

EFEITOS ADVERSOS DO IVERMECTIN EM TRÊS GATINHOS SIAMESES  
COM SARNA NOTOEDRICA

Adverse effects of ivermectin in three siameses kittens  
with notoedric mange

Eduardo Alberto Tudury\* e Onix Dornelles Lorenzoni\*

RESUMO

Três de nove gatinhos Siameses pesando entre 0,5 a 1kg, com 60 dias de idade, os quais foram medicados pela via subcutânea com ivermectin na dose de 0,4mg/kg, apresentaram balanceio do corpo, incoordenação motora, hiperestesia, hipercinesia, midríase, protrusão da terceira pálpebra, apetite exagerado e dificuldade na preensão dos alimentos. As alterações surgiram 12 horas após a injeção e desapareceram nas seguintes 36 horas, durante as quais administraram-se 3 doses do purgante sulfato de magnésio. Em todos eles obteve-se completa cura da sarna notoédrica.

UNTERMOS: Ivermectin, gatos, efeitos adversos

SUMMARY

Nine siameses kittens weights ranging from 0.5 to 1kg and 60 days old were medicated subcutaneously with 0.4mg/kg of ivermectin. Twelve hours later three of them developed staggering, motor incoordination, hyperesthesia, hyperkinesia, mydriasis, protrusion of third eyelid, exaggeration of appetite and difficulty to prehending foods. This disorders disappeared after 36 hours. The kittens received 3 doses of the cathartic magnesium sulfate. Complete cure of notoedric mange infestation was obtained.

KEY WORDS: Ivermectin, cats, adverse effects

INTRODUÇÃO

A família das avermectinas foi descrita pela primeira vez em 1978, e é formada por lactonas macrocíclicas produzidas pelo *Streptomyces avermitilis* (4). O ivermectin (Merk: MK-933) é uma mistura de 80% ou mais de 22,23-dihidroavermectin B<sub>1a</sub> mais 22,23-dihidroavermectin B<sub>1b</sub> em uma quantidade que não excede a 20% do total (4, 25, 6, 19). O ivermect-

\* Médico Veterinário. Hospital Veterinário Lorenzoni. Av. Getúlio Vargas, 217. 90.050. Porto Alegre, RS.

tin difere da avermectina B<sub>1</sub> porque possui a mesma efetividade quando ministrado tanto oral como parentalmente (1).

O ivermectin é efetivo no tratamento de nematodes, insetos, ácaros e carrapatos que parasitam os animais domésticos (6). Mostrou-se eficaz no combate ao *Sarcoptes scabiei*, variedade *suis* (14); *Psoroptes communis* var. *bovis* e *ovis* (4); *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* (5); *Psoroptes cuniculi* (11, 18); *Sarcoptes scabiei* var. *canis* (24, 17, 20); *Octodectes cynotis* (24, 8) e *Demodex canis* (2, 17) em cães. Também foi usado no tratamento de gatos infestados com *Octodectes cynotis* (8, 9), *Notodres cati* (3, 13) e *Ctenocephalides* sp. (3, 17).

Uma única administração parenteral do ivermectin foi suficiente para curar suínos (13), bovinos (6), cães (24, 8) e gatos (3, 16) sarnosos. Estes últimos receberam a droga na dose de 1mg/kg. Oito de 13 gatos precisaram uma segunda e até terceira dose para curarem-se (16).

O ivermectin paraliza os insetos, os ácaros e os nematodes mediante a inibição da transmissão do estímulos provenientes de interneurônios do cordão central, que dirigem-se a motoneurônios. Isto seria possível mediante: 1) uma liberação maior do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) a nível pré-sináptico; 2) potencialização da fixação do GABA nos seus receptores específicos e 3) o comportamento do ivermectin como um antagonista do GABA (6, 19). Nos parasitas, o bloqueio é irreversível (25), a menos que os neurônios sejam lavados com o antagonista picrotoxin (6). Os mamíferos, diferentemente dos invertebrados, só tem neurônios que utilizam o GABA como neurotransmissor dentro do sistema central (6) e o ivermectin não atravessa as barreiras meníngeas nem atua em receptores colinérgicos (19). Após administração desta droga pela via endovenosa a ratos machos, a quantidade recuperada dos seus cérebros foi mínima (JACOB apud CAMPBELL, 6).

