



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL**

Clédson Calixto de Oliveira

Intoxicações por anti-helmínticos em pequenos ruminantes: considerações clínicas e hematobioquímicas da sobredosagem de nitroxinil em caprinos hígdos

PATOS - PB

2022

Clédson Calixto de Oliveira

Intoxicações por anti-helmínticos em pequenos ruminantes: considerações clínicas e hematobioquímicas da sobredosagem de nitroxinil em caprinos hípidos

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência e Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz

Patos/PB
2022

O48i

Oliveira, Clédson Calixto de.

Intoxicações por anti-helmínticos em pequenos ruminantes: considerações clínicas e hematobioquímicas da sobredosagem de nitroxinil em caprinos hígdos / Clédson Calixto de Oliveira. – Patos, 2022.

51 f. :il. color.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Saúde Animal) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2022.

"Orientação: Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz".

Referências.

1. Vermífugo. 2. Overdose. 3. Ruminante. I. Vaz, Antônio Fernando de Melo. II. Título.

CDU 615.284(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
POS-GRADUACAO EM CIENCIA E SAUDE ANIMAL
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES

CLÉDSON CALIXTO DE OLIVEIRA

INTOXICAÇÕES POR ANTIHELMÍNTICOS EM PEQUENOS RUMINANTES: CONSIDERAÇÕES HEMATOBIOQUÍMICAS DA SOBREDOSAGEM DE NITROXINIL EM CAPRINOS HÍGIDOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Saúde Animal.

Aprovada em: 18/02/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz (Orientador - PPGCSA/UFCG)

Prof. Dr. Vinícius Longo Ribeiro Vilela (Examinador Interno - IFPB)

Profa. Dra. Sara Vilar Dantas Simões (Examinadora Externa - UFPB)



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius Longo Ribeiro Vilela, Usuário Externo**, em 18/02/2022, às 10:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANTONIO FERNANDO DE MELO VAZ, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/02/2022, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2126163** e o código CRC **155B4303**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, saúde, pelo discernimento, por iluminar meus caminhos e me guiar da melhor forma possível.

Aos meus pais Otailma e Francimar por sempre terem me apoiado, pelo carinho, amizade, proteção, ensinamentos, por terem me amado de forma incondicional e sempre terem buscado o melhor a me oferecer. Aos meus irmãos Clérison, Laryssa e Lara por sempre estarem comigo, independente da situação. Aos meus avós Gorete, Antônio, Socorro e Francisco (*In memoriam*) por terem sido muito mais que avós.

A minha noiva e futura esposa Daniele, pelo amor, companheirismo, por me entender e me conhecer tão bem, por estar comigo em todos os momentos bons e ruins, por me inspirar a ser uma pessoa e um profissional melhor a cada dia. Por aturar meus estresses e chateações.

Ao meu amigo Bruno Henrique por toda ajuda prestada durante o experimento, pelo apoio, cuidados com os animais, organização dos dados e pelas risadas compartilhadas. Sem você dificilmente teria conseguido desempenhar com êxito esta tarefa. Aos meus amigos Ângelo Nobrega, Ygo Monteiro, Luana, Eduardo, Rodrigo Cruz e Ermano por toda ajuda na condução do experimento.

Ao meu orientador, Professor Fernando Vaz, por ser peça chave no meu desenvolvimento profissional e pessoal, pela confiança e amizade que construímos por meio de trabalhos desenvolvidos desde o início da graduação, há quase 10 anos. Por ter acreditado no meu potencial para desenvolver este trabalho (dissertação) e por não ter medido esforços para que o experimento pudesse acontecer.

Ao Núcleo de Pesquisa para o Desenvolvimento do Trópico Semi-Árido - NUPERIDO em nome de Nerivaldo por ter cedido os animais. Ao Hospital Veterinário da UFCG pelo apoio físico como um todo, bem como a seus funcionários.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

Diante da necessidade de explorar os aspectos clínico-patológicos da sobredose por anti-helmínticos sintéticos, esta dissertação reuniu no prelúdio uma revisão sistemática com informações pertinentes acerca dos quadros de intoxicações por anti-helmínticos em caprinos e ovinos. Em seguida, avaliou através de um estudo prospectivo, os parâmetros clínicos e laboratoriais da administração experimental da dose terapêutica e de sobredosagens de nitroxinil 34% em caprinos hígidos em simulação de regime intensivo e semi-intensivo. A pesquisa dos estudos primários para realização da revisão sistemática foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: Science Direct, PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. Os termos de busca utilizados foram: (Antihelmintic OU Antiparasitic OU Vermifuge) E (poisoning OU toxicity OU overdose OU intoxication) E (Goat OU Sheep). Vinte e oito artigos foram incluídos para elaboração da revisão sistemática e estes descreviam quadros de intoxicação por doze medicamentos, sendo eles: albendazol (2), closantel (14), disofenol (1), ivermectina (1), levamisol (2), moxidectina (1), netobimin (1), nitroxinil (1), oxfendazol (2), parbendazol (2), tetramizole (1) e Thiabendazole (1). Os dados obtidos desta revisão reforçam os cuidados que devem ser aplicados para utilizar estes fármacos com segurança na tentativa de evitar quadros de intoxicações. Em prosseguimento desta dissertação, um estudo experimental com doze caprinos distribuídos em dois grupos experimentais, GR (grupo repouso) e GE (grupo exercício) foi realizado. Para tanto, doses que variaram de 10 a 50 mg/kg de Nitroxinil 34% foram administradas por via subcutânea em dose única. Alterações clínicas foram observadas nos animais que receberam 3, 4 e 5 vezes a dose terapêutica (xDT). Um óbito foi registrado no animal que recebeu 5xDT do GR com sinais acentuados de apatia, taquipneia, anorexia e decúbito. Em relação aos parâmetros hematológicos, uma leucocitose com neutrofilia associada à linfopenia evidenciou-se. Já para os parâmetros bioquímicos, um possível quadro de azotemia renal aguda associada com uma hipoglicemia, forte desequilíbrio ácido-básico e degeneração muscular progressiva proporcional à dose de nitroxinil foi observado. Em conclusão, o nitroxinil demonstrou relevante potencial em causar graves alterações clínicas, hemogasométricas e hematobioquímicas quando administrado cinco vezes a dose terapêutica em caprinos hígidos.

Palavras-chave: Vermífugo, overdose, ruminante.

ABSTRACT

Given the need to explore the clinicopathological aspects of overdose by synthetic anthelmintic, this dissertation presents in the prelude a systematic review with relevant information about the cases of anthelmintic intoxication in goats and sheep., Then, through a prospective study, it evaluated the clinical and laboratory parameters of the experimental administration of the therapeutic dose and overdoses of 34% nitroxinil in healthy goats in simulated intensive and semi-intensive regimens. The search of primary studies for the systematic review was carried out in five electronic databases: Science Direct, PubMed, Scopus, Web of Science and SciELO. The search terms used were: (Anthelmintic OR Antiparasitic OR Vermifuge) AND (poisoning OR toxicity OR overdose OR intoxication) AND (Goat OR Sheep). Twenty-eight articles were included for the elaboration of the systematic review and they described cases of intoxication by twelve drugs, namely: albendazole (2), closantel (14), disophenol (1), ivermectin (1), levamisole (2), moxidectin (1), netobimin (1), nitroxynil (1), oxfendazole (2), parbendazole (2), tetramizole (1) and Thiabendazole (1). The data obtained from this review reinforce the care that must be applied to use these drugs safely in an attempt to avoid intoxication. In continuation of this dissertation, a prospective randomized controlled clinical study with twelve goats distributed in two experimental groups, GR (rest group) and GE (exercise group) was performed. Therefore, doses ranging from 10 to 50 mg/kg of Nitroxinil 34% were administered subcutaneously in a single dose. Clinical changes were observed in animals that received 3, 4 and 5 times the therapeutic dose (xDT). One death was recorded in the animal that received 5xDT from the GR with marked signs of apathy tachypnea, anorexia and recumbency. Regarding the hematological parameters, a leukocytosis with neutrophilia associated with lymphopenia was evident. As for the biochemical parameters, a possible picture of acute renal azotemia associated with hypoglycemia, strong acid-base imbalance and progressive muscle degeneration proportional to the dose of nitroxinil was observed. Nitroxinil demonstrated relevant potential to cause serious clinical, blood gas and hematobiochemical changes when administered five times the therapeutic dose in healthy goats.

