

# **Avermectinas: revisão do uso e da ação sobre o SNC**

**Marli Gerenutti  
Helenice de Souza Spinosa**

Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), Avenida Corifeu de Azevedo Marques, 2720. CEP 05340. São Paulo.

Aceito para publicação em 13/06/97.

## **Resumo**

As avermectinas foram introduzidas na década passada na Medicina Veterinária para tratamento e profilaxia de endoparasitoses e ectoparasitoses. Este trabalho apresenta uma revisão sobre seu uso e mecanismo de ação, além dos possíveis efeitos da doramectina, a mais recente avermectina, sobre o sistema nervoso central (SNC) de mamíferos.

**Unitermos:** Antiparasitário, avermectinas, comportamento animal, doramectina, GABA.

## **Summary**

Avermectins were introduced in the Veterinary Medicine in the last decade for treatment and prophylaxis of endoparasitosis and ectoparasitosis. This article presents a revision about their application and mechanism of action besides the possible effects

of doramectin, the most recent avermectin, in the central nervous system (CNS) of mammals.

**Key words:** Parasitocidal, avermectins, animal behavior, doramectin, GABA.

## Introdução

As avermectinas pertencem ao grupo dos antiparasitários obtidos a partir de processos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. Este microrganismo foi isolado inicialmente de uma amostra de solo, coletada próximo ao Golfo do Kawano, Japão, sendo testado nos laboratórios da Merck Sharp & Dohme Research. As culturas foram administradas a ratos infestados por *Nematospiroides dubius*, mostrando certa toxicidade local neste primeiro experimento, porém em testes subseqüentes mostraram grande atividade antiparasitária com pequena ou nenhuma toxicidade (Burg e Stapler, 1989).

O termo avermectina é formado pelo prefixo grego primitivo *a* que significa *sem*; *verme*, do latim *vermis*, e *ecto* do grego *ektós*, que significa externo, indicando sua ação sobre endo e ectoparasitas.

As avermectinas são lactonas pentacíclicas cuja família possui 16 membros que, apesar da semelhança estrutural com os antibióticos bacteriostáticos macrolídeos e anti-fúngicos polienos macrocíclicos, não apresentam tais atividades (Burg et al., 1979; Albers-Schönbrg et al., 1981; Miller et al., 1981; Campbell et al., 1983; Onishi e Miller, 1985; Fisher e Mrozik, 1989; Schares et al., 1994). As avermectinas foram isoladas do micélio por extração de partição e cromatografia de coluna Sephadex LH-20 (Miller et al., 1979) e percebeu-se que a atividade anti-helmíntica estava relacionada com a absorção do espectro de luz ultravioleta; a análise de cromatografia em camada delgada

de preparados altamente concentrados revelou a presença de 4 componentes ativos sob este espectro de luz (Miller et al., 1979). Com o uso de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) houve a identificação e isolamento dos diferentes compostos contidos na avermectina original (Miller et al., 1979).

A fermentação do *Streptomyces avermitilis* produz 2 pares homólogos de compostos; avermectinas A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>, sendo que a conversão da avermectina B em avermectina A se dá através da enzima avermectina B O-metiltransferase (Schulman et al., 1986). Estes compostos diferem quanto ao radical ligado ao C-5. Os compostos “A” apresentam o radical metoxi, enquanto os “B” apresentam o hidroxí; os subgrupos “1” têm uma dupla ligação C-22, C-23 que é obtida pela desidratação do grupo axial 23-hidróxido dos subgrupos “2”. Estes compostos são ainda sub-divididos em componentes principais A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> e B<sub>2a</sub>, com uma cadeia butil secundária na posição C-25 e em componentes secundários A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub> e B<sub>2b</sub>, com um isopropil em C-25 (Daum e Lemke, 1979; Albers-Schönbrg et al., 1981; Springer et al., 1981). Chen e Inamine (1989) e Chen et al. (1989) mostraram a presença de outros análogos das avermectinas, os componentes “C” e “D”, os quais também apresentam atividade anti-helmíntica e ectoparasiticida. Mrozik et al. (1982) relatam que a atividade anti-helmíntica sobre *Trichostrongylus colubriformis* em gerbils, do produto natural “2”, é maior quando apresenta substituintes polares em C-20, C-23 e C-27, e que a substituição por 5-hidroxí ou grupos não aromáticos reduz drasticamente a potência anti-helmíntica.

As avermectinas até hoje utilizadas comercialmente são a abamectina, ivermectina e mais recentemente, a doramectina. A abamectina é um produto da fermentação natural do *Streptomyces avermitilis* e a ivermectina é seu derivado sintético (Bu'Lock et al., 1986). Suas estruturas químicas diferem somente na ligação entre os C-22 e C-23, em que a abamectina tem uma dupla ligação, enquanto a ivermectina tem uma simples, com 2 hidrogênios adi-

cionais. Os dois compostos são uma mistura de produtos homólogos B<sub>1a</sub> e B<sub>1b</sub> que diferem quimicamente entre si, onde B<sub>1a</sub> possui um metileno (CH<sub>2</sub>) a mais na posição C-26. Estudos mostraram que os componentes individuais têm propriedades biológicas e toxicológicas muito parecidas e podem ser considerados equivalentes (Lankas e Gordon, 1989).

