



## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MUTAGÊNICA DE HIPOLIPOMIANTES ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

CANDIDO, Samara do Prado<sup>1,2</sup>; MAGALHÃES, Fernanda Castro Dourado<sup>2</sup>; FLORES, Mariana do Amaral<sup>2</sup>; DIHL Rafael Rodrigues<sup>2</sup>; LEHMANN, Mauricio<sup>2</sup>

Palavras-chave: células somáticas, ezetimiba, mutação, recombinação, sinvastatina.

As doenças cardiovasculares (DCVs) têm sido a principal causa das morbimortalidades em todo o mundo. Os ensaios clínicos e terapêuticos evidenciaram o benefício do tratamento das hipercolesterolemias mostrando eficácia na prevenção e intervenção das DCVs. Entretanto, apesar de bem tolerados, os fármacos hipolipomiantes apresentam efeitos adversos indesejáveis, seja nos usos isolados ou associados à interação medicamentosa. Os fármacos prescritos para o tratamento das dislipidemias são essenciais para controlar os elevados níveis de colesterol no sangue. Entretanto, apresentam muitos efeitos colaterais, entre os quais a atividade genotóxica que está associada a gênese de diversos tipos de doenças, entre elas o câncer. Embora existam alguns estudos que apontem para os efeitos mutagênicos de alguns fármacos deste grupo, pouco se sabe sobre a capacidade de indução de danos genéticos, especialmente a recombinação somática. Desta forma, faz-se necessário ampliar os estudos sobre a toxicidade genética destes compostos, procurando garantir maior segurança aos pacientes que utilizam estes agentes. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade mutagênica dos hipolipomiantes sinvastatina (3; 6; 12; 24 e 48 mg/mL), ezetimiba (0,375; 0,75; 1,5; 3 e 6 mg/mL), e da combinação de ezetimiba/sinvastatina (0,375/0,75; 0,75/1,5; 1,5/3; 3/6 e 6/12 mg/mL) através do teste para detecção de mutação e recombinação somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*. Foram utilizados os cruzamentos padrão e aprimorado, que apresentam níveis basais e aumentados de enzimas de metabolização do tipo citocromo P450 (CYP450), respectivamente. Os resultados encontrados mostram que no cruzamento padrão a ezetimiba e a sinvastatina apresentaram atividade genotóxica em todas as concentrações utilizadas, porém sem relação dose-efeito. A combinação destes compostos também induziu danos no DNA em todas as concentrações avaliadas com exceção da combinação ezetimiba 0,375/sinvastatina 0,75 mg/mL. Com relação aos dados obtidos no cruzamento aprimorado, os resultados mostram que a ezetimiba apresentou toxicidade genética nas concentrações de 0,375 e 1,5 mg/mL, enquanto a sinvastatina mostrou potencial genotóxico na concentração mais baixa (3 mg/mL) e na concentração mais alta (48 mg/mL), porém nesta última com aumento fraco-positivo em relação ao controle negativo. Com a combinação destes compostos, utilizando o cruzamento aprimorado, foram observados resultados positivos nas concentrações de 3/6 mg/mL e 6/12 mg/mL. Os achados do presente estudo estão de acordo com alguns estudos prévios que também classificaram a sinvastatina como agente genotóxico. Entretanto, este é o primeiro estudo que mostra a atividade mutagênica da ezetimiba e de sua combinação com a sinvastatina. Estes resultados mostram uma possível interferência das enzimas de metabolização sobre a atividade mutagênica destes fármacos, visto que houve menor número de concentrações com resultados positivos no cruzamento aprimorado. Além disso, alertam para os riscos associados ao uso destes compostos visto terem apresentado efeitos mutagênicos no teste SMART e reforçam a necessidade de estudos adicionais para ampliar a investigação do potencial genotóxico dos hipolipomiantes.

<sup>1</sup> Aluna de IC, bolsista PROICT/ULBRA, Curso de Farmácia, Universidade Luterana do Brasil(ULBRA);

<sup>2</sup>Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde), ULBRA;

e-mail: mauriciol@ulbra.br