



**ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCASIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR**

**STUDY OF POSSIBLE SYSTEMIC EFFECTS CAUSED BY HIGH DOSES OF IVERMECTIN IN AN ANIMAL MODEL OF WISTAR RATS**

**ESTUDIO DE LOS POSIBLES EFECTOS SISTÉMICOS CAUSADOS POR ALTAS DOSIS DE IVERMECTINA EN UN MODELO ANIMAL DE RATAS WISTAR**

Mariana Fonseca Meireles<sup>1</sup>, Bruna Carvalho Botelho<sup>1</sup>, Barbara Betina Lamana<sup>1</sup>, Bruno Cesar Correa Salles<sup>1</sup>, Roberta Bessa Veloso Silva<sup>1</sup>, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes<sup>2</sup>, Gérsika Bitencourt Santos Barros<sup>1</sup>, Claudio Daniel Cerdeira<sup>3</sup>

e453081

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i5.3081>

PUBLICADO: 05/2023

**RESUMO**

Fundamentos: A automedicação e a prescrição inapropriada são sérios problemas de saúde pública, gerando riscos à saúde. Devido à pandemia do coronavírus e à COVID-19, houve uma urgência para obtenção de terapêuticas, embora muita especulação impulsionou hábitos deletérios quanto ao uso de medicamentos. Objetivo: Avaliar os possíveis efeitos sistêmicos ocasionados por doses diferentes de Ivermectina. Métodos: Usando um modelo animal de ratos Wistar, os animais foram divididos em 4 grupos de 10 integrantes, sendo tratados oralmente com: i. salina (controle – placebo); ii. suspensão de Ivermectina 300 µg/Kg/dia; iii. suspensão de Ivermectina 500 µg/Kg/dia; e iv. suspensão de Ivermectina 1000 µg/Kg/dia. Após as 6 semanas de experimento, os ratos foram eutanasiados e amostras de soro coletadas, com realização de provas de função hepática (ALT e AST) e renal (creatinina e ureia), bem como avaliação histológica do fígado, rins, coração e glândulas salivares. Resultados: Os tratamentos com doses de Ivermectina de até 1000 µg/kg/dia não afetaram os níveis de ALT e AST, creatinina e ureia, comparados ao grupo controle-placebo ( $p > 0,05$ ), sendo que tais doses também não causaram danos morfológicos nos rins, coração e glândulas salivares. Apenas a dose de 1000 µg/kg/dia promoveu ligeira alteração na morfologia hepática. Conclusões: Doses de Ivermectina até 1000 µg/kg/dia não promoveram alterações funcionais nos órgãos avaliados, com exceção para a dose de 1000 µg/kg/dia no fígado. Devido às limitações do modelo animal adotado, outros estudos em diferentes modelos experimentais devem ser conduzidos para corroborar estes achados preliminares, visando esclarecer a possível segurança da Ivermectina.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ivermectina. AST. Superdosagem. Creatinina. Ureia. Fígado.

**ABSTRACT**

*Background: Self-medication and inadequate prescription are serious public health problem, with an impact on health risks. Due to the current pandemic caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), and the associated disease, COVID-19 (Coronavirus Disease-2019), there was an urgency to obtain therapeutics, although much speculation has diffculted the proper search and boosting deleterious habits regarding the use of medications. Objective: To evaluate the possible systemic effects caused by some doses of Ivermectin, including one higher of 1000 µg/kg/day. Methods: Using an animal model of Wistar rats, the animals were divided into 4 groups: i. treated orally with saline (n = 10 rats, control – placebo); ii. treated orally with a suspension of Ivermectin 300 µg/kg/day (n = 10 rats); iii. treated orally with a suspension of Ivermectin 500 µg/kg/day (n = 10 rats); and iv. treated orally with a suspension of Ivermectin 1000 µg/kg/day (n = 10 rats). The treatments lasted 6 weeks and, after this period, the rats were euthanized and serum samples were collected, with liver (ALT and AST) and renal (creatinine and urea) function tests, as well as histological examination of the liver, kidneys, heart and salivary glands. Results: Treatments with Ivermectin doses up to 1000 µg/kg/day for 6 weeks did not affect ALT and AST, creatinine and urea levels, compared to*

<sup>1</sup> Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário FIPMoc (UniFIPMoc)-Hospital Clemente Faria (HUCF-Unimontes), Montes Claros, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Doutor em Ciências Farmacêuticas/Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles, Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gêrsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

*the placebo-control group ( $p > 0.05$ ), and such doses also did not cause morphological damage to the kidneys, heart and salivary glands. Only the dose of 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  promoted a slight change in liver morphology. Conclusions: Ivermectin doses up to 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  did not promote hepatic and renal functional changes in the evaluated organs, except for the dose of 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  in the liver. Due to the limitations of the animal model adopted, other studies and, in different experimental models, should be conducted to corroborate these preliminary findings, aiming to shed light on the possible safety of Ivermectin, in addition to the fact that new studies should also promote specific efficacies of this drug.*

**KEYWORDS:** Ivermectin. AST. Overdose. Creatinin. Urea. Liver.

### RESUMEN

*Fundamento: La automedicación y la prescripción inadecuada son graves problemas de salud pública, que generan riesgos para la salud. Debido a la pandemia de coronavirus y COVID-19, ha habido una urgencia para obtener terapias, aunque mucha especulación ha impulsado hábitos nocivos con respecto al uso de medicamentos. Objetivo: Evaluar los posibles efectos sistémicos causados por diferentes dosis de Ivermectina. Métodos: Utilizando un modelo animal de ratas Wistar, los animales fueron divididos en 4 grupos de 10 miembros, siendo tratados por vía oral con: i. solución salina (control – placebo); ii. Suspensión de ivermectina 300  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ ; iii. Suspensión de ivermectina 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; y iv. Suspensión de ivermectina 1000  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ . Después de 6 semanas del experimento, las ratas fueron sacrificadas y se recolectaron muestras de suero, con pruebas de función hepática (ALT y AST) y pruebas de función renal (creatinina y urea), así como evaluación histológica del hígado, riñones, corazón y glándulas salivales. Resultados: Los tratamientos con dosis de ivermectina de hasta 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  no afectaron los niveles de ALT y AST, creatinina y urea, en comparación con el grupo placebo-control ( $p > 0,05$ ), y tales dosis tampoco causaron daño morfológico a los riñones, corazón y glándulas salivales. Sólo la dosis de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  promovió un ligero cambio en la morfología hepática. Conclusiones: Las dosis de ivermectina de hasta 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  no promovieron cambios funcionales en los órganos evaluados, excepto la dosis de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en el hígado. Debido a las limitaciones del modelo animal adoptado, se deben realizar otros estudios en diferentes modelos experimentales para corroborar estos hallazgos preliminares, con el fin de aclarar la posible seguridad de la ivermectina.*

