

A IVERMECTINA REDUZ O DIMORFISMO SEXUAL EM MODELOS COMPORTAMENTAIS DE EXPLORAÇÃO, ANSIEDADE E DEPRESSÃO DE CAMUNDONGOS C57BL/6

Maria Martha Bernardi*

Bruna Cristina Garcia Silva Orlando**

Paula da Silva Rodrigues**

Pamela Luiz Garcia**

Thiago Berti Kirsten***

Resumo

As avermectinas e as milbemicinas, muitas vezes também referidas como lactonas macrocíclicas, são os medicamentos antiparasitários mais vendidos no mundo, sendo amplamente utilizados na medicina veterinária, na agricultura e em medicina humana. O objetivo deste trabalho foi o de avaliar os efeitos sexualmente dimórficos da ivermectina (IVM) em camundongos C57BL/6 em modelos animais ligados à emocionalidade. Para tanto, os camundongos machos e fêmeas foram tratados com duas doses terapêuticas da IVM (0,2 ou 1,0 mg/kg) ou solução salina a 0,9%. Vinte e quatro horas após estes tratamentos, foram observados em campo aberto, no labirinto em cruz elevada e no teste de suspensão da cauda. Os resultados mostraram que, em relação aos camundongos machos: 1) a ivermectina, nas duas doses, impediu o dimorfismo sexual na frequência de locomoção e reduziu, em fêmeas, a frequência de levantar e o tempo de imobilidade; 2) no labirinto em cruz elevada, as fêmeas mostraram aumento no tempo de braço aberto e no comportamento de risco e redução na frequência de entradas no braço fechado; 3) no teste de suspensão da cauda a ivermectina impediu a expressão do dimorfismo sexual. Concluiu-se que, nos modelos atividade geral em campo aberto, labirinto em cruz elevada e suspensão da cauda, a ivermectina produz efeitos sexualmente dimórficos em camundongos C57BL/6. Os efeitos mais proeminentes da ivermectina ocorreram em fêmeas.

Palavras chaves: campo aberto; labirinto em cruz elevada; teste de suspensão da cauda; avermectinas; GABA.

* Universidade Paulista. São Paulo, SP, Brasil. Mestre e doutora em Fisiologia, área de concentração em Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. E-mail: maria.bernardi@docente.unip.br

** Biomédica formada pela Universidade Paulista. Mestranda do curso de Pós-graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista.

*** Mestre e Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Patologia Experimental e Comparada). Possui Pós-doutorado pela FMVZ-USP.

IVERMECTIN REDUCES SEXUAL DIMORPHISM IN BEHAVIORAL MODELS OF EXPLORATION, ANXIETY AND DEPRESSION IN C57BL/6 MICE

Abstract:

Avermectins and milbemycins, often also referred as macrocyclic lactones, are the most used antiparasitic medicines in the world and are widely employed in veterinary medicine, agriculture and human medicine. The objective of this work was to evaluate the sexually dimorphic effects of ivermectin (IVM) in C57BL/6 mice in animal models linked to emotionality. For this, male and female mice were treated with two therapeutic doses of IVM (0.2 or 1.0 mg / kg) or 0.9% saline solution. Twenty-four hours after treatments the mice were observed in open field, elevated plus maze and tail suspension test. The results showed that, in relation to the male mice: 1) ivermectin, in both doses, prevented the sexual dimorphism in the frequency of locomotion and reduced, in females, the frequency of rearing and the time of immobility; 2) in the elevated plus maze, females showed increase in the open arm time and in risk behavior and reduction in the frequency of entries in the closed arm; 3) in the tail suspension test, IVM prevented the expression of sexual dimorphism. It was concluded that in the open field, elevated plus maze and tail suspension ivermectin produces sexually dimorphic effects in C57BL/6 mice. The most prominent effects of ivermectin occurred in females.

Key words: open field; elevated plus maze; tail suspension test; avermectins; GABA.

1. INTRODUÇÃO

As avermectinas e milbemicinas, denominadas também lactonas macrocíclicas, são os medicamentos antiparasitários amplamente utilizados na medicina veterinária para o tratamento de verminoses gastrointestinais e também para o controle de ectoparasitos, sendo algumas delas empregadas em agricultura para o controle de infestações por pragas (Thuan⁷ et al. 2014). Em particular, as avermectinas são produtos de fermentação natural do actinomicete *Streptomyces avermitilis* (Campbell, 1981) encontrado nos solos, sendo altamente lipofílicos, pouco solúveis em água, mas facilmente solúveis em solventes orgânicos. Apresentam efeito sobre as funções biológicas, na sobrevivência de parasitos e de organismo terrestres e aquáticos não alvos.

