

Avaliação da Toxicidade da Ivermectina no Modelo Vegetal de *Allium cepa*

Evaluation of Ivermectin Toxicity in the Plant Model of *Allium cepa*

Recebido: 09/06/2022 | Revisado: 11/06/2022 | Aceito: 11/06/2022 | Publicado: 12/06/2022

Diolina Barros Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-3809>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: diolinapinheiro@hotmail.com

Jaira Pricila Silva do Nascimento Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6537-0596>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: jairanascimento79@gmail.com

Thattynayra Melo Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3944-1084>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: ttaaty_melo@hotmail.com

Wellington Rodrigues Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-3703>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: theowellington06@gmail.com

Kátia da Conceição Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5837-7626>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: katiamachado05@hotmail.com

Resumo

O presente trabalho teve como finalidade verificar a toxicidade da Ivermectina no modelo vegetal *Allium cepa*. Para verificar a toxicidade foi utilizado concentrações de 0.25 mg/ml, 0.5 mg/ml e 1.0 mg/ml de ivermectina que estiveram em contato com cinco bulbos de cebolas respectivamente para cada uma das concentrações, incluindo o controle negativo, realizado com água destilada. Logo em seguida, as cebolas foram colocadas em frascos de vidros contendo 8mL finais de suas respectivas concentrações, sendo mantidas por três dias em ambiente escuro com temperatura aproximada de 25°C. Passados os três dias, foi possível medir o crescimento das raízes com o auxílio de uma régua e assim verificar sua toxicidade. Através de métodos quantitativos, observou-se que a ivermectina foi dose dependente na inibição de crescimento da raiz *Allium cepa*. Verificou-se a inibição de acordo com o crescimento de concentração. Na concentração 0,25mg/ml a inibição foi mínima, se comparada com a inibição 1,0 mg/ml, que mostrou bastante potencial tóxico. Com isso, constatou-se que quanto maior a concentração de ivermectina, menor era o crescimento da raiz, evidenciando seu potencial toxicológico ao uso indiscriminado do medicamento.

Palavras-chave: Toxicidade; Ivermectina; Mutagenicidade.

Abstract

The present work aimed to verify the toxicity of Ivermectin in the plant model *Allium cepa*. To verify the toxicity, concentrations of 0.25 mg/ml, 0.5 mg/ml and 1.0 mg/ml of ivermectin were used, which were in contact with five onion bulbs respectively for each of the concentrations, including the negative control, carried out with distilled water. Soon after, the onions were placed in glass vials containing the final 8mL of their respective concentrations, being kept for three days in a dark environment at a temperature of approximately 25°C. After the three days, it was possible to measure the growth of the roots with the aid of a ruler and thus verify its toxicity. Through quantitative methods, it was observed that ivermectin was dose-dependent in inhibiting the growth of *Allium cepa* root. Inhibition was verified according to concentration growth. At the concentration of 0.25mg/ml, the inhibition was minimal, compared to the inhibition at 1.0mg/ml, which showed considerable toxic potential. Thus, it was found that the higher the concentration of ivermectin, the lower the growth of the root, evidencing its toxicological potential to the indiscriminate use of the drug.

Keywords: Toxicity; Ivermectin; Mutagenicity.

1. Introdução

A Ivermectina é um antiparasitário utilizado em medicina humana e veterinária. Foi descoberta em 1975 e começou a

ser utilizada na veterinária no ano de 1981. A partir de alguns estudos, ela mostrou eficácia em humanos e começou a ser utilizada na medicina humana no ano de 1987. Tem grande eficácia em doenças como filariose, estrogiloidíase, ascaridíase, escabiose, pediculose e off label. Alguns estudos vêm demonstrando eficácia viral, tumoral, bacteriana e também em doenças metabólicas. (Pedroso et al., 2020).

Ela provoca uma paralisia tônica na musculatura dos vermes, através da potencialização ou ativação dos canais de cloreto controlado pelo neurotransmissor glutamato. Esses canais estão presentes apenas em seres invertebrados. Pode ocorrer raramente diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos, relacionados com o sistema nervoso central podem apresentar tontura, sonolência, vertigem e tremor. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019).