A doramectina [(25-ciclo-hexil-5-O-dimetil-25-de(1-metilpropil)] avermectin A<sub>1a</sub> é o mais recente antiparasitário pertencente à família das avermectinas, tendo sido lançada no comércio no início da década de 1990. Esta substância faz parte do subgrupo A<sub>1a</sub> das avermectinas e é resultante do processo de biossíntese mutacional; seu precursor é o mutante *Streptomyces avermitilis* registrado como ATCC 53568, o qual permitiu a incorporação de um radical carboxílico ao C-25, até então, inacessível (Dutton et al., 1991).

### Uso terapêutico das avermectinas

Com a descoberta destes agentes, houve grande interesse da comunidade científica resultando em pesquisas, que buscavam mostrar seu emprego com diferentes finalidades. Verificou-se que os antiparasitários até então empregados nem de perto se comparavam às avermectinas no que concerne à segurança tanto em animais como em plantas, no meio ambiente, na exposição ocupacional e na saúde de pessoas que consomem os animais e plantas expostos a estes antiparasitários. Em animais vertebrados, as avermectinas mostraram possuir alta potência antiparasitária e baixa toxicidade, ou seja, matam parasitas sem prejuízo ao hospedeiro. De fato, Turner e Schaeffer (1989) ressaltam a existência de vários trabalhos descrevendo que os efeitos tóxicos das avermectinas em vertebrados aparecem apenas com doses muito superiores às aquelas utilizadas com fins terapêuticos, ressaltando, assim, a sua alta margem de segurança.

Os usos de avermectinas em Medicina Veterinária são bastante diversificados e sua utilização se faz em várias espécies de animais (Campbell e Benz, 1984; Bogan e McKellar, 1988; Benz et al., 1989; Benz e Cox, 1989; Campbell, 1989). Em 1982, Campbell relatou a eficácia das avermectinas no tratamento de parasitas filarióides em várias espécies animais tais como cães, furões, eqüinos e bovinos. Em 1984, Todd et al., mostraram que as avermectinas utilizadas até aquele momento apresentavam eficácia de 99% sobre os nematóides de ovinos, quando utilizadas nas doses usuais. Orton et al. (1992) compararam os efeitos das três avermectinas (abamectina, ivermectina e doramectina) com aqueles do piretróide deltametrina sobre ectoparasitas, concluindo que seus efeitos são similares. Recentemente, Dauschies e Epe (1995) mostraram, através de estudos epidemiológicos, que a utilização das avermectinas, principalmente da ivermectina, no tratamento de parasitas de várias espécies animais tais como bovinos, ovinos, suínos, caprinos, eqüinos e outros, é bastante intensa.

Na espécie humana, dentre as avermectinas, a ivermectina mostrou papel relevante no tratamento da estrogiloidose (Grove, 1983; Greene et al., 1989). Sua aplicação em massa na população, principalmente no combate à oncocercose dérmica e ocular, mostrou que apenas uma única dose (150 mg/kg) foi capaz de reduzir drasticamente tais infestações, salientando sua importância em Medicina Tropical (Goa et al., 1991)

As avermectinas, principalmente a abamectina, também encontram utilização no combate de ectoparasitas em vegetais, tais como plantas ornamentais, cítricas, algodão, peras e verduras, pois não apresentam persistência ou acúmulo no meio ambiente (Lasota e Dybas, 1990; Halley et al., 1993). Estas possuem também baixa solubilidade em água e forte ligação ao solo, o que limita sua biodisponibilidade a organismos não alvo, bem como previne a possibilidade de que alcancem lençóis freáticos. Vuik (1991) constatou concentrações bastante reduzidas desta classe de antiparasitários

em pepinos e alfaces ressaltando assim o seu baixo poder residual.

### Mecanismo de ação

Embora a atividade antiparasitária das avermectinas tenha sido descrita em 1979 (Burg et al., 1979; Egerton et al., 1979; Miller et al., 1979), seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. As dificuldades em identificar os mecanismos pelos quais as avermectinas exercem seus efeitos devem-se ao fato de que são estudadas em sistemas biológicos distintos e por diferentes metodologias (Ducc e Scott, 1983; Mellin et al., 1983; Scott e Walton, 1985; Albert et al., 1986; Turner e Schaeffer, 1989). Assim, por exemplo, observou-se que a injeção direta de avermectinas em *Ascaris suum* resultou em rápida paralisia deste, porém nem rígida nem flácida, enquanto na incubação com o nematóide vivo *Caenorhabditis elegans* observou-se paralisia rígida ao passo que quando incubada com *Haemonchus contortus* não apresentou efeitos notáveis (Turner e Schaeffer, 1989). A explicação para estes diferentes efeitos das avermectinas sobre estes três nematóides não é ainda conhecida, contudo parece estar relacionada à fração responsável por características farmacocinéticas capazes de fazer com que alcance seu sítio de ação específico, de maneira distinta, em cada um deles (Turner e Schaeffer, 1989). Acrescenta-se a isto o fato de que as avermectinas apresentam baixíssima solubilidade em soluções aquosas, sendo geralmente utilizadas com diferentes surfactantes aquosos ou solventes que permitem sua miscibilidade em água (Lo et al., 1985).