Embora a extensão dos efeitos ecotoxicológicos das avermectinas não esteja bem documentada, existem relatos de que ela ocorre. Embora as avermectinas tenham meia-vida curta e seus resíduos possam ser eliminados por meio de diferentes métodos de processamento de alimentos, as avermectinas podem persistir em água, sedimentos, solo e produtos alimentícios e, portanto, as práticas de manejo que reduzem os riscos potenciais associados à ecotoxicidade desses compostos altamente tóxicos precisam ser mais desenvolvidas (Bai ; Ogbourne, 2016). Além da atividade anti-helmíntica, elas são potentes produtos ectoparasiticidas (Hotson, 1982). Dentre os representantes mais empregados deste grupo destaca-se a ivermectina (IVM) pela sua eficiência e baixa toxicidade para mamíferos.

As avermectinas atuam como agonistas de alta afinidade sobre a subunidade α de canais iônicos seletivos ao cloro presentes no parasito, resultando em paralisia motora do tipo flácida e eliminação do parasito (Abalis et al.1986).

Em mamíferos, diversas evidências indicam que os compostos desta classe interagem com canais de cloro-mediados por outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) (Trailovic; Nedeljkovic, 2011). Em estudo comparativo entre as avermectinas e moduladores de receptores GABAérgicos em membranas neuronais, Pong et al. (1982) sugeriram que os sítios para as avermectinas, os benzodiazepínicos, o pentobarbital e a picrotoxina estão acoplados alostericamente ao receptor GABAérgico/canal de cloreto e que os sítios ligantes para as avermectinas podem ser compartilhados parcialmente com os daqueles da picrotoxina e barbituratos. Além destes estudos envolvendo as avermectinas com a ativação dos receptores GABAérgicos, outras evidências mostram que estes medicamentos, além de interagir diretamente com sítios receptores do GABA, podem causar aumento na liberação de GABA (Abalis et al. 1986).

Comportamentos modulados pelo sistema gabérgico são afetados pelas lactonas macrocíclicas como a IVM e a doramectina. Neste sentido, Spinosa et al. (1999) sugerem que a IVM apresenta efeitos ansiolíticos e sedativos no labirinto em cruz elevado e no teste do conflito de modo similar ao diazepam. Da mesma forma, verificou-se que a doramectina apresenta tanto propriedades ansiolíticas como anticonvulsivantes (De Souza-Spinosa et al.2000). Além disto, a IVM e a doramectina reduzem o comportamento sexual de machos e fêmeas (Bernardi

et al. 2011; Moreira et al. 2014). Estes estudos sugerem importantes efeitos das avermectinas na esfera reprodutiva que merecem investigação cuidadosa, desde que este grupo de medicamentos são muito empregados como antiparasiticidas, tanto em pequenos como em animais e humanos, fêmeas e machos.

Desta forma, o presente trabalho pretende avaliar em camundongos C57BL/6 os efeitos sexualmente dimórficos da administração de IVM em modelos comportamentais ligados à emocionalidade. Foram empregados nesta avaliação o comportamento exploratório em campo aberto, o comportamento tipo-ansiedade em labirinto em cruz elevada e o comportamento tipo-depressivo no teste de natação forçada, sabidamente sexualmente dimórficos (Martínez-Pereda et al. 1989; Donner; Lowry, 2013; Reis-Silva et al. 2016). Foram empregadas duas doses terapêuticas de IVM (Moreira et al. 2017) e camundongos C57BL/6, uma vez que são mais sensíveis em modelos comportamentais de emocionalidade (Lima, 2013).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Animais

Foram utilizados 72 camundongos, machos e fêmeas, C57BL/6, adultos obtidos dos biotérios da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os animais foram alojados no Biotério de Experimentação da Universidade Paulista em microisoladores (n=5/caixa), com temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade entre 50-60%. A sala onde foram mantidos os microisoladores tinha também a temperatura controlada por meio de ar condicionado e ciclo de luz controlado (luz acessa às 8 horas, num ciclo de 12 horas). A maravalha das gaiolas foi autoclavada. Água estéril e ração irradiada foram fornecidas *ad libitum* aos animais durante todo procedimento experimental. Os animais permaneceram por 10 dias nas condições do biotério antes de qualquer procedimento experimental para adaptação às condições do mesmo.