Keywords: Vermifuge, overdose, ruminant.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Fig. 1. Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos estudos na revisão sistemática.... 27

CAPÍTULO II

Figura 1. A e B (repouso) / C e D exercício (função muscular). Indica forte lesão muscular com picos de CK e AST proporcional a dose. No grupo exercício esse dano é observado em doses menores em comparação ao grupo repouso..... 43

Figura 2. A e B (repouso) / C e D exercício. Indica forte lesão renal tubular com picos de creatinina e ureia proporcional a dose. No grupo exercício esse dano é observado em doses menores em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito..... 43

Figura 3. A, B e C (repouso) / D, E e F exercício (Perfil Hemogasométrico) Indica uma tendência a alcalose metabólica para compensar a elevação do CO₂ nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida a compensação se estabiliza com exceção do animal que foi a óbito. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito. 44

Figura 4. A e B (repouso) / C e D exercício (Perfil glicêmico). Indica um hiperglicemia nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida ocorre forte hipoglicemia. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito. 45

Figura 5. A, B e C (repouso) / D, E e F exercício (Perfil eletrolítico) Indica uma tendência a hipocalcemia, hipocalemia e hiperclorémia nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida ocorre forte queda (K e Ca) e elevação (CL) no animal que foi a óbito. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso mas com recuperação e sem óbito. Indicação de intensa degeneração tubular. 46

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO I

Tabela 1: Tipo de estudo e dados epidemiológicos (espécie, idade e sexo) dos artigos selecionados..... 23

Tabela 2: Classes farmacológicas e princípios ativos dos anti-helmínticos..... 24

Tabela 3: Princípio ativo, doses tóxicas e danos observados nos artigos encontrados. 25

CAPÍTULO II

Quadro 1: Distribuição dos animais em grupos, peso (kg), dose (mg/kg) e volume (mL) do Nitroxinil administrado 41

Tabela 1:Dados hematológicos do animal que recebeu 5xDT de nitroxinil do GR..... 41

Tabela 2: Avaliação seriada dos parâmetros hemogasométricos do animal que recebeu 5xDT de nitroxinil do GR. 41

Tabela 3. Dados referentes a urinálise do animal que receberam 5xDT de nitroxinil do GR. 42

Tabela 4: Variáveis ambientais dos locais de estudo. Temperatura ambiente, umidade relativa e temperatura de globo negro. 42

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	7
REFERÊNCIAS	9
CAPÍTULO I: Intoxicação por anti-helmínticos em caprinos e ovinos: uma revisão sistemática	11
Resumo	12
Introdução	13
Material e métodos.....	13
Estratégias de busca	14
Extração e análise de dados.....	14
Resultados	14
Discussão	15
Referências.....	18
CAPÍTULO II: Considerações clínicas e hematobioquímicas de caprinos intoxicados experimentalmente por nitroxinil	28
Resumo	29
1. Introdução	30
2. Material e métodos.....	30
2.1 Local do experimento e avaliação bioclimatológica	31
2.2 Animais e manejo.....	31
2.3 Delineamento experimental.....	31
2.3 Avaliação clínica	32
2.4 Coleta e processamento de amostras sanguíneas	32
2.5 Urinálise e análise de fluido ruminal.....	33
2.6 Análises dos dados	33
3. Resultados	33
3.1 Aspectos clínicos da sobredose de nitroxinil	33
3.2 Aspectos hematobioquímico	34
4. Discussão	35
5. Conclusão.....	38
Referências.....	38
CONCLUSÃO GERAL	47

INTRODUÇÃO GERAL

O Nordeste do Brasil detém cerca de 90% do rebanho de caprinos, exercendo um importante papel no desenvolvimento econômico e social da Região (IBGE, 2018). Contudo, práticas equivocadas e manejo inadequado contribuem para o surgimento de problemas produtivos que afetam e, por vezes, inviabilizam seu desenvolvimento (SALLES *et al.*, 2018).

As parasitoses gastrointestinais representam o maior e mais grave problema sanitário dos pequenos ruminantes no Nordeste brasileiro, tais enfermidades causam grande impacto na produção destes animais, tanto pelas altas taxas de mortalidade, como também pelas perdas decorrentes de infecções subclínicas (SALGADO; SANTOS, 2016; HOSTE; TORRES-ACOSTA, 2011).

O controle destes parasitas, em sua maioria, baseia-se na administração intensiva e ininterrupta de anti-helmínticos sintéticos. Por conta do uso indiscriminado destes fármacos, é bastante comum o surgimento de populações de helmintos resistentes. Por conseguinte, a administração de sobredose tem sido um erro frequente, desencadeando quadros de intoxicações (SALGADO; SANTOS, 2016; RIET-CORREA *et al.*, 2013).

Os anti-helmínticos são classificados com base na sua constituição química em compostos inorgânicos (à base de sais de metais), orgânicos naturais e compostos orgânicos sintéticos, que atualmente são os mais utilizados (ALMEIDA; AYRES, SANTAREM 2017). Os compostos orgânicos sintéticos são ainda subdivididos em vários grupos, benzimidazois, imidazotiazois, lactonas macrocíclicas, salicilanilidas, compostos nitrofenólicos, derivados da aminoacetonitrila, dentre outros (LANUSSE *et al.*, 2018).

A maioria destes anti-helmínticos possuem amplas margens de segurança, sendo ocasionalmente observados quadros de intoxicações transitórios que acompanham a usual utilização desses fármacos. A superestimativa do peso corpóreo do animal associado ao uso de equipamentos de dosificação defeituosos, falha na leitura das instruções dos rótulos e dosificação de todos os animais a partir do peso do mais pesado são os principais fatores envolvidos nos casos de overdose (POHL *et al.*, 2020).

O nitroxinil é um substituto fenólico incorporado massivamente no Nordeste brasileiro para o controle de nematódeos e trematódeos resistentes a anti-helmínticos convencionais. Seu efeito residual contra reinfeções por um período de até 60 dias e boa eficácia sobre *H. contortus* resistentes, o tem favorecido como uma alternativa viável para controle deste parasita (Lanusse *et al.*, 2018). É distribuído rapidamente por via sistêmica a partir do tecido

subcutâneo e atua bloqueando a fosforilação oxidativa mitocondrial dos helmintos, o que impede a produção de ATP (adenosina trifosfato) e afeta a motilidade do parasita o qual morre por inanição (Rahman et al., 2017).

Apesar de apresentar boa eficácia antiparasitária (Costa et al., 2017), o problema mais relevante que o nitroxinil demonstra é o risco de intoxicação decorrente de sobredose, sendo menos seguro quando comparado a outros anti-helmínticos, tal como a ivermectina (Almeida et al., 2017). Em caso de sobredosagem acidental ou reação adversa, os sintomas incluem hipertermia, hiperpneia, hipercapnéia e aumento da excitabilidade, tais sinais são atribuídos ao desacoplamento da fosforilação oxidativa (Rahman et al., 2017).