Em 1982, Hotson mostrou a atividade das avermectinas contra um grande número de parasitas nematóides e artrópodes em animais domésticos, empregando doses de até 300 mg/kg. Este autor verificou que na administração das avermectinas, por vias

oral ou parenteral, estas eram ativas em parasitas gastrointestinais e pulmonares, apresentando excelente atividade anti-helmíntica e também ectoparasiticida. Propôs ainda que o mecanismo de ação das avermectinas sobre nematóides e artrópodes, conduzindo à paralisia, poderia ser devido à abertura de canais de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) ligados ao receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) presente na junção neuromuscular do parasita. Neste mesmo sentido, Wang e Pong (1982) mostraram que este bloqueio na junção neuromuscular pode ser revertido pelo bloqueador de canais de íons  $\text{Cl}^-$ , a picrotoxina, e que em artrópodes as avermectinas promovem inibição dos potenciais pós-sinápticos inibitórios e excitatórios.

Kass et al. (1984), estudando alguns aspectos da neurofarmacologia no nematóide *Ascaris suum*, observaram que a avermectina  $B_{1a}$  bloqueia a estimulação interneuronal de motoneurônios excitatórios. Este efeito da avermectina  $B_{1a}$  pode ser revertido pela picrotoxina. Os mesmos autores observaram também que a avermectina  $B_{1a}$  não apresenta nenhum efeito sobre a transmissão neuromuscular excitatória. Estes autores sugerem que a ação da avermectina está relacionada com mecanismos GABAérgicos, uma vez que esta mimetiza os efeitos dos dois agonistas GABAérgicos em nematóides, o muscimol e a piperazina. Acrescente-se a isto que a ação sobre sistemas GABAérgicos neste nematóide apresenta caráter não competitivo (Walker et al., 1992).

Estudos empregando a técnica de *binding*, ou seja, ligação a receptores, têm sido utilizados para entender o mecanismo de ação das avermectinas. Assim, inicialmente em 1989, Schaeffer et al., para estudar os sítios de ligação das avermectinas, sintetizaram um composto quimioluminescente análogo à ivermectina, o ivermectin-luminol, que conserva suas propriedades anti-helmínticas. Schaeffer e Haines (1989) demonstraram, em estudos realizados no nematóide de solo *Caenorhabditis elegans* (modelo bastante utilizado para estudar o mecanismo de ação das

avermectinas), que a cinética de ligação ao receptor GABAérgico ocorre em duas etapas: primeiro forma-se rapidamente um complexo reversível e, após, uma incubação suplementar, este complexo forma-se mais lentamente. Os efeitos *in vivo* da ivermectina e de seus derivados sobre a motilidade deste nematóide foram concentração-dependente e correlacionados com sua afinidade de ligação. Estes autores, utilizando GABA, carbamilcolina, taurina, glutamato e dopamina, observaram que estas substâncias foram incapazes de interferir no *binding* da ivermectina, concluindo que existe um sítio de ligação específico para a ivermectina em nematóides.

Técnicas de clonagem também têm sido utilizadas para estudar o mecanismo de ação das avermectinas. Assim, Cully et al. (1994) conseguiram isolar o RNAm do *Caenorhabditis elegans* e expressá-lo em *Xenopus*, produzindo um canal de Cl<sup>-</sup> sensível às avermectinas. Estes autores concluíram que as propriedades eletrofisiológicas e estruturais desta proteína indicam que as avermectinas são um novo membro pertencente à superfamília dos ligantes de canais iônicos. Arena et al. (1995), usando esta mesma técnica aliada à de *binding*, sugeriram que as avermectinas e milbemicinas exercem seus efeitos sobre este nematóide via interação com uma molécula receptora comum, os canais de Cl<sup>-</sup>.

Em animais vertebrados, o mecanismo de ação das avermectinas também tem sido amplamente estudado, inclusive considerando a participação de receptores benzodiazepínicos, uma vez que estes estão associados a receptores GABAérgicos acoplados a canais de Cl<sup>-</sup>. Pong et al. (1980) observaram que as avermectinas estimulam a liberação de GABA em sinaptossomas de córtex cerebral de rato; esta resposta parece ser específica, porque o glutamato endógeno não é liberado pelas avermectinas. Pong e Wang (1980, 1982), também trabalhando com membranas de cérebro de rato empregando a técnica de *binding* de [<sup>3</sup>H]GABA, bicuculina e picrotoxina, observaram que a avermectina B<sub>1a</sub> aumenta o *binding*

de GABA sugerindo que o mecanismo de ação das avermectinas envolve o canal de Cl<sup>-</sup>. No mesmo sentido Wang e Pong (1982) ressaltaram as ações da avermectina B<sub>1a</sub> em receptores GABAérgicos. Assim, estes autores reafirmaram que a avermectina B<sub>1a</sub> tem sítios de ligação específicos e de alta afinidade em membranas sinápticas de cérebro de mamíferos; estes sítios estão concentrados no cerebelo e estão intimamente relacionados ao complexo receptor GABA/ benzodiazepínico/canal de Cl<sup>-</sup>. Além disto, observaram que a avermectina B<sub>1a</sub> também estimula o *binding* de benzodiazepínicos e potencializa a atividade *in vivo* do diazepam em promover relaxamento muscular.

