

BOLETIM DO CRIADOURO CAMPO DAS CAVIÚNAS

Nº 11 JANEIRO DE 2004

REDATOR: Dr. JOSÉ CARLOS PEREIRA

RUA JOAQUIM DO PRADO, 49. CRUZEIRO/SP. TELEFAX 0xx12 31443590

Drjosecarlos2000@aol.com

IVERMECTINA

Em 1979, J. R. Egerton e colaboradores publicaram, no *Antimicrobiology Agents of Chemotherapy*, o artigo "Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1a component", resultado do estudo com produtos naturais, mostrando que a fermentação de brotos do actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, um fungo do solo, tinha efeito curativo sobre infecções determinadas pelo *Nematospiróides dubius* em camundongos. No mesmo ano T. W. Miller e colaboradores, que estudavam avidamente o assunto, conseguiram isolar de culturas do fungo os componentes antihelmínticos, as **avermectinas**, nova classe das 16-lactonas (éster formado pela desidratação de um ácido-álcool), as lactonas pentacíclicas, publicando, na mesma revista, o trabalho "Avermectins, new family of potente anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties". A descoberta de Miller foi confirmada, nos anos 80, por outros estudiosos do assunto, W.C. Campbell e colaboradores. As avermectinas são dissacarídeos constituídos pela mistura sintética da 22,23-dihydroavermectin B1a com a 22,23 dihydroavermectin B1b.

A **ivermectina** (Mectizan; 22,23-dihydroavermectin B1a) é um derivado semi-sintético da avermectina B1a, conhecida por abamectin, inseticida usado na proteção das colheitas. Hoje, a ivermectina é usada no tratamento de um amplo espectro de infecções causadas por artrópodes (insetos, piolhos, carrapatos) e vermes redondos (nematódeos) que infectam o gado, animais domésticos e o homem.

Outros sais são a abamectina, mais tóxica do que a ivermectina e usada em bovinos e a doramectina, que permanece mais tempo no organismo, o que a torna útil no controle das reinfecções, usada em suínos e bovinos

No homem a ivermectina tem importância no arsenal terapêutico usado no controle de massa e no tratamento da oncocercose, infecção determinada pela filária *Onchocerca volvulus*. As filárias são vermes nematóides que vivem no tecido subcutâneo e nos vasos linfáticos. As oito espécies de filária infectam 140 milhões de pessoas em todo o mundo e são transmitidas por espécies específicas de mosquitos. A oncocercose, transmitida pela mosca preta (*Simulium*), infecta 13 milhões de pessoas no mundo, havendo pequeno foco no Brasil. Como a mosca procria ao longo de rios com correntes fortes, limitando os seus vôos a poucos quilômetros, a cegueira determinada em muitos casos não tratados é conhecida por cegueira do rio.

Embora o diethylcarbazine seja atualmente a droga de eleição no tratamento da filariose linfática (conhecida no interior brasileiro por elefantíase por caso do grande aumento dos

membros inferiores por obstrução dos linfáticos regionais) causada pela *Wuchereria bancrofti*, pela *Brugia malayi* ou pela *Brugia timori*, a ivermectina continua sendo uma alternativa. É a filariose mais comum, infectando mais de 80 milhões de pessoas em todo o mundo. A *W. bancrofti* é transmitida por mosquitos *Culex fatigans* nas regiões urbanas e por *Anopheles* e *Aedes* nas zonas rurais. A *B. malayi* é transmitida por mosquitos *Mansonia* e *Anopheles* e a *B. timori* por *Anopheles*. No Brasil há infecções pela *W. bancrofti*.

Nos humanos a ivermectina ainda pode ser usada no tratamento da estrogiloidíase, embora não seja a droga de primeira escolha, escabiose (sarna) e pediculose (piolhos).