**PALABRAS CLAVE:** Ivermectina. AST. Sobredosis. Creatinina. Urea. Hígado.

### INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a automedicação é a utilização de qualquer fármaco sem acompanhamento, prescrição médica e orientação de um profissional. Com relação à esta prática, é mais comum a automedicação envolvendo o arsenal terapêutico para tratar condições o sistema nervoso central (SNC), tais como o uso de benzodiazepínicos para tratar transtornos de ansiedade (LIMA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; PINTO *et al.*, 2021). Além da automedicação, a prescrição inadequada de medicamentos constitui outro sério problema de saúde pública, com riscos de ineficácia do tratamento, toxicidade e outros efeitos que elevam sobremaneira as taxas de morbimortalidade (BORGES *et al.*, 2018).

Devido à atual pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Sndrome Coronavirus-2), muito tem-se pesquisado sobre possíveis medicamentos para tratar a doença causada pelo vírus (a COVID-19, Coronavirus Disease-2019) (BEHARA *et al.*, 2021a, b; CRUCIANI *et al.*, 2021; RAMÍREZ *et al.*, 2021; KERR *et al.*, 2022). Contudo, por conta da emergência com que tal pandemia se colocou, esforços despendidos na busca por medicamentos foram as vezes imprudentes, e a desinformação acerca de medicamentos nas redes sociais (GRIMES, 2020;



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

TAGLIABUE *et al.*, 2020), colocaram em risco a saúde dos pacientes devido a toxicidade de certas escolhas terapêuticas, além da inefetividade frente ao SARS-CoV-2 (CRUCIANI *et al.*, 2021; RAMÍREZ *et al.*, 2021). Neste contexto, a princípio demonstrando ser um possível candidato para tratar a COVID-19, especulou-se e, em alguns casos, optou-se pelo uso profilático da Ivermectina (BEHARA *et al.*, 2021a, b; KERR *et al.*, 2022), um já consagrado agente antiparasitário semissintético derivado do grupo das avermectinas (AVM), uma classe de fármacos representada por 16 compostos de lactona macrocíclica, os quais são naturalmente derivados de culturas de actinomicetos do solo formadas pelo fungo *Streptomyces avermitilis* (BRUNTON *et al.*, 2017; ASHOUR, 2019; VASQUES *et al.*, 2020).

Contudo, diante de um contexto em que ainda não são comprovadas tanto a segurança quanto o efeito antiviral da Ivermectina (CRUCIANI *et al.*, 2021), não havendo um consenso global, ao ponto de justificar seu uso para o tratamento da COVID-19, além de que em altas doses, acima do recomendado para terapêutica (~ 200-300 µg/kg/dia), este medicamento deve ser considerado ainda com possibilidade de causar múltiplos efeitos adversos e interações medicamentosas que podem levar à toxicidade (AHMAD *et al.*, 2016). Por exemplo, a competição pelos mesmos sítios ativos nos complexos enzimáticos, pode levar ao aumento da biodisponibilidade do fármaco e maiores chances de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) devido sua característica lipossolúvel, causando efeitos adversos no SNC (PEDROSO *et al.*, 2020).

Neste sentido, este estudo avaliou a possível toxicidade com consequências sistêmicas de algumas doses de Ivermectina, incluindo uma mais alta de 1000 µg/kg/dia, em órgãos de ratos, afereindo a função hepática e renal, e identificando possíveis danos teciduais causados pelo medicamento através da análise histológica.

### METODOLOGIA

#### Aspectos éticos

Este estudo seguiu os protocolos para experimentos que envolvem animais e foram conduzidos de acordo com as recomendações do “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*”, constante no NIH (2011). O estudo foi previamente aprovado pela comissão de ética do uso de animais (CEUA) da Universidade José do Rosário Vellano, parecer número 16A/2021.

#### Animais

Utilizou-se 40 ratos da linhagem Wistar, machos, de 6 a 9 semanas, com peso corporal inicial próximo de 250 gramas, fornecidos pelo Biotério da Universidade José do Rosário Vellano. Os animais foram mantidos no Laboratório de Experimentação Animal da referida instituição, aclimatados com controle de temperatura e controle de 12 horas no ciclo claro-escuro. Todos os animais foram mantidos em gaiolas com cama de maravalha, no total de 2 a 5 animais por gaiola, sendo alimentados com ração peletizada e água filtrada, *ad libitum*, submetidos a um período de adaptação de 10 dias.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCASIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

### Desenho Experimental

Os ratos foram divididos em 4 grupos conforme mostrado na Tabela 1, incluindo o grupo controle. Durante o período experimental de 6 semanas, os animais foram mantidos com a dieta padrão e foi realizado tratamento diário com Ivermectina, por 6 semanas. A Ivermectina foi administrada através de uma suspensão oral pelo processo de gavagem, como indicado na Tabela 1. As doses utilizadas foram consideradas como: terapêutica (300 µg/kg/dia), limítrofe (500 µg/kg/dia), e uma mais alta dose (1000 µg/kg/dia) (Ahmad *et al.*, 2016; Behara *et al.*, 2021a, b; Kerr *et al.*, 2022).

