

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**INTOXICAÇÃO POR LACTONAS MACROCÍCLICAS
EM CÃES E GATOS**

REBECA SCHUCHMANN MORADOR

PORTO ALEGRE

2011/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**INTOXICAÇÃO POR LACTONAS MACROCÍCLICAS
EM CÃES E GATOS**

Elaborado por: Rebeca Schuchmann Morador

Orientador: Cláudio Corrêa Natalini

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Graduação em Medicina Veterinária.

PORTO ALEGRE

2011/1

RESUMO

Ivermectina, selamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina, abamectina e milbemicina são fontes potenciais de intoxicação, que pode ser causada por administração de uma overdose, ingesta acidental ou ainda quando usadas em raças suscetíveis. Alguns Collies e outras raças de pastoreio podem apresentar uma disfunção na glicoproteína-P o que os torna mais suscetíveis aos efeitos neurotóxicos dessas drogas. Os sinais clínicos tipicamente incluem desorientação, ataxia, hiperestesia, hipersalivação, vocalização, decúbito e coma. A maioria dos animais se recupera após tratamento de suporte apropriado, mas a recuperação pode levar horas, dias, ou mesmo semanas.

Palavras-chave: lactonas macrocíclicas, intoxicação, cães, gatos

ABSTRACT

Ivermectin, selamectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, abamectin, and milbemycin are potential sources of toxicity caused by accidental overdose or access or when used in susceptible breeds. Some collies and other herding breeds lack a functional P-glycoprotein that renders them more susceptible to the neurotoxic effects of these drugs. Clinical signs typically include disorientation, ataxia, hyperesthesia, hypersalivation, vocalization, recumbency and coma. Most animals will recover following appropriate supportive care, but recovery may take hours, days, or even weeks.

Key-words: *macrocyclic lactones, toxicosis, dogs, cats*

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Paciente apresentando intensa depressão do sistema nervoso central e em fluidoterapia endovenosa..... | 14 |
| Figura 2 | Paciente sendo alimentada através de seringa..... | 15 |
| Figura 3 | Paciente apresentando ataxia..... | 16 |
| Figura 4 | Paciente alimentando-se espontaneamente..... | 16 |
| Figura 5 | Paciente deambulando..... | 17 |
| Figura 6 | Paciente apresentando midríase..... | 17 |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 7 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 8 |
| 2.1 | Lactonas macrocíclicas..... | 8 |
| 2.2 | Dose Tóxica..... | 8 |
| 2.3 | Farmacocinética..... | 10 |
| 2.4 | Mecanismo de ação..... | 10 |
| 2.5 | Sinais clínicos..... | 11 |
| 2.6 | Teste de DNA..... | 12 |
| 2.7 | Tratamento..... | 12 |
| 2.8 | Diagnóstico diferencial..... | 13 |
| 3 | Caso clínico: Intoxicação por ivermectina..... | 14 |
| 4 | CONCLUSÃO..... | 18 |
| | REFERÊNCIAS..... | 19 |

1 INTRODUÇÃO

Entre os anos de 2005 e 2010 foram registrados no Centro de Informação Toxicológica do Governo do Estado do Rio Grande do Sul (CIT/RS), 5.025 casos de intoxicação envolvendo animais, destes 104 casos foram de intoxicação por lactonas macrocíclicas, sendo 71 casos de intoxicação em cães e 22 casos em gatos. Perfazendo 1,85% do total de todos os casos de intoxicação em animais ao longo desses seis anos.

O número é muito abaixo da real casuística, visto que a notificação não é compulsória. Nem todos os dados estão completos, o que impossibilita um levantamento preciso das doses administradas, sinais clínicos apresentados, tempo de evolução, idade, peso e raça dos pacientes envolvidos.