A ivermectina age nos estágios evolutivos dos parasitas. Imobiliza os organismos induzindo paralisia tônica (em contratura, tensão contínua) da musculatura. Inicialmente pensou-se que agia modulando a neurotransmissão interagindo com os canais de cloro (Cl^-) mediados pelo GABA (ácido gama amino butírico), como admitiam os estudos dos chineses Pong e Wong, em 1980. Os clássicos estudos posteriores, usando o nematódeo de vida livre *Caenorhabditis*, mostraram que a ivermectina age potencializando e/ou ativando diretamente os canais de cloro controlados pelo glutamato e sensíveis a ela. Esses canais são encontrados somente em nervos e células musculares dos invertebrados e, potencializados, aumentam a permeabilidade das membranas aos íons Cl^- levando à hiperpolarização (durante o qual não há respostas aos estímulos) com paralisia e morte do parasita. Hoje, sabe-se que a ivermectina tem também grande afinidade pelos canais de cloro controlados pelo GABA em nematódeos, como os áscaris, e em insetos, mas as suas conseqüências fisiológicas ainda não estão bem claras. A falta desses canais com receptores sensíveis à ivermectina em cestóides (platelminto, vermes chatos, em forma de fita, segmentados que se prendem à parede intestinal por meio de ventosas e ganchos, como a tênia, conhecida popularmente por solitária) e trematóides (platelminto, verme de corpo achatado, não segmentado, em forma de folha e que se fixam à parede intestinal por ventosas ou ganchos, como o esquistossomo) explicaria a falta de ação dela sobre esses parasitas. A ivermectina pode interagir com os receptores GABA do cérebro dos mamíferos, mas a afinidade pelos receptores dos invertebrados é mais de cem vezes maior. Nos mamíferos os canais iônicos mediados pelo GABA somente estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os mamíferos não possuem nos seus nervos e células musculares canais de Cl^- controlados pelo glutamato.

Nos humanos infectados pelo *Onchocerca volvulus*, a ivermectina provoca diminuição, durante 6 a 12 meses, das microfírias sediadas na pele; isso diminui muito a possibilidade de contaminação do mosquito *Simulium* preto, vetor do parasita, o que, é de grande valor no controle em massa da doença. Tem sido empregada com sucesso no Brasil no controle da doença entre os índios Yonomanis. Os parasitas adultos, tanto do *O. volvulus* como da *Wuchereria bancrofti*, são pouco sensíveis ao medicamento. Os vermes nematóides do intestino dos homens (estrogilóide, áscaris, tricocéfalos e enteróbios) respondem bem à ivermectina, o mesmo não acontecendo com os ancilostomídeos. Também tem sido usada no tratamento da escabiose ou sarna (*Sarcoptes scabiei*) e piolhos (*Pediculus humanus capitis*); talvez foram essas indicações que levaram os passarinhos, ainda buscando um medicamento de fácil uso e efetivo com uma só dose contra os piolhos e ácaros externos e os temíveis ácaros da traquéia (detalhes que fazem parte dos princípios de Erlich para uma droga ideal), a usar uma ou duas gotas dosadas por uma seringa de insulina montada com agulha do Ivomec Pour On na coxa das suas aves.

Após administração oral de ivermectina nos humanos o pico da concentração no sangue acontece após 4 horas. Tem uma vida média (tempo que leva para a concentração do medicamento no corpo cair pela metade. Tem importância no cálculo das doses e no espaçamento entre as mesmas) longa de 27 horas em adultos, refletindo um clearance ou depuração (volume de líquido biológico, como o sangue e o plasma, que deve ficar completamente livre da droga por conta da eliminação. Expresso em volume pela unidade de tempo) sistêmico baixo de 1.2 litros/hora, isso é, somente 1.2 litros ficam livres totalmente da ivermectina por hora, e um volume aparente de distribuição (volume de líquido necessário em todo o organismo para conter toda a droga nele existente na mesma concentração em que é encontrada no plasma ou sangue) de 47litros. Como um homem de 70 kg tem aproximadamente 43 litros de líquido no organismo, a ivermectina liga-se intensivamente às proteínas plasmáticas e pouco aos componentes tissulares. Esses dados mostram que é uma droga de eliminação lenta, daí ser geralmente usada em dose única.

A metabolização é feita no fígado. Tanto a ivermectina como os seus metabolitos (derivados produzidos durante o metabolismo) são eliminados quase que totalmente nas fezes num período de 10 a 12 dias. No plasma, 93% da ivermectina encontra-se ligada a proteínas e nenhuma amostra aparece na urina (alguns autores falam que menos de 1% da dose ingerida pode ser eliminada pelos rins), seja na forma não conjugada ou na forma conjugada. Em animais é encontrada nas fezes quase sempre na forma não conjugada. Nos tecidos, as maiores concentrações são encontradas no fígado e no tecido gorduroso. Como não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais, apesar da lipossolubilidade que favorece o processo, a sua concentração no cérebro é muito baixa. Os estudos ainda não são conclusivos sobre o efeito da alimentação na disponibilidade sistêmica da droga. Recentemente R. H. Schinkel e colaboradores, no belo trabalho "Disruption of the mouse merla P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and the increased sensitivity to drugs", publicado na revista Cell, mostraram que a bomba de efluxo de P-glycoprotein na barreira hematoencefálica previne a entrada da ivermectina no sistema nervoso central. Outro fator que explicaria a pobreza de efeitos colaterais da ivermectina no sistema nervoso central, e consequentemente a relativa segurança dessa droga nos humanos, é a sua limitada afinidade pelos receptores cerebrais.