Tabela 1 Apresentação dos Grupos experimentais

Grupo	Animais (n inicial)	Tratamento (dose)	Período (semanas)	Animais (completaram o estudo)
Controle	10	Salina	6	10
	10	Ivermectina 300 µg/kg*/dia	6	10
Ivermectina	10	Ivermectina 500 µg/kg*/dia	6	10
	10	Ivermectina 1000 µg/kg*/dia	6	10

\*As doses em microgramas (µg) foram estipuladas baseadas na Bula do medicamento Ivermectina.  
Disponível em: [https://br.fagron.com/sites/default/files/ivermectina\\_fagron.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/ivermectina_fagron.pdf).  
Acesso em: 09/04/2021

### Eutanásia dos animais e obtenção das amostras

O método de indução de morte foi por aprofundamento anestésico para depressão bulbar, e, após isso, os animais foram armazenados em sacos plásticos com capacidade e resistência compatíveis com o peso, que foram identificados e mantidos em freezer até a incineração final. Após, o sangue foi coletado e amostra dos órgãos retiradas. Para obtenção do soro, as amostras de sangue foram coletadas em tubos siliconizados (sem aditivo), em seguida centrifugadas a 1500 x g por 10 minutos, em temperatura ambiente, e o soro foi separado, sendo imediatamente utilizado para as dosagens de enzimas hepáticas (ALT e AST, Perfil funcional hepático), e dos biomarcadores ureia e creatinina (Perfil funcional renal) (SILVA *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

### Perfil funcional hepático e renal

Através de análises do soro dos animais, avaliou-se as enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), e os marcadores de função renal creatinina e ureia. Através do método enzimático colorimétrico de ponto final, os níveis de creatinina foram determinados pelo método de Jaffé modificado, e os níveis de ALT e AST pelo método cinético UV, todos utilizando kits adquiridos comercialmente, em um procedimento calibrado com o material de referência SRM 914 do *National Institute of Standards and Technology* (NIST) (SILVA *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles, Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

### Análise histológica

Para avaliar as alterações morfológicas no fígado, rins, coração e glândulas salivares, os tecidos foram fixados em formalina 10% em tampão neutro (48 horas); em seguida, os espécimes fixados foram processados pela técnica convencional por embebição em parafina. As séries de secções de 3 µm de espessura foram tomadas no mesmo plano e depositadas sobre lâminas, coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e analisadas microscopicamente (Microscópio Nikon, TNB-04T-PL, ampliações de 20x, 40x ou 100x) (SILVA *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

### Análises estatísticas

Todos os resultados foram expressos como média mais ou menos o erro padrão de, no mínimo, três experimentos realizados em triplicata. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, ao nível de 1% de significância e ao teste de homogeneidade de variâncias de Bartlett, considerando o nível nominal de 5% de significância. Após checar os pressupostos para a utilização da análise de variância (ANAVA), os grupos, quer sejam, Ivermectina 300 µg, Ivermectina 500 µg, Ivermectina 1000 µg e o grupo controle, foram comparados em relação às variáveis creatinina, ureia, AST e ALT. A comparação entre os grupos em relação às variáveis analisadas foi realizada pelo teste F da análise de variância, ao nível nominal de 5% de significância. O teste de comparações múltiplas de Tukey foi realizado para detectar as diferenças entre as médias dos grupos. A análise estatística foi realizada no *software R*<sup>®</sup> (R Core Team, 2022).

## RESULTADOS

Os resultados das análises de função hepática (ALT e AST) e renal (creatinina e ureia) são apresentados na Tabela 2, e eles não evidenciaram alterações nos grupos avaliados, sendo todos considerados estatisticamente iguais ao grupo controle – placebo, após 6 semanas de tratamento ( $p > 0,05$ ).

Tabela 2 Perfil funcional hepático e renal dos animais tratados com diferentes doses de Ivermectina

Grupos	Doses	Perfil hepático		Perfil renal	
		AST (U/L)	ALT (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Ureia (mg/dL)
		Média* (Erro padrão)			
Controle/Salin a	----	79,63 (5,04)	a 45,13 (9,93)	a 0,67 a (0,03)	66,10 (4,87)
Ivermectina	300 µg/Kg/Dia	76,10 (5,04)	a 45,60 (9,93)	a 0,63 a (0,03)	82,37 (4,87)
	500 µg/Kg/Dia	67,70 (5,04)	a 47,10 (9,93)	a 0,63 a (0,03)	67,93 (4,87)
	1000 µg/Kg/Dia	77,73 (5,04)	a 36,57 (9,93)	a 0,63 a (0,03)	65,40 (4,87)

\*Médias seguidas da mesma letra, minúscula, nas colunas, podem ser consideradas estatisticamente iguais pelo teste de Tukey.

Com relação às análises histológicas, Figuras de 1 a 4, apenas a dose 1000 µg/Kg/dia induziu uma ligeira modificação patológica no fígado. De nota, para tal dose, observou-se no fígado a presença



