



## **EFEITO COLATERAL DAS IVERMECTINAS: INTOXICAÇÃO EM ALGUMAS RAÇAS CANINAS**

Caroline Lima Portela<sup>1</sup>, Ieda Márcia Donati Linck<sup>2</sup>, Aline Alves da Silva<sup>3</sup>

**Palavras-chave:** Farmacologia. Ivermectina. Intoxicação. Cães.

### **1 INTRODUÇÃO**

Segundo Corrêa (1999), os anti-helmínticos são drogas que constantemente têm despertado o interesse de pesquisadores, devido à importância que representam como alternativa para controle das helmintoses. As lactonas macrolídeas (LM), dentre as mais conhecidas as avermectinas e milbemicinas (JUNIOR; TINUCCI-COSTA, 2014) passaram a ser utilizadas como anti-helmínticos a partir da década de 80 e são classificados em semissintéticos (ivermectina e moxidectina) e biossintéticos (doramectina) (ALMEIDA; AYRES, 2011). Além da atividade antihelmíntica, as lactonas são potentes produtos ectoparasiticidas (ALMEIDA; AYRES, 2011).

Em animais de estimação, como cães, as verminoses são comuns e geralmente transcorrem com infecções intensas, principalmente em animais jovens (CORRÊA, 1999).

Um dos grupos antiparasitários mais recomendados no tratamento de cães são as LM.

### **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Revisão bibliográfica da literatura, desenvolvida na Unicruz, em 2019, extraclasse, com base em dados eletrônicos, assim como, consultas em livros, teses e dissertações, utilizando-se as palavras-chave: “Farmacologia”, “Ivermectina”, “Intoxicação”, “Cães”. Seguiram-se critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, que fossem convenientes ao tema. Realizou-se a leitura dos títulos e dos resumos dos estudos para selecionar materiais que compõem os resultados das informações trazidas. A questão que norteou este estudo foi: “Porquê o antiparasitário ivermectina é capaz de intoxicar algumas raças caninas?”

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Cruz Alta – Unicruz, Cruz Alta, Brasil. E-mail: caaroline.lportela@gmail.com

<sup>2</sup> Doutora em Linguística UFSM e UA/Portugal. Docente da Universidade de Cruz Alta - Unicruz, Cruz Alta, Brasil. E-mail: imdlinck@gmail.com

<sup>3</sup> Doutora em Cirurgia Veterinária - UFSM. Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Cruz Alta – Unicruz, Cruz Alta, Brasil. E-mail: asilva14@unicruz.edu.br



### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Antiparasitários são drogas que reduzem a carga de parasitas para níveis toleráveis, provocando a morte dos parasitas ou inibindo o seu crescimento (HSU, 1997).

A ivermectina tem características físicas de um composto praticamente insolúvel em água, mas solúvel em solventes orgânicos como dimetilsulfóxido, clorofórmio e dimetilformamina. Esse princípio ativo é um derivado modificado da avermectina B<sup>1</sup>, obtido da fermentação do actinomiceto, o *Streptomyces avermitilis* (CORRÊA, 1999).

Por ser um composto lipofílico, pode ser administrado por via oral, parenteral ou em aplicações tópicas, com boa absorção. É biotransformado pelo fígado e excretado pelas fezes e urina (CORRÊA, 1999; ALMEIDA e AYRES, 2014). Mais de 95% da dose é metabolizada no fígado (HSU, 1997; ALMEIDA e AYRES, 2014).

Apresenta atividade sobre os estágios adultos e imaturos em desenvolvimento e inibido de nematódeos gastrintestinais e pulmonares e sobre microfilárias de *D. immitis* em cães. O uso de doses mais elevadas de ivermectina no controle de nematódeos intestinais, como, por exemplo, a *Cooperia* e o *Nematodirus* (ALMEIDA e AYRES, 2011).

Destaca-se que ácaros *Otodectes* e *Sarcoptes* dos caninos, causadores de sarnas em conduto auditivo são efetivamente eliminados pelas LM (ROBERSON, 1992).

Sobre os mecanismos pelos quais as ivermectinas penetram nos parasitos, supõem-se que a absorção transcuticular seja a mais importante para os nematódeos gastrintestinais; contudo, nos parasitos hematófagos (nematódeos e artrópodos), a via oral tem relevante contribuição para absorção destes medicamentos (ALMEIDA e AYRES, 2014).

As LM exercem farmacodinâmica interferindo na transmissão de impulsos nervosos nas sinapses neuronais, mediadas pelo ácido gama-aminobutírico – GABA (CORRÊA, 1999; ALMEIDA e AYRES, 2014).

Uma das partes desta molécula, é responsável por aumentar a liberação do GABA das sinapses do parasita (ROBERSON, 1992). Por fim, o fármaco leva à paralisia motora do tipo flácida e morte, com posterior eliminação do parasita (CORRÊA, 1999). Assim a ação da ivermectina se relaciona a inibição da motilidade do parasita (ROBERSON, 1992).

Sabe-se, ainda, que as lactonas macrolídeas potencializam a ação inibidora neuronal no cordão nervoso ventral dos parasitos, apresentando alta afinidade sobre canais iônicos seletivos ao cloro (ALMEIDA e AYRES, 2014).



