

## INTOXICAÇÃO POR IVERMECTINA EM CÃES DA RAÇA COLLIE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Stella Gouveia Botelho<sup>1</sup>  
Cristiane Maria Fernandes de Melo<sup>2</sup>

**RESUMO:** A intoxicação por medicamentos em cães representa uma ameaça à saúde dos animais de estimação sendo uma preocupação comum para os tutores e médicos veterinários, sendo rotineiro esses quadros na clínica de pequenos animais. Os cães da raça Collie apresentam mutação no gene MDR1, fato que causa sensibilidade com uso de algumas drogas, destacando-se a ivermectina. Nesse sentido, esse trabalho de conclusão de curso objetiva abordar os riscos de intoxicação por ivermectina na raça Border Collie, e trata-se de uma pesquisa qualitativa, baseada em uma revisão exploratória de artigos construída por meio de análise sistemática e ampla de trabalhos acadêmicos. Em relação ao tema, os trabalhos revisados indicaram que cães com mutação no gene MDR1 possuem sensibilidade ao uso do antiparasitário do grupo das avermectinas, denominado ivermectina. Sendo que seu uso causa intoxicação com sinais clínicos neurológicos como: letargia, salivação excessiva, tremores, convulsões, incapacidade de se manter em pé, desorientação, levando a óbito. Assim, nosso trabalho concluiu que a combinação de conhecimento genético, atenção aos detalhes na dosagem e a comunicação eficaz entre veterinários e tutores são fundamentais para garantir a segurança e o bem-estar dos cães.

1749

**Palavras-chave:** Amplo espectro. Border Collie. Glicoproteína P. Toxicidade.

**ABSTRACT:** Drug poisoning in dogs represents a threat to the health of pets and is a common concern for owners and veterinarians. These conditions are routine in small animal clinics. Collie dogs have a mutation in the MDR1 gene, a fact that causes sensitivity with the use of some drugs, especially ivermectin. In this sense, this course conclusion work aims to address the risks of ivermectin poisoning in the Border Collie breed, and it is a qualitative research, based on an exploratory review of articles constructed through systematic analysis and wide range of academic works. Regarding the topic, the studies reviewed indicated that dogs with a mutation in the MDR1 gene are sensitive to the use of antiparasitics from the avermectin group, called ivermectin. Its use causes intoxication with neurological clinical signs such as: lethargy, excessive salivation, tremors, convulsions, inability to stand, disorientation, leading to death. Thus, our work concluded that the combination of genetic knowledge, attention to detail in dosing and effective communication between veterinarians and guardians are fundamental to ensuring the safety and well-being of dogs.

**Keywords:** Broad spectrum. Border Collie. P-glycoprotein. Toxicity.

<sup>1</sup> Aluna do curso de medicina veterinária da Faculdade de Ciências e Tecnologia de Campos Gerais, Campos Gerais, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Médica Veterinária e professora de Patologia Clínica do Curso de medicina veterinária da Faculdade de Ciências e Tecnologia de Campos Gerais, Minas Gerais, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A intoxicação por medicamentos em cães representa uma séria ameaça à saúde dos animais de estimação e é uma preocupação comum para os tutores. Cães, por sua natureza curiosa, podem facilmente ter acesso a medicamentos humanos ou veterinários e ingeri-los acidentalmente. Além disso, a automedicação dos cães pelos seus tutores é um fator de maiores causas de intoxicação em cães (MELLO; FRANCO, 2021). Neste sentido pode resultar em complicações graves e até mesmo colocar a vidas dos cães em risco.

Os cães da raça Collie possuem uma alta incidência de desenvolvimento de doenças genéticas, a maioria delas de herança autossômica recessiva (ALDERTON, 2017; ANDERSON, 2018). Uma preocupação específica é a mutação no gene *MDR1*, que pode causar grande sensibilidade a algumas classes de drogas, como o antiparasitário ivermectina (MEALEY; DASSANAYAKE; BURKE, 2017).

A ivermectina é uma molécula ativa contra endoparasitas e ectoparasitas, como parasitas intestinais, ácaros, carrapatos, pulgas, microfilárias de dirofilariose e larvas de helmintos em desenvolvimento. Embora seja considerada uma droga extremamente segura em cães em geral, uma subpopulação de Collies e raças semelhantes demonstraram uma susceptibilidade aumentada aos seus efeitos tóxicos, esse fato se mostra relacionado com a mutação do gene *MDR1* (BILWAL et al., 2019). Os sinais clínicos de intoxicação por ivermectina incluem inicialmente salivação, vômitos, ataxia, tremores e desorientação, que podem progredir para fraqueza, decúbito, falta de resposta, estupor, coma e, em casos extremos, óbito (BATES, 2020).