Ivermectin marcado com carbono 14 foi ministrado em bovinos pela via parenteral. Quase toda a radioatividade foi encontrada nas fezes nos primeiros 7 dias (19). Mediante estudos realizados em bovinos, ovinos, suínos e ratos, constatou-se que 0,5 a 2% da droga são eliminados pelas vias urinárias e o resto aparece nas fezes, independentemente da forma de administração (subcutânea, oral e intraruminal) (6).

Medicação com ivermectin foi seguida de reações adversas em cavalos (12), caninos, principalmente os de raça Collie (6, 7, 10, 21) e gatos (22). Enquanto para os cães de outras raças precisa-se doses muito elevadas para gerar efeitos tóxicos, para os de raça Collie basta usar dosagens de 0,2mg/kg.

Quadros alérgicos de tipo anafilático foram observados em cavalos quando o remédio foi ministrado pela via endovenosa, e em cães com doses repetidas do veículo do ivermectin pela via subcutânea (7). O polisorbato 80 foi assinalado como responsável pelas respostas alérgicas. Enquanto isso, acreditou-se que foi o ivermectin o gerador de midríase, ataxia, tremores, hipertermia, balanceio corporal, fraqueza muscular, cegueira, estado comatoso e morte em cães e gatos (10, 7, 21, 22). Exceto no Collie, nos outros animais as reações geralmente deveram-se a sobredosificação (6, 7) não constatando-se lesões anatomohistopatológicas nos animais necropsiados. Oito doses de 0,5mg/kg de ivermectin, ministradas pela via oral a cadelas em gestação, não geraram efeitos tóxicos nas próprias nem nos fetos (7).

O objetivo desta publicação é levar ao conhecimento dos leitores, os efeitos adversos observados em 3 gatinhos Siameses que receberam ivermectin pela via subcutânea.

## MATERIAL E MÉTODO

Nove gatinhos Siameses foram trazidos ao Hospital Veterinário Lorenzoni, por apresentarem lesões de pele. Encontravam-se com 60 dias de idade, pesando entre 0,5 a 1kg e sem sinais de padecer outras doenças. Sarna notoédrica foi constatada mediante a observação ao microscópico, do material coletado no raspado de pele. Ivermectin\* foi ministrado pela via subcutânea, na dose de 0,4mg/kg. Utilizou-se para isto, seringa plástica do tipo para administração de insulina e agulha 25 X 8.

Devido aos efeitos adversos surgidos posteriormente em 3 deles, os nove animais foram internados no gatil desse hospital, submetidos a estrita observação e medicados a cada 12 horas com sulfato de magnésio pela via oral, na dose de 2,5 gramas por animal. O catártico foi dissolvido com 5cm<sup>3</sup> de água e ministrado com seringa plástica.

## RESULTADOS

Doze horas após a administração do ivermectin, três dos nove gatinhos apresentaram os seguintes distúrbios comportamentais e neurológicos: balanceio do corpo, incoordenação motora, hiperestesia, hiper-cinesia, midríase, protrusão da terceira pálpebra, apetite exagerado e dificuldades na preensão dos alimentos. A proprietária relatou que

---

\* IVOMEK - Injetável para bovinos. Solução de ivermectin 1% P/V. Merck Sharp & Dohme. Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo - SP.

enquanto ela preparava a comida, um deles tentou injerir o volume que correspondia a todo o grupo. Estando já em observação no hospital, constatou-se que os 3 gatinhos tinham uma voracidade extrema, chegando a ficarem com o abdômen inchado pela excessiva ingestão de alimentos. Apesar de quererem comer rapidamente, prendiam o alimento com dificuldade.

Os animais caminhavam incessantemente de um lado para outro da gaiola, balançando o corpo. Quando tocados ou estimulados, reagiam fugindo, atacando ou miando alto.