A qualidade impar das LM é que apenas uma quantidade extremamente pequena (menos de 1 mg/kg) é necessária para a atividade antihelmíntica, tanto por via oral como parenteral ou tópica de administração (ROBERSON, 1992). Mas, essa dose não é segura para algumas raças de cães (linhagens de Collie, Pastor Australiano, Old England Sheepdog e Pastor de Shetland), não sendo aprovada sua utilização para os mesmos (HSU, 1997; JUNIOR; TINUCCI-COSTA, 2014). Para MEALEY et al., 2006, a toxicidade está relacionada às altas dosagens e à predisposição racial e citam ainda os Pastores Alemães, Afgan Hounds e Whippets de pelos longos, ou seus mestiços são particularmente sensíveis, porque têm a barreira hematoencefálica mais permeável as ivermectinas, ocasionando depressão do sistema nervoso central do hospedeiro (MEROLA; EUBIG, 2012).

Principalmente em doses elevadas as lactonas macrolídeas atravessam a barreira hematoencefálica, protetora do Sistema Nervoso Central (SNC), das raças conhecidas como “cães Pastores” que são deficientes na glicoproteína P codificada através do gene ABCB<sub>1</sub> tornando-se mais sensíveis a intoxicação por esses grupos de antiparasitários; esse gene é também chamado de resistente a múltiplas drogas (JUNIOR; TINUCCI-COSTA, 2014; ALMEIDA e AYRES, 2014); essa proteína atua na absorção e excreção de medicamentos em locais como a barreira hematoencefálica ocorrendo diversos polimorfismos que afetam a distribuição do fármaco no SNC (ALMEIDA e AYRES, 2014).

Assim raças que tem defeito no gene ABCB<sub>1</sub> apresentam, quando tratadas com lactonas macrolídeas, acúmulo do fármaco no SNC o que poderá resultar em intoxicação severa, coma e morte (JUNIOR; TINUCCI-COSTA, 2014).

Uma síndrome tóxica aguda, que consiste na observação de depressão do SNC, lassidão, ataxia e possível morte, ocorre em cães pastores que recebem doses de ivermectinas (ROBERSON, 1992). Para JUNIOR; TINUCCI-COSTA (2014), os sinais de intoxicação podem variar dependendo do tipo de ivermectina, condição corporal, idade e raça citando ataxia, bradicardia/taquipnéia, midríase, cegueira, sialorréia, convulsão com e morte como principais efeitos observados (MEROLA; EUBIG, 2012). A principal alteração clínica é a diminuição nos valores de ferro sérico (ROBERSON, 1992).

O diagnóstico da intoxicação se baseia nos sinais clínicos, nas questões raciais, bem como na história clínica do paciente, podendo se mensurar altos níveis de lactonas macrolídeas no sangue, fígado e SNC. É importante salientar que *swab* interno da mucosa oral e sangue são úteis para demonstrar alteração no gene ABCB<sub>1</sub> (MEROLA; EUBIG, 2012).



Não existem fármacos antagonistas específicos para tratar a intoxicação produzida pelas lactonas macrolídeas, a terapia deve ser de suporte como a oxigenoterapia (JUNIOR; TINUCCI-COSTA, 2014). Fármacos estimulantes cardíacos, antihistamínicos, anticonvulsivantes e anestésicos podem se fazer necessários (MEROLA; EUBIG, 2012).

#### 4 CONCLUSÃO

Sabe-se que o uso das lactonas macrolídeas, cuja principal representante é a ivermectina, em doses recomendadas ou terapêuticas apresentam considerável margem de segurança, entretanto cães pastores podem manifestar sinais de intoxicação que pode ser letal, por intoxicar Sistema Nervoso Central. Dessa forma maiores cuidados com as espécies genéticas mais sensíveis à farmacodinâmica desse grupo devem ser empregados quando se opta pelo tratamento antiparasitário de cães.

#### REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Maria Ângela Ornelas de; AYRES, Maria Consuelo Caribé. Agentes Antinematódeos. In: **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária** – Spinosa, Helenice de Souza; Górnjak, Silvana Lima; Bernardi, Maria Martha – Editora Guanabara Koogan – 5ª Edição – Rio de Janeiro – 2014.
- CORRÊA, Gilson Luiz Borges. Anti-helmínticos e sua importância no controle de zoonoses parasitárias. In: **Farmacologia Veterinária – Temas escolhidos II** – Magalhães, Hilton Machado; Córrea, Gilson Luiz Borges; Miolo, João Regis; Dendi, Juan A. Hohenweger – Editora Agropecuária Ltda – 1ª Edição – Guaíba/RS – 1999.
- HSU, Walter H. Agentes Antiparasitários. In: **Farmacologia Veterinária** – Ahrens, Franklin A. – Editora Artes Médicas Sul LTDA – 1ª Edição – Porto Alegre - RS – 1997.
- JUNIOR, Reinaldo J. Garrido Palacios; TINUCCI-COSTA, Mirela. Intoxicação por avermectinas e milbemicinas. In: **Dia-a-dia em Clínica Veterinária** – OLIVEIRA, Marcello Rodrigues; NARDI, André Lacerda de Abreu; SILVA, Andriago Barboza; ROZA, Luis Morais; Editora Medvep – Curitiba – 2014.
- MEALEY, K.L. Ivermectin: Macrolide Antiparasitic Agents. In: **Small animal toxicology** - PETERSON, Michael E.; TALCOTT, Patrícia A. – Editora Elsevier Saunders 2ª Edição – Philadelphia – 2006.
- MEROLA, V. M.; EUBIG, P. A. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. In: **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.42, p. 313-333, 2012.
- ROBERSON, Edward L. Drogas usadas contra nematódeos. In: **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária** – Booth, Nicholas H.; McDonald, Leslie E. – Editora Guanabara Koogan – 6ª Edição – Rio de Janeiro – 1992.