Assim, diante da necessidade de explorar os aspectos clínico-patológicos da sobredose por anti-helmínticos sintéticos, esta dissertação reuniu por meio de uma revisão sistemática informações pertinentes acerca dos quadros de intoxicações por anti-helmínticos em caprinos e ovinos, bem como avalia os parâmetros laboratoriais da administração experimental da dose terapêutica e de sobredosagens de nitroxinil 34% em caprinos hígidos em simulação de regime intensivo e semi-intensivo.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA; AYRES, SANTAREM. Agentes antinematódeos. IN: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, cap. 44, p. 860-878, 2017.
- HOSTE, H.; TORRES-ACOSTA, J.F Non chemical control of helminths in ruminants: adapting solutions for changing worms in a changing world. **Vet Parasitol**. 2011; 180(1-2): 144-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.035>. PMID:2170514
- IBGE - FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS - **Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA)**. Disponível em:<<http://www.sidra.ibge.gov.br/>>
- KASSAI, T. **Veterinary Helminthology**. Oxford: Butterworth & Heineann; 1999. 260 p
- LANUSSE, C.E., ALVAREZ, L.I., VIRKEL, G.L. Anticestodal and Antitrematodal Drugs. In: Riviere, J.E., Papich, M.G (Eds.), **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. John Wiley & Sons. p. 1081-1102. 2018
- O'BRIEN, J. J., Toxicological aspects of some modern anthelmintics. **Aust. Vet. J.** 46, 297–300. 1970. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1970.tb07902.x>
- RIET-CORREA, B.; SIMÕES, S. V. D.; PEREIRA FILHO, J. M.; AZEVEDO, S.S.; MELO, D. B.; BATISTA, J. A.; MIRANDA NETO, E. G.; RIET-CORREA, F. Sistemas produtivos de caprinocultura leiteira no semiárido paraibano: caracterização, principais limitantes e avaliação de estratégias de intervenção. **Pesq. Vet. Bras.** 33, 345–352. 2013.
- RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Tenth Edition. John Wiley & Sons. 2018.

SALGADO, J. A.; SANTOS, C. P. Overview of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes of small ruminants in Brazil. **Braz. J. Vet. Parasitol.**, Jaboticabal, v. 25, n. 1, p. 3-17, 2016.

SALLES, H. O.; POMPEU, R. C. F. F.; VIEIRA, L. S.; CAVALCANTE, A. C. R.; SOUZA, H. A. de; GUEDES, F. L.; OLIVEIRA, E. L. de; DIAS, M. V.; MENDES, M. E. P.; XIMENES, L. V. **Econemat: estratégia de controle da fase de vida livre de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes no solo.** Comunicado técnico 173 - EMBRAPA. Sobral. 2018.

VERCRUYSSSE, J.; CLAEREBOU, E. Anthelmintics. In S. E. Aiello e M. A. Moses (Eds.), **The Merck veterinary manual.** 11th Edition, pp. 2637–2652). Wiley. 2016.

CAPÍTULO I:

Intoxicação por anti-helmínticos em caprinos e ovinos: uma revisão sistemática

Clédson Calixto de Oliveira, Daniele Frutuoso Leal da Costa, Clécio Henrique Limeira,
Denise Batista Nogueira, Bruno Henrique Rodrigues do Nascimento, Antônio Fernando de
Melo Vaz

Artigo será submetido ao periódico Research in Veterinary Science
(Fator de impacto: 2,534 Qualis A1).

Clédson Calixto de Oliveira^{a*}, Daniele Frutuoso Leal da Costa^a, Clécio Henrique Limeira^b,
Denise Batista Nogueira^c, Bruno Henrique Rodrigues do Nascimento^d, Antônio Fernando de
Melo Vaz^a

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

^bMédico Veterinário, Unidade Acadêmica de Ciências da Vida, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, PB, Brasil.

^cPrograma Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

^dGraduação Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

*Corresponding author: Clédson Calixto de Oliveira

Veterinary University Hospital, Federal University of Campina Grande, Avenida
Universitária S/N - Bairro Santa Cecília - Cx Postal 61 - Patos/PB CEP: 58708-110. Tel.: +55
(83) 9 98302232 / (85) 9 97120066. E-mail address: cludsonvet@gmail.com

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento de literatura disponível em meio eletrônico para fundamentar uma revisão sistemática ampla acerca de quadros de intoxicações por anti-helmínticos em ovinos e caprinos. A pesquisa dos estudos primários foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: Science Direct, PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. Os termos de busca utilizados foram: (Antihelmintic OR Antiparasitic OR Vermifuge) AND (poisoning OR toxicity OR overdose OR intoxication) AND (Goat OR Sheep). Um total de 2.361 artigos foram identificados nas cinco bases de dados, Science Direct (n=1.869), PubMed (n=434), Scopus (n=37), Web of Science (n=16) e SciELO (n=5). Após a verificação de duplicatas, 111 artigos foram excluídos, restando 2.250 para a leitura de título e resumos, destes 115 foram lidos na íntegra e 28 incluídos para elaboração da revisão sistemática. Dos 28 artigos, 16 envolvia a espécie ovina, nove caprinos e três artigos de ambas as espécies. Foram identificados doze medicamentos envolvidos Albendazol (2), Closantel (14), Disofenol (1), Ivermectina (1), Levamisol (2), Moxidectina (1), Netobimin (1), Nitroxinil (1), Oxfendazol (2), Parabendazol (2), Tetramizole (1) e Thiabendazole (1). Apesar da toxicose em ovinos ser prevalente, ambas as espécies demonstraram acometimento do

sistema nervoso, locomotor e renal assim como influências teratogênicas. Dados desta revisão reforçam os cuidados que devem ser aplicados no controle de infecções parasitárias através do uso essencial de fármacos antiparasitários com segurança a fim de evitar quadros de intoxicações.

Palavras-chave: Antiparasitários, overdose, ruminantes.

Introdução

A quimioterapia moderna de doenças parasitárias, sobretudo com a utilização de anti-helmínticos, desempenha um papel importante na produção pecuária (Vercruysse e Claerebout, 2016). Entretanto, o uso generalizado desses fármacos antiparasitários pode acarretar uma série de complicações que se estendem desde o risco à saúde humana através da contaminação dos alimentos como também pela formação de populações de helmintos resistentes e o desenvolvimento de quadros de intoxicações decorrente de sobredosagem (Varlamova et al., 2021).

Os anti-helmínticos têm sido classificados com base na sua constituição química em compostos inorgânicos (à base de sais de metais), orgânicos naturais e compostos orgânicos sintéticos, atualmente os mais utilizados (Almeida et al., 2017). Os sintéticos são ainda subdivididos em diversos grupos nos quais se destacam: Benzimidazóis, Imidazotiazóis, Lactonas Macrocíclicas, Salicilanilidas, Compostos Nitrofenólicos, Derivados da Aminoacetoneitrila (Riviere e Papich, 2018).

A maioria dos anti-helmínticos possuem amplas margens de segurança sendo ocasionalmente registrados quadros de intoxicações que cursam como episódios transitórios que acompanham a utilização desses fármacos (Vercruysse e Claerebout, 2016). A superestimativa do peso corpóreo do animal associado ao uso de equipamentos de dosificação defeituosos, falha na interpretação das instruções dos rótulos e dosificação de todos os animais a partir do peso médio são os principais fatores envolvidos nos casos de overdose (Pohl et al., 2020).

Buscando elucidar e reunir informações pertinentes relacionados aos quadros de intoxicações por anti-helmínticos em caprinos e ovinos, objetivou-se com este estudo realizar um levantamento da literatura disponível em meio eletrônico para uma revisão sistemática.

Material e métodos

Estratégias de busca

A pesquisa dos estudos primários foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: Science Direct, PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. Os termos de busca utilizados foram: (Antihelmintic OR Antiparasitic OR Vermifuge) AND (poisoning OR toxicity OR overdose OR intoxication) AND (Goat OR Sheep).

Crítérios de inclusão e processo de seleção

Para desenvolvimento deste estudo, foram seguidas as recomendações da metodologia PRISMA - Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (Liberati et al., 2009). Após a busca, todos os artigos foram exportados em arquivos "BibTex" para o gerenciador bibliográfico Mendeley®, sendo a partir de então, excluídos os duplicados. Posterior a esta etapa foi realizada a leitura de títulos e resumos dos estudos primários por dois pesquisadores, de forma independente.

Procurou-se identificar artigos completos, relatos de caso e comunicações curtas que descrevessem quadros clínicos ou patológicos de intoxicações experimental ou acidental por anti-helmínticos em caprinos e/ou ovinos. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação. As pesquisas foram realizadas entre 01 e 15 de novembro de 2021. Foram excluídos do estudo: revisões de literatura; trabalhos que descrevessem quadros de intoxicação por substâncias extraídas de plantas; substâncias que não se enquadrem em grupo farmacológico específico; intoxicações ou reações adversas a organofosforados, coccidiostático e antiprotozoários.