Willians e Risley (1982) estudaram a interação das avermectinas com os sítios de ligação para o [<sup>3</sup>H]b-carbolina-3-carboxilato etil ester (b-CCE, um ligante de receptores benzodiazepínicos em cérebro de mamíferos) e para o [<sup>3</sup>H]diazepam em membranas corticais de cérebro de ratos. Estes autores mostraram que as avermectinas modificam tanto a afinidade como o número de sítios de ligação para [<sup>3</sup>H]diazepam, nos sítios para [<sup>3</sup>H] b-CCE apenas ocorrem mudanças no seu número. Estes dados mostraram interações distintas das avermectinas sobre os sítios de ligação para benzodiazepínicos e para b-CCE, sugerindo que estes anti-parasitários seriam ferramentas úteis para caracterizar subtipos de receptores benzodiazepínicos/ansiolíticos. Corroborando com estes achados, Olsen e Ssowman (1985) estudaram a ligação da avermectina B<sub>1a</sub> no sítio do GABA e no sítio benzodiazepínico, em membranas de homogenato de cérebro de ratos e bovinos, utilizando também [<sup>3</sup>H]diazepam e [<sup>3</sup>H] b-CCE; estes autores sugeriram que existem outros sítios no receptor GABA/benzodiazepínico, onde as avermectinas podem ligar-se.

Por outro lado, Pong et al. (1982) fizeram um estudo comparativo entre a avermectina B<sub>1a</sub> e os moduladores de receptores GABAérgicos ligados ao canal de Cl<sup>-</sup>, a picrotoxina e o pentobarbital e, ainda o ansiolítico tracazolato, em membranas de cérebro de

ratos. Estes autores observaram que os efeitos da avermectina  $B_{1a}$  e pentobarbital sobre o *binding* de receptores GABAérgicos foram inibidos pela picrotoxina, porém esta não inibiu os efeitos do tracazolato. Considerando estes achados, os autores sugeriram que os sítios para a avermectina  $B_{1a}$ , benzodiazepínicos, pentobarbital e picrotoxina estão acoplados alostericamente ao receptor GABAérgico/canal de  $Cl^-$  e que os sítios de ligação para a avermectina  $B_{1a}$  podem ser parcialmente compartilhados com a picrotoxina e pentobarbital.

Drexler e Sieghart (1984a) também estudaram a alta especificidade da ligação da [ $^3H$ ]avermectina  $B_{1a}$  em membranas de várias regiões de cérebro de ratos. Foi constatado que o *binding* ocorria rapidamente, era reversível e parcialmente dependente de íons  $Cl^-$  no meio de incubação; o pentobarbital e o etozalato inibiram, enquanto a picrotoxina e a picrotoxinina estimularam o *binding* de alta afinidade da [ $^3H$ ]avermectina  $B_{1a}$ . Todos estes efeitos foram influenciados pela presença de íons  $Cl^-$  no meio de incubação, indicando que estes sítios de alta afinidade desta avermectina estão associados com o receptor GABA/benzodiazepínico/canal de  $Cl^-$ . Drexler e Sieghart (1984b) complementaram estes estudos utilizando [ $^3H$ ]flunitrazepam, confirmando seus achados anteriores.

Abalis et al. (1986a,b), estudando os efeitos de vários praguicidas (piretróides e organoclorados ciclodienos) e a avermectina  $B_{1a}$  sobre o influxo de  $Cl^-$  induzido pelo GABA, em membrana de cérebro de rato, observaram que na ausência de GABA a avermectina  $B_{1a}$  estimulou o influxo de  $^{36}Cl^-$  de maneira dose-dependente e este influxo foi inibido pela bicuculina; estes autores concluíram que a avermectina  $B_{1a}$  parece agir como um agonista parcial de receptores GABA-A e também abre canais de  $Cl^-$  voltagem-dependente que são totalmente insensíveis ao GABA.

Soderlund et al. (1987), avaliando também o influxo de  $^{36}Cl^-$  e avermectina  $B_{1a}$  em membranas de cérebro de rato, observaram

efeitos semelhantes aos descritos por Abalis et al. (1986a,b), enquanto que em camundongos a avermectina mostrou ser um potente inibidor não competitivo de canal de Cl<sup>-</sup> dependente de GABA. Já em 1991 Payne e Soderlund, trabalhando com cérebro de camundongos, sugeriram que tanto os canais de Cl<sup>-</sup> ligados ao GABA ou insensíveis ao GABA podem ter papel relevante na toxicologia das avermectinas.