É crucial que os tutores reconheçam prontamente os sinais de intoxicação por medicamentos e ajam rapidamente para buscar assistência veterinária. O tratamento geralmente envolve medidas como indução ao vômito, terapia de suporte e, em casos graves, hospitalização para monitoramento intensivo (MELLO; FRANCO, 2021). Nesse contexto, o objetivo desta revisão bibliográfica é demonstrar os riscos de intoxicação por ivermectina na raça Border Collie.

## REVISÃO DE LITERATURA

No século XIX, se iniciou o aperfeiçoamento genético de cães pastores, selecionando aqueles com características desejáveis para o pastoreio, sem levar em conta aspectos estéticos. Assim, deu-se origem a raça Border Collie, fruto de mais de uma raça com seleção genética criteriosa (PRESBERG, 2022). A raça teve origem na Inglaterra, especificamente na região

fronteira com a Escócia, de onde veio o nome "Border" que significa fronteira e "Collie" que na tradução significa trabalhador (ANDERSON, 2018).

Em 1906, ocorreu a padronização da raça, e de maneira diversa de outras raças, que priorizavam a estética e o aspecto físico, a avaliação dos Border Collie era baseada no desempenho do trabalho. A raça foi oficialmente registrada em 1915, em virtude de suas origens, e, em 1995, foi reconhecida pelo American Kennel Club como cão de exposição (ANDERSON, 2018).

No desenvolvimento de uma raça, são almejadas características que vão desde a aparência física até o perfil comportamental do animal. Contudo, tais características são adquiridas através de cruzamentos entre genes idênticos, o que resulta em uma grande incidência de doenças genéticas (SOH et al., 2021). Assim, no desenvolvimento de cães da raça Border Collie, os mesmos adquiriram alta incidência de doenças genéticas, sendo a maioria delas de herança autossômica recessiva (ANDERSON, 2018).

Ademais, se um filhote da raça Border Collie possui apenas uma cópia de uma mutação, o mesmo não será afetado, pois o gene dominante assume a função. Entretanto, se o filhote herdar os dois genes recessivos, o mesmo terá uma probabilidade maior de desenvolver a doença. Por essa razão, é extremamente importante testar todos os cães para as diversas doenças genéticas antes do acasalamento (ÁCS et al., 2020; SOH et al., 2021).

1751

Uma das doenças que afeta a raça Border Collie, devido a seus cruzamentos genéticos é a Resistência Múltipla a Drogas Tipo 1 (MDR<sub>1</sub>). Presente no cromossomo 14 dos canídeos, o MDR<sub>1</sub> é o gene que codifica a glicoproteína-P, na qual é responsável pelo transporte de fármacos para diferentes tecidos. A glicoproteína-P, atua como uma bomba de efluxo para fármacos intracelulares como os xenobióticos, para o meio extracelular, impedindo o acúmulo desses fármacos dentro da célula, que podem causar intoxicações (LINARDI; NATALINI, 2006; ALMEIDA et al., 2011; SHIRABE; BONDAN, 2022).

Desta forma, uma vez que ocorra a expressão em excesso da glicoproteína-P, pode ocasionar resistência a sua substância transportadora, sobretudo, quando ocorrem mutações nesse gene, ocorre disfunção na glicoproteína-P, causando baixa funcionalidade ou acúmulo de fármacos em diversos tecidos como no sistema nervoso central, testículos, fetos e outros. Nesse sentido os cães com mutação no gene MDR<sub>1</sub> possuem sensibilidade a algumas classes de fármacos, em destaque aos antiparasitários (Ivermectina) (MANGOLIN et al., 2021; SHIRABE; BONDAN, 2022). Nesse sentido, quando fármacos como a Ivermectina são

administrados em cães com mutação no gene *MDR1*, há uma grande incidência para esse cão sofrer intoxicação e até mesmo levar a óbito.

Diante disso, é de suma importância que os tutores tenham conhecimento sobre a raça adquirida e sempre mantenham os exames e consultas em dia, sobretudo, se possível realizar o teste genético e não realizarem automedicação nesses cães (ÁCS et al., 2020; SOH et al., 2021)

### Mecanismo de ação da Ivermectina

A ivermectina, descoberta em 1975, é amplamente reconhecida e usada tanto na medicina veterinária quanto na humana (LAING et al., 2017). É considerada o composto mais seguro e potente dentro do grupo das avermectinas. Embora tenha uma estrutura química parecida com a dos antibióticos macrolídeos, ela não tem efeito contra bactérias. Este fármaco é eficaz contra uma variedade de parasitas e é um dos antiparasitários mais utilizados rotineiramente na medicina veterinária, principalmente na clínica de grandes animais (CRUMP, 2017; LAING et al., 2017).