A ivermectina costuma ser bem tolerada pelos mamíferos, inclusive os humanos, havendo sinais de intoxicação do sistema nervoso central, ocasionando sinais como midríase (dilatação da pupila), tremores, ataxia (perda da coordenação dos movimentos voluntários levando à marcha igual a dos bêbados), letargia (sonolência) e até a morte somente quando usadas doses muito altas. Nas doses terapêuticas pode haver vômitos, náuseas, diarreia ou prisão de ventre, dor abdominal, falta de apetite, astenia (fraqueza muscular), sonolência, tontura, tremores, vertigem (desmaio, sensação de que tudo roda em volta) e urticária (erupção cutânea vermelha, saliente e pruriginosa). Os passarinhos que a usam também afirmam ser segura, desde que não haja abuso da dose. Um dado interessante é a alta sensibilidade à ivermectina de cães, principalmente da raça collie, devendo ser muito bem pesado o uso da droga nesses animais. Uma reação interessante é a chamada reação de Mazzotti, provavelmente por reação alérgica à morte de grande quantidade de microfilárias após o tratamento da oncocercose; nos casos leves há erupções na pele, dores nas juntas, febre, dor abdominal, aumento doloroso dos gânglios linfáticos, principalmente dos axilares, cervicais e inguinais, e, nos casos mais graves, febre alta, taquicardia, hipotensão (queda da pressão arterial), vertigem, dores musculares, dor de cabeça, prostração, dores articulares, diarreia, edema facial e periférico

que exigem tratamento intensivo. Também pode provocar ou exacerbar reações oculares como edema de pálpebra, uveíte (inflamação da camada pigmentada do olho e formada pela íris, coróide e corpo ciliar) anterior, limbite, ceratite (inflamação da córnea), conjuntivite, coriorretinite e coroidite que, nos casos mais graves, podem levar à cegueira. O seu uso ainda não está aprovado em crianças menores de 5 anos (haveria a mesma limitação para os filhotes de pássaros?) e para mulheres grávidas. Pouca quantidade é encontrada no leite materno. Embora ainda não existam estudos de longo prazo sobre o potencial de carcinogênese (poder de provocar câncer) da ivermectina, não foram evidenciados sinais de genotoxicidade provocados pela droga. Em camundongos, usando-se altas doses, a ivermectina mostrou ser capaz de provocar teratogênese (capacidade de provocar anomalias físicas no feto), principalmente as fendas palatais (goela de lobo no linguajar popular dos humanos). Não foram demonstrados efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos repetidos usando doses proporcionalmente até 3 vezes maiores do que as recomendadas nos humanos. Alguns criadores comentam uma infertilidade temporária em alguns dos seus pássaros, mas creio, pelo menos até o momento, que sejam somente coincidências sem valores estatísticos e incapazes de sustentar cientificamente a hipótese.

O uso da ivermectina em aves, principalmente pássaros, parece ser promissor nos ectoparasitas e nos temíveis ácaros da traquéia. Mas, como não há apresentação para pássaros, pelo menos no Brasil, todo o cuidado é pouco na adaptação de doses de produtos usados em mamíferos. O experiente italiano Francesco Chieppa a usou em cinco canários com manifestos sinais respiratórios determinados pela acariase determinada pelo *Eternostoma traqueacolum*. Usou a dose única de 0.03 ml, via oral, do produto Ivomec, usando uma seringa de insulina para facilitar o doseamento. Após dez dias os três canários do primeiro grupo tratado não apresentavam sinais da doença, tendo um canário de três anos apresentado, uma semana após ter tomado o medicamento, alteração do apetite, emagrecimento, asas caídas e penas eriçadas; não houve sinais neurológicos. No segundo grupo tratado, constituído por dois canários, um macho de três anos, dentro de uma hora após tomar o medicamento, apresentava depressão sensorial, fotofobia (hipersensibilidade à luz), falta de coordenação motora, letargia (estado de indiferença ou sonolência), taquipnéia (respiração muito acelerada) chegando a estado de narcose (sono provocado, com diminuição ou anulação dos reflexos e relaxamento muscular), sinais que foram desaparecendo num período de 12 horas. O autor recomenda diminuir a dose para 0.02 ml nas aves mais velhas. Como foi dito, é do conhecimento dos veterinários que 50% dos cães da raça collie apresentam reações neurológicas (salivação, tremores, ataxia, vômitos, desorientação e depressão que terminam, geralmente, em morte) quando recebem doses maiores do que 50 mcg/kg de ivermectina; admite-se que essa raça de cães apresente uma sensibilidade genética maior ao medicamento. Essas reações já foram descritas em outras raças de cães como os beagles e pastores de Shetland. Estudos brasileiros mostraram que a dose única de 0.01 ml/kg (para obter maior volume e facilitar a aplicação o pode ser diluído em propilenoglicol) de Ivomec aplicada no músculo peitoral do pássaro não provocou reações colaterais.