Usada a vários anos em animais, a ivermectina sempre teve um bom perfil de segurança, mesmo podendo apresentar efeitos adversos como, tontura, vertigem e náuseas, devido sua alta lipossolubilidade, quando utilizado por via oral. Ela é um medicamento de amplo espectro, abrangendo vários parasitas, como nematódeos, flavivírus e microbactérias (Heidary & Gharebaghi, 2020).

A ivermectina sempre apresentou muitos efeitos positivos em diferentes tipos de vírus, nos estudos in vitro e estudos experimentais em animais, além de seu potencial anti-inflamatório. Mesmo com esses estudos experimentais, é necessária uma maior avaliação quando se trata de uso humano, pois foi verificado que a inibição de replicação do novo coronavírus in vitro, era 35 vezes maior que a concentração recomendada aos humanos. Mesmo com essas informações várias pessoas utilizaram de dados empíricos, pois não houve dados clínicos que comprovassem sua eficácia contra o novo coronavírus, para a utilização descontrolada da ivermectina (Person et al., 2021).

Segundo Molento (2020), estudos determinaram que a ivermectina tem atividade antiviral e possivelmente pode trazer benefícios para os infectados com o novo coronavírus. Com essas informações logo iniciou-se o uso disseminado da IVM na América do Sul e uma corrida as drogarias onde as pessoas adotaram a automedicação. Embora a IVM seja bem conhecida por sua boa margem de segurança, isso pode não ser suficiente se as pessoas começarem a toma-lo regularmente. O risco também pode ser potencializado por interações medicamentosas desconhecidas, que podem afetar a fisiologia do sistema nervoso central. Embora os dados disponíveis sejam provenientes do pessoal médico da linha de frente e de fontes oficiais, a maioria das evidências se baseia em fatos inteiramente empíricos.

Para coibir a compra indiscriminada de medicamentos que têm sido amplamente divulgados como potencialmente benéficos no combate à infecção humana pelo novo coronavírus, embora ainda não existam estudos conclusivos sobre o uso desses fármacos para o tratamento da Covid-19, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, no Diário Oficial da União (D.O.U) no dia 23 de Julho de 2020 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 405/2020, que estabelece regras de controle específicas para a prescrição, a dispensação e a escrituração de quatro fármacos: cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e a ivermectina (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020). Saindo da lista de controle logo depois.

O estudo se dá através de testes feitos no vegetal *Allium cepa*, que serão selecionados, com diâmetros aproximados e mesma procedência. O estudo possui uma abordagem quantitativa e procedimento experimental seguidas pelo método padronizado internacionalmente. Não há necessidade de aprovação do comitê de ética pois no trabalho não há envolvimento de humanos e nem animais.

Diante disso será necessário fazer alguns testes em laboratório para verificar sua toxicidade, através do método *Allium cepa*. Baseando-se nisto, este trabalho busca verificar os itens citados do ivermectina em células de *A. cepa*.

2. Metodologia

O estudo possui uma abordagem quantitativa e procedimento experimental seguidas pelo método padronizado

internacionalmente (Severino, 2017). Não houve necessidade de aprovação do comitê de ética pois no trabalho não há envolvimento de humanos e nem animais.

O teste de *Allium cepa* desenvolvido, foi avaliado como um instrumento útil para a pesquisa do potencial citotóxico e genotóxico de águas contaminadas, produtos químicos, dejetos industriais e substâncias complexas como extratos de plantas (Cuchiara et al., 2012). O teste do *A. cepa* vem sendo utilizado por muitos pesquisadores, uma vez que esse ensaio utiliza um modelo que é suficientemente sensível para detectar inú-meras substâncias que causam alterações cromossômicas, além de apresentar baixo custo para a execução. Este é um adequado e eficiente modelo in vivo, no qual as raízes crescem em contato direto com a substância de interesse, permitindo que os possíveis danos ao DNA das células possam ser previstos (Tedesco & Laughinghouse, 2012).

