

Aspectos clínico-patológicos da intoxicação por ivermectina em suínos*

Clinical and pathological aspects of the intoxication by ivermectin in pigs

Natanael Souza Silva,** Jefferson Silva Ferreira,*** Eldinê Gomes Miranda Neto****

Resumo

A ivermectina é um derivado semi-sintético das avermectinas. Essas lactonas macrocíclicas são obtidas como compostos da fermentação do actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, apesar de sua ampla margem de segurança, casos de intoxicação iatrogênica tem sido observados em diversas espécies animais. O objetivo do presente trabalho é relatar o primeiro surto de intoxicação por ivermectina em suínos no Brasil. Os casos descritos neste estudo foram observados em uma propriedade rural no Município de Catingueira, Estado da Paraíba. O rebanho era composto por 103 suínos, destes 32 foram medicados com ivermectina a 1% por via subcutânea para tratamento de ecto e endoparasitose. A dose utilizada foi cinco vezes superior a recomendada para espécie. Os animais apresentaram anorexia, tremores, ataxia, paresia dos membros posteriores, depressão, coma e morte. 96,9% dos animais evoluíram a óbito. Os sinais clínicos foram observados em média oito horas após administração do fármaco e o período de evolução que culminou com o óbito variou de 10 a 48 horas. O presente estudo chama atenção para a necessidade de se calcular com precisão a dose de ivermectina a ser utilizada em suínos, em especial para animais jovens, uma vez que é possível que nos mesmos a barreira hematoencefálica seja mais permeável ao fármaco em relação aos adultos.

Palavras-chave: ácido gama amino butírico, avermectina, intoxicação iatrogênica.

Abstract

Ivermectin is a semi-synthetic derivative of avermectins. These macrocyclic lactones are obtained as fermentation compounds of the actinomycete *Streptomyces avermitilis*, despite their wide safety margin, cases of iatrogenic intoxication have been observed in several animal species. The objective of the present study is to report the first outbreak of ivermectin intoxication in swine in Brazil. The cases described in this study were observed in a rural property in the Municipality of Catingueira, State of Paraíba. The herd was composed of 103 pigs, of these 32 were medicated with 1% ivermectin subcutaneously for treatment of ecto and endoparasitosis. The dose used was five times higher than that recommended for the species. The animals presented anorexia, tremors, ataxia, paresis of the hind limbs, depression, coma and death. 96.9% of the animals evolved to death. Clinical signs were observed on average eight hours after drug administration and the evolution period that culminated with death ranged from 10 to 48 hours. The present study draws attention to the need to accurately calculate the dose of ivermectin to be used in pigs, especially for young animals, since it is possible that the blood-brain barrier is more permeable to the drug compared to adults.

keywords: gamma-amino butyric acid, avermectin, iatrogenic intoxication.

Introdução

A ivermectina é um quimioterápico anti-helmíntico derivado da abamectina, uma avermectina originária da fermentação dos fungos *Streptomyces avermitilis*. Seu mecanismo de ação possui efeito agonista sobre o ácido gama amino butírico (GABA), aumentando a permeabilidade dos íons cloro (Cl^-), resultando em paralisia muscular uma vez que estes entram nas células neurais e hiperpolarizam a membrana pós-sináptica, impedindo a transmissão dos impulsos nervosos (Gerenucci e Spinosa, 1997; Trailovic e Nedeljkovic, 2011; Campbell, 2012).

A baixa toxicidade da ivermectina para os mamíferos é explicada pela impossibilidade de atravessar a barreira hematocefálica (BHE) devido ao seu alto peso molecular, não atingindo, assim, os receptores GABAérgicos, pelo fato de restringirem-se quase que exclusivamente, ao sistema nervoso central (SNC) (Martin et al., 2002), entretanto, a mesma pode induzir neurotoxicidade e alteração fetal em bovinos (Radostits et al., 2002). Segundo Santarém et al (2008) qualquer espécie pode ser afetada se a dose for grande o suficiente para penetrar a BHE.

No Brasil casos de intoxicação iatrogênica por ivermectina tem sido observados em bezerros (Seixas et al., 2006), cães

*Recebido em 5 de outubro de 2016 e aceito em 27 de julho de 2018.

**Doutorando em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande – CSTR/UFCG, Patos-PB, Brasil.

Autor para correspondência: natanaelvet@gmail.com.