2.2. Drogas

Foram empregadas preparação comercial de IVM (22,23-diidroavermectina B1a (>80%), nas doses de 0,2 mg/ kg e 1,0mg/ kg, e solução salina (NaCl) a 0,9% como solução controle. Ambas soluções foram administradas por via subcutânea (SC). As doses de IVM foram definidas a partir de estudos prévios, cujas doses são capazes de prejudicar o comportamento sexual de ratos (Bernardi et al. 2011). As drogas empregadas foram administradas em volume de 1 ml/kg.

2.3. Procedimentos

2.3.1. Atividade Geral em Campo Aberto

Neste teste, os animais foram colocados em um campo aberto, sempre durante um mesmo período (8:00-12:00h). Cada animal foi colocado individualmente no centro do aparelho de campo aberto, e observado por 3 minutos. Esse campo aberto foi construído segundo o modelo descrito por Joaquim et al. (Joaquim et al., 2012). O equipamento é constituído de uma arena com 97 cm de diâmetro, paredes de 33 cm de altura, pintado de branco e com o fundo dividido em 19 partes aproximadamente iguais. Entre um animal e outro, o aparelho foi limpo com solução de álcool a 5% para evitar a interferência do odor do animal anterior.

Observaram-se as frequências de locomoção e de levantar e o tempo de imobilidade do animal. Definiu-se uma unidade de locomoção o ato de o animal penetrar com as quatro patas em uma das divisões do chão da arena; a unidade de levantar corresponde à postura de o animal permanecer apoiado nas patas posteriores, com o tronco perpendicular ao chão, tendo a cabeça dirigida para cima, podendo ou não tocar com as patas dianteiras as paredes do campo aberto. O registro da frequência dos parâmetros foi feito por intermédio de um contador manual. O tempo de imobilidade foi definido quando o animal não apresentava locomoção, nem movimentos de farejar. Este parâmetro foi medido com o auxílio de um cronômetro.

2.3.2. Comportamento de ratos no Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O LCE é constituído de dois braços abertos, opostos, medindo 50 x 10 cm e dois braços fechados, medindo 50 x 10 x 40 cm e com o teto aberto, de tal forma

que os braços fechados e abertos ficam dispostos em um ângulo de 90 graus; o piso do labirinto é de madeira pintada de branco e a sala iluminada artificialmente por meio de lâmpadas fosforescentes (1200 lux). O experimentador permaneceu na sala a uma distância de 1,5 m da extremidade do braço aberto proximal durante os registros. O LCE ficou suspenso a uma altura de 50 cm do assoalho da sala por meio de um suporte de madeira.

Para as observações comportamentais, o camundongo foi retirado de sua gaiola moradia e colocado no centro do LCE no início das sessões, sendo observado por 5 minutos. Os parâmetros medidos foram: 1) número de entradas nos braços abertos, sendo considerada uma entrada quando o animal colocar as quatro patas dentro desse compartimento; 2) número de entradas nos braços fechados, sendo considerada uma entrada seguindo o mesmo critério acima citado, porém agora no braço fechado; 3) tempo de permanência nos braços abertos, nos braços fechados e no centro em segundos e 4) frequência de comportamento de risco, que consiste no ato de o animal esticar o corpo a partir do braço fechado e/ou mergulhar a cabeça para baixo do aparelho. Com os dados obtidos, pode-se calcular, para cada animal, o número total de cruzamentos (soma do número de entradas nos braços abertos e fechados) e a porcentagem de entradas e de tempo dispendido nos braços abertos, conforme mostrado a seguir: % de entradas no braço aberto = n° de entradas no braço aberto \times 100 / total de entradas no braço aberto + fechado e % de tempo no braço aberto = $\text{tempo no braço aberto} \times 100 / \text{tempo no braço aberto} + \text{fechado}$.

Os camundongos dos grupos controle e experimental foram observados intercaladamente, durante a fase clara do ciclo de luz entre 8:00 e 12:00 h. Entre as observações de cada animal, o LCE foi limpo com uma solução de álcool a 5% com intuito de se diminuir a interferência do odor deixado por outros animais nesse aparelho.

2.3.3. Teste da Suspensão pela cauda

Este teste foi proposto inicialmente para avaliar efeitos de medicamentos antidepressivos em camundongos. A imobilidade dos animais é interpretada como indicativo que o mesmo percebe a impossibilidade de escapar e fica imóvel (Castagné et al. 2011) .