O principal uso terapêutico da ivermectina, indiscutivelmente, é o tratamento de doenças tropicais frequentemente desconsideradas. Aprovada pela FDA (Administração de Alimentos e Medicamentos) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BRASIL, 2020), a ivermectina é usada para tratar a Oncocercose (causada pelo *Onchocerca volvulus*), a Filariose linfática (*Wuchereria bancrofti*), a Estrongiloidíase (*Strongyloides stercoralis*) e a sarna em determinados países nos seres humanos (CHANDLER, 2018), e aproximadamente 250 milhões de pessoas recorrem à ivermectina anualmente para combater essas enfermidades (CRUMP, 2017). Desde meados da década de 1990, um amplo programa de doação tem disponibilizado o tratamento gratuitamente às populações mais afetadas pela pobreza nos trópicos (CRUMP, 2017; ASHOUR, 2019).

A ivermectina atua contra parasitas em níveis nanomolares, interferindo na movimentação, alimentação e, sobretudo, na reprodução dos helmintos do Filo Nematoda. Este medicamento age principalmente em canais de cloreto que são ativados por ligantes, em especial os que são ativados pelo glutamato (LAING et al., 2017). Também tem um efeito mais leve em canais de cloreto que respondem ao ácido Gama-aminobutírico (GABA). Portanto, o principal alvo da ivermectina são os canais de cloreto que respondem ao glutamato (GluCl), mas ela também afeta os receptores GABA, os receptores histaminérgicos e os canais de cloreto que são sensíveis ao pH ácido (CRUMP, 2017; LAING et al., 2017).

Os canais de glutamato, que são encontrados em certos invertebrados, aumentam a entrada de íons cloro nas células, o que leva a uma hiperpolarização da membrana celular. Isso impede a transmissão de sinais nos seus neurônios e células musculares, causando paralisia e consequentemente a morte dos parasitas (RIZZO, 2020).

Além disso, a ivermectina pode modificar a resposta imunológica do hospedeiro, ajudando a combater a inflamação. Esse efeito imunomodulador está ligado à mudança na atividade dos linfócitos T, principalmente os linfócitos T-Helper. Em estudos com ratos tratados com ivermectina, observou-se um aumento na produção de anticorpos contra células vermelhas de ovelha (SRBC), que são usadas para visualizar a reação antígeno/anticorpo, indicando que a resposta imune depende da atividade dos macrófagos e linfócitos T. Em ratos com asma induzida, a ivermectina reduziu o recrutamento de células imunes e a produção de citocinas inflamatórias, além de diminuir a secreção excessiva de muco. No entanto, o potencial anti-inflamatório da ivermectina ainda não foi totalmente compreendido (ASHOUR, 2019).

Após ser administrada pela via oral, a ivermectina é absorvida rapidamente, com cerca de 50% da dose administrada disponível no organismo, um valor que pode aumentar se o medicamento for consumido com alimentos. A meia-vida da ivermectina varia entre 12 e 56 horas, e os níveis máximos no sangue são alcançados em torno de 4 horas após a ingestão. Os metabólitos da ivermectina atingem picos de concentração plasmática que duram mais 6 e 12 horas, sugerindo um processo de recirculação entero-hepática (CRUMP, 2017).

1753

Devido à sua alta solubilidade em gorduras, a ivermectina se distribui extensivamente pelo corpo e se liga fortemente às proteínas do plasma (93,2%), o que é um fator relevante para pessoas com subnutrição ou baixos níveis de albumina. O medicamento é metabolizado principalmente pelo citocromo P450, especificamente pela subunidade CYP4503A4, e quase toda a sua excreção é feita através das fezes, com apenas 1% de eliminação pela urina (SOUZA et al., 2023.).

Quantidades muito pequenas são encontradas no leite materno, o que não contraindica seu uso durante a amamentação. Além disso, a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica, o que é importante para a segurança do tratamento (CHAVES; LAMOUNIER; SANTIAGO, 2020).

Sobretudo, a ivermectina é considerada segura para uso humano porque os canais GluCls, que são afetados pelo medicamento, não estão presentes em vertebrados (RIZZO, 2020). Além disso, embora os canais de cloreto regulados pelo GABA estejam presentes no sistema nervoso central, a ivermectina não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, o

que significa que a paralisia causada afeta apenas invertebrados. Isso confirma seu perfil de segurança terapêutica (CHANDLER, 2018).