As lactonas macrocíclicas são adquiridas facilmente e administradas por proprietários de animais ou funcionários de agropecuárias, por tratar-se de produtos de baixo custo, sem prescrição médica veterinária e sem cálculo da dose a ser administrada. Por parte de veterinários o erro do cálculo da dose a ser administrada também é comum. A intoxicação ocorre devido ao uso de produtos formulados para uso em grandes animais e administrados, fora da dose terapêutica, em cães e gatos. Também há casos de intoxicação devido à sensibilidade individual ao fármaco.

O quadro de intoxicação pode ser revertido com tratamento sintomático e de suporte, não permanecendo sequelas por muito tempo. O período de recuperação pode ser prolongado.

Este trabalho traz uma revisão bibliográfica sobre o assunto e um relato de um caso clínico em felino.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Lactonas macrocíclicas

Os derivados macrocíclicos da lactona, as avermectinas (ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina e selamectina) e milbemicinas (milbemicina e moxidectina), começaram a ser utilizadas como anti-helmínticos a partir da década de 1980 e são produtos obtidos da fermentação de fungos do gênero *Streptomyces*. São classificados em semi-sintéticos (ivermectina e moxidectina) e biossintéticos (doramectina). Além da atividade anti-helmíntica, as lactonas macrocíclicas são potentes produtos ectoparasiticidas (ALMEIDA; AYRES, 2006).

Esses compostos são altamente lipossolúveis, distribuindo-se amplamente pelo organismo. A principal via de excreção é biliar, sendo eliminados pelas fezes, podendo haver reabsorção pelo ciclo entero-hepático (SPINOSA, 2008). Concentrações relativamente altas de macrolídeos em sua forma ativa, podem ser excretadas nas fezes. Ocorreu intoxicação em cães que ingeriram fezes de ovinos e/ou equinos que foram tratados com macrolídeos (MEALEY, 2006).

Considera-se que os agentes antiparasitários macrolídeos geralmente apresentam uma larga margem de segurança. Contudo uma porcentagem de animais da raça Collie, Old English Sheepdog, Pastor de Shetland, Pastor Alemão, Afgan Hound, ou resultados de cruzamentos entre essas raças, apresenta uma mutação no gene MDR1 (ABCB1) que os torna suscetíveis a toxicidade da maioria, senão todos, desses agentes. Enquanto a intoxicação em outras raças de cães ou gatos resulta, geralmente, de uma overdose (quando um produto de uso em grandes animais é usado fora da dose terapêutica, em pequenos animais). Os sinais clínicos associados à intoxicação refletem a ação da droga no sistema nervoso central. Não há antídoto específico, mas a maioria dos animais intoxicados apresenta completa recuperação com tratamento de suporte adequado (MEALEY, 2006).

2.2 Dose Tóxica

A maioria dos cães tolera doses orais de até 2,5 mg/kg de ivermectina antes de sinais clínicos de intoxicação ocorrerem. Alguns cães, especialmente Collies e outras raças de pastoreio, podem tolerar doses até 0,1 mg/kg. Há numerosos relatos de intoxicação com doses terapêuticas, 0,2 a 0,6 mg/kg, em cães sensíveis. Os gatos geralmente toleram doses de 0,2 a

1,3 mg/kg de ivermectina via oral (VO) ou subcutânea (SC) (LOVELL, 1990; LYNN, 2001). Intoxicação tem sido relatada em número limitado de gatos adultos e filhotes, expostos a doses mais baixas (0,3 a 0,4 mg/kg, SC) (FRISCHKE; HUNT, 1991). Não deve ser administrado em animais com menos de quatro meses de idade (GUAGUÈRE; PASCAL, 1999).

Segundo Mealey (2006) e Plumb (2008) a moxidectina, aparentemente, apresenta uma larga margem de segurança quando administrada oralmente em cães. Doses de até 300 vezes a dose terapêutica de 0,003 mg/kg demonstraram pouca ou nenhuma toxicidade. No entanto, com a dose de 0,09 mg/kg (trinta vezes a dose terapêutica), foram observados sinais clínicos de intoxicação em um Collie (LYNN, 2001).