Os camundongos foram suspensos pela cauda e gentilmente posicionados em um suporte de madeira localizado a 100 cm do solo, e fixados por meio de fitas adesivas presas a 1 cm do final da cauda. A latência para imobilidade e o tempo em segundos que o animal permaneceu imóvel foi registrado durante seis minutos. Os camundongos dos grupos controle e experimental foram observados intercaladamente, durante a fase clara do ciclo de luz entre 8:00 e 12:00 h

2.4. Delineamento experimental e formação dos grupos

Os camundongos machos e fêmeas foram divididos em seis grupos iguais com oito animais cada, sendo dois controles e quatro experimentais, tratados com solução salina a 0,2 %, 0,2 mg/kg ou 1,0 mg/kg de IVM, por via subcutânea. Vinte e quatro horas após estes tratamentos foram observados no campo aberto, seguido pela observação no labirinto em cruz elevada. Para avaliação no teste de suspensão da cauda, outros camundongos, machos e fêmeas, tratados da mesma forma que os anteriores, foram empregados. Todos procedimentos foram conduzidos de acordo com o *National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (CEUA-UNIP- permit nº 414/15).

2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi empregada a ANOVA de duas vias seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. Todas as análises foram realizadas por meio do programa de análise estatística GraphPad Prism 7 (San Diego, Califórnia, EUA). A probabilidade de $P < 0,05$ foi considerada capaz revelar diferenças estatísticas significantes entre os grupos.

3. RESULTADOS

A figura 1- Painel I, ilustra os resultados obtidos no campo aberto de animais machos e fêmeas tratados com as duas doses de IVM. A ANOVA de duas vias mostrou que o sexo alterou os resultados da frequência de locomoção (Figura A) enquanto que o tratamento não o fez; não houve interação entre os dois fatores. O teste de Bonferroni mostrou que as fêmeas do grupo controle apresentaram maior locomoção que os animais do grupo controle macho. Este

dimorfismo sexual não ocorreu entre os animais tratados com as duas doses de IVM. Na frequência de levantar (Figura B) e na duração de imobilidade (Figura C), o sexo e tratamento modificaram os resultados, não havendo interação entre os fatores. Nota-se que estes parâmetros foram reduzidos em fêmeas tratadas com a maior dose da IVM em relação aos machos do mesmo grupo.

O Painel II da figura 1 ilustra os resultados do comportamento em labirinto em cruz elevada de animais, machos e fêmeas, tratados ou não com IVM.

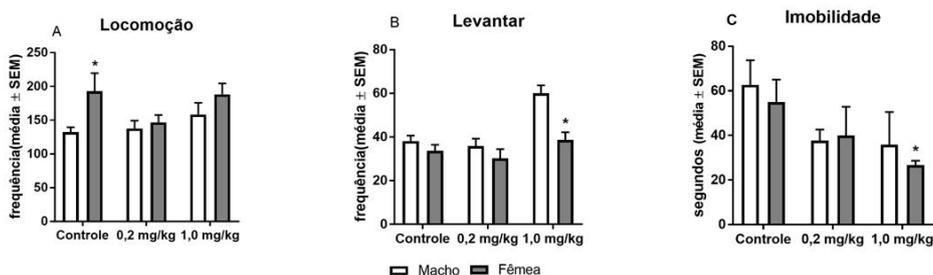
Na porcentagem de tempo em braço aberto (Figura A), a ANOVA de duas vias indicou que o tratamento alterou os resultados, porém o sexo não; não houve interação entre os fatores. O teste de Bonferroni indicou aumento do parâmetro em fêmeas dos grupos experimentais em relação aos machos de mesmo tratamento.

Na porcentagem de entradas no braço aberto (Figura B), o sexo e o tratamento alteraram os resultados, não havendo interação entre os fatores. O teste de Bonferroni mostrou que as fêmeas tratadas com 1,0 mg/kg de IVM apresentaram redução do parâmetro em relação aos machos do mesmo grupo.

No comportamento de risco (Figura C) o tratamento alterou os resultados, mas o sexo não; não houve interação entre os fatores. As fêmeas tratadas com as duas doses da IVM apresentaram redução no parâmetro após o tratamento com as duas doses de IVM em relação ao grupo de machos de mesmo tratamento.

Finalmente, o sexo e o tratamento alteraram os resultados dos cruzamentos no centro, sem interação entre os fatores (Figura D). Verifica-se que as fêmeas tratadas com 0,2 mg/kg de IVM cruzaram menos o centro quando comparadas aos machos de mesmo tratamento.