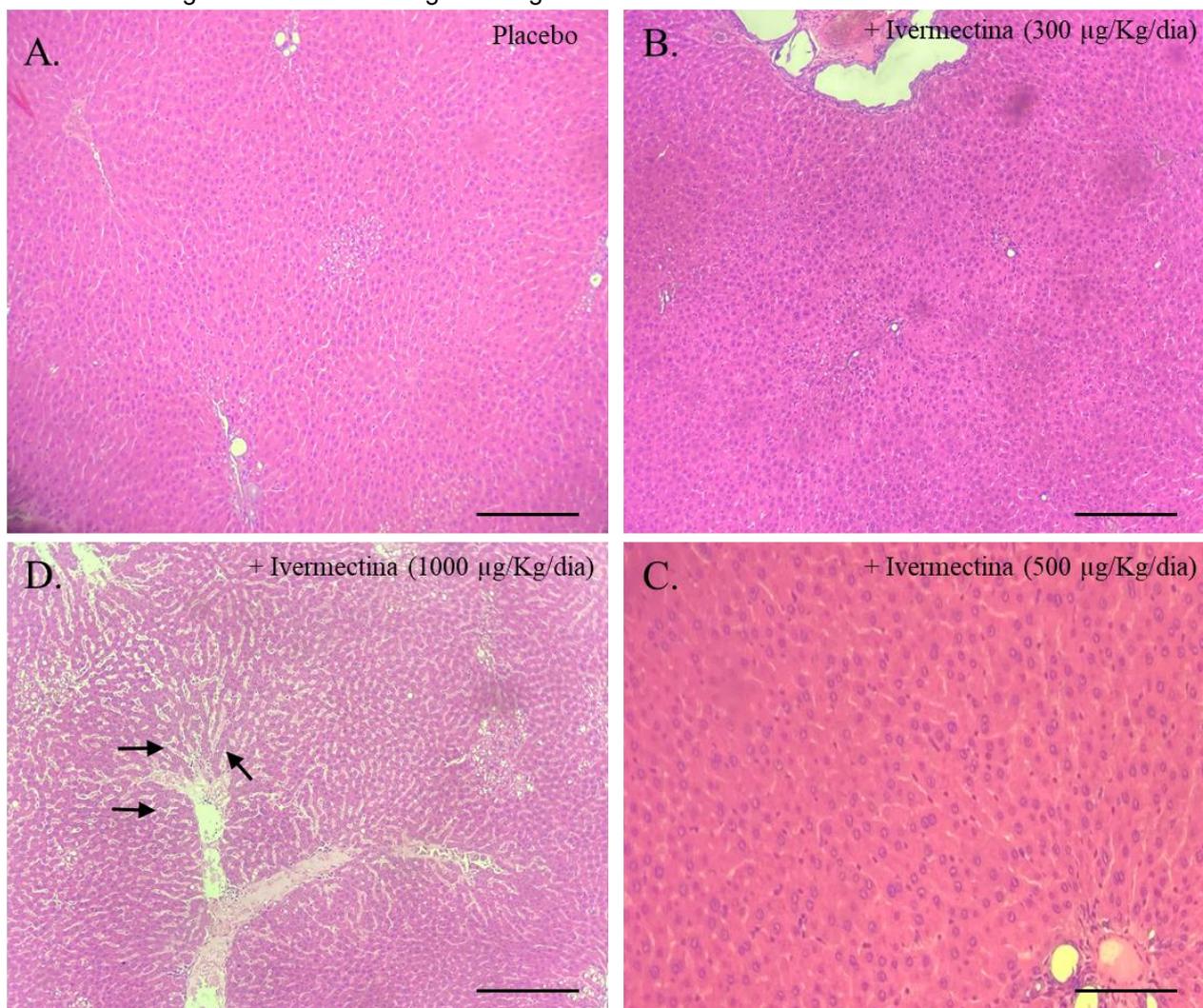
## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

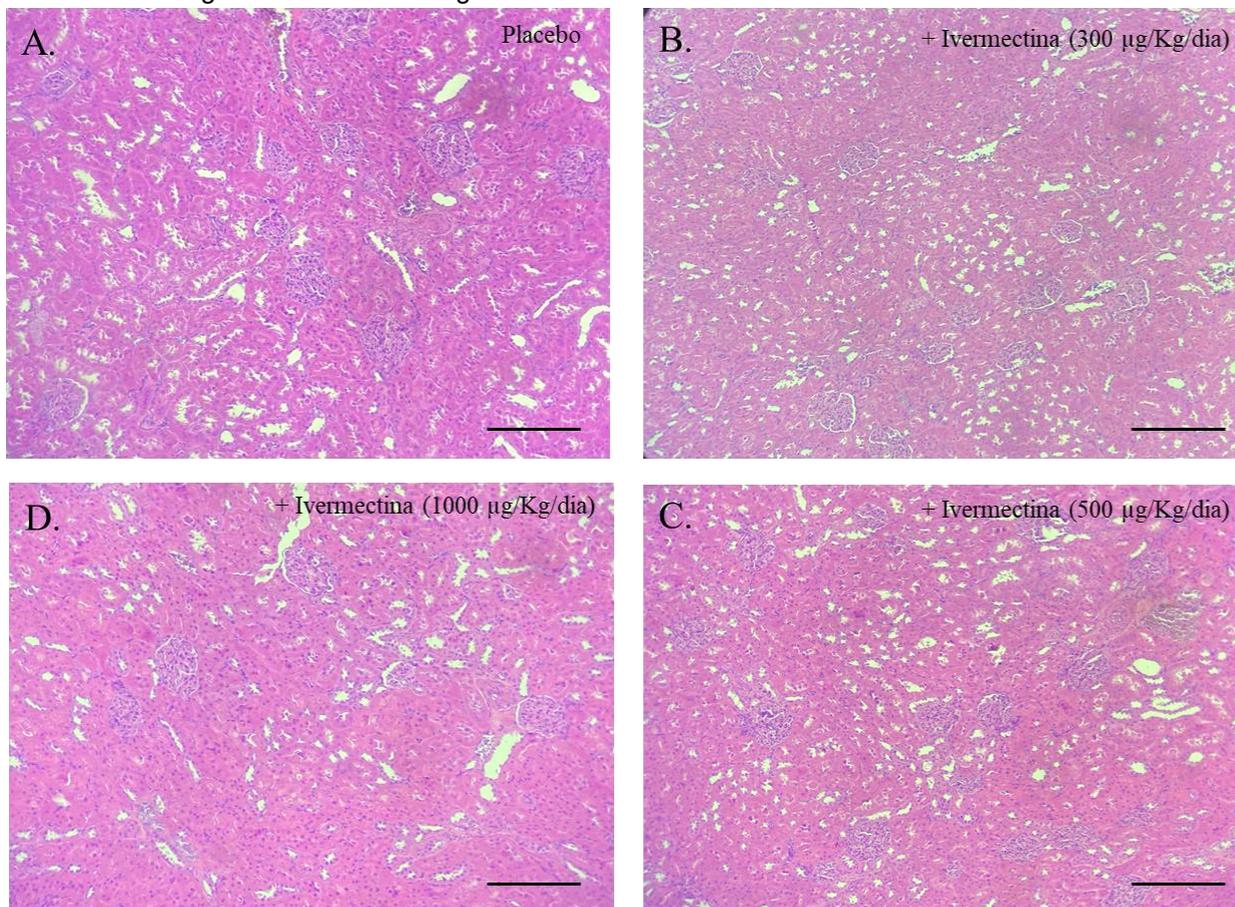
de área de edema moderado em sinusóides de região centrolobular, com dilatação dos espaços sinusoidais, sem evidências de infiltrado linfocitário não habitual (mono ou polimorfonuclear); portanto, sem evidências de hepatite. Todas as outras imagens representativas (fígado, rins, coração e glândulas salivares), sob qualquer que seja o tratamento (placebo ou Ivermectina 300, 500 ou 1000  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ ), apresentaram histologia preservada.