Após serem considerados adequados, os artigos foram avaliados na íntegra e de forma totalmente independente. As discordâncias quanto à sua inclusão foram resolvidas por consenso.

Extração e análise de dados

Uma planilha eletrônica foi formulada pelos autores para garantir consistência / confiabilidade dos dados, preenchida com informações sobre autores, ano de publicação, espécie, idade, sexo, princípio ativo, classe farmacológica, dose tóxica e danos observados.

Resultados

Um total de 2.361 artigos foram identificados nas cinco bases de dados: Science Direct (n=1.869), PubMed (n=434), Scopus (n=37), Web of Science (n=16) e SciELO (n=5). Após a verificação de duplicatas, 111 artigos foram excluídos, restando 2.250 para a leitura de título e resumos, destes 115 foram lidos na íntegra e 28 incluídos para elaboração da revisão sistemática (Figura 1).

Os artigos foram publicados entre os anos de 1966 e 2021. Dos 28 artigos, 16 envolviam a espécie ovina, nove caprinos e três artigos ambas as espécies (Tabela 1). Foram identificados 12 medicamentos envolvidos: Albendazol (2), Closantel (14), Disofenol (1), Ivermectina (1), Levamisol (2), Moxidectina (1), Netobimin (1), Nitroxinil (1), Oxfendazol (2), Parbendazol (2), Tetramizole (1) e Thiabendazole (1), pertencentes a cinco grupos farmacológicos distintos, Benzimidazóis, Compostos Nitrofenólicos, Imidazotiazóis, Lactonas Macrocíclicas e Salicilanidas (Tabela 2). Um dos artigos (Obwolo et al., 1989) descrevia caso de intoxicação por uma mistura combinada de Albendazol e Closantel. Informações detalhadas sobre dose tóxicas e danos observados estão descritos na Tabela 3.

Discussão

Com base em nosso levantamento, dos 28 artigos selecionados, 16 descreviam quadros de toxicose em ovinos, tal fato pode estar correlato com uma possível resistência dos caprinos às condições de intoxicações. Sabe-se que os caprinos metabolizam mais rapidamente os anti-helmínticos do que os ovinos (Escudero et al., 1999; Carceles et al., 2001) e conseqüentemente suportam doses mais elevadas (Riet-Correa et al., 2013; Torres-Acosta e Hoste 2008). Tal fato pode justificar a menor ocorrência e relatos de quadros de intoxicações na espécie caprina.

O Closantel foi o anti-helmíntico mais observado no levantamento, dos 28 artigos, 14 descrevia quadros de intoxicação por este fármaco. É um antiparasitário pertencente à classe Salicilanilida usado para controlar *Haemonchus contortus*, formas maduras e imaturas de *Fasciola hepatica* e larvas de *Oestrus ovis* (Lanusse et al., 2018; Gill et al. 1999). O Closantel geralmente é utilizado na dose de 10 mg/kg, casos de reações adversas e intoxicações são relatados em doses que vão desde a dose terapêutica (Lopes et al., 2014) até 13 vezes a dose recomendada (Button et al., 1987). Os principais sinais clínicos observados foram distúrbios neurológicos centrais e cegueira (Tabela 3).

A fisiopatogenia da intoxicação por Closantel sugere que as lesões oculares estão associadas à neuropatia óptica após edema de retina (Gill et al., 1999). Além disso, pode ocorrer também lesões azonais do nervo óptico (Rivero et al., 2015; Van der Lugt e Venter, 2007). Outros mecanismos que podem estar envolvidos no desenvolvimento da lesão ocular incluem a compressão do nervo óptico dentro das estruturas ósseas do canal óptico e a ruptura das células e camadas de membrana celulares compactadas, esta comumente associadas à retinopatia, edema de mielina e vacuolização da substância branca (Sakhaee e Derakhshanfar, 2010).

Oito estudos relatavam complicações decorrentes de overdose com fármacos pertencentes ao grupo dos Benzimidazóis. Os fármacos deste grupo geralmente apresentam boa margem de segurança, sobretudo por possuir baixa taxa de absorção no trato gastrointestinal e conseqüentemente uma quantidade insuficiente é absorvida para corrente sanguínea a ponto de induzir efeito tóxico (Lanusse et al., 2018).

A maioria dos relatos de complicações decorrentes da administração dos Benzimidazóis é de ordem teratogênica. Navarro et al. (1998) observaram malformações congênitas (esqueléticas, renais e vasculares) e aborto após administração de uma dose terapêutica de Netobimin no 17º dia de gestação em ovelhas. Paralisia, deformidades esqueléticas, ataxia, hipoplasia cerebral e hidrocefalia, além de aborto foram relatados por Prozesky et al. (1981) após administração de 180 mg/kg de Parbendazol em várias fases da gestação em ovelhas. Além de complicações teratogênicas foi também observado depressão da medula óssea e imunossupressão (Morris et al., 1985; Stankiewicz et al., 1994; Dueger et al., 1999), lesões digestivas e hipocalcemia, hipoproteinemia e uremia (Clark e Lewis, 1977; Johns e Mendel, 1969).

Três estudos que descreviam complicações por fármacos do grupo dos Imidazotiazóis (Tabela 2), dois com envolvimento do Levamisol e um com o Tetramizole. As ações farmacodinâmicas do Levamisol e Tetramizole no hospedeiro sugerem que a droga exerce ambos os efeitos muscarínicos e nicotínicos, similar aos sinais observados na intoxicação por organofosforados salivação, defecação e angústia respiratória (Lanusse et al., 2018; Atessahin et al., 2004; Forsyth, 1966)

O Tetramizole tem uma margem de segurança estimada em duas a seis vezes a dose terapêutica preconizada de 15 mg/kg. É letal para ovinos na dose de 90 mg/kg e com uma dose de 45 mg/kg ocorrem sinais de toxicidade. Os efeitos colaterais ou morte são mais prováveis de ocorrer quando o Tetramizole é administrado por via parenteral (Forsyth, 1966). O índice de segurança do Levamisol é cerca de duas vezes maior do que a Tetramizole.

Hiperatividade, espasmos, taquipneia, lacrimejamento, diarreia e tremores musculares foram observados em casos de intoxicação em caprinos e ovinos (Atessahin et al., 2004; Babish et al., 1990).

Reações adversas a Ivermectina e a Moxidectina foram identificados em dois estudos (Abdou and Sharkawy, 2004; Mavrogianni et al., 2004). Os fármacos pertencentes ao grupo das Lactonas Macroclílicas teoricamente apresentam boa margem de segurança, casos de intoxicações são raros e geralmente acontecem quando as doses terapêuticas são extrapoladas em até 10 vezes (Lanusse et al., 2018). No entanto, Mavrogianni et al. (2004) observaram reações adversas quando administraram duas e três vezes a dose terapêutica de Moxidectina em caprinos.

As Lactonas Macroclílicas atuam interagindo com os receptores do Ácido Gama-aminobutírico (GABA) e potencializa a abertura de canais para cloro. Em mamíferos, neurônios e receptores contendo GABA são encontrados no Sistema Nervoso Central (SNC), enquanto em artrópodes e nematóides, o GABA é encontrado no sistema nervoso periférico. Esta diferença na localização dos receptores GABA pode ser a razão para a grande margem de segurança dos produtos contendo Ivermectina em mamíferos (Roder, 1998).

Ataxia, tremores, apatia, diarreia moderada, aumento na atividade enzimática (Gama-glutamil-transpeptidase, Aspartato aminotransferase, Lactado Desidrogenase e Fosfatase Alcalina) além de elevação nos níveis de creatinina, ureia, ácido úrico e glicose foram achados clínico laboratoriais relatados por Abdou and Sharkawy, (2004) em caprinos intoxicados por Ivermectina. Indiferença ao meio ambiente, sonolência, salivação, ataxia, recusa dos cabritos em mamar nas mães, dor local após aplicação e formação de nódulo foram sinais observados por Mavrogianni et al. (2004) quando foi administrado Moxidectina duas e três vezes a dose terapêutica em caprinos. Por fim, os sinais clínicos das intoxicações por Ivermectina e Moxidectina em vertebrados devem estar relacionados com disfunção cerebral e cerebelar difusa (Hopkins et al., 1990).