De acordo com Plumb (2008), Beagles toleraram uma dose oral de 200 mg/kg de milbemicina (200 vezes a dose terapêutica indicada para administração mensal). Tranquilli et al. (1991) relatam que dois de cinco Collies tratados com 5 mg/kg de milbemicina (dez vezes a dose terapêutica), e cinco dos cinco Collies tratados com 10 mg/kg (vinte vezes a dose terapêutica) apresentaram hipersalivação, ataxia, midríase e depressão do sistema nervoso central.

De acordo com o fabricante a selamectina é comprovadamente segura quando administrada topicamente, até dez vezes a dose terapêutica em filhotes de cães e gatos, e até cinco vezes a dose recomendada quando administrada em Collies. Dez vezes a dose tópica recomendada causou ataxia em Collies. Em gatos a administração oral pode causar salivação e vômito (PLUMB, 2008). A administração oral de selamectina na dose tópica recomendada em cães Beagles jovens não causou reações adversas perceptíveis. Na administração oral de selamectina nas doses de 2,5 mg/kg, 10 mg/kg ou 15 mg/kg a Collies sensíveis somente um animal apresentou ataxia com a dose de 15 mg/kg (duas vezes e meia a dose tópica recomendada) (PLUMB, 2008; LYNN, 2001).

A doramectina tem sido usada com segurança para o tratamento da espirocercose em cães na dose de 0,4 mg/kg, administração subcutânea, com duas semanas de intervalo por seis tratamentos. Beagles tratados com este protocolo não demonstraram sinais de intoxicação. No entanto, em um Collie foi relatada intoxicação por doramectina (MEALEY, 2006).

A informação existente na literatura sobre a dose tóxica de eprinomectina para cães e gatos é limitada. É provável que tenha um perfil de segurança similar ao de outros macrolídeos (MEALEY, 2006).

Segundo SPINOSA et al. (2008) animais jovens (com menos de quatro meses de idade) são sensíveis à intoxicação por esses compostos, e não devem ser administrados em animais com menos de seis semanas de idade.

2.3 Farmacocinética

Em monogástricos, até 95% da ivermectina é absorvida após administração oral (LYNN, 2001). É excretada inalterada nas fezes, mas uma fração da dose é metabolizada no fígado através de oxidação. A meia vida é de cerca de dois dias (MEALEY, 2006).

A biodisponibilidade da selamectina após administração tópica para cães e gatos é de 5% e 75%, respectivamente, e o pico plasmático ocorre em três dias (cães) e 15 horas (gatos) (LYNN, 2001). A meia vida é de aproximadamente onze dias em cães e oito dias em gatos (PLUMB, 2008).

A Moxidectina é absorvida rapidamente após administração oral e o pico plasmático ocorre algumas horas após administração. A meia-vida é de aproximadamente dezenove dias (MEALEY, 2006).

Informações sobre a farmacocinética específica da milbemicina, doramectina e eprinomectina, em relação a cães e gatos, não está disponível. É sensato supor que também têm meia-vida longa. Conseqüentemente, pacientes intoxicados após a exposição a um desses agentes podem requerer tratamento prolongado (MEALEY, 2006).

2.4 Mecanismo de ação

São agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório do SNC, causando hiperpolarização do neurônio e inibição da passagem do estímulo nervoso. Em artrópodes e nematódeos, o GABA é encontrado na junção neuromuscular e relacionado a receptores de canais de cloro. Sua ativação promove influxo desses íons com conseqüente hiperpolarização, desenvolvimento de paralisia flácida e morte do parasito. Além desse mecanismo de ação, atuam também sobre os canais de cloro controlados pelo glutamato (SPINOSA et al., 2008).