Devido ao purgante ministrado, os nove gatinhos tiveram várias evacuações líquidas. As alterações acima descritas, desapareceram em 48 horas após a administração do ivermectin. Em todos eles foi verificada completa cura da sarna notoédrica.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A escolha do uso do ivermectin para tratar estes gatinhos com sarna notoédrica, deveu-se a sua alta efetividade no combate aos ácaros que parasitam a pele dos animais (11, 4, 24, 15, 2, 5, 8, 17, 18, 20) e por já ter sido administrada a gatos (3, 8, 9, 13, 16), sem produzir efeitos adversos. Uma única dose parenteral havia-se mostrado suficiente para curar suínos (14), bovinos (6), cães (24, 8) e gatos (3, 16) sarnosos. CAMPBELL et alii (6) citaram ser melhor a via de administração subcutânea que a oral, no combate aos ácaros da sarna. YAZWINSKI et alii (24) ministrando o ivermectin a cães sarnosos na dose de 0,4mg/kg, obteve curas com uma única injeção. Neste hospital, o produto já havia sido ministrado nesta mesma dose, a vários outros gatos, adultos e jovens e de diversas raças, sem observarem-se efeitos adversos. Porém, nunca fora utilizado em gatinhos Siameses com 60 dias de idade. O ivermectin também já havia sido usado por outros autores, em doses que oscilaram entre 0,66 a 1,33mg/kg, sem que fossem constatados efeitos tóxicos nos gatos (3, 9, 13, 16). Chama a atenção, o fato de que os mamíferos só tem neurônios que utilizam o GABA como neurotransmissor dentro do sistema nervoso central (6), e que o produto aparentemente não atravessa as barreiras meníngeas (6, 19). Esta última afirmação pode não ser totalmente correta, e depender da quantidade de droga administrada ou de diferenças existentes nas barreiras meníngeas de cada indivíduo, para idades distintas ou para diferentes raças. Exemplos disto encontram-se na alta susceptibilidade do Collie ao ivermectin (7, 10, 21) e nas intoxicações produzidas em cães (6, 7) e gatos (22), quando

esta droga foi dada em doses muito altas.

Tem-se certeza de que o quadro tóxico, constatado nos gatinhos Siameses foi decorrente do ivermectin, pois os sintomas foram semelhantes aos já descritos em cães (7, 21) e gatos (22) por outros autores. Neste hospital haviam sido observados anteriormente, efeitos adversos pelo uso do ivermectin, em 3 cães. Dois Collies que faleceram, e um outro de raça não definida que apresentou um quadro pruriginoso e urticante agudo (possivelmente decorrente do polisorbato 80), que regrediu quando o cão foi medicado com anti-histamínico e corticosteróides. Nestes 3 animais os sintomas também corresponderam aos já observados por CAMPBELL & BENZ (7), EASBY (10) e SIVINE et alii (21) em outros cães.

Apesar de SIVINE et alii (21) aconselharam reverter o quadro tóxico do ivermectin com picrotoxina, preferiu-se não utilizar esta droga nos gatinhos, pois o quadro não era tão grave e por causa do potencial convulsionante que possui este antagonista do GABA. Além disso, SUTHERLAND (23) mencionou que a picrotoxina não reverteu o quadro tóxico do ivermectin em camundongos. Como a eliminação do ivermectin é junto às fezes (6, 19), optou-se pela administração do purgante salino aos gatinhos. Não se pode afirmar que foi isto que aumentou a velocidade de expulsão do produto, ou se o quadro reverteu por si mesmo.

Considera-se que o ivermectin é uma valiosíssima arma no combate a nematodes e ácaros que infestam os pequenos animais, mas concorda-se com PRESTON (15) quando ele afirma que precisa-se de tempo para desenvolver todo o potencial do ivermectin, sem correr o perigo de gerar efeitos tóxicos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ANDERSON, M.S. & ROBERSON, E.L. Activity of ivermectin against canine intestinal helminths. *Am. J. Vet. Res.*, 43(9):1681-3, 1982.
02. BELOT, J.; PARENT, R.; PANGUI, J.L. Canine demodectic mange: clinical observations in a treatment trial with ivermectin. *Point. Vet.*, 16(85):618-20, 1984.
03. BIGLER, B.; WABER, S.; PFISTER, K. Successful treatment of notoedres cati infestation with ivermectin. *Schweizer Archiv für Tierheil Kunde*, 126(7):365-7, 1984.
04. BOWEN, J.M. The avermectin complex, a new horizon in anthelmintic therapy. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 76(2):165-6, 1981.
05. BURGOS, C.E. & HUICI, N.C. Ivermectin for sarcoptic mange in dogs. *Vet. Argent.*, 1(2):158-62, 1984.
06. CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, E.O.; ALBERS-SCHÖNBERG, G.; JACOB, T.A. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221:823-8, 1983.