Dois artigos que descreviam quadros de intoxicação por fármacos do grupo dos Compostos Nitrofenólicos foram selecionados, um com o Nitroxinil (Brito Junior et al., 2021) e um com o Disofenol (Soares et al., 2001). Os substitutos fenólicos são utilizados no controle de infecções por trematódeos, cestódios e nematódeos. Atuam como desacoplador da fosforilação oxidativa mitocondrial dos helmintos ao interferir na produção de trifosfato de adenosina (ATP) resultando no comprometimento da motilidade do parasita e provavelmente em outros processos vitais. Tanto o Nitroxinil quanto o Disofenol apresentam baixa margem de segurança (Lanusse et al., 2018; Rahman et al., 2017).

Apatia, vocalização, decúbito esternal por longos períodos, evitando movimentar, sinais de dor com arqueamento do dorso, anorexia, depressão, dificuldade de micção e urina com abundante quantidade de sedimento foram os sinais descritos por Soares et al. (2001) em caprinos que receberam aproximadamente três vezes a dose terapêutica de Disofenol. Os sinais observados foram atribuídos à nefrose tubular, necrose hepática e possivelmente desacoplamento da fosforilação oxidativa. Anorexia, vocalização, distensão abdominal, fraqueza, incoordenação, quedas, taquicardia, taquipneia, timpanismo, torção lateral da cabeça, decúbito lateral, tremores e espasmos musculares, necrose hepática aguda e nefrose tubular foram os achados relatados por Brito Junior et al., (2021) em caprinos.

As intoxicações por Compostos Nitrofenólicos geralmente estão ligadas a fatores como elevação da temperatura ambiental e exercício físico, uma vez que os próprios compostos derivados do fenol incrementam o metabolismo energético celular e a exigência de oxigênio (Lanusse et al., 2018; Rahman et al., 2017).

Uma diversidade de quadros de intoxicações envolvendo vários anti-helmínticos foi observada em pequenos ruminantes. No entanto, o Closantel foi o fármaco mais relatado, demonstrando assim o potencial risco que este medicamento oferece quando sobredoses são administradas. Com base no nosso levantamento nota-se que boa parte dos relatos e estudos não apresentam de forma clara a fisiopatogenia da intoxicação, sendo esta uma lacuna a ser preenchida, com isso, denota-se a necessidade de estudos que busquem investigar tais mecanismos fisiopatológicos. Apesar da importância que a utilização dos anti-helmínticos exerce na produção pecuária dos pequenos ruminantes, dados desta revisão reforçam os cuidados que devem ser adotados, sobretudo, referentes à dosagem correta com base no peso dos animais, buscando assim evitar quadros de intoxicações por sobredosagem, bem como a formação de populações de vermes resistentes.

Referências

- Abdou, K.A., Sharkawy, A.A., 2004. Some toxicological studies on ivermectin in goats. Proceeding 20 Annu. Meet. Egypt. Soc. Toxicol. Febr. 18 – 19, 2004. Bibl. Alexandria.
- Almeida, M.A.O., Ayres, M.C.C., Santarem, V.A., Lambert, S.M. 2017. Agentes antinematódeos. In: Spinosa, H.S., Górnjak, S.L., Bernardi, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 44, p. 860-878.
- Atessahin, A., Karahan, I., Pirincci, I., 2004. Effects of therapeutic and toxic doses of

- levamisole on thyroid hormones and some biochemical parameters in sheep. *Cell Biochem. Funct.* 22, 281–286. <https://doi.org/10.1002/cbf.1101>
- Babish, J.G., Coles, G.C., Tritschler, J.P., Gutenmann, W.H., Lisk, D.J., 1990. Toxicity and tissue residue depletion of levamisole hydrochloride in young goats. *Am. J. Vet. Res.* 51, 1126–1130.
- Barlow, A.M., Sharpe, J.A.E., Kincaid, E.A., 2002. Blindness in lambs due to inadvertent closantel overdose. *Vet. Rec.* 151, 25–26. <https://doi.org/10.1136/vr.151.1.25>
- Lopes W.D.Z., Carvalho R.S., Oliveira P.V., Pereira V., Martinez A.C., Mazucatto B.C., C.M.H.A. & R.M.A., 2014. Intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, na dosagem terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias 34, 1162–1166.
- Brito Junior, J.R.C., Soares, K.L., Soares, Y.G.S., Oliveira, F.N.L., Alves, R. V., Miranda Neto, E.G., Dantas, A.F.M., Galiza, G.J.N., 2021. Spontaneous and experimental poisoning by nitroxinil at 34% in goats. *Pesqui. Veterinária Bras.* 41, 1–6. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6935>
- Button, C., Jerrett, I., Alexander, P., Mizon, W., 1987. Blindness in kids associated with overdosage of closantel. *Aust. Vet. J.* 64, 226. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1987.tb15193.x>
- Carceles, C.M., Diaz, M.S., Vicente, M.S., Sutra, J.F., Alvinerie, M., Escudero, E., 2001. Milk kinetics of moxidectin and doramectin in goats. *Res. Vet. Sci.* 70, 227–231.
- Clark, R.G., Lewis, K.H., 1977. Deaths in sheep after overdosage with thiabendazole. *N. Z. Vet. J.* 25, 187–190. <https://doi.org/10.1080/00480169.1977.34400>
- Dueger, E.L., Moro, P.L., Gilman, R.H., 1999. Oxfendazole treatment of sheep with naturally acquired hydatid disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 2263–2267. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.9.2263>
- Ecco, R., Barros, C.S.L., Graça, D.L., 2008. Alterações oftálmicas associadas à intoxicação experimental por closantel em caprinos. *Arq. Bras. Med. Vet. e Zootec.* 60, 42–50. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000100007>
- Escudero, E., Carceles, C.M., Diaz, M.S., Sutra, J.F., Galtier, P., Alvinerie, M., 1999. Pharmacokinetics of moxidectin and doramectin in goats. *Res. Vet. Sci.* 67, 177–181.
- Forsyth, B A, 1966. Tetramisole: a new anthelmintic for sheep. *Aust. Vet. J.* 42, 412–419. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1966.tb04642.x>
- Gill, P.A., Cook, R.W., Boulton, J.G., Kelly, W.R., Vanselow, B., Reddacliff, L.A., 1999. Optic neuropathy and retinopathy in closantel toxicosis of sheep and goats. *Aust. Vet. J.* 77, 259–261. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1999.tb11718.x>

