

Efeito da ivermectina sobre a ciclicidade, gestação e desenvolvimento neonatal em ratos

Juliana Pinto MEDEIROS¹

Lígia Reis de Moura

ESTEVIÃO¹

Liriane BARATELLA-

EVÊNCIO²

José Manoel dos SANTOS³

Ricardo Santos SIMÕES⁴

Manuel de Jesus SIMÕES⁴

Joaquim EVÊNCIO-NETO⁵

1 - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife - PE

2 - Departamento de Histologia e Embriologia da Universidade Federal de

Pernambuco, Recife-PE

3 - Departamento de Morfologia da Faculdade de Medicina do ABC e Disciplina de

Morfologia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo-SP

4 - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP

5 - Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE

Correspondência para:

evencio@dmfa.ufrpe.br; UFRPE/DMFA,
Rua Dom Manoel de Medeiros, S/N, Dois
Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

Recebido para publicação: 16/08/2006

Aprovado para publicação: 29/05/2008

Resumo

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o ciclo estral, gestação e lactação de ratas tratadas com ivermectina. 82 ratas albinas foram divididas em sete grupos. Os animais receberam água destilada (GI) ou diferentes doses de ivermectina, por via oral (GII=0,5; GIII=1,0; GIV=2,0; GV=4,0; GVI=8,0 e GVII=10,0 mg/kg). Os animais foram tratados por 45 dias, com ivermectina a cada três dias, totalizando 15 aplicações. Após esse período foi realizado exame colpocitológico durante 15 dias consecutivos. Ao final, quatro animais de cada grupo foram sacrificados e ovários e úteros retirados e processados para avaliação histológica. Os animais restantes foram acasalados e tratados com ivermectina, nas doses correspondentes a cada grupo, no 1°, 4°, 7°, 10°, 13° e 16° dias de gestação. Ao nascimento, os neonatos foram contados, analisados quanto à existência de defeitos congênitos, mortalidade e pesados até o 15° dia de lactação. Durante a lactação, as matrizes receberam novamente ivermectina no 1°, 4°, 7°, 10° e 13° dias. Nossos resultados mostraram que os animais dos grupos II, III, IV, V, VI e VII apresentaram maior incidência de estro em relação a GI. Quanto à histopatologia, os grupos tratados com a ivermectina apresentaram maior concentração de glândulas endometriais hiperplásicas. O tratamento não afetou tempo de gestação, número de neonatos, mortalidade ou defeitos congênitos. Na lactação observamos perda de peso na prole das matrizes tratadas com ivermectina. Pode-se concluir que a ivermectina, aumenta a incidência de estro e não deve ser indicada para uso em animais lactantes.

Palavras-chave:

Ivermectina.

Ratas.

Ciclo estral.

Gestação.

Lactação.

Introdução

A ivermectina foi descoberta em 1970, e desde então é utilizada em mais de 30 países. Na Medicina Veterinária é uma droga muito utilizada desde 1981. Esta droga pertence ao grupo das avermectinas que são anti-helmínticos quimicamente catalogados, produzidos pela fermentação de um actinomiceto.¹ Estes medicamentos, conhecidos como agonistas do GABA, estimulam a liberação pré-sináptica deste

neurotransmissor, aumentando sua ligação aos receptores pós-sinápticos. Deste modo, o canal de cloro é aberto, aumentando a condução intracelular do cloro e a hiperpolarização da membrana neuronal, resultando na paralisia do tipo flácida e eliminação do parasito.² A ivermectina é o 22, 23- diidroavermectina derivada da avermectina B1 e é usada como parasiticida numa grande variedade de espécies animais, incluindo humanos.^{3,4,5} A relação da ivermectina como o sistema reprodutor

pode estar relacionada pela ação desta droga com agonista do GABA, que tem sido reconhecido como um estimulador da secreção de LH.⁶ Segundo Mccann et al.⁷ e Mccann e Rettori⁸ o GABA está envolvido diretamente na secreção de LH pela hipófise, via liberação de fatores hipotalâmicos. Martin Del Rio e Caballero⁹ detectaram altas concentrações de GABA e glutamato decarboxilase (GAD) nos ovários de ratas. Erdo, Ferenc e Wollf¹⁰ encontraram concentrações elevadas de GAD no desenvolvimento folicular, sugerindo um papel fundamental do GABA no desenvolvimento ovariano. Assim, no ovário, o GABA exibe propriedades similares às de afinidade no sistema de transporte do GABA no cérebro.¹¹ Erdo e Laszio¹² sugeriram o papel fundamental desse aminoácido no sistema reprodutor feminino.