No entanto, em geral, os mamíferos são protegidos desses efeitos dos macrolídeos porque o SNC, o local de ação dessas drogas, não costuma ser exposto a altas concentrações desses agentes. Apesar das lactonas macrocíclicas serem altamente lipossolúveis, o que favorece sua entrada no SNC, a barreira hematoencefálica (BHE) previne o acúmulo dessas

drogas no cérebro. Portanto, o que determina a toxicidade dos macrolídeos é uma falha na BHE. Sabe-se que a glicoproteína-P, uma proteína estrutural de BHE é codificada pelo gene MDR1 e tem função de bomba ejetora de certas drogas que chegam ao SNC. Dessa forma, liga-se na droga em questão e a transporta de volta ao lúmen capilar, mantendo a seletividade da BHE. Animais que apresentam deficiência funcional da glicoproteína-P acumulam concentrações muito maiores (cinquenta vezes maiores) de drogas que são substratos para glicoproteína-P, como por exemplo, ivermectina, selamectina, doxorubicina, ciclosporina A, tacrolimus, loperamida, ondansetrona e digoxina, no tecido cerebral e, portanto são mais suscetíveis à toxicidade neurológica (MEALEY, 2006).

Assim, a presença funcional da glicoproteína-P é crucial para a proteção dos mamíferos contra a neurotoxicidade induzida pelos macrolídeos. A disfunção da glicoproteína-P em mamíferos pode ser genética ou adquirida. A disfunção genética, no caso das raças caninas predispostas, caracterizada pelo polimorfismo do gene MDR1, ou seja, uma mutação de deleção de quatro pares de bases. A disfunção adquirida é resultado da interação entre drogas, pois existem alguns fármacos que inibem a função da glicoproteína-P, como por exemplo, cetoconazol, ciclosporina A, verapamil e tamoxifen. Desse modo o uso concomitante de lactonas macrocíclicas e alguma dessas drogas podem causar neurotoxicidade ao paciente (MEALEY, 2006).

2.5 Sinais clínicos

As manifestações clínicas da intoxicação por ivermectina aparecem em geral dentro de algumas horas após a administração, mas podem ser vistos em até 24 horas. Em cães incluem anorexia, ataxia, comportamento anormal, depressão, êmese, midríase, desorientação, hiperestesia, vocalização, sialorreia, agressividade, sonolência, *head press*, convulsões de grande mal e focal, fraqueza, síndrome febre, dispneia, cianose, amaurose aparente, inquietação e bradicardia (HOPPER et al., 2002; GFELLER; MESSONNIER, 2006; MEALEY, 2006). Na intoxicação grave observam-se manifestações de choque (cianose ou palidez de mucosa, aumento do tempo de preenchimento capilar, extremidades frias, pulso fraco, colapso), edema pulmonar, taquicardia, tremores musculares, anafilaxia, coma e morte. Em gatos relatam-se ataxia, vocalização, desorientação, tremores, midríase, perda de reflexo pupilar, bradicardia, hipotermia, coma e morte (GFELLER; MESSONNIER, 2006).

Animais afetados podem apresentar reflexos normais ou exagerados. Os sintomas podem persistir por vários dias ou semanas e a gravidade dos sinais pode não ter relação com

o tempo de persistência (PAUL et al., 1987; TRANQUILLI et al., 1991; LYNN, 2001; HOPPER et al., 2002; MEALEY, 2006). O prognóstico depende, em grande parte, da dose de exposição. Um cão recuperou-se totalmente após permanecer em coma por sete semanas (LOVELL, 1990). Animais que se recuperam normalmente não apresentam sequelas por muito tempo (HOPPER et al., 2002).

