glicêmica e histograma com valores de AUC do GTT (A) e perfil glicêmico e histograma da taxa de decaimento da glicemia (kITT) do ITT (B) de ratos que receberam por 5 dias gavagem com água (CT) e IV (IV-5) e IV dose única (IV-1). * $p < 0,05$ vs CT.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo demonstraram que a IV, em dose terapêutica, não altera a homeostase glicêmica sistêmica, e não tem efeito tóxico, embora as evidências atuais sobre seu uso para tratar pacientes com COVID-19 ainda sejam inconclusivas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro e às orientações das professoras Dra. Rosângela Fernandes Garcia e Dra. Maria Montserrat Diaz Pedrosa.

REFERÊNCIAS

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Res.**, v. 178:10478, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251768/>. Acesso em: 20 agosto 2023.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 208-215, abr. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/x3bVHFwqssPmqwPmcgNfcck/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 25 agosto 2023.

KAMGNO, J. *et al.* Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 98, n.8, p. 496-504, aug. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15186939/>. Acesso em: 30 julho 2023.

UTU-BAKU, A. B. Effect of therapeutic and toxic doses of ivermectin (Mectizan) on total serum proteins and hepatic enzymes of wistar albino rats. **Inter. J. Biol. Chem.**, v. 3, n. 4, p. 142-147, 2009. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijbc.2009.142.147>. Acesso em: 20 abril 2022.