A ivermectina é bem tolerada pelos seres humanos e outros mamíferos não infestados. Animais expostos a ivermectina, podem apresentar sinais de toxicidade do sistema nervoso central, incluindo letargia, ataxia, midríase, tremores e morte.¹³

Doses elevadas de ivermectina (7,5 mg/kg/dia), do 6º ao 20º dia gestação de ratas, induziram mortalidade nos recém-nascidos, não estando, esta ação, diretamente relacionada ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e sim ao consumo de leite destes animais, já que a ivermectina é largamente eliminada pelo leite.¹⁴

A administração de ivermectina em ratas prenhes, nas doses de 0,4, 1,2 e 3,6 mg/kg de peso dia, por via oral e por um período de 70 dias, causou toxicidade em neonatos de várias gerações, aumento na mortalidade de filhotes até 10 dias de idade e diminuição no peso dos filhotes sobreviventes, estas alterações foram encontradas em crias com níveis de doses de 0,4 e 1,2 mg/kg/dia; já em níveis de doses de 0,2 mg/kg/dia não causou efeitos adversos. Nesta mesma pesquisa, a média de peso das fêmeas não foi alterada, quando submetidas a tratamento durante a gestação e lactação.¹⁵ Medeiros et al.¹⁶ não

encontraram toxicidade neonatal em ratas tratadas com 0,5 e 1,0 mg/kg/dia, durante 45 dias. Silva et al.¹⁷ estudando estas mesmas dosagens por 45 dias em ratas antes do acasalamento, não encontraram sinais clínicos de toxicidade materna e neonatal e também não observaram efeitos negativos durante a gestação, não havendo alterações na quantidade e peso dos embriões estudados.

Aziz¹⁸, ao incorporar ivermectina na dose de 5mg/kg/dia, por via oral, a partir do 2º dia de gestação na dieta de ratas prenhes, observou que todos os recém-nascidos morreram no 1º ou no 2º dia pós-parto. Concluiu que a sensibilidade elevada dos ratos neonatos à ivermectina foi pela via leite materno e através da barreira hematoencefálica incompleta.

Estudos em ratas prenhes e lactantes, onde se utilizou ivermectina do 6º ao 20º dia de gestação e do 2º ao 20º dias de lactação, mostraram que nas doses de 2,0 e 4mg/kg levaram a 31% e 22% de mortalidade fetal, respectivamente, e retardo no crescimento e desenvolvimento. A dose de 1mg/kg não provocou mortalidade nem retardo no crescimento, apresentando apenas leve retardo no desenvolvimento locomotor. Os recém-nascidos foram susceptíveis a neurotoxicidade devido à imaturidade da barreira hematoencefálica.¹⁹

De acordo com a análise da literatura, a ivermectina possui larga aplicabilidade na medicina veterinária, com escassez de trabalhos que relatem os possíveis efeitos deste fármaco na reprodução, onde esta droga poderia ter algum papel na origem de malformações fetais. Devido ao interesse de verificar possíveis interferências deste medicamento no desempenho reprodutivo dos animais, objetivou-se, com este estudo, avaliar o ciclo estral, gestação e lactação de ratas tratadas com ivermectina.

Material e Método

Foram utilizadas 84 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), adultas, com 90 dias de idade, virgens e pesando entre 200 e 220g,