Os passarinhos, como sempre criativos, já tentaram a ivermectina injetável, oral ou nasal e, agora, usam o Ivomec Pour On (formulação azul), o qual, aplicado na pele chega à corrente sanguínea provocando efeitos gerais contra endo e exoparasitas. Usando a seringa de insulina montada com agulha aplicam 1 a 2 gotinhas na parte externa e mais alta de uma das coxas da ave, tendo o cuidado de evitar banho por umas 48 horas (alguns deixam os pássaros sem banho por 4 a 5 dias). Os resultados parecem ser bons, mas têm aparecido alguns poucos casos de

intoxicação e até mortes. No exterior há preparações contendo 10 mg/ml de ivermectina, havendo trabalhos que indicam dose única de 200 microgramos (um micrograma é a milionésima parte de um grama) via oral, preferencial, ou intramuscular, podendo ser repetido mensalmente se necessário; para facilitar a dose, pode ser diluído em propilenoglicol a 1:10.

Os esquemas com o Ivomec Pour On variam um pouco. Uma gota, da seringa de insulina montada com agulha, na parte externa superior da coxa e repetida após 14 dias. Geralmente não colocar água para o banho do pássaro durante, pelo menos, 48 horas. Outros colocam a gota na parte alta do dorso do pássaro, entre as asas e ainda outros usam a gota na ponta da asa. Há quem use uma gota em cada coxa, repetindo o procedimento após 15 dias deixando o pássaro dois dias sem banho. E ainda outros que usam duas gotas em cada coxa sem repetição. **Cito esses exemplos como ilustração. Não aconselho usar esse ou aquele esquema sem a orientação do único profissional qualificado para isso, o veterinário.**

Faço algumas considerações finais que todo criador que decidir usar o Ivomec Pour On em suas aves deve ter na cabeça:

-Como qualquer produto, **é potencialmente tóxico;**

-**Ainda não existe no Brasil apresentação específica para pássaros**, sendo usada a apresentação para bovinos. Logicamente, a dose vai na orelhada. Para o uso tópico, na nuca mais especificamente, acaba de ser lançado no Brasil produto contendo ivermectina especialmente preparado para pássaros (Allax);

-Existem diversos esquemas de uso, mostrando que **ainda pairam dúvidas na cabeça dos criadores e dos profissionais qualificados quanto a dose adequada;**

-**Mesmo nas doses terapêuticas pode haver efeitos colaterais**, até mortais, em algumas espécies de aves e mesmo em alguns indivíduos de uma espécie normalmente tolerante ao medicamento;

-**As experiências práticas dos criadores em relação às intoxicações são variadas**. Muitos não observaram qualquer efeito colateral, outros notaram que alguns pássaros apresentaram sinais de intoxicação leve e alguns chegaram a perder aves durante o uso do medicamento;

-É inquestionável o seu valor no tratamento de alguns endo e exoparasitas.

Portanto, ao fazer uso da ivermectina, o criador deve pesar bem o risco/benefício, assumir as suas responsabilidades e não ficar culpando terceiros pelas suas agruras. E nunca é demais frisar: consulte o seu veterinário. Antes que falem que estou legislando em causa própria, afirmo que não sou veterinário.

PS : Anexo Mail do Sr. Francesco Chieppa que, sem dúvida, pela sua importância na Ornitofilia, engrandece o trabalho:

Gentile Dott. Pereira,

La ringrazio per aver citato la mia esperienza di impiego dell'Ivermectina, per la terapia dell'Acariasi respiratoria del canarino. Quanto ha riferito nel suo articolo, pubblicato in Internet: "IVERMECTINA"

-

www.nossoscaesegatos.hpg.ig.com.br/canarioivermec.htm

fu da me pubblicato sul n°2/91 del periodico italiano di ornitologia: "Italia Ornitologica". Allora provavo ad utilizzare l'Ivermectina pura; oggi utilizziamo delle diluizioni in Glicole propilenico, alla percentuale di 1 : 9, somministrate sempre per via orale, mediante dosaggi ripetuti con frequenza di una settimana/dieci giorni, per quattro/cinque volte consecutive. La terapia ha ottima efficacia, senza grossi effetti collaterali.

Lieto dell'incontro, la saluto molto cordialmente.

Francesco Chieppa - Italia
francescochieppa@tin.it