Campo aberto



Labirinto em cruz elevado

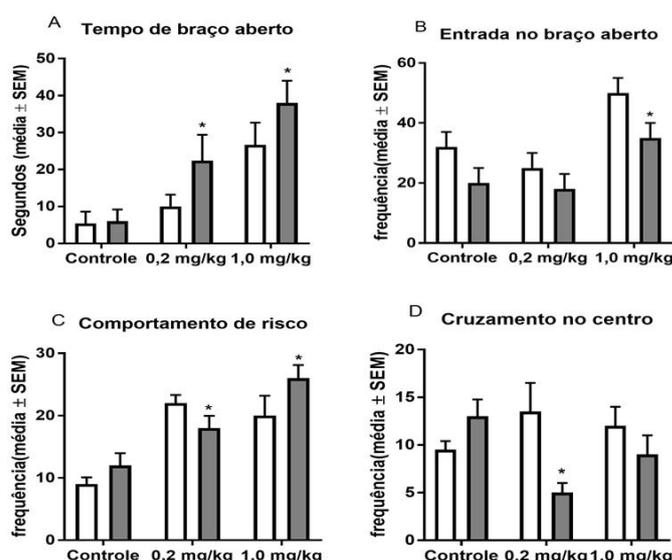


Figura 1 - Frequências de locomoção (A) e levantar (B) e duração de imobilidade de camundongos machos e fêmeas tratados com ivermectina (0,2 e 1,0 mg/kg). N= 8/grupo. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. $P < 0.05$ em relação aos camundongos machos. Painel II- Porcentagem de tempo (A) e entradas (B) no braço aberto, comportamento de risco (C) e cruzamentos no centro (D) de camundongos machos e fêmeas tratados com ivermectina (0,2 e 1,0 mg/kg). N= 9-10/grupo. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. $P < 0.05$ em relação aos camundongos machos

Na figura 2 estão ilustrados a latência (A) e o tempo de imobilidade (B) em segundos de camundongos, machos e fêmeas, submetidos ao teste de suspensão da cauda, tratados ou não com 0,2 ou 1,0 mg/kg de IVM. Na latência para imobilidade (Figura A), a ANOVA de duas vias não indicou interação entre os fatores nem efeitos do tratamento, porém verificou-se que o sexo influenciou os resultados. O teste de Bonferroni mostrou que a latência para imobilidade foi

maior em fêmeas do grupo controle e tratadas com 0,2 mg/kg da droga em relação aos camundongos machos. Este dimorfismo sexual não mais ocorreu nos animais tratados com 1,0 mg/kg de IVM.

O tempo de imobilidade (Figura B) de camundongos machos e fêmeas submetidos ao teste de suspensão da cauda, tratados ou não com 0,2 ou 1,0 mg/kg de IVM. A ANOVA de duas vias não indicou interação entre os fatores nem efeitos do tratamento, porém verificou-se que o sexo influenciou os resultados. O teste de Bonferroni mostrou que a latência para imobilidade foi maior em fêmeas do grupo controle e tratadas com 0,2 mg/kg da droga em relação aos camundongos machos. Este dimorfismo sexual não mais ocorreu nos animais tratados com 1,0 mg/kg de IVM.