procedentes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Os animais foram confinados em gaiolas e mantidos com alimentação e água *ad libitum*, temperatura de 22 °C e iluminação artificial com lâmpadas fluorescentes (marca Phillips, modelo luz do dia, 40 W), estabelecendo um fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 6:00 às 18:00 horas. Após um período de adaptação, foram colhidos esfregaços vaginais para a determinação do ciclo estral. O proestro dura de 12 a 14 horas e é a fase de grandes alterações hormonais, ocorrendo picos de hormônio luteinizante (LH), prolactina (PRL) e hormônio folículo-estimulante (FSH). O estro é o período de 25 a 27 horas em que a rata está receptiva para a cópula, sendo na manhã deste que ocorre a ovulação. Se não houver a concepção, o ciclo continua com o metaestro, cerca de seis a oito horas e diestro que dura de 55 a 57 horas²⁰. Os animais que apresentaram três ciclos estrais regulares foram divididos, aleatoriamente, em sete grupos, cada um constituído por 12 animais, a saber: Grupo I-Ratas controle, tratadas com o veículo da ivermectina (água destilada) via oral; Grupo II-Ratas tratadas com 0,5mg/kg de ivermectina via oral; Grupo III-Ratas tratadas com 1,0mg/kg de ivermectina via oral; Grupo IV-Ratas tratadas com 2,0mg/kg de ivermectina via oral; Grupo V-Ratas tratadas com 4,0mg/kg de ivermectina via oral; Grupo VI-Ratas tratadas com 8,0mg/kg de ivermectina via oral; Grupo VII-Ratas tratadas com 10,0mg/kg de ivermectina via oral.

Os animais foram tratados durante 45 dias, com administração do medicamento (Ivomec® solução oral a 0,08% para ovinos e caprinos) a cada três dias, totalizando 15 administrações no período, para cada animal; a administração foi feita por gavagem (sonda esofágica). Após esse período foi feito o acompanhamento do ciclo estral, durante 15 dias. Depois desta avaliação, foram colhidos os ovários e fragmentos do terço médio do útero de quatro animais de cada grupo, para

o estudo histopatológico destes órgãos. Os outros animais foram acasalados e após a detecção da prenhez, pela presença de espermatozoides no esfregaço vaginal realizado na manhã do dia seguinte, foi assim designado o 1º dia de gestação.¹⁵ Cada animal foi tratado com a ivermectina no 1º, 4º e 7º dia de gestação na dose correspondente para cada grupo.

No oitavo dia de gestação foram eutanasiados quatro animais de cada grupo para avaliação da gestação, observação anatômica de possíveis reabsorções, contagem e pesagem dos embriões implantados no útero materno e processamento para microscopia de luz. Após esse período foram avaliadas as gestações completas das 04 fêmeas restantes de cada grupo, cada animal foi tratado com a ivermectina no 1º, 4º, 7º, 10º, 13º e 16º dia de gestação na dose correspondente para cada grupo. Ao nascimento, os neonatos foram contados e pesados até o 15º dia de lactação, avaliando-se defeitos congênitos, mortalidade e ganho de peso, onde neste período as ratas receberam administrações de ivermectina no 1º, 4º, 7º, 10º e 13º, totalizando cinco administrações.

Para o exame colpocitológico foram utilizadas hastes de algodão umedecidas em solução NaCl (cloreto de sódio) a 0,9%. Logo após a colheita do material as células foram transferidas para lâminas histológicas e fixadas em álcool-éter e, a seguir coradas pelo método SHORR-HARRIS, onde conseguimos observar as quatro fases distintas do ciclo estral de ratas.

Após o acompanhamento do ciclo estral pós-tratamento, os animais foram anestesiados utilizando-se na medicação pré-anestésica sulfato de atropina a 0,125 mg/ml. Para cada animal foi administrado 0,2 ml por via intramuscular. Foi feita anestesia dissociativa utilizando cloridrato de xilazina a 2% e cloridrato de quetamina a 10% à dose de 0,2 ml por animal administrado também por via intramuscular. Posteriormente, foi feita a incisão da cavidade abdominal sobre a linha Alba, do púbis até a cartilagem xifóide, para exposição do conteúdo abdominal.

Neste procedimento foram retirados os ovários e fragmentos do terço médio do útero, e estes foram fixados em líquido de BOUIN por 24 horas. Em seguida os animais foram eutanasiados por aprofundamento do plano anestésico. Após esses procedimentos, os fragmentos foram desidratados em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanizados pelo xilol, impregnados pela parafina líquida em estufa e incluídos em parafina. Em seguida, os blocos foram cortados em micrótomo do tipo *Minot*, ajustado para 05 micrômetros (mm) e colocados em lâminas. Em seqüência, os cortes foram submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina-eosina (H.E) para análise morfológica em microscópio de luz.

Os resultados foram avaliados por Análise de Variância, quando significativa esta foi complementada pelo teste de Comparações Múltiplas Tukey e Kramer. Os dados foram tabulados e processados em programa estatístico INSTAT, 1994. Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($p \leq 0,05$).