- Hopkins, K.D., Marcella, K.L., Strecker, A.E., 1990. Ivermectin toxicosis in a dog. *Clinical reports. JAVMA*, 197 (1): 93-94.
- Johns, D.R., Mendel, G.J., 1969. Evaluation of Parbendazole As an Anthelmintic in Sheep. *Aust. Vet. J.* 45, 460–464. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1969.tb06589.x>
- Lanusse, C.E., Alvarez, L.I., Virkel, G.L. 2018. Anticestodal and Antitrematodal Drugs. In: Riviere, J.E., Papich, M.G (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley & Sons. p. 1081-1102.
- Legendre, A.M., 1973. Disophenol toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v.163, n.2, p.149-150.
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J., Moher, D., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Lopes, W.D.Z., Carvalho, R.S., Oliveira, P.V., Pereira, V., Martinez, A.C., Mazzucatto, B.C., Colli, M. H., Ruivo, M. A. 2014. Intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, na dosagem terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias. *Pesq. Vet. Bras.* 34(12):1162-1166.
- Macêdo, J.T.S.A., Gomes Pinheiro, E.E., de Oliveira, R.S., da Silva, R.M.M., Farias, S., Pereira Lents, M., Ocampos Pedroso, P.M., 2013. Oropharyngeal lesions and poisoning by closantel in sheep after antiparasitic treatment. *Brazilian J. Vet. Pathol.* 6, 120–122.
- Mavrogianni, V.S., Fthenakis, G.C., Papadopoulos, E., Skoufos, J., Christodouloupoulos, G., Tzora, A., 2004. Safety and reproductive safety of moxidectin in goats. *Small Rumin. Res.* 54, 33–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.10.006>
- Mckellar, Q.A., Scott, E.W., 1990. The benzimidazole anthelmintic agents – a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 13, 223.
- Morris, D.L., Clarkson, M.J., Stallbaumer, M.F., Pritchard, J., Jones, R.S., Chinnery, J.B., 1985. Albendazole treatment of pulmonary hydatid cysts in naturally infected sheep: a study with relevance to the treatment of hydatid cysts in man. *Thorax* 40, 453–458. <https://doi.org/10.1136/thx.40.6.453>
- Navarro, M., Cristofol, C., Carretero, A., Arboix, M., Ruberte, J., 1998. Anthelmintic induced congenital malformations in sheep embryos using netobimin. *Vet. Rec.* 142, 86–90. <https://doi.org/10.1136/vr.142.4.86>
- O'Brien, J.J., 1970. Toxicological aspects of some modern anthelmintics. *Aust. Vet. J.* 46,

- 297–300. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1970.tb07902.x>
- Obwolo, M.J., Odiawo, G.O., Ogaa, J.S., 1989. Toxicity of a closantel-albendazole mixture in a flock of sheep and goats. *Aust. Vet. J.* 66, 229–230. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1989.tb09821.x>
- Otter, A., Bell, S., Loewenstein, N., Hemingway, J., Floyd, T., Wessels, M., 2018. Closantel toxicity in ewes through drinking cattle pour-on. *Vet. Rec.* <https://doi.org/10.1136/vr.k4453>
- Pohl, C.B., Lorenzett, M.P., de Cecco, B.S., Henker, L.C., Panziera, W., Driemeier, D., 2020. Accidental closantel poisoning in sheep in the State of Rio Grande do Sul - Brazil. *Acta Sci. Vet.* 48. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.101078>
- Prozesky, L., Joubert, J.P., Ekron, M.D., 1981. Paralysis in lambs caused by overdosing with parabendazole. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 48, 159–167.
- Rahman, M.M., Kabir, A., Ahmed, S., Islam, M.K., Rahman, M.S., Alam, A., Mubeen, M.A.A., Yasmin, M.S., Hossain, M.S., Haque, M.W.U., Mia, M.T., 2017. Nitroxynil Uncouples Oxidative Phosphorylation in the Cell Mitochondria and a Drug Wherever Injectables Are Preferred Over Drenches. *Bangladesh J. Vet. Med.* 15, 45–49. <https://doi.org/10.3329/bjvm.v15i1.34054>
- Riet-Correa, B., Simões, S.V.D., Pereira Filho, J.M., Azevedo, S.S., Melo, D. B., Batista, J.A., Miranda Neto, E. G., Riet-Correa, F., 2013. Sistemas produtivos de caprinocultura leiteira no semiárido paraibano: caracterização, principais limitantes e avaliação de estratégias de intervenção. *Pesq. Vet. Bras* 33, 345–352.
- Rivero, R., Matto, C., Soares, M.P., Adrien, M.L., 2015. Accidental and experimental Closantel intoxication in Uruguayan sheep. *Pesqui. Vet. Bras.* 35, 599–604. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2015000700001>
- Riviere, J. E.; Papich, M. G., 2018. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Tenth Edition. John Wiley & Sons.
- Roder, J.D., 1998. An overview of ivermectin toxicosis. *Vet. Human Toxicol.*, 40 (6): 369-370.
- Sakhaee, E., Derakhshanfar, A., 2010. Polioencephalomalacia associated with closantel overdose in a goat. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 81, 116–117. <https://doi.org/10.4102/jsava.v81i2.117>
- Soares, M.P., Karam, F.S.C., Andrade, G.B. de, 2001. Intoxicação Por Disofenol Em Caprinos. *Ciência Rural* 31, 155–157. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782001000100026>

- Stankiewicz, M., Cabaj, W., Jonas, W.E., Moore, L.G., Chie, W.N., 1994. Oxfendazole treatment of non-parasitized lambs and its effect on the immune system. *Vet. Res. Commun.* 18, 7–18. <https://doi.org/10.1007/BF01839256>
- Torres-Acosta, J.F.J., Jacobs, D.E., 1999. Duration of activity of oral moxidectin against *Haemonhus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* in goats. *Vet. Rec.* 144, 648–649.
- Van der Lugt, J.J., Venter, I., 2007. Myelin vacuolation, optic neuropathy and retinal degeneration after closantel overdose in sheep and in a goat. *J. Comp. Pathol.* 136, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.11.007>
- Varlamova, A.I., Kotchetkov, P.P., Arkhipov, I.A., Khalikov, S.S., Arisov, M. V, Abramov, V.E., 2021. Pharmacokinetic profile, tissue residue depletion and anthelmintic efficacy of supramolecular fenbendazole. *Int. J. Pharm.* 607, 120957. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120957>
- Vercruysse, J., Claerebout, E. (2016). Anthelmintics. In S. E. Aiello e M. A. Moses (Eds.), *The Merck veterinary manual*. 11th Edition, pp. 2637–2652). Wiley.

Fig. 1. Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos estudos na revisão sistemática.

n – número.

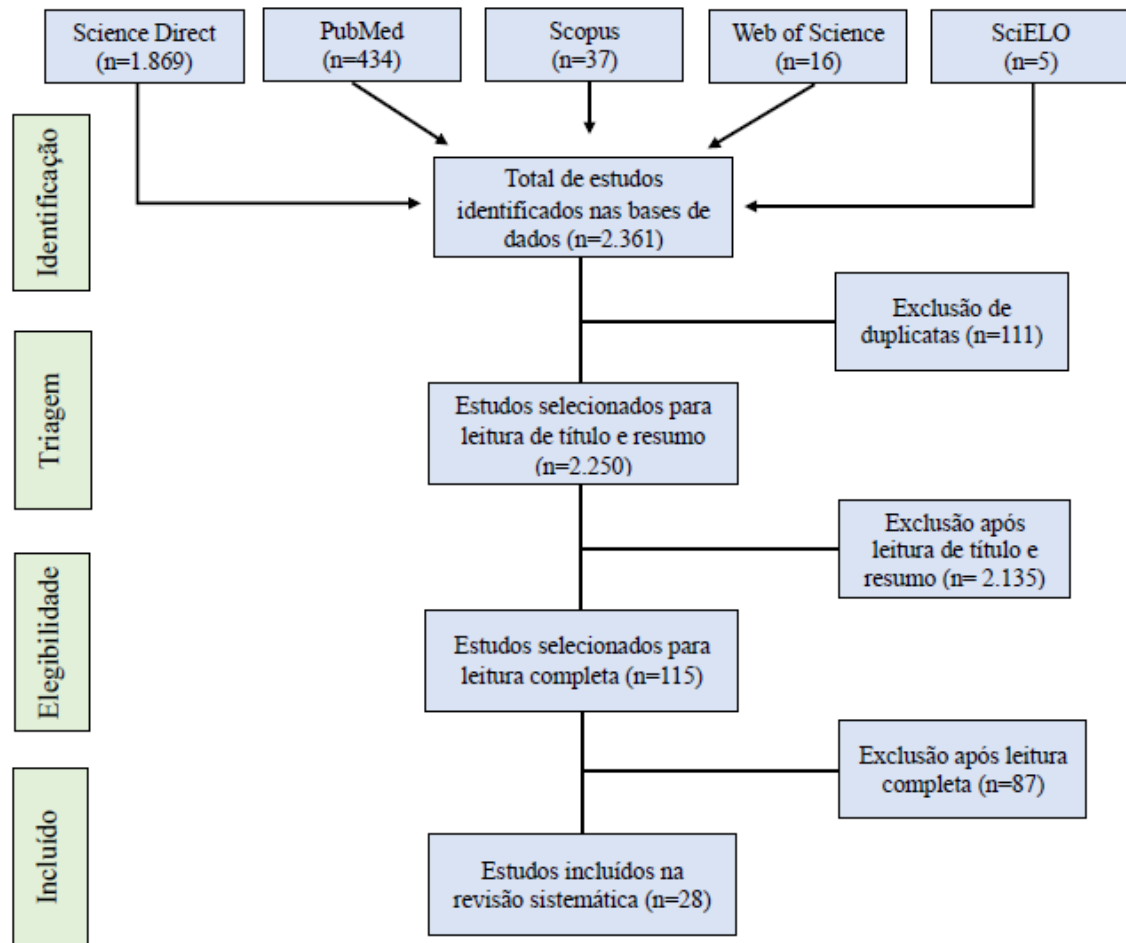


Tabela 1: Tipo de estudo e dados epidemiológicos (espécie, idade e sexo) dos artigos selecionados.