Figura 1 Análise histológica do fígado dos ratos sob efeito da Ivermectina



Barra:  $\mu\text{m}$ . (H.E. - 200x). A. Grupo controle – placebo (salina): imagem representativa do fígado de animais não tratados com Ivermectina, após 6 semanas. B. Grupo tratado: imagem representativa do fígado de animais tratados com Ivermectina, 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. C. Grupo tratado: imagem representativa do fígado de animais tratados com Ivermectina, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. D. Grupo tratado: imagem representativa do fígado de animais tratados com Ivermectina, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. As amostras deste órgão apresentaram, para a dose 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , parênquima hepático com edema moderado em sinusóides de região centrolobular (indicado pelas setas pretas), com dilatação dos espaços sinusoidais, sem evidências de infiltrado linfocitário não habitual, enquanto os outros grupos não apresentaram alterações histológicas em comparação com o grupo controle. Descrição histológica: grupos controle e tratados com 300 e 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  de ivermectina: observa-se tecido conjuntivo que envolve o órgão e emite septos para o interior, dividindo-o incompletamente em lobos e lóbulos. Placas de células hepáticas dispõem-se radialmente a partir da veia centro lobular. E os sinusóides situam-se entre as placas de células hepáticas. Suas paredes, além de células endoteliais, apresentam macrófagos que, no fígado, tomam o nome de células de Küpffer.

Figura 2 Análise histológica dos rins dos ratos sob efeito da Ivermectina



Barra:  $\mu\text{m}$ . (H.E. - 200x). A. Grupo controle – placebo (salina): imagem representativa dos rins de animais não tratados com Ivermectina, após 6 semanas. B. Grupo tratado: imagem representativa dos rins de animais tratados com Ivermectina, 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. C. Grupo tratado: imagem representativa dos rins de animais tratados com Ivermectina, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. D. Grupo tratado: imagem representativa dos rins de animais tratados com Ivermectina, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. Não houve alterações histológicas em grupos tratados ou grupo controle, com parênquima renal dentro da normalidade. Descrição histológica: Néfrons constituídos por corpúsculo renal (glomérulo e cápsula de Bowman), túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle e túbulo contorcido distal (TCD). Os glomérulos apresentem tufo de capilares arteriais fenestrados e a cápsula de Bowman com folheto visceral formado por epitélio plano simples modificado, os podócitos; um folheto parietal constituído por epitélio plano simples. Os túbulos contorcidos apresentando epitélio cúbico simples, com células altas e acidófilas (proximais) e células baixas (túbulos proximais).