Resultados e Discussão

Na interpretação colpocitológica após 45 dias de tratamento com ivermectina, foi possível observar que os animais dos grupos II, III, IV, V e VI apresentaram uma maior incidência da fase de estro, com um percentual em torno de 40%, e os animais do grupo VII um percentual ainda maior de 52%, em comparação ao grupo controle (I). Observou-se ainda neste grupo uma diminuição da fase de proestro com um percentual de 17%, em relação aos outros grupos experimentais.

A fase de estro é caracterizada por células grandes, poligonais, anucleadas, queratinizadas e eosinófilas; ausência total de leucócitos, muco, e intensa ação estrogênica. A maior incidência da fase de estro nos animais dos grupos II, III, IV, V, VI e VII, pode ser explicada pela concentração plasmática de ivermectina, que provavelmente estimulou a esteroidogênese folicular. Estes

achados corroboram com os relatados por Mejía et al.²¹ quando descrevem que a ivermectina aumenta o desenvolvimento e a função ovariana. A ação da ivermectina na reprodução se dar pelo estímulo do desenvolvimento folicular ovariano, esta ação pode ser por modulação direta de receptores de GABA no ovário ou ainda pela modulação de hormônios metabólicos.^{10,22,23}

A análise morfológica do endométrio das ratas dos grupos II, III, IV, V, VI e VII não mostrou alterações no epitélio de revestimento, apenas no epitélio glandular, quando comparadas com as ratas do grupo controle. Observou-se na parede uterina glândulas endometriais tubulares simples derivadas do epitélio de revestimento presentes em pequena quantidade e revestidas por um epitélio simples cúbico (Figura 1). Nos grupos tratados com a ivermectina observamos maior concentração de glândulas endometriais hiperplásicas, possivelmente decorrentes dos elevados níveis plasmáticos de estrógenos nestes animais, com morfologia sinuosa e ramificada, aspecto característico de glândulas dilatadas, distribuídas em todo o endométrio, as quais apresentam em seu revestimento epitélio simples cúbico (Figura 2).

Quanto à morfologia dos ovários, não foram observadas alterações em nenhum dos grupos estudados. Observou-se que todos os animais apresentaram ovário

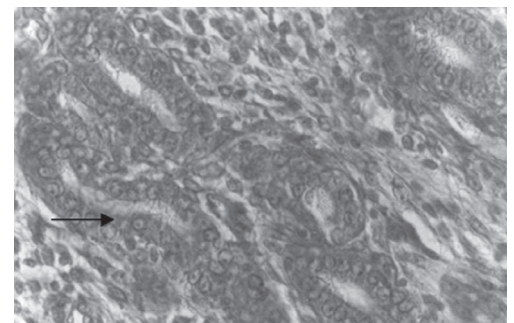


Figura 1 - Fotomicrografia de parte do útero de rata do grupo I. Observar algumas glândulas endometriais normais com seu epitélio simples cúbico (seta). Coloração H-E. Aumento $\pm 428X$

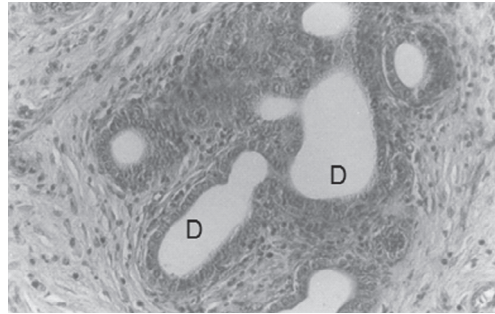


Figura 2 - Fotomicrografia de parte do útero de rata do grupo VI. Observar algumas glândulas endometriais hiperplásicas com luz dilatada (D) e revestidas com epitélio simples cúbico. Coloração H-E. Aumento \pm 107X

revestido por epitélio simples cúbico em sua maior extensão, e pavimentoso em certas áreas, bem como a albugínea do ovário (tecido conjuntivo denso) sem alterações