Corroborando os achados de Abalis et al. (1986a,b), que sugeriram ser a avermectina B<sub>1a</sub> agonista parcial de receptores GABA<sub>A</sub>, Robertson (1989), estudando as ações de alguns anestésicos (pentobarbital, cloralose, etomidato e alfaxalona) e da avermectina B<sub>1a</sub> sobre canais de Cl<sup>-</sup> ligados aos receptores GABA<sub>A</sub> em neurônios ganglionares da raiz dorsal de mamíferos, obteve resultados que permitiram concluir que estes anestésicos e a avermectina são capazes tanto de bloquear canais de Cl<sup>-</sup> ligados ao GABA como de ativá-los.

Em 1987, Eldefrawi e Eldefrawi se preocuparam em elucidar e comentar a participação de receptores para GABA e os canais de Cl<sup>-</sup> voltagem-dependente como alvo de ação de vários praguicidas (piretróides e organoclorados) e também das avermectinas, além de outras drogas, sendo assim, sugeriram que o alvo primário das avermectinas podia ser o canal de Cl<sup>-</sup> ligado ao receptor GABAérgico.

## **Efeitos comportamentais**

Estudos que avaliam os efeitos no sistema nervoso central (SNC) das avermectinas administradas sistemicamente em mamíferos são escassos na literatura. Dentre estes poucos trabalhos, Ammendola et al. (1988) estudaram os efeitos da avermectina B em camundongos e ratos, observando que esta possui propriedades anticonvulsivantes, cujo(s) mecanismo(s) envolvidos(s) ainda precisa(m) ser elucidado(s).

Efeitos da ivermectina em modelos comportamentais ligados ao sistema GABAérgico central foram estudados por Stilck (1994). Esta autora mostrou que a ivermectina reduziu de maneira dose-dependente as frequências de locomoção e de levantar em ratos observados no campo aberto, aumentou o tempo de permanência no braço aberto no labirinto em cruz elevado, desbloqueou o comportamento de pressão à barra punido por choque no teste de conflito e aumentou a dose convulsivante mínima de pentilenotetrazol. Sugeriu-se neste trabalho que a ivermectina tem perfil farmacológico de drogas que atuam em receptores GABAérgicos centrais como agonistas.

Assim, do exposto acima nota-se que a grande maioria dos estudos sobre o mecanismo de ação das avermectinas envolve GABA e canais de Cl<sup>-</sup>, sendo escassos os trabalhos na literatura que avaliem efeitos comportamentais. Acrescente-se ainda que estes trabalhos são realizados principalmente com as avermectinas do grupo "B", em particular a avermectina B<sub>1a</sub>, e que a carência de estudos nesta área é ainda maior em relação à doramectina (avermectina do grupo "A").

Neste sentido, recentemente, Gerenutti (1996) estudou os efeitos comportamentais e neuroquímicos da doramectina em ratos. Para tanto, a doramectina foi administrada subcutaneamente nas doses de 100, 300 e 1000 mg/kg, onde seus efeitos foram observados 24, 48 e 168 horas após a administração. Os resultados obtidos mostraram que a doramectina reduziu a limpeza de ratos observados em campo aberto, aumentou a frequência de *head dipping* (penetração do animal, com a cabeça até a linha dos olhos, em uma das quatro perfurações existentes no chão do *hole board*) no *hole board* (aparelho utilizado para avaliação do comportamento exploratório), bem como a porcentagem de entrada nos braços abertos e tempo despendido neste compartimento no labirinto em cruz elevado, sugerindo um perfil semelhante ao de drogas ansiolíticas. Constatou-se

também que a doramectina reduziu a hipnose barbitúrica, provavelmente em conseqüência da ocupação, por competição, de sítios acoplados ao receptor GABAérgico/canal de Cl<sup>-</sup>, dificultando, assim, a ação do barbitúrico nestes sítios e reduzindo seus efeitos hipnóticos. Foi observado, ainda, que a doramectina possui efeito anti-convulsivante, uma vez que aumentou a dose convulsivante mínima de picrotoxina e reduziu a severidade da convulsão induzida pelo eletrochoque transcorneal máximo. As avaliações neuroquímicas feitas através da determinação das concentrações de neurotransmissores e de seus metabólitos em várias regiões cerebrais, revelaram que a doramectina interfere com sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos centrais. Estes dados tomados em conjunto sugerem que a doramectina é capaz de atuar no SNC de mamíferos promovendo alterações comportamentais e neuroquímicas. As alterações comportamentais constatadas refletem perfil de droga que atua em receptores GABAérgicos/canais de Cl<sup>-</sup> de forma semelhante a drogas ansiolíticas. Além disto, as alterações neuroquímicas mostram a participação de outros sistemas de neurotransmissão nos efeitos centrais da doramectina. Tais achados devem ser considerados quando do uso terapêutico das avermectinas, particularmente da doramectina, especialmente em situações de intoxicação.