2.6 Teste de DNA

Recentemente, um teste baseado no DNA está disponível para determinar se um cão é portador do gene MDR1 mutante. Usando um swab da mucosa oral, células são obtidas e enviadas ao laboratório. O DNA é extraído das células e um fragmento de DNA contendo o sítio da mutação do MDR1 é amplificado usando a reação de cadeia de polimerase (PCR) e sequenciado. Este teste não confirma o diagnóstico de intoxicação por macrolídeos, mas irá identificar cães que têm maior risco de intoxicação por macrolídeos (MEALEY, 2006). A detecção dos macrolídeos em tecidos que não sejam do SNC não diagnostica a intoxicação pelo agente (LYNN, 2001).

No Laboratório de Farmacogenética Animal (Lafa) da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul é realizado PCR, de amostra sanguínea, para a identificação de cães portadores do gene MDR1 mutante.

2.7 Tratamento

Não há antídoto para a intoxicação por ivermectina. Em caso de overdose por via oral é indicada a indução da êmese ou a lavagem gástrica até 2 horas após a ingestão. Carvão ativado em múltiplas doses e catárticos salinos são recomendados devido a circulação entero-hepática e a excreção inalterada nas fezes (LYNN, 2001). Tratamento de suporte adequado pode incluir fluidoterapia com reposição de eletrólitos, suporte nutricional, e prevenção de úlceras de decúbito, pois o paciente pode permanecer em decúbito e comatoso por vários dias a semanas (MEALEY, 2006). Evitar o uso de tranquilizantes benzodiazepínicos, pois podem potencializar a ação da ivermectina, uma vez que também estimulam os receptores GABA (GFELLER; MESSONNIER, 2006). De acordo com Spinosa et al. (2008), o uso de benzodiazepínicos e outros agentes que estimulam o GABA deve ser evitado. Anestésicos inalatórios podem ser usados (MELLEMA; HASKINS, 2006).

2.8 Diagnóstico diferencial

Segundo Mealey (2006), muitas doenças que afetam o SNC produzem sinais clínicos similares a todos ou alguns dos descritos por intoxicação por lactonas macrocíclicas. Tóxicos específicos que precisam ser diferenciados incluem: chumbo, inseticidas anticolinesterásicos (organofosforado e carbamato), micotoxinas termogênicas, derivados do etanol, amitraz, e drogas depressoras do SNC (opióides, fenotiazínicos, benzodiazepínicos e barbitúricos).

3 Caso clínico: Intoxicação por ivermectina

Felino, fêmea, sem raça definida, com 35 dias, pesando 400g foi levada à consulta médica veterinária na Clínica Veterinária Do Forte, Porto Alegre/RS, pois a proprietária do animal, administrou-lhe por via subcutânea 0,1 mL de ivermectina 1% (1 mg; correspondente a 12,5 vezes a dose de 0,2 mg/kg recomendada, além de o fármaco não ser indicado para o uso em felinos com menos de quatro meses de idade), por indicação de uma vizinha, com o propósito de combater parasitos intestinais. No mesmo dia o animal apresentou ataxia e comportamento anormal, escalava as pernas da proprietária e miava muito. No dia seguinte, parou de alimentar-se e durante a noite apresentou prostração intensa.

Foi encaminhada à clínica no terceiro dia de evolução, pela manhã, quando apresentava frequência cardíaca e respiratória sem alterações, temperatura retal de 38,5°C, midríase, depressão intensa do sistema nervoso central (Fig. 1) e hiperreflexia durante a manipulação. A paciente ficou internada e foi instituída fluidoterapia intravenosa lenta (50 mL de solução de NaCl 0,9% acrescida de 2 mL de glicose 50%). Mudança de decúbito de duas em duas horas e observação. Não apresentou convulsões.



Figura 1- Paciente apresentando intensa depressão do sistema nervoso central e em fluidoterapia endovenosa.

→ Segundo dia de internação/quarto dia de evolução: apresentou melhora, não mais hiperreflexiva durante a manipulação, podendo assim ser oferecido 9 mL de ração A/D® (Hill's) através de seringa, de três em três horas, a paciente mamava na seringa e mostrava bastante apetite (Fig. 2). Apresentava temperatura retal de 38,5°C, midríase, frequência cardíaca e respiratória sem alterações. Ainda prostrada e sem movimentar-se. Foi realizado esvaziamento vesical por compressão sempre que necessário. Administrado 5 mL de solução de NaCl 0,9%, SC, BID.