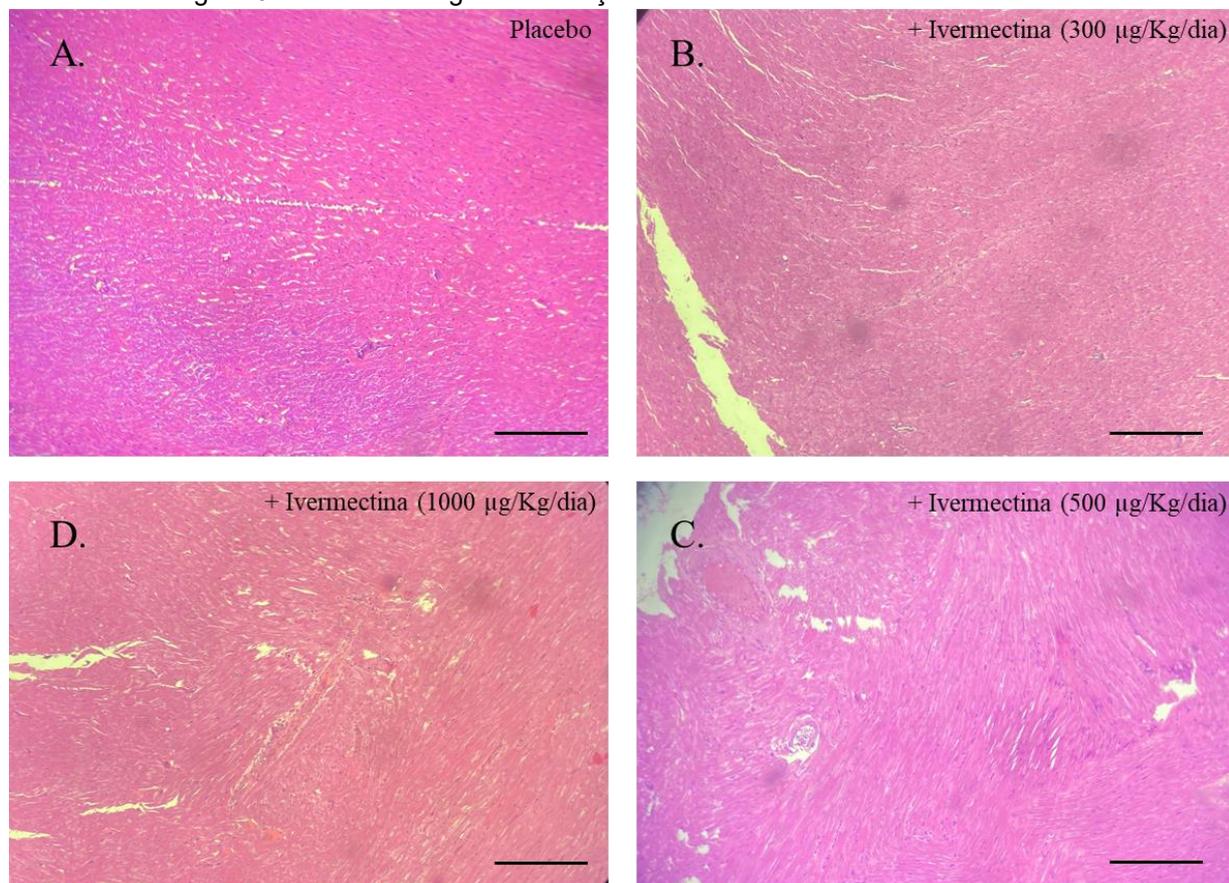


## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

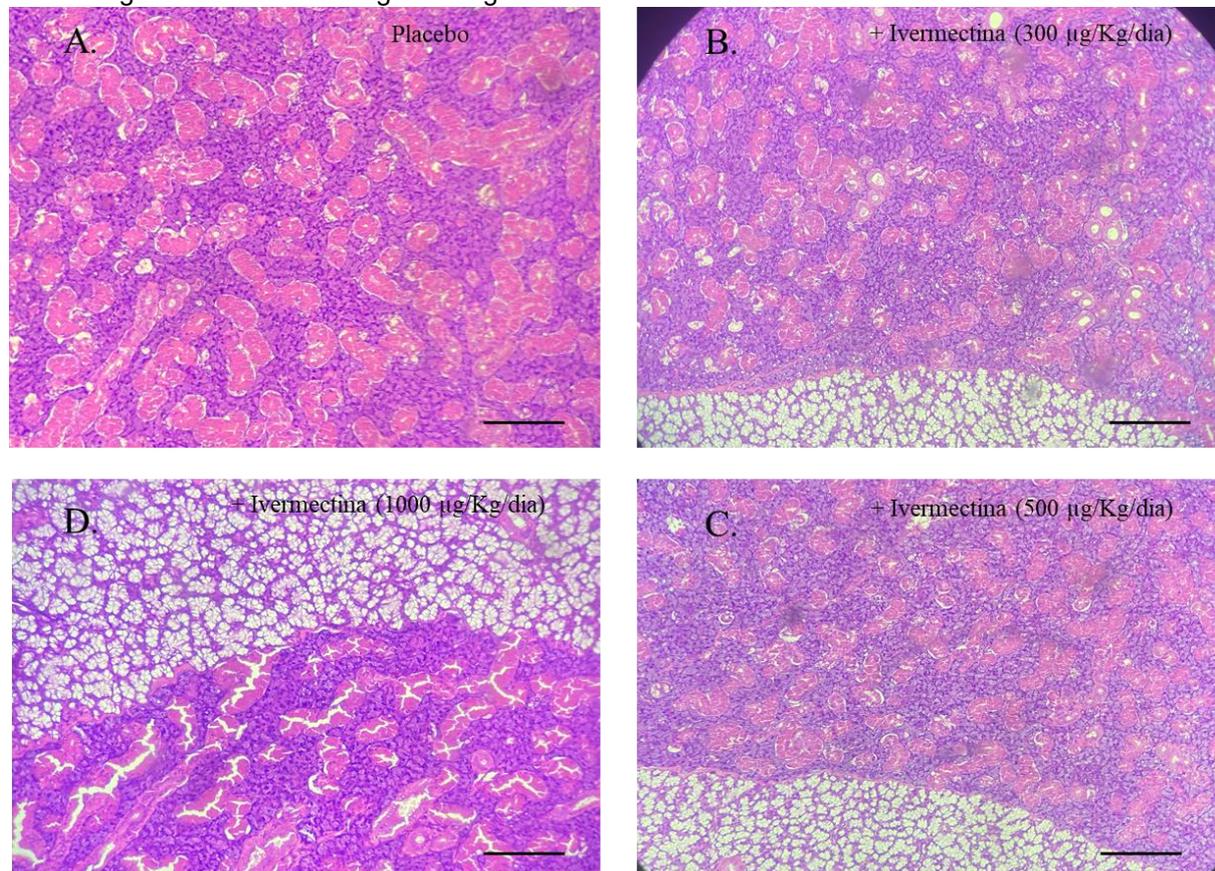
Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

Figura 3 Análise histológica do coração dos ratos sob efeito da Ivermectina



Barra:  $\mu\text{m}$ . (H.E. - 200x). A. Grupo controle – placebo (salina): imagem representativa do coração de animais não tratados com Ivermectina, após 6 semanas. B. Grupo tratado: imagem representativa do coração de animais tratados com Ivermectina, 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. C. Grupo tratado: imagem representativa do coração de animais tratados com Ivermectina, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. D. Grupo tratado: imagem representativa do coração de animais tratados com Ivermectina, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. Todos as amostras apresentaram coração com histologia preservada. Descrição histológica: Os cortes evidenciavam tecido cardíaco sem particularidades, apresentando camadas de tecido conjuntivo, revestindo camada de tecido muscular com espessura regular, presença de escassas células inflamatórias mononucleares, e revestimento endocárdico composto por células endoteliais.

Figura 4 Análise histológica das glândulas salivares dos ratos sob efeito da Ivermectina



Barra:  $\mu\text{m}$ . (H.E. - 200x). A. Grupo controle – placebo (salina): imagem representativa do coração de animais não tratados com Ivermectina, após 6 semanas. B. Grupo tratado: imagem representativa das glândulas salivares de animais tratados com Ivermectina, 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. C. Grupo tratado: imagem representativa das glândulas salivares de animais tratados com Ivermectina, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. D. Grupo tratado: imagem representativa das glândulas salivares de animais tratados com Ivermectina, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , após 6 semanas. As amostras não apresentaram alterações em grupos tratados ou controle. Descrição histológica: Ácinos constituídos por células basófilas, com forma piramidal ou triangular, possuem um núcleo arredondado situado no terço basal. Os ductos apresentando parede formada por epitélio cúbico simples, cujos núcleos aparecem muito próximos. Seu epitélio é estratificado e a luz pode ser muito grande. Há bastante conjuntivo ao redor, pois localizam-se nos septos ou trabéculas.

