



IVERMECTINA E SEU USO NO TRATAMENTO DA COVID-19: EFEITOS DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DO FÁRMACO EM *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Franciéle Romero Machado Balok, Doutoranda em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana
Stífani Machado Araujo, Pós-doutoranda, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana
Vandreza Cardoso Bortolotto, Doutoranda em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana
Mustafa Munir Mustafa Dahleh, discente de Nutrição, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui
Franciane Cabral Pinheiro, Doutoranda em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana
Silvana Peterini Boeira, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui

e-mail primeiro autor- francielemachado.aluno@unipampa.edu.br

A ivermectina é um fármaco utilizado como antiparasitário, o qual foi sugerida a sua prescrição na terapia de doenças como a Covid-19. Anteriormente já foi demonstrada sua atuação antiviral *in vitro* em vírus como Zika, influenza A e o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). O composto atua suprimindo a replicação viral por afetar o transporte nuclear de proteínas virais dependente de importina- α/β , assim como na alteração genômica de ácido ribonucleico (RNA). Portanto o potencial antiviral da Ivermectina em estudos *in vitro* despertou o interesse sobre sua possível ação no tratamento da COVID-19. Assim, para o tratamento em curto tempo de doenças emergentes têm sido sugerido o reposicionamento de fármacos com o intuito de pesquisar uma nova propriedade biológica para um medicamento com terapia estabelecida na prática clínica. Contudo, os aspectos da toxicidade da Ivermectina em modelos animais não estão bem descritos na literatura. A utilização de um modelo animal invertebrado como a *Drosophila melanogaster* é ideal para a avaliação de possíveis respostas farmacológicas e toxicológicas, dada a sua similaridade fisiológica com o ser humano de cerca de 75% de homologia aos genes de doenças humanas. Ainda, por permitir a experimentação com elevadas concentrações de fármacos. Objetivou-se analisar os efeitos de diferentes concentrações de Ivermectina no modelo experimental *Drosophila melanogaster*. Nesse estudo utilizaram-se moscas *Drosophila* (3 dias de idade) de ambos os sexos, categorizadas nos seguintes grupos: (1) Controle; (2) Ivermectina 0,05 μ M; (3) Ivermectina 0,025 μ M e (4) Ivermectina 0,0125 μ M. A exposição durou 7 dias e ao longo desse período foi mensurada diariamente a taxa de sobrevivência, sendo que ao término do experimento as moscas foram conduzidas aos ensaios comportamentais (geotaxia negativa e campo aberto). Na geotaxia negativa avalia-

se o tempo de escalada da mosca para atingir a marca de 8 cm em um tubo *falcon* e o teste pode durar até o tempo máximo de 2 minutos. Enquanto no ensaio de campo aberto são mensurados o número de quadrantes (1 cm²) percorridos pelas moscas durante 1 minuto. A realização destas avaliações são consideradas importantes parâmetros para identificação da toxicidade de fármacos. Após os testes *in vivo*, as moscas foram eutanasiadas e procedeu-se a preparação das amostras para avaliar a atividade enzimática da acetilcolinesterase (AChE). Para comparação das curvas de sobrevivência foi utilizado o teste de log-rank (Mantel-Cox) e para os demais dados foi feita a análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste de *Tukey*. Os valores obtidos foram expressos como média ± S.E.M (erro padrão da média) e foram considerados estatisticamente significantes os valores menores de $P < 0,05$. A partir da análise dos dados, observou-se redução da taxa de sobrevivência nos grupos expostos a ivermectina nas concentrações de 0,05 µM e 0,0125 µM em comparação ao grupo Controle, demonstrando potencial toxicidade de ivermectina. Já a concentração intermediária de 0,025 µM não diferiu estatisticamente entre os grupos. Para o teste de geotaxia negativa houve diferença estatística somente no grupo 0,0125 µM comparado ao controle, pois este grupo apresentou um maior tempo de escalada. Já no teste de campo aberto foi observado um menor número de cruzamentos em todos os grupos expostos a Ivermectina em comparação ao grupo controle. Por fim, a atividade da AChE não diferiu de forma estatística entre os grupos, indicando que as concentrações testadas não afetam o sistema colinérgico no período de 7 dias de exposição. É nítido que a ivermectina pode levar ao comprometimento locomotor e ao aumento da mortalidade em moscas, conforme podemos observar nos resultados de nosso estudo nas concentrações aqui testadas. Sendo assim concluímos que os dados disponíveis não suportam a segurança do uso da Ivermectina contra a COVID-19 e que a utilização indiscriminada deste fármaco pode evoluir para quadros de toxicidade graves nos indivíduos.

Agradecimentos: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), UNIPAMPA e Laboratório de Avaliações Farmacológicas e Toxicológicas Aplicadas as Moléculas Bioativas (Laftambio).

Palavras-chave: Toxicidade; Medicamentos; Coronavírus.