### **Agradecimento**

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo auxílio financeiro, inclusive pela bolsa de doutorado (Processo no 8.40374/93-3).

Este trabalho é parte da tese de doutorado de Marli Gerenutti, na área de Patologia Experimental e Comparada, apresentada junto a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

## Referências Bibliográficas

- Abalis, I.M.; Eldefrawi, M.E.; Eldefrawi, A.T. 1986a. Actions of avermectin B on gamma-aminobutyric acid-A receptor and chloride channels in rat brain. **Journal of Biochemical Toxicology**, **1**(1): 69-82.
- Abalis, I.M.; Eldefrawi, M.E.; Eldefrawi, A.T. 1986b. Effects of insecticides on GABA-induced chloride influx into rat brain microsacs. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, **18**(1):13-23.
- Albers-Schönbrg, G.; Arison, B.H.; Chabala, J.C.; Douglas, A.W.; Eskola, P.; Fisher, M.H.; Lusi, A.; Mrozik, H.; Smith, J.L.; Tolman, R.L. 1981. Avermectins. Structure determination. **Journal American Oil Chemists Society**, **103**: 4216-4221.
- Albert, J.; Lingle, D.H.; Marder, E.; O'Neil, M.B. 1986. A GABA-activated chloride-conductance not blocked by picrotoxin on spiny lobster neuromuscular preparations. **British Journal of Pharmacology**, **87**(4): 771-779.
- Ammendola, D.; De Sarro, A.; De Sarro, G.B.; Germana, G.; Naccari, E.; Rotiroti, D. 1988. Anticonvulsivant effects of avermectin in DBA/2 mice and rat. **Experimental Biol.**, **48**(1): 13-17.
- Arena, J.P.; Liu, K.K.; Paress, P.S.; Frazier, E.G.; Cully, D.F.; Mrozik, H.; Schaeffer, J.M. 1995. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. **Journal of Parasitology**, **81**(2): 286-294.
- Benz, G.W.; Cox, J.L. 1989. Use of Abamectin in cattle. *In*: Campbell, W.C. (ed) **Ivermectin and Abamectin**. Springer-Verlag, New York, p. 230-233.
- Benz, G.W.; Roncalli, R.A.; Gross, S.J. 1989. Use of Ivermectin in cattle, sheep, goats, and swine. *In*: Campbell, W.C. (ed)

- Ivermectin and Abamectin.** Springer-Verlag, New York, p. 215-229.
- Bogan, J.A.; McKellar, Q.A. 1988. The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, **11**: 260-268.
- Bu'Lock, J.D.; Goudic, K.S.; Holdom, K.S.; Gibson, S.P. 1986. New antiparasitic avermectin and milbemycin derivatives. **European of Patological Applied.**, **214**: 731.
- Burg, R.W.; Miller, B.M.; Baker, E.E.; Birnbaum, J.; Currie, S.A.; Hartman, R.; Kong, Y-L; Monaghan, R.L.; Olson, G.; Putter, I.; Tunac, J.B.; Wallick, H.; Stapley, E.O.; Oiwa, R.; Omura, S. 1979. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, **15**: 361-367.
- Burg, R.W. and Stapler, E.O. 1989. Isolation and Characterization of the Producing Organism. *In*: Campbell, W.C. (ed) **Ivermectin and abamectin.** Springer-Verlag, New York, p. 24-32.
- Campbell, W.C. 1982. Efficacy of the avermectins against filarial parasites: a short review. **Veterinary Research Communications**, **5**(3): 251-262.
- Campbell, W.C. 1989. **Ivermectin and abamectin.** Springer-Verlag, New York, p. vii.
- Campbell, W.C. and Benz, G.W. 1984. Ivermectin: A review of efficacy and safety. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, **7**: 1-16.
- Campbell, W.C.; Fisher, M.H.; Stapley, E.O.; Albers-Schonberg, G.; Jacob, T.A. 1983. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. **Science**, **221**: 823-828.
- Chen, T.S.; Inamine, E.S. 1989. Studies on the biosynthesis of avermectins. **Archives Biochemistry and Biophysics**, **270**(2): 521-525.