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou preliminarmente, usando um modelo experimental de ratos Wistar, os possíveis danos funcionais (hepático e renal) e morfológicos (fígado, rins, coração e glândulas salivares) de tratamentos diário prolongado, durante 6 semanas, de três diferentes doses de Ivermectina, 300, 500 e 1000  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{Dia}$ . Devido a atual polêmica acerca da especulação do uso da Ivermectina em situações médicas diversas, tais como na profilaxia da infecção pelo SARS-CoV-2, que de acordo com um amplo estudo conduzido recentemente por Kerr *et al.*, (2022) pode apresentar resultados positivos, também corroborado por Behara *et al.*, (2021a, b), entretanto, mais detalhados



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gêrsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

estudos acerca deste medicamento são necessários, sempre prevalecendo um consenso quanto à relação risco-benefício, que ainda não existe e, alguns autores tem desaconselhado tal uso (CRUCIANI *et al.*, 2021; RAMÍREZ *et al.*, 2021). De fato, é descrito na literatura a capacidade de o medicamento aumentar a resposta inata através da ativação de fagócitos com incremento do *burst* oxidativo, e agindo também na transição com a resposta adquirida, ativando linfócitos T, especificamente os linfócitos T-helper, o que gera aumento dos anticorpos SRBC (*Sheep red blood cells*) e conseqüentemente potencializa a resposta imune em mamíferos contra parasitas e outros patógenos microbianos (PEDROSO *et al.*, 2020).

Exatamente neste contexto que envolve a efetividade e o risco-benefício da Ivermectina no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, além da atual ausência de um consenso em países e mundo, sobre a efetividade em combater o vírus e prevenir a COVID-19, ressalta-se também uma preocupação com os aspectos de segurança deste medicamento. Por exemplo, quanto a farmacologia, a meia vida da Ivermectina é 12-36 horas, seguindo administração oral, sendo eliminada após metabolismo hepático pela rota fecal (BEHARA *et al.*, 2021a), e a dose letal média em ratos é ~50mg/kg (JUAREZ *et al.*, 2018). De nota, no presente estudo, foi administrado aos ratos doses de até 1000 µg/kg/dia (equivalente a 1mg/Kg/dia), sendo a dose maior administrada 50 vezes menor que a dose letal, e apenas para a dose de 1000 µg/kg/dia foi observado que os ratos apresentaram ligeira alteração hepática, como evidenciado pela histologia deste órgão. Todas as doses mostraram-se seguras quanto à ausência de alterações de funções hepática e renal e ausência de danos teciduais em glândulas salivares, rins e coração. As ligeiras alterações morfológicas no fígado associado à dose de 1000 µg/kg/dia pode estar relacionado ao fato que a Ivermectina é majoritariamente biotransformada e metabolizada no fígado (AHMAD *et al.*, 2016; BEHARA *et al.*, 2021a), sendo este órgão normalmente o primeiro a ser afetado por alterações referentes à superdosagem medicamentosa, em que as alterações bruscas de dose refletem na sobrecarga da capacidade de processamento metabólico do órgão, tendo impactos em toxicidade hepática em graus, de acordo com a dose, sendo que, quanto maior a dose, maior a toxicidade hepática. Neste mesmo sentido, destaca-se que a Ivermectina apresenta grande índice terapêutico, com ampla margem de segurança (JUAREZ *et al.*, 2018). Ainda, Medeiros *et al.*, (2021) mostraram em um modelo de ratas Wistar prenha, que, doses da Ivermectina de até 8 mg/kg/dia (8x maior que a de 1000 µg/kg/dia usada no presente estudo), administrada por via oral a cada 3 dias por até 18 dias, não alteraram a morfologia e peso do fígado.

A baixa toxicidade é explicada pela farmacodinâmica, que mostra que os alvos da Ivermectina, os canais de cloreto bloqueados por glutamato, apenas são expressos em invertebrados, como os agentes microbianos. Além disso, os canais de cloreto regulados pelo GABA, no ser humano, estão presentes apenas no SNC e o medicamento, em condições fisiológicas, não ultrapassa a BHE (PEDROSO *et al.*, 2020). Contudo, no contexto da COVID-19, não é incomum a polifarmácia. Nesse sentido, a ausência ou diminuição brusca de uma glicoproteína-P pode levar ao acúmulo desse fármaco no cérebro e isto pode ocorrer pela associação medicamentosa da Ivermectina com outros medicamentos metabolizados pelo complexo CYP3A4, sendo que estes podem ser também substratos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

da glicoproteína-P (JUAREZ *et al.*, 2018). Assim, não se descarta reações neurológicas em casos de uso da Ivermectina.

Como visto em alguns estudos, Behera *et al.*, (2021a, b) e Kerr *et al.*, (2022) mostraram que a profilaxia com 200 ou 300 µg/kg/dia em dois dias, com um intervalo de 72 horas, com repetição do regime após o décimo quinto dia das primeiras duas doses, em até 30 dias, pode reduzir a incidência de infecção e os desfechos mais severos da COVID-19 severa. Tais doses estão entre as avaliadas no presente estudo. A dose de 300 µg/kg/dia, durante 6 semanas, avaliada no presente estudo, não apresentou efeito tóxico sobre a função e morfologia de órgãos em ratos. Diante do até aqui exposto, relativo a farmacocinética da dose terapêutica (~200 ou 300 µg/kg/dia), e a diferença entre esta dose e a dose letal em ratos (~50 mg/Kg) e, guardada as devidas extrapolações do modelo animal (rato) para o humano, é notório a existência de um índice terapêutico alto, com uma elevada margem de segurança entre as doses (~250x). Contudo, existem inúmeras condições predisponentes e variações individuais que podem alterar tal margem de segurança, sendo que o clínico deve sempre pesar estes fatores para avaliar o risco-benefício.

Como uma limitação do estudo, ressalta-se um possível viés para o fator “rota de administração” por gavagem no modelo animal adotado, o que pode interferir na quantidade efetivamente absorvida da Ivermectina, desde que parte da suspensão do medicamento administrada inicialmente pode ser perdida por diferentes motivos e, uma vez que os níveis plasmáticos não foram aferidos por técnicas farmacocinéticas, nós não descartamos que as doses inicialmente administradas podem, em última análise, serem efetivamente menores no plasma após perdas antes da absorção.

Por fim, não é objetivo deste estudo incentivar ou descartar a opção Ivermectina no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, sendo que o presente estudo apenas avalia o contexto de uma possível toxicidade com consequências sistêmicas, de algumas doses deste medicamento, em órgãos de ratos, usando um modelo experimental animal, e afereindo apenas as funções básicas, hepática e renal, e identificando possíveis danos teciduais diretos causados pelo medicamento através da análise histológica. Ou seja, o estudo traz dados preliminares que podem servir de base para guiar outros novos estudos mais complexos e que se prontifiquem a averiguar a segurança e efetividade do medicamento, em modelos mais apropriados para extrapolação para humanos. Nós consideramos a vacinação e um ainda em falta e necessário tratamento, seguro e efetivo contra o SARS-CoV-2, maneiras completas de conter a pandemia, além da ainda necessária preservação de medidas de isolamento e uso de máscaras.