A ivermectina foi adquirida em uma drogaria na cidade de Teresina-PI na forma farmacêutica de comprimidos. Os comprimidos foram diluídos com água destilada e distribuídos em 15 frascos, sendo cinco para cada concentração. Os últimos cinco frascos foram mantidos somente com a água destilada.

Em seguida, foram utilizadas 20 cebolas novas para a avaliação do potencial tóxico da ivermectina. As cebolas foram lavadas em água potável para a retirada do parênquima central da coroa, aumentando assim sua absorção. Foram selecionados 5 bulbos para cada concentração, incluindo o controle negativo. Em seguida, colocados em frascos com 8 mL de solução e mantidos por 72 horas em local escuro com temperatura de 25°C. No final do prazo foi retirado cada bulbo e medido suas raízes para assim ter sua toxicidade analisada.

Após a realização dos testes através do método *Allium cepa*, foram realizadas análises quantitativas, que foram organizados em gráficos, através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20, e o gráfico plotado no Microsoft Excel 2010.

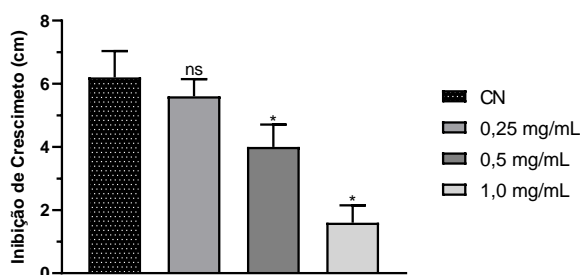
3. Resultados e Discussão

Ao introduzir agentes químicos, físicos ou biológicos, danos são causados afetando a estrutura celular, com isso crescimento, a duplicação e transcrição genética. Essas substâncias que ocasionam lesões no material genético são as genotóxicas. O ensaio de toxicidade e genotoxicidade utiliza vegetais superiores para o monitoramento de medicamentos utilizados no cotidiano, que tem como bioindicador o *Allium cepa* (Nunes et al., 2012). Os bulbos ficam em contato com a solução em concentrações diferentes, por um determinado tempo. Podemos observar a parte citotóxica pela diminuição do crescimento das raízes ou do seu processo mitótico (Andrade et al., 2018).

A *Allium Cepa* é um excelente bioindicador de toxicidade e mutagenicidade, além da facilidade e custo benefício. Devido ao grande número de células que se pode analisar, o método é excelente para verificar os danos mutagênicos causado pelas substâncias químicas analisadas (Fiskejo & Levan, 1994). É possível verificar sua eficácia em um estudo quantitativo recente sobre potencial toxicológico do cloridrato de metilfenidato. O mesmo apresentou um alto potencial tóxico de acordo com o aumento de suas concentrações, o que poderá causar vários danos ao corpo humano (Bezerra & Oliveira, 2016).

Na figura 1, são mostrados o comparativo dos resultados que foram analisados com as concentrações de 0,25 mg/mL, 0,5 mg/mL e 1,0 mL de ivermectina, em 8 mL de água destilada.

Figura 1. Os resultados de toxicidade obtidos nas diferentes concentrações, controle e tratamento em raízes de *Allium Cepa* e avaliação pela inibição do crescimento das raízes.



Fonte: Autores.

Os resultados mostrados na Figura 1, mostram que em todas as concentrações, houve inibição no crescimento em relação a concentração utilizada. É possível verificar que na concentração 1,0 mg/mL da ivermectina, houve maior inibição de crescimento da raiz no método *Allium cepa*, que na concentração 0,25mg/mL.

4. Considerações Finais

Através da análise estatística realizada nos bulbos de cebolas no método toxicológico *Allium cepa*, é possível verificar que a ivermectina apresentou potencial tóxico, pois a mesma se mostrou dose dependente. Diante dessas informações, conclui-se que a ivermectina pode causar danos à saúde, se utilizado de forma indiscriminada.