- Chen, T.S.; Inamine, E.S.; Hensens, O.D.; Zink, D.; Ostlind, D.A. 1989. Directed biosynthesis of avermectins. **Archives Biochemistry and Biophysics**, **269**(2): 544-547.
- Cully, D.E.; Vassilatis, D.K.; Liu K.K.; Pares, P.S.; Van Der Ploeg, L.H.; Schaeffer, J.M.; Arena, J.P. 1994. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gate chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, **371**(6499): 707-711.
- Dauguschies, A.; Epc, C. 1995. Inquiry of veterinarians in Niedersachsen concerning the occurrence of parasitic diseases and their control in large animals. **DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr**, **102**(2): 81- 84.
- Daum, S.J.; Lemke, J.R. 1979. Mutational biosynthesis of new antibiotics. **Annual Review of Microbiology**, **33**: 241- 265.
- Drexler, G.; Sieghart, W. 1984a. Properties of high affinity binding site for tritium-labeled avermectin B<sub>1a</sub>. **European Journal of Pharmacology**, **99**: 269-277.
- Drexler, G.; Sieghart, W. 1984b. Evidence of association of a high affinity avermectin binding site with benzodiazepine receptor. **European Journal of Pharmacology**, **101**: 201-207.
- Duce, I.R.; Scott, R.H. 1983. GABA sensitivity in the distal bundles of the locust extensor tibiae muscle. **Journal of Physiology**, **343**: 32.
- Dutton, C.J.; Gibson, S.P.; Goudic, A.C.; Holdom, K.S.; Pacey, M.S.; Ruddock, J.C.; Bu'Lock, J.D.; Richards, M.K. 1991. Novel avermectins produced by mutational biosynthesis. **Journal of Antibiotics**, **44**: 357-365.
- Egerton, J.R.; Ostlind, D.A.; Blair, L.S.; Eary, D.H.; Suhayda, D.; Cifelli, S.; Rick, R.E; Campbell, W.C. 1979. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B<sub>1a</sub> component. **Antimicrob. Agents Chemother**, **15**: 372-378.
- Eldefarwi, A.T.; Eldefrawi, M.E. 1987. Receptors for gamma-aminobutyric acid and voltage-dependent chloride channels

- as target for drugs and toxicants. **EASEB Journal**, 1(4): 262-271.
- Fisher, M.H.; Mrozik, H. 1989. Chemistry. *In*: Campbell, W.C. (ed) **Ivermectin and abamectin**. Springer-Verlag, New York, p. 1-23.
- Gerenutti, M. 1996. **Efeitos da doramectina em ratos: estudos comportamentais e neuroquímicos**. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 169 pp.
- Goa, K.L.; McTavish, D.; Clissold, S.P. 1991. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. **Drugs**, 42(4): 640-658.
- Greene, B.; Kenneth, R. B.; Taylor, H.R. 1989. Use of ivermectin in humans. *In*: Campbell, W.C. **Ivermectin and abamectin**. Springer-Verlag, New York, p. 311-323.
- Grove D. I. 1983. The effects of 22, 23-dihydroivermectin B<sub>1</sub> on *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis* infection in mice. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, 77(4): 405-410.
- Halley, B. A.; VandenHeuvel, W.J.; Wislocki, P.G. 1993. Environmental effects of the usage of avermectins in livestock. **Veterinary Parasitology**, 48(1-4): 109-125.
- Hotson, I. K. 1982. The avermectins: A new family of antiparasitic agents. **Journal of the South African Veterinary Association**, 53(2): 87-90.
- Kass, I. S; Stretton, A.O.; Wang, C.C. 1984. The effects of avermectin and drugs related to acetylcholine and 4-aminobutyric acid on neurotransmission in *Ascaris suum*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, 13(2): 213-225.
- Lankas, G. R.; Gordon, L.R. 1989. Toxicology. *In*: Campbell, W.C. (ed) **Ivermectin and abamectin**. Springer-Verlag, New York, p. 89-112.

- Lasota, J. A.; Dybas, R. A. 1990. Abamectin as a pesticide for agricultural use. **Acta Leiden**, **59**(1-2): 217-225.
- Lo, P.K-A.; Fink, D.W.; Williams, J.B.; Blodinger, J. 1985. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, **9**: 251-268.
- Mellin, T.N.; Busch, R.D.; Wang, C.C. 1983. Postsynaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmission by avermectin B<sub>1a</sub>. **Neuropharmacology**, **22**(1): 89-96.
- Miller, T.W.; Chaiet, L.; Cole, D.J.; Cole, L.J.; Flor, J.E.; Goegelman, R.T.; Gullo, V.P.; Joshua, H.; Kempf, A.J.; Krellwitz, W.R.; Monaghan, R.L.; Ormond, R.E.; Wilson, K.E.; Albers-Schonberg, G.; Putter, I. 1979. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **15**: 368-671.
- Miller, J.A. Kunz, S.E.; Oehler, D.D. Miller, R.W. 1981. Larvicidal activity of Merck MK-933, an avermectin, against the horn fly, stable fly, face fly and house fly. **Journal Economic Entomology**, **74**: 608-611.
- Mrozik, H.; Eskola, P.; Fisher, M. H.; Egerton, J. R.; Cifelli, S.; Ostlind, D. A. 1982. Avermectin acyl derivatives with anthelmintic activity. **Journal Medicinal Chemistry**, **25**(6): 658-663.
- Olsen, R.W.; Snowman, A. M. 1985. Avermectin B<sub>1a</sub> modulation of gamma-aminobutyric acid-benzodiazepine receptor binding in mammalian brain. **Journal Neurochemistry**, **44**(4): 1074-1082.
- Onishi, J. C.; Miller, T.W. 1985. The lack of antifungal activity by avemectin B<sub>1a</sub>. **Journal Antibiotics**, **38**(11):1568-1572.
- Orton, C. J.; Watts, J. E.; Rugg, D. 1992. Comparative effectiveness of avermectins and deltamethrin in supressing oviposition in *Lucilia cuprina* (Diptera: Calliphoridae). **Journal Economic Entomology**, **85**(1): 28-32.