### CONSIDERAÇÕES

Em um modelo experimental de ratos Wistar, o tratamento diário dos animais com doses de Ivermectina de até 1000 µg/kg/dia, por 6 semanas, não afetou as funções hepática e renal, sendo que tais doses também não causaram danos a morfologia dos rins, coração e glândulas salivares. Apenas a dose de 1000 µg/kg/dia promoveu uma ligeira alteração na morfologia hepática. Outros estudos e, em diferentes modelos experimentais, devem ser conduzidos para corroborar estes achados



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS WISTAR

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

preliminares, visando lançar luz sobre a possível segurança da Ivermectina, além de que novos estudos também devem fomentar específicas eficácias deste medicamento.

### REFERÊNCIAS

AHMAD, H. M.; ABDEL-AZIM, E. S.; ABDEL-AZIS, R. T. *et al.* Clinical efficacy and safety of topical versus oral Ivermectin in treatment of uncomplicated scabies. **Dermatol. Ther.**, v. 29, n. 1, p. 58-63, 2016.

ASHOUR, Dalia S. Ivermectin: from theory to clinical application. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, p. 134-142, 2019.

BEHARA, P.; PATRO, B. K.; PADHY, B. M. *et al.* Prophylactic role of Ivermectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection among healthcare workers. **Cereus**, v. 13, n. 8, p. e16897, 2021a.

BEHARA, P.; PATRO, B. K.; SINGH, A. K.; *et al.* Role of Ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: a matched case-control study. **Plos One**, v. 16, n. 2, p. e0247163, 2021.

BORGES, V. M.; MOURA, F.; CERDEIRA, C. D.; BARROS, G. B. S. Uso de medicamentos entre gestantes de um município no sul de Minas Gerais, Brasil. **Infarma**, v. 30, n. 1, p. 30-43, 2018.

BRITO, A. R.; RAVAZI, G. F.; OLIVEIRA, A. P. P.; CERDEIRA, C. D. *et al.* Nitroxides Improve Biochemical Profiling and Prevent Injuries in the Organs of Type 1 Diabetic Rats. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab**, v. 14, n. 2, p. 128-136, 2019.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

CRUCIANI, M.; PATI, I.; MASIELLO, F. *et al.* Ivermectin for prophylaxis and treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Diagnostics** (Basel), v. 11, n. 9, p. 1645, 2021.

GRIMES, D. R. Health disinformation & Social Media. **EMBO Reports**, v. 21, p. e51819, 2020.

JUAREZ, M.; CABRERA, A. S.; GONZALEZ, A. D. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. **American Journal of Cancer Research**, v. 8, n. 2, p. 317-331, 2018.

KERR, L.; CADEGANI, F. B.; BALDI, F. *et al.* Ivermectin prophylaxis used for COVID-19: a citywide, prospective, observational study of 223,128 subjects using propensity score matching. **Cereus**, v. 14, n. 1, p. e21272, 2022.

LIMA, V. S.; LIMA, M. S. G.; SILVA, G. C. Caracterização e fatores associados ao uso indiscriminado de medicamentos isentos de prescrição no Brasil. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 10, n. 3, p. 156-163, 2020.

MEDEIROS, J. P.; SILVA, R. R. S.; BRITO, L. P. *et al.* Aspectos toxicológicos da Ivermectina: um estudo dos efeitos na morfologia do fígado de ratas prenhas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e25410111693, 2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH [NIH]. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**. Washington DC: The National Academy Press, 2011.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ALTAS DOSES DE IVERMECTINA  
EM UM MODELO ANIMAL DE RATOS Wistar

Mariana Fonseca Meireles, Bruna Carvalho Botelho, Barbara Betina Lamana, Bruno Cesar Correa Salles,  
Roberta Bessa Veloso Silva, Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes, Gérsika Bitencourt Santos Barros, Claudio Daniel Cerdeira

PEDROSO, L. A.; BINDA, N. S.; TEIXEIRA, M. C. *et al.* Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020.

PINTO, C. D.; DE OLIVEIRA, N.; SILVA, R. B. V.; CERDEIRA, C. D.; GARCIA, J. A. D.; BARROS, G. B. S. Automedicação entre estudantes de enfermagem em uma universidade privada no sul de Minas Gerais. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e25210817129, 2021.

RAMÍREZ, C.; HERRERA-PAZ, E. F.; PERALTA, G. Is Ivermectin ready to be part of a public health policy for COVID-19 prophylaxis? **EClinical Medicine**, v. 32, p. 100744, 2021.

SILVA, A. B.; LOPES, G. D. S.; NEVES, T. V. B.; BARROS, G. B. S.; REIS, L. F. C.; SALLES, B. C. C.; CERDEIRA, C. D.; MORAES, G. O. I. Extrato etanólico das folhas de *Raphanus sativus* L. var. oleifera Metz (nabo forrageiro): efeitos antihiperlipidêmico, antilipídêmico e antioxidante em ratos com Diabetes Mellitus tipo 1. **Revista Fitos**, v. 13, n. 1, p. 38-48, 2019.

SILVA, A. R.; CERDEIRA, C. D.; BRITO, A. R. *et al.* Green banana pasta diet prevents oxidative damage in liver and kidney and improves biochemical parameters in type 1 diabetic rats. **Arch Endocrinol Metab**, v. 60, n. 4, p. 355-366, 2016.

SILVA, J. C. S.; SOUZA, F. C. R.; AOYAMA, E. A. A incidência do uso indiscriminado de medicamentos. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 95-99, 2020.

TAGLIABUE, F.; GALASSI, L.; MARIANI, P. The “pandemic of disinformation in COVID-19”. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 3, 2020.

VASQUES, M. A. A.; RODRIGUES, G. J.; MAMEDE, M. M. S. *et al.* Abordagem profilática da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação Em Ciências da Saúde**, v. 31, n. 1, p. 144-161, 2020.