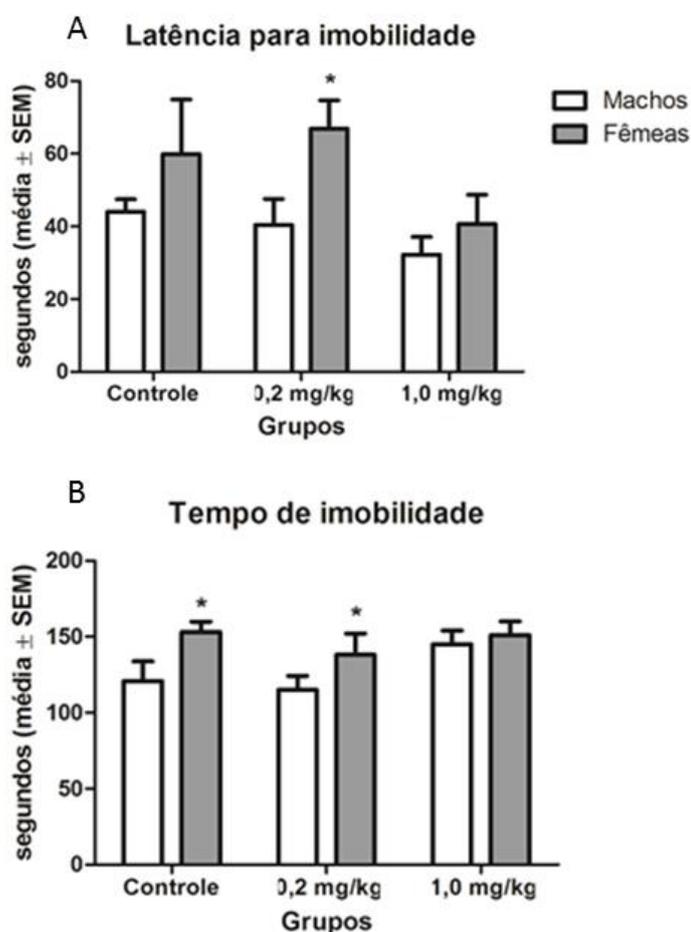


Figura 2 - Latência para imobilidade (A) e duração de imobilidade (B) de camundongos machos e fêmeas submetidos ao teste de suspensão da cauda tratados ou não com 0,2 ou 1,0 mg/kg de ivermectina. N = 8/grupo. ANOVA de

2 vias seguida pelo teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ em relação ao grupo de macho de mesmo tratamento.

4. DISCUSSÃO

É fato conhecido que roedores fêmeas exploram mais um ambiente novo que machos (Brandner, 2007). A administração de IVM nas duas doses reduziu a frequência de locomoção das fêmeas no campo em relação aos camundongos machos de mesmo tratamento, o que levou à ausência de dimorfismo sexual no campo aberto. Porém, na frequência de levantar e no tempo de imobilidade foram observadas diferenças sexualmente dimórficas e ainda do tratamento em camundongos tratados com 1,0 mg/kg da IVM.

A IVM interfere com o GABA, que é um neurotransmissor inibitório em todo sistema nervoso central. De Souza Spinosa et al. (2002) mostraram que a IVM tem ações ansiolíticas similares ao diazepam em ratos machos. No campo aberto, a frequência de locomoção foi reduzida 15 e 60 minutos após a administração do antiparasitário. Em nossos experimentos verificou-se que não houve diferenças neste parâmetro após 24 horas da administração da droga, porém o levantar e a imobilidade foram reduzidos em nossos animais, particularmente nas fêmeas, evidenciando que estas foram mais sensíveis à droga que os machos. Estas diferenças entre o trabalho de De Souza Spinosa et al. (2002) e os presentes resultados podem ser atribuídas ao sexo, à espécie empregada e ao tempo de observação.

Com relação ao sexo, existem diferenças entre as respostas tóxicas em animais machos e fêmeas para diversas drogas. Em geral, as fêmeas são mais suscetíveis a drogas que os machos, sendo estes efeitos atribuídos à menor capacidade de o fígado das fêmeas biotransformar xenobióticos, tornando-as mais suscetíveis à ação da maioria dos agentes tóxicos (Florio, 2011). Acredita-se que as diferenças entre os gêneros sejam causadas pelos hormônios sexuais, tendo em vista que, ao se administrar testosterona às fêmeas, ocorre aumento na capacidade de biotransformação e, com a castração de machos, há uma redução dessa capacidade (Florio, 2011). Explicam-se então os maiores efeitos da IVM na atividade geral em campo aberto observada em fêmeas.

Os camundongos foram observados 24 horas após a administração da IVM com base na sua vida média plasmática. A IVM tem ação prolongada, sendo recomendada uma aplicação de 0,2 mg/kg a cada 7 dias (Almeida et al. 2017), de forma que 24 horas após sua administração, os níveis plasmáticos são ainda efetivos (Cordeiro et al, 2018). Assim, também podem ser explicadas as diferenças em tempo observadas neste experimento e aqueles de De Souza Spinosa et al. (2002).

Portanto, a IVM apresenta efeitos sexualmente dimórficos na atividade geral de camundongos, com maiores efeitos em fêmeas após a administração de 1,0 mg/kg da droga, em particular na frequência de locomoção.

A observação no labirinto em cruz elevada também mostra efeitos sexualmente dimórficos nos camundongos e reafirma os dados encontrados anteriormente por De Souza Spinosa et al. (2002). De fato, tanto na porcentagem de tempo no braço aberto como no número de entradas neste braço, as fêmeas apresentaram sinais de efeitos ansiolíticos da droga. Além disto, as fêmeas mostraram menor comportamento de risco que os machos quando tratadas com as duas doses da IVM.