No entanto, efeitos neurológicos adversos foram observados em animais vertebrados e humanos com mutações específicas, como a ausência do gene MDR-1, que leva a uma maior acumulação de ivermectina no cérebro e pode causar sintomas como letargia, salivação excessiva, tremores, convulsões, incapacidade de se manter em pé, desorientação e até coma. Esses efeitos podem surgir em um intervalo de algumas horas até sete dias após a administração do medicamento (CHANDLER, 2018).

Deste modo, apesar da segurança do fármaco é necessário que seu uso seja cauteloso, tanto por médicos quanto médicos veterinários, visto que nem todos os pacientes possuem testagem para deficiência do gene MDR-1. Por fim, é recomendado que antes de fazer o uso da ivermectina, seja realizado a testagem para esse gene, confirmando a presença ou não de mutação no mesmo.

### **Prevenção e cuidados na intoxicação por Ivermectina em cães da raça Border Collie**

Como mencionado anteriormente, a ivermectina é um medicamento antiparasitário amplamente utilizado e tem sido objeto de discussão intensa, especialmente sobre seu uso veterinário, agrícola e humano. Assim, este texto visa explorar as nuances da prevenção da intoxicação por ivermectina em cães da raça Border Collie, cuja preocupação é significativa devido a deficiência e mutação do gene MDR1 nesses animais.

1754

A prevenção começa com a conscientização dos tutores de cães sobre os riscos associados ao uso da ivermectina, especialmente para raças sensíveis como o Border Collie. É fundamental que os donos de cães desta raça compreendam a importância de realizar testes genéticos antes da administração do medicamento. O teste para a mutação do gene MDR1 pode determinar se um cão é portador da mutação e, portanto, susceptível aos efeitos adversos da ivermectina. A análise é feita através da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), que é relativamente simples e pode ser realizado por meio de uma amostra de sangue ou de células da mucosa oral do animal (MARELLI et al., 2020).

Nesse sentido, uma vez que o status do gene MDR1 é conhecido, o veterinário pode ajustar o tratamento antiparasitário de acordo com a necessidade específica do cão, optando por alternativas mais seguras quando necessário (MARELLI et al., 2020).

Além disso, a conscientização contínua por médicos veterinários e a educação dos proprietários de cães sobre a importância desses testes e sobre os possíveis riscos da ivermectina

são vitais. Campanhas informativas, orientações fornecidas por veterinários e recursos educacionais disponíveis em clínicas veterinárias podem ajudar a garantir que os tutores de cães estejam bem informados e preparados para tomar decisões seguras e eficazes em relação à saúde de seus animais de estimação (BILWAL et al. 2020).

Ademais, a intoxicação por ivermectina em cães, particularmente na raça Border Collie, é um evento clínico que exige atenção meticulosa e uma abordagem sistemática para o tratamento. Assim, quando ocorre a suspeita ou intoxicação de cães Border Collie pelo uso da ivermectina, é necessário que o animal seja encaminhado imediatamente para avaliação por um médico veterinário. A identificação precoce dos sintomas e o início do tratamento são fundamentais para manter a saúde do animal sem graves efeitos colaterais.

Caso confirmada a intoxicação, é necessário tomar medidas como a indução do vômito ou administração de carvão ativado para limitar a absorção do medicamento. Além disso, terapias de suporte, como fluidoterapia intravenosa, podem ser necessárias para manter a estabilidade fisiológica do cão e facilitar a eliminação da droga. Sobretudo, o monitoramento das funções vitais e do comportamento do animal devem ser contínuos, sendo esses, essenciais para detectar qualquer sinal de deterioração (DESCOSTES, 2021).

Ressalta-se que em casos graves, cuidados intensivos, incluindo medidas para controlar convulsões e manter a função respiratória podem ser necessários. E durante o período de recuperação, o cão deve ser mantido em um ambiente calmo e confortável, com monitoramento contínuo até que todos os sinais de toxicidade tenham desaparecido. Por fim, de modo a prevenir futuros episódios, os proprietários devem ser instruídos sobre os riscos associados à ivermectina e sobre a importância de testes genéticos para a mutação do gene MDR1 antes da administração de qualquer medicamento (DESCOTES, 2021).

Em resumo, a prevenção dos efeitos adversos da ivermectina em Border Collie e outras raças sensíveis depende de uma abordagem informada e proativa, que inclui a realização de testes genéticos para a mutação do gene MDR1 e a conscientização dos proprietários sobre a importância desses procedimentos.