Referência	Tipo de estudo	Espécie	Idade	Sexo
Rivero et al., 2015	Relato de caso e experimento	Ovino	Jovens e adultos	Fêmeas e macho
Pohl et al., 2020	Relato de caso	Ovino	Jovens e adultos	Fêmeas e macho
Morris et al., 1985	Experimento	Ovino	Não informado	Não informado
Ecco et al., 2008	Experimento	Caprino	8 meses	Macho
Navarro et al., 1998	Experimento	Ovino	Adulto	Fêmea
Button et al., 1987	Relato de caso	Caprino	6 a 12 semanas	Não informado
Barlow et al., 2002	Relato de caso	Ovino	3 a 6 meses	Não informado
Otter, et al., 2018	Relato de caso	Ovino	Não informado	Não informado
Ecco et al., 2006	Relato de caso e experimento	Caprino	7 a 8 meses	Não informado
Clark e Lewi, 1977	Relato de caso	Ovino	Adulto	Não informado
Atessahin et al., 2004	Experimento	Ovino	10 a 12 meses	Fêmea
Johns e Mendel, 1969	Experimento	Ovino	Jovens e adultos	Fêmeas e macho
Lopes et al., 2014	Relato de caso	Ovino	Não informado	Não informado
Soares et al., 2001	Relato de caso e experimento	Caprino	Não informado	Não informado
Van der Lugt e Venter, 2007	Relato de caso	Caprino e ovino	2 a 9 meses	Não informado
Gill et al., 1999	Relato de caso e experimento	Caprino e ovino	4 a 9 meses	Não informado
Borges et al., 1999	Relato de caso	Ovino	Jovens e adultos	Não informado
Macêdo et al., 2013	Relato de caso	Ovinos	Jovens e adultos	Fêmea e macho
Stankiewicz et al., 1994	Experimento	Ovino	6 meses	Não informado
Dueger et al., 1999	Experimento	Ovino	Adulto	Não informado
Prozesky et al., 1981	Experimento	Ovino	Adulto	Fêmea
Sakhae e Derakhshanfa, 2010	Relato de caso	Caprino	Adulto	Não informado
Mavrogianni et al., 2004	Experimento	Caprino	Jovens e adultos	Não informado
Abdou e Sharkawy, 2004	Experimento	Caprino	3 anos	Fêmea
Brito Junior et al., 2021	Relato de caso e experimento	Caprino	Adulto	Não informado
Forsyth, 1966	Experimento	Ovino	Não informado	Não informado
Babish et al., 1990	Experimento	Caprino	Jovens	Não informado
Obwolo et al., 1989	Relato de caso	Caprino e ovino	Não informado	Não informado

Tabela 2: Classes farmacológicas e princípios ativos dos anti-helmínticos.

Casse farmacológica	Princípio ativo	Referência
----------------------------	------------------------	-------------------

	Albendazol	Morris et al., 1985
	Netobimin	Navarro et al., 1998
	Thiabendazole	Clark e Lewi, 1977
Benzimidazóis	Parbendazol	Johns e Mendel, 1969
	Parbendazol	Prozesky et al., 1981
	Oxfendazol	Stankiewicz et al., 1994
	Oxfendazol	Dueger et al., 1999
Compostos nitrofenólicos	Disofenol	Soares et al., 2001
	Nitroxinil	Brito Junior et al., 2021
	Levamisol	Atessahin et al., 2004
Imidazotiazóis	Levamisol	Babish et al., 1990
	Tetramizole	Forsyth, 1966
Lactonas macrocíclicas	Moxidectina	Mavrogianni et al., 2004
	Ivermectina	Abdou e Sharkawy, 2004
	Closantel	Rivero et al., 2015
	Closantel	Pohl et al., 2020
	Closantel	Ecco et al., 2008
	Closantel	Button et al., 1987
	Closantel	Barlow et al., 2002
	Closantel	Otter, et al., 2018
	Closantel	Ecco et al., 2006
Salicilanidas	Closantel	Lopes et al., 2014
	Closantel	Van der Lugt e Venter, 2007
	Closantel	Gill et al., 1999
	Closantel	Borges et al., 1999
	Closantel	Macêdo et al., 2013
	Closantel	Sakhaee e Derakhshanfa., 2010
Salicilanidas e Benzimidazois	Closantel e Albendazol	Obwolo et al., 1989

Tabela 3: Princípio ativo, doses tóxicas e danos observados nos artigos encontrados.

Referência	Princípio ativo	Dose tóxica	Dano
------------	-----------------	-------------	------

Morris et al., 1985	Albendazol	20 mg/kg (5 dias por semana durante 4 semanas); 10 mg/kg/dia (durante 6 semanas).	Depressão da medula óssea.
Navarro et al., 1998	Netobimin	20 mg/kg (no 17 dia de gestação).	Efeitos teratogênicos e aborto.
Clark; Lewi, 1977	Thiabendazole	11 a 17 vezes a dose recomendada	Hipocalemia, hipoproteinemia e uremia.
Johns e Mendel 1969	Parbendazol	150 mg/kg/3 dias - Toxicidade subaguda. 660 mg/kg - Toxicidade aguda.	Inapetência e úlceras abomasais.
Prozesky et al., 1981	Parbendazol	180 mg/kg (nos dias 30, 32, 37 e 53 de gestação).	Efeitos teratogênicos e aborto.
Stankiewicz et al., 1994	Oxfendazol	4,5 mg/kg (duas aplicações 0 e 28 dias).	Imunossupressão.
Dueger et al., 1999	Oxfendazol	30 mg/kg (uma vez ao dia por 14 dias consecutivos).	Imunossupressão.
Soares et al., 2001	Disofenol	Acidental: Aproximadamente 3 vezes a dose terapêutica. Experimento - 29,3 mg/kg. Acidental: 17 mg/kg; 25,5 mg/kg; 22,6 mg/kg.	Nefrose tubular, necrose hepática. (Desacoplamento da fosforilação oxidativa).
Brito Junior et al., 2021	Nitroxinil	Experimento: 32,3mg/kg e 28,3mg/kg	Necrose hepática aguda e nefrose tubular.
Atessahin et al., 2004	Levamisol	40 mg/kg	Danos no fígado, tireoide, aumento sérico de AST, ALT, LDH e CK. Salivação, diarreia, pulsação rápida, micção, tremores musculares, fraqueza e decúbito.
Babish et al., 1990	Levamisol	35,64 mg/kg por 3 dias.	Sinais colinérgicos típicos de toxicose (Hiperatividade, espasmos, taquipneia, lacrimejamento).
Forsyth, 1966	Tetramizole	45 mg/kg, 60 mg/kg, 75 mg/kg e 90 mg/kg.	Salivação, tremores musculares ataxia, aumento na frequência de defecação. Taquipneia, dispneia e convulsões.
Mavrogianni et al., 2004	Moxidectina	0,6 mg/kg e 0,9 mg/kg	Indiferença ao meio ambiente, sonolência, salivação e ataxia. Disfunção hepática, renal, hematológica e estado elementar representado em Cu, Fe, Mn, concentrações de Ca e P.
Abdou e Sharkawy, 2004	Ivermectina	2 mg/kg	Cegueira, ataxia, anorexia e apatia. Lesões na retina, nervo óptico e substância branca do SNC.
Rivero et al., 2015	Closantel	100 mg/kg	Cegueira, lesões em retina, nervo óptico e SNC.
Pohl et al., 2020	Closantel	20 mg por animal (duas aplicações com intervalo de 10 dias).	Cegueira, lesões em retina, nervo óptico e SNC.
Ecco et al., 2008	Closantel	50 e 100 mg/kg	Distúrbios neurológicos centrais e cegueira (lesões em retina).