Figura 2- Paciente sendo alimentada através de seringa.

→ Terceiro dia de internação/quinto dia de evolução: mostrou-se ativa, mas com ataxia (Fig. 3), urinou normalmente sem necessidade de compressão vesical, foi alimentada com A/D® (Hill's) através de seringa, na quantidade de 9 mL, de três em três horas. No final da tarde comeu ração pastosa sozinha (Fig. 4). Apresentava frequência cardíaca e respiratória sem alterações, temperatura retal de 38,5°C e midríase.



Figura 3- Paciente apresentando ataxia.



Figura 4- Paciente alimentando-se espontaneamente.

→ Quarto dia de internação/sexta dia de evolução: mostrou-se ativa e deambulando normalmente (Fig. 5). Alimentou-se espontaneamente. Apresentou fezes e urina normais.



Figura 5- Paciente deambulando.

Permanecia com midríase (Fig. 6), frequência cardíaca e respiratória sem alterações e temperatura retal de 38,5°C. Devido à ótima recuperação a paciente recebeu alta.



Figura 6- Paciente apresentando midríase.

4 CONCLUSÃO

Intoxicações por lactonas macrocíclicas estão entre as intoxicações, não intencionais, mais comuns em cães e gatos, devido a facilidade de obtenção e custo acessível dos fármacos. A intoxicação pode ocorrer devido a uma overdose ou quando o produto é administrado em animais sensíveis. Os sinais clínicos podem ser leves ou até mesmo o coma pode ser observado. O tratamento de suporte é essencial para a recuperação do paciente, não há antídoto. A recuperação pode levar horas, dias, ou mesmo semanas. Sequelas não são observadas em animais que se recuperam.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. A. O.; AYRES, M. C. C. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 45, p. 543-547.
- FRISCHKE, H.; HUNT, L. Suspected ivermectin toxicity in kittens. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 32, n. 4, p. 245, Aug. 1991.
- GFELLER, R. W.; MESSONNIER, S. P. **Manual de toxicologia e envenenamentos em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2006. 376 p.
- GUAGUÈRE, E.; PASCAL, P. **A practical guide to feline dermatology**. Iselin: Merial, 1999. 315 p.
- HOPPER, K.; ALDRICH, J.; HASKINS, S. C. Ivermectin toxicity in 17 collies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 89-94, Jan./Feb. 2002.
- LOVELL, R. Ivermectin and piperazine toxicosis in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 2, 453-468, Mar. 1990.
- LYNN, R. C. Drugs for the treatment of helminth infections. In: BOOTHE, D.M. (Ed.). **Small animal clinical pharmacology and therapeutics**. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- MEALEY, K. L. Ivermectin: macrolide antiparasitic agents. In: PETERSON, M. **Small animal toxicology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. cap. 51, p. 785-794.
- MELLEMA, M. S.; HASKINS, S. C. Supportive care of the poisoned patient. In: PETERSON, M. **Small animal toxicology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. cap. 7, p. 97-99.
- PAUL, A.; TRANQUILLI, W.; SEWARD, R. Clinical observations in collies given ivermectina orally. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 48, n. 4, p. 685-686, apr. 1987.
- PLUMB, D.C. **Plumb's veterinary drug handbook**. 6. ed. Iowa: Blackwell, 2008, 1120 p.
- SPINOSA, H. S.; XAVIER, F. G.; MARUO, V. M. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; NETO, J. P. (Ed.). **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Barueri: Manole, 2008. cap. 6, p. 117-189.
- TRANQUILLI, W. J.; PAUL, A. J.; TODD, K.S. Assessment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in collies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 7, p. 1170-1172, July 1991.