## CONCLUSÃO

Os estudos aqui revisados evidenciaram a importância da discussão e conscientização sobre o uso da ivermectina em animais especialmente da raça Border Collie. Nesse sentido, conscientizar sobre a prevenção da intoxicação por ivermectina em cães da raça Border Collie é um exemplo claro da importância da medicina veterinária personalizada.

À medida que avançamos na compreensão da interação entre genética e farmacologia, torna-se cada vez mais evidente que uma abordagem individualizada é essencial no cuidado dos animais de estimação. Por fim, a testagem genética para deficiência ou mutação no gene *MDR1* em cães é fundamental para evitar complicações e sobretudo manter o bem-estar dos mesmos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ALDERTON, D. **Cães - Como escolher o Companheiro Ideal para Você**. São Paulo: Editora Quarto. 2017. 176p.

ALMEIDA, M.A.O; AYRES, M.C.C. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H. S.; GONIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p.517-531.

ANDERSON, D. **The Complete Guide to Border Collies**. New York: LP Media. 2018. 166p.

ASHOUR, D. S. Ivermectin: From theory to clinical application. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, n. 2, p. 134-142, 2019.

BATES, N. Poisons affecting the neurological system. **The Veterinary Nurse**, v. 11, n. 3, p. 116-125, 2020.

BILWAL, A. K. et al. Clinical presentation and therapeutic management of ivermectin toxicity in German Spitz dog. **Hemoglobin**, v. 16, p. 12-18, 2020.

BILWAL, A. K. et al. Clinical presentation and therapeutic management of ivermectin toxicity in German Spitz dog. **Hemoglobin**, v. 16, p. 12-18, 2020.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome-2020.pdf/view>. Acesso em: 08 de junho de 2024.

CHANDLER, R. E. Serious neurological adverse events after ivermectin—do they occur beyond the indication of onchocerciasis?. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 2, p. 382, 2018.

CHAVES, R. G.; LAMOUNIER, J. A.; SANTIAGO, L. B. Aleitamento materno e terapêutica para a doença coronavírus 2019 (COVID-19). **Residência Pediátrica**, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of Antibiotics**, v. 70, n. 5, p. 495-505, 2017.

DESCOTES, J. Segurança Médica da Ivermectina. **Relatório de Revisão de Especialistas. Consultoria Imunossafe**, v. 120, 2021.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin—old drug, new tricks?. **Trends in Parasitology**, v. 33, n. 6, p. 463-472, 2017.



LINARDI, R. L.; NATALINI, C. C. Multi-drug resistance (MDR<sub>1</sub>) gene and P-glycoprotein influence on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of therapeutic drugs. **Ciência Rural**, v. 36, p. 336-341, 2006.

MANGOLIN, L. F. et al. O papel do gene MDR-1 e a glicoproteína-p na intoxicação por ivermectina em cães-revisão. **Nucleus Animalium**, v. 13, n. 1, 2021.

MARELLI, S. P. et al. Genotypic and allelic frequencies of MDR<sub>1</sub> gene in dogs in Italy. **Veterinary record open**, v. 7, n. 1, p. e000375, 2020.

MEALEY, K. L.; DASSANAYAKE, S.; BURKE, N. S. Establishment of a cell line for assessing drugs as canine P-gp substrates: Proof of principle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 5, p. 545-551.2017.

MELLO, A.; FRANCO, D. C. Z. Ivermectin: the global problem of antiparasitic misuse. **Journal Archives of Health**, v. 2, n. 4, p. 1316-1318, 2021.

PRESSBERG, C. L. **The History of Working Collie Breeds**. New York: Rowe Publishing, 2022. 614p.

RIZZO, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. **Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 7, p. 1153-1156, 2020.

SHIRABE, G. K. S.; BONDAN, E. F. Principais doenças genéticas em cães da raça Border Collie: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e9111637993- e9111637993, 2022.

1757

SOH, P. X. Y. et al. Evaluation of genetic diversity and management of disease in Border Collie dogs. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6243, 2021.

SOUZA, C. P. F. A. et al. Risco ambiental provocado por resíduos de medicamentos na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, durante a pandemia por SARS-Cov19. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 28, p. 711-711, 2023.

VIRÁG, A.; KOVER, G.; FARKAS, J.; BOKOR, A.; NAGY, I. Effects of long-term selection in the Border Collie dog breed: Inbreeding purge of canine hip and elbow dysplasia. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1743, 2020.