07. CAMPBELL, W.C.; BENZ, G.W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J.Vet.Pharmacol.Ther.*, 7(1):1-16, 1984.
08. CHAUVE, C. Prospects for a parenteral treatment of otodectic mange in dogs and cats. *Sci.Vet.Med.Comp.*, 86(1/2):41-3, 1984.
09. CHAUVE, C. & REYNAUD, M.C. Parenteral treatment of otodectic mange in cats: efficacy of ivermectin. *Sci.Vet.Med.Comp.*, 86(5/6):189-92, 1984.
10. EASBY, S.M. Ivermectin in the dog. *Vet.Rec.*, 115(2):45, 1984.
11. EGERTON, J.R.; BIRNBAUM, J.; BLAIR, L.S.; CHABALA, J.C.; CONROY, J.; FISHER, M.H.; MROZIK, H.; OSTLIND, D.A.; WILKINS, C.A.; CAMPBELL, W.C. 22,23 - Dihydroavermectin B<sub>1</sub>, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *Br.Vet.J.*; 136:88-97, 1980.
12. FRENCH, D.D.; TORBERT, B.J.; CHAPMAN, M.R. Comparison of the anti-strongyle activity of a micellar formulation of ivermectin given parenterally and per os. *Vet.Med. Small Animal Clin.*, 78(11):1778-81, 1983.
13. KROETZ, I.A.; VIDOTTO, O.; PEREIRA, A.B.L.; CAMARGO, L.M.; WATANABE, S. Emprego do ivermectin no tratamento da sarna notoédrica em gatos. In: ENCONTROS DE PESQUISAS VETERINÁRIAS, 1, Londrina, PR, 1984. p.36.
14. MARTINEU, G.P.; VAILLANCOURT, J.; FRÉCHETTE, J.L. Control of *Sarcoptes scabiei* infestation with ivermectin in a large intensive breeding piggery. *Can.Vet.J.*; 25(6):235-8, 1984.
15. PRESTON, J.M. Adverse reactions to unapproved applications. *Vet. Rec.*, 112(12):286, 1983.
16. QUINTAVALLA, F.; CARNEVALI, G.; IOTTI, G. Use of ivermectin in notoedric mange in cats. *Obiettivi e Documenti Vet.*, 6(4):85-6, 1985.
17. RAMISZ, A. Efficacy of ivermectin against endo-and ectoparasites in carnivorous animals. In: INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESS ON FUR ANIMAL PRODUCTION, 3, Versailles, Abril, 1984. *Proceedings*. Paris, France, Institut National de la Recherche Agronomique, 1984. Paper nº 56, p.4.
18. RESTANI, R.; TAMPIERI, M.P.; LORENZI, G. Ivermectin for psoroptic mange in rabbits. *Riv. Coniglicoltura*, 21(8):23-7, 1984.
19. ROBIN, B. Ivermectin: 22,23 Dihydroavermectine B<sub>1</sub>: un nouvel antiparasitaire à très large spectre. *Revue Med. Vet.*, 134(8/9):495-8, 1983.
20. SCHEIDT, V.J.; MEDLAU, L.; SEWARD, R.L.; SCHWARTZMAN, R.M. An evaluation of ivermectin in the treatment of sarcoptic mange in dogs. *Am.J.Vet.Res.*, 45(6):1201-2, 1984.
21. SIVINE, F.; PLUME, C.; ANSAY, M. Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs?. *Vet.Rec.*, 116:195-6, 1985.
22. SOARES RIBEIRO, E.B.; MARINHO, F.E.; SEQUINEL, J. Ivermectin-Efeitos sobre a retina de gatos. Curitiba, Paraná. 28.p. Seminário. Disciplina de Clínica de Pequenos Animais e Terapêutica. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 1985.
23. SUTHERLAND, I.H. Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs? *Vet.Rec.*, 116:223, 1985.

- 
24. YAZWINSKI, T.A.; POTE, L.; TILLEY, W.; RODRIGUEZ, B.S.; GREENWAY, T. Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Vet.Med. Small Anim.Clin.*, 76 (12):1749-50, 1981.
  25. YAZWINSKI, T.A.; TILLEY, W.; GREENWAY, T. Efficacy of Ivermectin in the treatment of artificially induced canine, mixed, gastrointestinal helminthiasis. *Vet.Med. Small Anim.Clin.*, 77(2):225-6, 1982.