***Mestrando em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande – CSTR/UFCG, Patos-PB, Brasil.

****Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande – CSTR/UFCG, Patos-PB, Brasil.

(Figuera et al., 2008; Medeiros et al., 2009; Lavadouro et al., 2013) e gatos (Abreu e Silva, 2014; Magalhães et al., 2015), nenhum dos casos relatados demonstrou suscetibilidade racial como citado na literatura, para bovinos da raça Murray Grey que apresentam uma maior permeabilidade da BHE e em cães das raças Collie, Old English Sheepdog, Shetland Sheepdogs, Australian Sheepdogs e seus mestiços tendo como causa a deficiência da glicoproteína-P no cérebro que reduz o efluxo deste medicamento do SNC (Radostiis et al., 2002; Santarém et al., 2008). Os surtos descritos têm sido atribuído ao uso do fármaco em animais jovens que se intoxicaram devido ao desenvolvimento incompleto da BHE (Almeida e Ayres, 2006) ou no uso de sobredose. Diante do exposto, o presente trabalho objetiva relatar o primeiro surto de intoxicação por ivermectina em suínos no Brasil.

Relato de Caso

Os casos descritos neste trabalho foram observados em uma propriedade rural no Município de Catingueira, Estado da Paraíba. O rebanho era composto por 103 suínos, sendo destes 40 neonatos, 55 juvenis, seis matrizes e dois barrões. Os animais eram mantidos em pocilgas e recebiam como arraçoamento uma mistura de farelos somados a restos alimentares.

O proprietário informou que vermifugou 32 animais sete dias após realizar o desmame utilizando ivermectina a 1% para controle de ecto e endoparasitose, aplicada com a utilização de seringa automática por via subcutânea. Os animais recém desmamados pesavam em média 6 kg e vieram a óbito após serem vermifugados com 1 mL de ivermectina, ou seja, aproximadamente 5 vezes a dose terapêutica para suínos. A dose recomenda de ivermectina (10 mg/mL) para suínos é de 300 µg/kg de peso corporal, administrada por via subcutânea na proporção de 1 mL para 33 kg. Para um leitão de 6 kg essa dose seria de 0,181 mL, impossível de ser medido com a utilização de seringa automática com volume de 50 mL.

Após constatar o aparecimento da sintomatologia clínica de intoxicação por ivermectina o proprietário reduziu o volume a ser aplic 0,5 mL, não sendo observado o aparecimento de sinais clínicos nesses animais. Dos 32 animais vermifugados 31 (96,9%) vieram a óbito. Um suíno foi encaminhado para o Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande para realização de necropsia. Fragmentos de todos os órgãos foram coletados e fixados em formol a 10% e processados pelos métodos de rotina, cortados na espessura de cinco micrômetros e as lâminas, coradas pela Hematoxilina-Eosina.

Discussão

O diagnóstico de intoxicação por ivermectina neste surto foi baseado nos sinais clínicos, dados epidemiológicos e na ausência de lesões macro e microscópicas relacionada às manifestações clínicas observadas. A ausência de lesões nos tecidos é uma característica dos casos de intoxicação

por avermectinas, auxiliando no diagnóstico final e excluindo possíveis outras causas de mortalidade (Seixas et al., 2006).

Os sinais clínicos foram semelhantes a outros dois relatos de intoxicação por ivermectina em suínos descritos na literatura por Sanford et al (1988) e Godber et al (1995). Os animais apresentaram anorexia, tremores, ataxia, paresia dos membros posteriores com tendência ao decúbito, prostração, coma e morte. O início dos sinais clínicos foi em média de oito horas e o período de evolução que culminou com o óbito variou de 10 a 48 horas, após serem vermifugados.

As manifestações clínicas descritas, provavelmente são resultantes da ação inibitória do GABA. Sendo assim, o déficit proprioceptivo pode ser uma manifestação da hipotonia muscular generalizada. Finalmente, desenvolve-se um quadro terminal de depressão acentuada, representada por tendência ao decúbito, sonolência e apatia progressiva. Embora o GABA seja um neurotransmissor inibitório, as alterações clínicas iniciais caracterizadas por excitabilidade podem ser explicadas pela excitação celular exercida através da estimulação de efluxo clorídrico pelos receptores insensíveis ao GABA, que funcionam como antagonistas desse neurotransmissor e resultam em uma fase hiperexcitatória. Porém, a depressão, que é observada numa fase subsequente, se estabelece à medida que há hiperpolarização secundária à estimulação do GABA, característica esta de fármacos que possuem ação agonista no GABA (Payne e Soderlund, 1993).

Embora a ivermectina não atravessasse facilmente a BHE, existem vários relatos de intoxicação experimental em bezerros (Seixas et al., 2006), cães da raça Collie (Hopper et al., 2002) e iatrogênica em equinos (Hautekeete et al., 1998; Swor et al., 2009; Bruenisholz et al., 2012) cães (Figuera et al., 2008; Medeiros et al., 2009; Lavadouro et al., 2013) e gatos (Abreu e Silva, 2014; Magalhães et al., 2015). Embora o principal fator observado neste estudo seja atribuído ao uso de sobredoses, a utilização de uma seringa que comporte uma grande quantidade de fármaco e não possibilite a regulação para aplicação de pequenos volumes foi um fator crucial para os casos de intoxicação relatados e pode favorecer a ocorrência de novos casos.