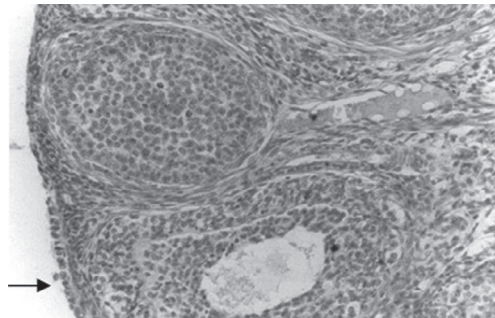


Figura 3 - Fotomicrografia de parte do ovário da rata do grupo V. Observar epitélio de revestimento simples cúbico em sua maior extensão e pavimentoso (seta) em certas áreas, logo abaixo encontra-se a albugínea sem alterações (A). Coloração H-E. Aumento \pm 107X

(Figura 3). No ovário de todos os animais foram encontradas duas regiões distintas: cortical com folículos primários, secundários ou em crescimento, além de folículos terciários e corpo lúteo em plena atividade nas ratas prenhes; e região medular com uma grande quantidade de vasos sanguíneos que se ramificam para irrigar a cortical (Figura 4).

A análise do peso dos ovários das ratas prenhes e não prenhes não revelou diferença significativa entre os grupos experimentais (Figura 5).

O estudo da maternotoxicidade nas ratas foi feito diariamente e revelou que, nos seis grupos tratados com a ivermectina durante a prenhez, não foi observado taxa de mortalidade ou mudança de comportamento

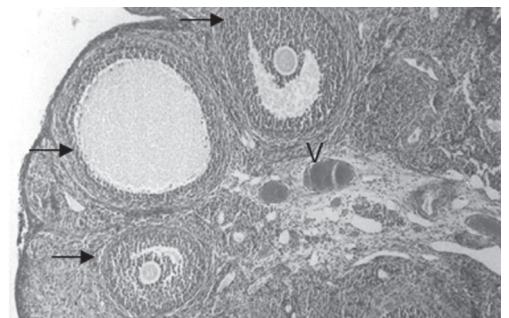


Figura 4 - Fotomicrografia de parte do ovário da rata do grupo II. Observar regiões: cortical, rica em folículos ovarianos (setas), e medular rica em vasos sanguíneos (V). Coloração H-E. Aumento \pm 107X

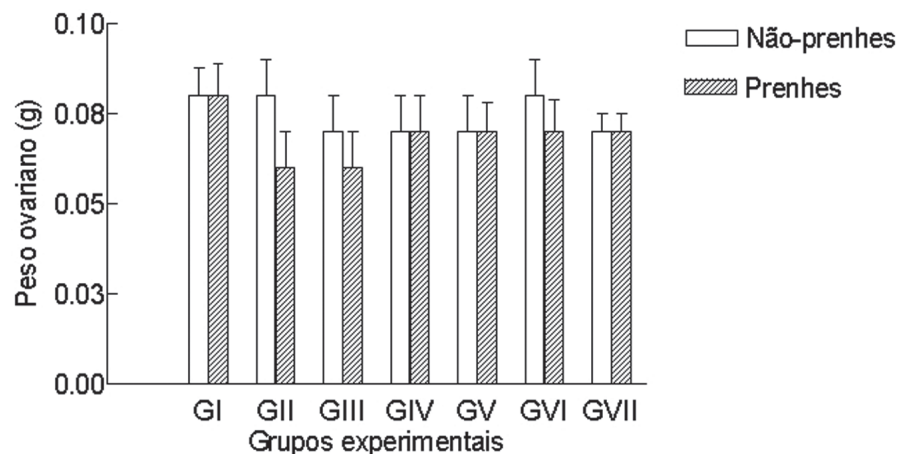


Figura 5 - Pesos (média \pm SEM) de ovários de ratas prenhes e não-prenhes, controle (GI) ou tratadas com doses orais crescentes de ivermectina (GII = 0,5 mg/kg; GIII = 1 mg/kg; GIV = 2 mg/kg; GV = 4 mg/kg; GVI = 8 mg/kg; GVII = 10 mg/kg)

nas ratas, não causando assim efeito negativo sobre a saúde do animal. O tratamento não afetou o tempo de gestação, o número de neonatos e nem causou mortalidade ou defeitos congênitos. A gestação foi completa, com duração de 21 dias e média de filhotes de 11 ± 1 , o que condiz com os resultados encontrados por Mies Filho²⁴ em ratas normais sem tratamento. Também corroboram com os dados de Roberson²⁵, sugerindo ser a ivermectina ser uma droga segura para uso em animais reprodutores e gestantes.