Contudo, são necessários estudos mais aprofundados para verificar sua citotoxicidade, genotoxicidade da ivermectina. A medicação ainda pode ser usada para futuros estudos clínicos, porém deve-se dar atenção a adequação de uma dose segura para que haja a segurança do paciente. Conclui-se que o trabalho pode beneficiar equipes farmacêuticas e futuros estudos na área médica. Como sugestão de trabalhos futuros, recomenda-se estudos científicos duplo-cegos, randomizados e controlados que comprovem tal efeito, sendo assim, necessários mais testes e pesquisas.

Agradecimentos

Associação de Ensino Superior do Piauí.

Referências

- Abbott Laboratórios. (2019). Bula do paciente ivermectina (ivermectina). *img.drogasil*. https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/REVECTINA.pdf
- Bezerra, C. M., & Oliveira, M. A. S. (2016). Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso de Malva-Santa (*Plectranthus barbatus*-Lamiaceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 13(4), 220-228.
- Brasil. (2020). Ministério da Saúde. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 405/2020*. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-405-de-22-de-julho-de-2020-268192342>
- Cabrera, G. L., & Rodriguez, D. M. G. (1999). Genotoxicity of soil from farmland irrigated with wastewater using three plant bioassays. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 426(2), 211-214.
- Cuchiara, C. C., Borges, C. D., & Bobrowski, V. L. (2012). Sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador da citogenotoxicidade de cursos d'água. *Tecnologia Ciência Agropecuária*, 6(1), 33-38.
- Formiga, F. R., Leblanc, R., Rebouças, J. d. S., Farias, L. P., Oliveira, R. N., & Pena, L. (2020). Ivermectina: um medicamento premiado com atividade antiviral esperada contra COVID-19 (329th ed.). *Jornal de liberação controlada*, 758-761.
- Frota, R. G., da Silva Amorim, Á., Carneiro, J. K. R., & Oliveira, M. A. S. (2019). Citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade da infusão de *Plectranthus barbatus*-Lamiaceae (malva-santa) avaliada pelo sistema teste *Allium cepa*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 18(1), 67-72.
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectina: uma revisão sistemática dos efeitos antivirais do regime complementar de COVID-19. *Rev. The Journal of antibiotics*, 73, 593-602.

- Marques, L. L. M., Beneti, S. C., Pinzon, C., & Cardoso, F. A. R. (2022). Ivermectina como um possível tratamento para COVID-19: uma revisão dos protocolos de 2022. *Brazilian Journal of Biology*, 84.
- Molento, M. B. (2020). COVID-19 e a corrida para a automedicação e autoadministração de ivermectina: uma palavra de cautela (10th ed.). *One Health*.
- Pedroso, L. A., Binda, N. S., Teixeira, M. C., & Guimarães, A. G. (2020). Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 2(3), 11-20.
- Person, O. C., Puga, M. E. D. S., Amaral, J. L. G., & Atallah, A. N. (2021). Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. *Diagnóstico e Tratamento*, 26, 27-34.
- Ponte, A. R., de Aragão, C. R. B., Novaes, C. D. P., de Moraes Trindade, G. B., Nascimento, K. I. M., Cardoso, L. R., & Guimarães, M. C. M. (2021). O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 7546-7554.
- Severino, A. J. (2017). *Metodologia do trabalho científico*. Cortez editora.
- Silva, C. R., Monteiro, M. R., Caldeira-de-Araújo, A., & Bezerra, R. J. A. C. (2004). Absence of mutagenic and citotoxic potentiality of senna (*Cassia angustifolia* Vahl.) evaluated by microbiological tests. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14, 1-2.
- Tedesco, S., & Laughinghouse IV, H. (2012). Bioindicator of genotoxicity: the *Allium cepa* test. *Environmental contamination*, 137-156.
- Zaha, A., Ferreira, H. B., & Passaglia, L. M. (2014). *Biologia Molecular Básica-5*. Artmed Editora.