A abamectina e a moxidectina não são recomendadas para bezerros com menos de quatro meses de idade, dado ao desenvolvimento incompleto da BHE (Almeida e Ayres, 2006), com isso merece atenção na administração em suínos jovens, os quais podem apresentar suscetibilidade semelhante, predispondo a ocorrência de novos casos.

Conclusão

O presente estudo chama atenção para a necessidade de se calcular com precisão a dose de ivermectina a ser utilizada em suínos, especialmente animais jovens, uma vez que é possível que a barreira hematoencefálica desses animais seja mais permeável ao fármaco em relação aos adultos.

Referências

- ABREU, B.A.; SILVA, D.A. Drogas relacionadas a casos de intoxicações em cães. *Acta Biomedica Brasiliensia*, v.5, n.2, 2014.
- ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.C.C. *Agentes antiparasitários, Agentes antinematódeos*. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNADI, M.M. (eds.) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p.535-550.
- BRUENISHOLZ, H.; KUPPER, J.; MUENTENER, C.R.; DALLY, A.; KRAEMER, T.; NAEGELI, H.; SCHWARZWALD, C.C. Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland Pony using intravenous administration of a lipid emulsion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.26, n.2, p.407-411, 2012.
- CAMPBELL, W.C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v.13, n.6, p.853-865, 2012.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.4, p.223-230, 2008.
- GERENUTTI, M.; SPINOSA, H.S. Avermectinas: revisão do uso e da ação sobre o SNC. *Revista Biotemas*, v.10, n.2, p.07-27, 1997.
- GODBER, L.M.; DERKSEN, F.J.; WILLIAMS, J.F.; MAHMOUD, B. Ivermectin toxicoses in a neonatal foal. *Australian Veterinary Journal*, v.72, n.5, 1995.
- HAUTEKEETE, L.A.; KHAN, S.A.; HALES, W.S. Ivermectin toxicosis in a zebra. *Veterinary and Human Toxicology*, v.40, n.1, p.29-31, 1998.
- HOPPER, K.; ALDRICH, J.; HASKINS, S.C. Ivermectin toxicity in 17 Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.16, n.1, p.89-94, 2002.
- LAVADOURO, J.H.B.; MATOS, C.B.; LEITE, A.T.M.; CLEFF, M.B. Intoxicação por ivermectina em cães. *Revista de Ciências Agroveterinárias*. v.13, n.supl., p.55-56, 2013.
- MAGALHÃES, H.K.N.; SANTOS, L.F.L.; LEITE, A.K.R.M.; RIBEIRO, W.L.C.; COUTINHO, B.P. Intoxicação por ivermectina em gato - relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v.9, n.1, p.69-77, 2015.
- MARTIN, J.R.; ROBERTSON, A.P.; WOLSTENHOLME, A.J. *Mode of action of the macrocyclic lactones*. In: VERCRUYSSSE, J.; REW, R.S. (eds.) *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford: CAB International, 2002, p.125-140.
- MEDEIROS, R.J.; MONTEIRO, F.O.; SILVA, G.C.; NASCIMENTO JÚNIOR, A. Casos de intoxicações exógenas em cães e gatos atendidos na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense durante o período de 2002 a 2008. *Ciência Rural*, v.39, n.7, p.2105-2110, 2009.
- PAYNE, G.T.; SODERLUND, D.M. Actions os avermectina analogues on α -aminobutyric acid (GABA)-sensitive and GABA-insensitive chloride channels in mouse brain. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v.47, n.3, p.178-184, 1993.
- RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. *Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 1737p.
- SANFORD, S.E.; REHMTULLA, A.J.; JOSEPHSON, G.K.A. Ivermectin overdose and toxicosis in neonatal pigs. *Canadian Veterinary Journal*, v.29, n.9, 1988.
- SANTARÉM, V.A.; ANDRADE, S.F.; ALBERTI, H. *Endo e ectoparasitocida*. In: Andrade S.F. (ed.) *Manual de Terapêutica Veterinária*. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008. p.518-560.
- SEIXAS, J.N.; PEIXOTO, P.V.; ARMIÉN, A.G.; JABOUR, F.F.; BRITO, M.F. Aspectos clínicos e patogênicos da intoxicação por abamectina em bezerros. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.26, n.3, p.161-166, 2006.
- SWOR, T.M.; WHITTENBURG, J.L.; CHAFFIN, M.K. Ivermectin toxicosis in three adult horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.235, n.5, p.558-562, 2009.
- TRAILOVIC, S.M.; NEDELJKOVIC, J.T. Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.73, n.5, p.591-599, 2011.