Segundo Campbell²⁶, em ratos a dosagem de 5,0 mg/kg/dia não foi tóxica nas ratas prenhes e nos fetos, enquanto 10 mg/kg/dia foi tóxica nas ratas prenhes e causou fenda palatina nos fetos. A ivermectina causou desenvolvimento anormal fetal somente com dosagens maternotóxicas.

Estudos com camundongos, ratos e coelhos mostraram a baixa incidência de anormalidades ocorridas em embriões, embora doses altas tenham produzido severos sinais de maternotoxicidade, incluindo morte.²⁷ Sob a visão da toxicologia reprodutiva, o efeito interceptivo manifestasse por infertilidade e aborto. Visto sob este ângulo, em nosso trabalho, a ivermectina não produziu a morte do concepto quando

administrada durante o período de 45 dias antes do acasalamento e durante o terço inicial da gestação, portanto, não afetou a segmentação do embrião e não impediu que este se implantasse no útero materno e se desenvolvesse normalmente até o oitavo dia de gestação, dia em que foi feita a eutanásia das ratas para a avaliação da gestação e coleta de embriões. No oitavo dia de gestação os embriões (blastocistos) não apresentaram diferença estatística significativa quanto ao peso, como também não foram observadas alterações morfológicas nos embriões e nos sítios de implantação.

Nossos resultados revelaram que a ivermectina dada durante 13 dias de lactação, não causou mortalidade, dificuldade do desenvolvimento locomotor ou retardo no aparecimento de pêlos (9º dia), na erupção dos dentes (12º dia) e na abertura dos olhos (15º dia) dos neonatos. Estes resultados são diferentes dos encontrados por Mantovani²⁸, que estudou multigerações de ratos submetidos a tratamentos com ivermectina, utilizando dosagens de 0,4, 1,2 e 3,6 mg/kg/dia, revelando que em doses altas houve 90% de mortalidade neonatal na 1ª geração e em dosagens baixas na 2ª geração.

Quanto ao peso dos neonatos no 1º, 7º e 15º dias pós-parto (Figura 6) houve diferença significativa entre os grupos,

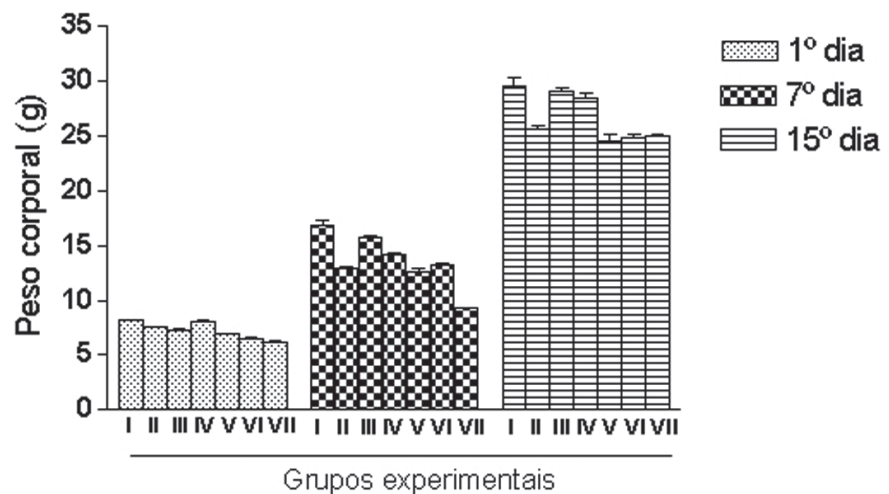


Figura 6 - Média (\pm SEM) do peso corporal de ratos recém-nascidos, controle (GI) ou tratados com doses orais crescentes de ivermectina (GII = 0,5 mg/kg; GIII = 1 mg/kg; GIV = 2 mg/kg; GV = 4 mg/kg; GVI = 8 mg/kg; GVII = 10 mg/kg).

revelando haver toxicidade na prole e desta forma confirmando os achados de Wise et al.²⁹, que descreveram que a ivermectina administrada em níveis de doses de 2,5-3,6 mg/kg/dia, por via oral, durante a lactação causou neurotoxicidade na prole. A análise estatística (ANOVA e Tukey-Kramer post-test) indicou os seguintes resultados ($p < 0.05$): 1º dia = GI > GII, GIII, GVI > GV > GVII; 2º dia = GI > GII, GIII > GIV, GV, GVI e GVII e 3º dia = GI > GII > GIII > GIV, GV, GVI e GVII.