Desde o estabelecimento do modelo do labirinto elevado por Pellow et al. (1985), mostrou-se que drogas ansiolíticas aumentam a entrada e o tempo no campo aberto, enquanto que drogas ansiogênicas diminuem. Tal fato ocorreu com a administração de IVM. Assim, atribuímos estes efeitos ansiolíticos da IVM por facilitar a atividade do GABA de modo similar ao diazepam (Lydiard, 2003). Além disto, verificamos também que fêmeas foram mais sensíveis que machos aos efeitos ansiolíticos da IVM.

Os primeiros testes para avaliação de antidepressivos surgiram há mais de 40 anos e tinham como base as interações farmacológicas oriundas das drogas testadas (Can et al. 2011). Contudo, com o avanço da farmacologia, novos antidepressivos precisavam ser testados e, no entanto, nem todos apresentavam resultados aos testes farmacológicos. Assim surgiu a necessidade de novos modelos que não fossem baseados nas interações farmacológicas (Castagné et al. 2011).

Descrito inicialmente por Porsolt et al. (1977), o teste de desespero ou também conhecido como nado forçado foi um dos primeiros a surgir e avaliava o

comportamento de imobilidade de roedores forçados a nadar em um ambiente do qual não poderiam escapar. Uma vez que estados depressivos poderiam ser induzidos em animais por meio da exposição a estímulos aversivos incontroláveis, seu teste mostrava-se promissor dado sua facilidade de aplicação e de avaliação dos efeitos de diversas drogas.

Posterior ao nado forçado surgiu um novo teste para avaliação de antidepressivos, cuja aplicação era mais simples e com resultados similares ao anterior. Ao contrário da natação forçada, esse teste consistia na suspensão do camundongo pela cauda e foi descrito inicialmente por Stéru et al. (1985). Assim como no teste anterior, a imobilidade podia ser induzida e alterada por uma variedade de antidepressivos, tornando o teste útil na avaliação cotidiana de drogas (Castagné et al. 2011). Drogas antidepressivas respondem de forma similar em ambos modelos, tendo validade similar (Castagné et al. 2011).

Neste modelo comportamental verificou-se que a administração de IVM alterou o dimorfismo sexual de camundongos, machos e fêmeas, submetidos ao teste de suspensão da cauda, pois na dose de 1,0 mg/kg não foram observadas diferenças entre machos e fêmeas. No entanto, a IVM não promoveu efeito antidepressivo *símile*, uma vez que não houve redução no tempo de imobilidade. Esta ausência de efeitos antidepressivos da IVM muito provavelmente se deve ao mecanismo de ação da droga, pois o sistema gabaérgico está envolvido com os efeitos de drogas ansiolíticas (Nuss, 2015), anticonvulsivantes e anestésicas (Henschel 2008; Möhler, 2006), mas não com drogas de ação antidepressivas (Liu et al. 2007). Finalmente, os presentes resultados podem ter conotações importantes no emprego clínico da IVM, uma vez que em fêmeas os efeitos da IVM são mais proeminentes.

5. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que, nos modelos de atividade geral em campo aberto, labirinto em cruz elevada e teste de suspensão da cauda, a IVM produz efeitos sexualmente dimórficos em camundongos C57BL/6. Os efeitos mais proeminentes da IVM ocorreram em fêmeas.

6. AGRADECIMENTOS

Este trabalho refere-se à bolsa de Iniciação Científica concedida a Bruna Cristina Garcia Orlando pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-UNIP), a quem agradecemos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abalis IM, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME. Actions of avermectin B1a on the gamma-aminobutyric acidA receptor and chloride channels in rat brain. *Journal of Biochemical Toxicology*. 1986;1: 69–82.

Almeida M, Ayres M, Santarem V, Lambert S (2017). A. Agentes empregados no controle de ectoparasitos. In: Spinosa HS, Górnaiak SL, Bernardi MM, editors. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 567–83. In H. Spinosa, S. Górnaiak, & M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (6th ed., pp. 553–576). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Bai SH, Ogbourne SM (2016). Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere*. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.113>, acesso em junho de 2018.

Bernardi MM, Kirsten TB, Spinosa HS, Manzano H. Ivermectin impairs sexual behavior in sexually naïve, but not sexually experienced male rats. *Research in Veterinary Science*. 2011;.91(1): 77–81.