- Payne, G. T.; Soderlund, D.M. 1991. Activation of gamma-aminobutyric acid insensitive chloride channels in mouse brain synaptic vesicles by avermectin B<sub>1a</sub>. **Journal of Biochemical Toxicology**, 6(4): 283-292.
- Pong, S. S.; Wang, C.C. 1980. The specificity of high affinity binding of avermectin B<sub>1a</sub> to mammalian brain. **Neuropharmacology**, 19: 311.
- Pong, S. S.; DeHaven, R.; Wang, C.C. 1982. A comparative study of avermectin B<sub>1a</sub> and other modulators of the gamma-aminobutyric acid receptor-chloride ion channel complex. **Journal of Neuroscience**, 2: 966-971.
- Pong, S. S.; Wang, C.C. 1982. Avermectin B<sub>1a</sub> modulation of gamma-aminobutyric acid receptors in rat brain membranes. **Journal of Neurochemistry**, 38: 375-379.
- Pong, S. S.; Wang, C.C.; Fritz, L.C. 1980. Studies on the mechanism of action of avermectin B<sub>1a</sub>: stimulation of release of gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes. **Journal of Neurochemistry**, 34: 352-358.
- Robertson, B. 1989. Actions of anaesthetics and avermectin on GABA<sub>A</sub> chloride channels in mammalian dorsal root ganglion neurones. **British Journal of Pharmacology**, 98(1): 167-176.
- Schaeffer, J. M.; Haines, H. W. 1989. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*. A two-state model for the avermectin binding sites. **Biochemical Pharmacology**, 38(14): 2329-2338.
- Schaeffer, J. M.; Stiffey, J. H.; Mrozik, H. 1989. A chemiluminescent assay for measuring avermectin binding sites. **Analytical Biochemistry**, 177(2): 291-295.
- Schares, G.; Hofmann, B.; Zahner, H. 1994. Antifilarial activity of macrocyclic lactones: comparative studies with ivermectin, doramectin, milbemycin A<sub>4</sub> oxime, and moxidectin in *Litomosoides carinii*, *Acanthocheilonema viteae*, *Brugia malayi*,

- and *B. pahangi* infections of *Mastomys coucha*. **Tropical Medicine and Parasitology**, **45**(2): 97-106.
- Schulman, M.D.; Valentino, D.; Nallin, M.; Kaplan, L. 1986. Avermectin B<sub>2</sub> O-methyltransferase activity in *Streptomyces avermitilis* mutants that produce increased amounts of the avermectins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **29**(4): 620-624.
- Scott, D.W.; Walton, D.K. 1985. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. **Am. Anim. Hosp. Assoc.**, **21**: 535-541.
- Soderlund, D.M.; Adams, P.M.; Bloomquist, J.R. 1987. Differences in the action of avermectin B<sub>1a</sub> on the GABA<sub>A</sub> receptor complex of mouse and rat. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, **146**(2): 692-698.
- Springer, J.P.; Arison, B.H.; Hirshfield, J.M.; Hoogsteen, K. 1981. The absolute stereochemistry and conformation of avermectin B<sub>2a</sub> aglycon and avermectin B<sub>1a</sub>. **Journal of American Oil Chemists Society**, **103**: 4221-4224.
- Stilck, S.R.A.N. 1994. Efeitos do ivermectin em alguns modelos comportamentais envolvidos com o sistema gabaérgico. Dissertação de mestrado, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 80 pp.
- Todd, K.S.Jr.; Mansfield, M.E.; DiPietro, J.A. 1984. Anthelmintic efficacy of avermectin B<sub>1a</sub> and dihydroavermectin B<sub>1a</sub> against ovine gastrointestinal nematodes. **American Journal of Veterinary Research**, **45**(5): 976-977.
- Turner, M.J.; Schaeffer, J.M. 1989. Mode of the action of ivermectin. *In*: Campbell, W.C. (ed) **Ivermectin and Abamectin**. Springer-Verlag, New York, p. 73-88.
- Vuik, J. 1991. Rapid determination of abamectin in lettuce and cucumber by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, **553**(1-2): 299-304.

- Walker, R.J.; Colquhoun, L.; Holden-Dye, L. 1992. Pharmacological profiles of the GABA and acetylcholine receptors from the nematode, *Ascaris suum*. **Acta Biologica Hungarica**, 43(1-4): 59-68.
- Wang, C.C.; Pong, S.S. 1982. Actions of avermectin B<sub>1a</sub> on GABA nerves. **Progress in Clinical and Biological Research**, 97: 373-395.
- Williams, M.; Risley, E.A. 1982. Interaction of avermectins with [<sup>3</sup>H] b-carboline-3-carboxylate ethyl ester and [<sup>3</sup>H] diazepam binding sites in rat brain cortical membranes. **European Journal Pharmacol.**, 77(4): 307-312.