No nosso experimento foram vistas reações de toxicidade em doses de até 10 mg/kg com relação ao ganho de peso, estando relacionada com a larga eliminação da ivermectina pelo leite materno. A reprodução e multigerações têm mostrado que ratos neonatos são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos da ivermectina do que ratos adultos. As doses de 0,2 mg/kg/dia não causam efeitos adversos. Estudo relata que a ivermectina dada

a ratas durante a prenhez mostrou ter três vezes concentrações maior no leite materno do que no plasma pós-parto.³⁰

Conclusões

Baseado nos resultados obtidos pode-se concluir que o tratamento com a ivermectina, em diferentes doses e em várias etapas da reprodução de ratas, aumenta a incidência da fase de estro, não mostra ser um fármaco que revela prejuízo na capacidade reprodutiva do animal, porém não deve ser indicado no período de lactação, uma vez que provocou perda de peso na prole das matrizes tratadas com ivermectina.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPq, pelo suporte financeiro.

Effects of ivermectin on parameters of the estrous cycle, gestation and lactation of rats

Abstract

This work evaluates the estrous cycle, gestation and lactation of rats treated with ivermectin. Control (GI) rats received distilled water; and the remaining were treated during 45 days with ivermectin (GII=0.5; GIII=1.0; GIV=2.0; GV=4.0; GVI=8.0 and GVII=10.0 mg/kg) by the oral route, the drug being administered every three day, in a total of 15 administrations. Colpocytological examinations were then performed during 15 consecutive days. Four animals from each group were euthanized, and samples of ovaries and uteri were taken for histological evaluations. The remaining animals were mated and treated throughout the gestation period and further until the 15th postpartum day. Colpocytologic examinations revealed that the animals of groups II, III, IV, V, VI and VII presented a higher incidence of the estrus phase, in comparison with the control group (group I). Histopathologic studies showed that the groups treated with ivermectin presented an increased concentration of hyperplastic endometrial glands, whereas the morphology of the ovary was not altered. The treatment did not affect the gestation length, the number of newborns nor did it caused congenital mortality or newborns malformations. During lactation, there was a significant slowing of the body weight gain of the litter. It is concluded that the treatment of female rats with ivermectin increases the incidence of the estrus phase. In addition, a definite deleterious effect is exerted on nursing animals as revealed by the reduced body weight gain of the litter.

Key words:
Ivermectin.
Rats.
Estrous cycle.
Gestation.
Lactation.