Brandner C. Strategy selection during exploratory behavior: Sex differences. *Judgment and Decision Making*. 2007;. 2 (5): 326–332

Campbell WC. Efficacy of the avermectins against filarial parasites: A short review. *Veterinary Research Communications*. 1981; 5: 251–262.

Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The Tail Suspension Test. *Journal of Visualized Experiments*. 2011;58: 3–7.

Castagné V, Moser P, Roux S, Porsolt RD. 2011. Rodent models of depression: Forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, (SUPPL.55) disponível em : <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810as55>, acesso em junho de 2018

Cordeiro F, Gonçalves V, Moreira N, Slobodtsov J I, de Andrade Galvão N, de Souza Spinosa H et al. Ivermectin acute administration impaired the spermatogenesis and spermiogenesis of adult rats. *Research in Veterinary Science*. 2018; 117:176-186.

De Souza Spinosa H, Gerenutti M, Bernardi, MM (2000). Anxiolytic and anticonvulsant properties of doramectin in rats: Behavioral and neurochemistic evaluations. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*. 2000; 127(3), 359–366.

de Souza Spinosa H, Stilck S. R., & Bernardi, M. (2002). Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. *Veterinary Research Communications*. 2002; 26(4): 309–321.

Donner NC, Lowry CA. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2013; 465(5):601-26

Florio J. Farmacodinâmica e Farmacocinética. In H. Spinosa, S. Górniak, & M. Bernardi (Eds.), *In: Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (5 ed., pp. 17–26). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Henschel O, Gipson K, Bordey A. GABAA Receptors, Anesthetics and Anticonvulsants in Brain Development. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2008; 7(2): 211–224.

Hotson IK . The avermectins: A new family of antiparasitic agents. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1982; 53(2), 87–90.

Joaquim AO, Spinosa HS, Macrini DJ, Rodrigues PA, Ricci EL, Artioli TS, Bernardi M M. Behavioral effects of acute glyphosate exposure in male and female Balb/c mice. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci* 2012; 49(5), 367–376.

Lima TCM. (2013). Avaliação temporal dos efeitos de estresse de contenção no frio sobre os comportamentos relacionados a ansiedade e depressão em duas linhagens de camundongos fêmeas: Swiss e C57BL/6J. Universidade Federal de Santa Catarina. Retrieved from <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/106813?show=full>

Liu GX, Cai GQ, Cai YQ, Sheng ZJ, Jiang J, Mei Z, Fei J. (2007). Reduced anxiety and depression-like behaviors in mice lacking GABA transporter subtype 1. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(7):1531-1539.

Lydiard RB. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl. 2003; 3; 21–27.

- Martínez-Pered JÁ, Castander FJ, Labrador P, Cárdenas R. (1989). Analysis of sexual differences in emotional reactions in rats. *Rev Esp Fisiol.* 1989; 45(3); 239–243.
- Möhler H. GABAA receptor diversity and pharmacology. *Cell and Tissue Research.* 2006; 326(2):505-516.
- Moreira N, Bernardi MM, Spinosa HS. Ivermectin reduces sexual behavior in female rats. *Neurotoxicology and Teratology.* 2014; 43: 33–38.
- Moreira N, Sandini TM, Reis-Silva TM, Navas-Suárez P, Auada AVV, Lebrun I, Spinosa HS. Ivermectin reduces motor coordination, serum testosterone, and central neurotransmitter levels but does not affect sexual motivation in male rats. *Reproductive Toxicology.* 2017; 74:195-203.
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: A disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2015; 11:165–175.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods.* 1985; 14(3): 149–167.
- Pong SS, Wang CC. Avermectin B1a modulation of gamma-aminobutyric acid receptors in rat brain membranes. *Journal of Neurochemistry.* 1982; 38: 375–379.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977; 266: 730–732.
- Reis-Silva TM, Cohn DWH, Sandini TM, Udo MSB, Teodorov E, Bernardi MM. Prenatal lipopolysaccharide exposure affects sexual dimorphism in different germ lines of mice with a depressive phenotype. *Life Sciences.* 2016; 149: 129–137.
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology.* 1985; 85(3): 367–370.
- Thuan NH, Pandey RP, Sohng JK. Recent advances in biochemistry and biotechnological synthesis of avermectins and their derivatives. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2014; 98(18):7747-7759.

Trailovic SM, Nedeljkovic JT. Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 2011; 73(5): 591–599.

Recebido em: 03/07/2018

Aceito em: 25/09/2018