Referências

- 1 BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1048 p.
- 2 SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 897 p.
- 3 ERGETON, J. R. et al. **Avermectins, new family of potent anthelmintic agents**: efficacy of the B1 component. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, DC, v. 15, p. 372-378, 1979.
- 4 GREENE, B. M. et al. Use of ivermectin in humans. In: CAMPBELL, W. C. (Ed.). **Ivermectin and abamectin**. New York: Springer-Verlag, 1985. v. 149, p. 215-229.
- 5 CUPP, E. W. et al. Effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science*, v. 231, p. 740-742, 1986.
- 6 VIRMANI, M. A.; STOJILKOVIC, S. S.; CATT, K. J. Stimulation of luteinizing hormone release by gamma aminobutyric acid (GABA) agonist: mediation by GABA-A type receptors and activation of chloride and voltage-sensitive calcium channels. *Endocrinology*, v. 126, p. 2499-2505, 1990.
- 7 MCCANN, S. M. et al. Gamma aminobutyric acid (GABA), a modulator of anterior pituitary hormone secretion by hypothalamic and pituitary action. *Psychoneuroendocrinology*, v. 9, p. 97-106, 1984.
- 8 MCCANN, S. M.; RETTORI, V. The role of gamma aminobutyric acid (GABA) in the control of anterior pituitary hormone secretion. In: SQUIRES, R. F. (Ed.). **GABA and Benzodiazepine receptors**. Boca Raton: CRC Press, 1988.
- 9 MARTIN DEL RIO, R.; CABALLERO, A. Presence of gamma-aminobutyric acid in rat ovary. *J. Neurochemistry*, v. 34, p. 1584-1586, 1980.
- 10 ERDO, S. L.; FERENC, J.; WOLFF, J. R. Immunohistochemical localization of glutamate decarboxylase in rat oviduct and ovary: Further evidence for non-neural GABA systems. *Cell and Tissue Research*, v. 255, p. 431-434, 1989.
- 11 ERDO, S. L. High affinity, sodium-dependent gamma-aminobutyric acid uptake by slices of rat ovary. *J. Neurochem.*, v. 40, p. 582-584, 1983.
- 12 ERDO, S. L.; LASZIO, A. High specific gamma-aminobutyric acid binding to membrane of the human ovary. *J. Chemistry*, v. 42, p. 1464-1467, 1984.
- 13 CAMPBELL, W. C.; BENZ, G. W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *S. Vet. Pharmacol. Ther.*, v. 7, p. 1-16, 1984.
- 14 POUL, J. M.; ABJEAN, J. P. Ivermectin toxicity in the newborn rat. *Recueil-de-Medicine-Veterinaire*, v. 169, n. 1, p. 47-52, 1993.
- 15 LANKAS, G. R.; MINSKER, D. H.; ROBERTSON, R. T. Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 27, p. 523-529, 1989.
- 16 MEDEIROS, J. P.; SILVA, V. C. L.; MENDONÇA, F. S.; EVÊNCIO-NETO, J.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, M. J. Estudo da toxicidade neonatal da ivermectina em ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*). *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 71, p. 451-453, 2004. Suplemento.
- 17 SILVA, V. C. L.; MEDEIROS, J. P.; MENDONÇA, F. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; WANDERLEY-TEIXEIRA, V.; TEIXEIRA, A. A. C.; EVÊNCIO-NETO, J. Avaliação da capacidade reprodutiva de ratos wistar submetidas a tratamento com ivermectina no período de 45 dias prévios ao acasalamento e no terço inicial da gestação. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 71, p. 454-457, 2004. Suplemento.
- 18 AZIZ, M. A. Chemotherapeutic approach to control of onchocerciasis. *Rev. Infect. Dis.*, v. 8, p. 500-504, 1986.
- 19 POUL, J. M. Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 10, n. 3, p. 267-272, 1988.
- 20 FREEMAN, M. E. The ovarian cycle of the rat. In: KNOBIL, E.; NEIL, J. (Ed.). **The physiology of reproduction**. New York: Raven Press, 1994.
- 21 MEJÍA, M. et al. Effects of continuous ivermectin treatment from birth to puberty on growth and reproduction in dairy heifers. *J. Anim Sci.*, v. 77, n. 6, p. 1329-1334, 1999.
- 22 SCHAEFFER, J. M.; HSUEH, A. J. Identification of gamma aminobutyric acid and its binding sites in the rat ovary. *Life Sci.*, v. 30, p. 1599-1604, 1982.
- 23 MARTIN DEL RIO, R.; ORENSANZ, L. M.; FERNANDEZ, I. The gaba system in the ovary. In: ERDO S. L.; BOWERY, N. G. (Ed.). **Gabaergic mechanisms in the mammalian periphery**, New York: Raven Press, 1986. p. 241-245.
- 24 MIES FILHO, A. **Reprodução dos animais e inseminação artificial**. 4. ed. Porto Alegre: Sulina, 1975. 167 p.
- 25 ROBERSON, E. L. Drogas usadas contra nematódeos. In: BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 740-741.
- 26 CAMPBELL, W. C. Ivermectin, an antiparasitic agent. *Institute for Sciences Emerite*, v. 13, n. 1, p. 61-79, 1993.
- 27 SURTHERLAND, I. H.; CAMPBELL, W. C. Development, pharmacokinetics and mode of action of ivermectin. *Acta Leidensia*, v. 59, n. 1, p. 161-168, 1990.
- 28 MANTOVANI, A. The role of multigeneration studies in safety assessment of residues of veterinary drugs and additives. *Istituto Superiore di Sanita*, v. 28, n. 4, p.

429-435, 1992.

29 WISE, L. D. et al. Developmental neurotoxicity evaluation of the avermectin pesticide, emamectin benzoate, in Sprague-Dawley rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 19, n. 4, p. 315-326, 1997.

30 **RAT MEDICATION GUIDE:** Ivermectin. oral range-finding study in pregnant rats. California Department of Food and Agriculture Medical Toxicology. Disponível em: <<http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/pdfs/2254.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2004.