Button et al., 1987	Closantel	4 e 13 vezes a dose recomendada.	Cegueira.
Barlow et al., 2002	Closantel	2 a 5 vezes a dose recomendada	Cegueira, lesões em retina, nervo óptico e SNC.
Otter, et al., 2018	Closantel	Não informado.	Cegueira, perda de condição mental, marcha anormal, fraqueza e diarreia.
Ecco et al., 2006	Closantel	Acidental: 100 mg/kg.	Necrose hepatocelular, lesão em SNC, cegueira (nervo óptico e retina).
Lopes et al., 2014	Closantel	7,5 mg/kg (duas aplicações com intervalos de 28 dias).	Apatia, anorexia, diarreia e cegueira.
Van der Lugt e Venter, 2007	Closantel	4 vezes a dose terapêutica	Cegueira, lesões em retina, nervo óptico e SNC.
Gill et al., 1999	Closantel	2 a 5 vezes a dose recomendada.	Lesões em nervo óptico e retina.
Borges et al., 1999	Closantel	3 a 6 vezes a dose recomendada.	Cegueira, lesões nervo óptico e SNC.
Macêdo et al., 2013	Closantel	10 vezes a dose terapêutica.	Cegueira, lesões nervo óptico, retina e SNC.
Sakhae e Derakhshanfa, 2010	Closantel	8 vezes a dose terapêutica.	Polioencefalomalácea, lesões em nervo óptico e fígado.
Obwolo et al., 1989	Closantel e Albendazol	Aproximadamente 10 vezes a dose recomendada	Cegueira, lesões nervo óptico, retina, SNC e pulmão.

CAPÍTULO II:

Considerações clínicas e hematobioquímicas de caprinos intoxicados experimentalmente por nitroxinil

Clédson Calixto de Oliveira, Bruno Henrique Rodrigues do Nascimento, Daniele Frutuoso Leal da Costa, Marcio Eduardo Melo Benvenuti, Antônio Fernando de Melo Vaz

Artigo será submetido ao periódico Small Ruminant Research

(Fator de impacto: 1,611 Qualis A3).

Considerações clínicas e hematobioquímicas de caprinos intoxicados experimentalmente por nitroxinil

Clédson Calixto de Oliveira^{a*}, Bruno Henrique Rodrigues do Nascimento^b, Daniele Frutuoso Leal da Costa^a, Marcio Eduardo Melo Benvenuti^a, Antônio Fernando de Melo Vaz^a

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

^aGraduação Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

*Corresponding author: Clédson Calixto de Oliveira

Veterinary University Hospital, Federal University of Campina Grande, Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília - Cx Postal 61 - Patos/PB CEP: 58708-110. Tel.: +55 (83) 9 98302232 / (85) 9 97120066. E-mail address: cledsonvet@gmail.com

Resumo

Objetivou-se evidenciar as principais alterações dos parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos de caprinos submetidos a sobredosagem com nitroxinil. Doze caprinos hípidos, machos, da raça Moxotó foram distribuídos em dois grupos experimentais, GR (grupo repouso) e GE (grupo exercício). Foram administradas doses que variaram de 10 a 50 mg/kg de Nitroxinil 34% por via subcutânea em dose única. Amostras de sangue foram coletadas por meio de venopunção jugular para realização de análises hematológicas, bioquímicas e hemogasométricas em diferentes momentos após administração do fármaco. Alterações clínicas foram observadas nos animais que receberam 3, 4 e 5 vezes a dose terapêutica (xDT). Um óbito foi registrado no animal que recebeu 5xDT do GR. Apatia, taquipneia, anorexia e decúbito foram os principais sinais observados. Em relação aos parâmetros hematológicos, leucocitose com neutrofilia associada à linfopenia foram as alterações vistas nos animais que receberam 4x e 5xDT de ambos os grupos. Quanto aos parâmetros bioquímicos, um quadro de azotemia renal aguda associado com uma hipoglicemia e possível degeneração muscular progressiva proporcional a dose de nitroxinil, além de um forte desequilíbrio ácido-básico no animal 5xDT do GR foram as alterações observadas. O nitroxinil apresentou relevante potencial em causar graves alterações clínicas,

hemogasométricas e hematobioquímicas quando administrado cinco vezes a dose terapêutica em caprinos hígidos.

Palavras-chave: substituto fenólico, desequilíbrio ácido-básico, azotemia renal.

1. Introdução

O nitroxinil é um substituto fenólico incorporado massivamente no Nordeste brasileiro para o controle de nematódeos e trematódeos resistentes a anti-helmínticos convencionais. Seu efeito residual contra reinfecções por um período de até 60 dias e boa eficácia sobre *H. contortus* resistentes, o tem favorecido como uma alternativa viável para controle deste parasita (Lanusse et al., 2018). É distribuído rapidamente por via sistêmica a partir do tecido subcutâneo e atua bloqueando a fosforilação oxidativa mitocondrial dos helmintos, o que impede a produção de ATP (adenosina trifosfato) e afeta a motilidade do parasita o qual morre por inanição (Rahman et al., 2017).

Apesar de apresentar boa eficácia antiparasitária (Costa et al., 2017), o problema mais relevante que o nitroxinil demonstra é o risco de intoxicação decorrente de sobredose, sendo menos seguro quando comparado a outros anti-helmínticos, tal como a ivermectina (Almeida et al., 2017). Em caso de sobredosagem acidental ou reação adversa, os sintomas incluem hipertermia, hiperpneia, hipercapnéia e aumento da excitabilidade, tais sinais são atribuídos ao desacoplamento da fosforilação oxidativa (Rahman et al., 2017).

Brito Junior et al. (2021) relataram quadro de intoxicação acidental e experimental em caprinos onde os principais danos observados foram necrose hepática aguda e nefrose tubular. Os autores atribuíram o surgimento e gravidade dos sinais clínicos a exposição a altas temperaturas e ao exercício físico.

A associação da avaliação clínica e laboratorial diversificada que possam auxiliar no diagnóstico de quadros de intoxicações são imprescindíveis para monitorar o possível efeito de sobredose no momento do exame físico ou na avaliação *post-mortem*. Dada a importância destes dados para uma melhor compreensão da fisiopatogenia da intoxicação por nitroxinil em pequenos ruminantes, objetivou-se com este trabalho avaliar os parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos de caprinos intoxicados experimentalmente por nitroxinil 34%.

2. Material e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem-estar Animal do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) sob Nº de protocolo 028/2020. Todos os procedimentos de manejo de animais relacionados a este estudo foram conduzidos de acordo com as diretrizes nacionais ou institucionais para o cuidado e uso de animais.

2.1 Local do experimento e avaliação bioclimatológica

O experimento foi realizado no Hospital Veterinário Universitário Professor Dr. Ivon Macedo Tabosa da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) situado no município de Patos, Paraíba, Brasil. Os animais foram alocados em aprisco experimental para pequenos ruminantes e alojados em baias individuais, de mesma dimensão (1,5 m de largura x 2,0 m de comprimento).

As variáveis ambientais, tanto do aprisco como também do piquete foram avaliadas durante todo o período de experimento (90 dias entre os meses de maio a julho de 2021). Para isto, temperatura ambiente (TA), umidade relativa (UR) e temperatura de globo negro (Tgn) foram aferidas às 08, 14 e 20 horas diariamente através de data loggers (Onset® HOBO U12 temperature relative humidity) instalados no local de coleta dos parâmetros fisiológicos. As temperaturas dos globos negros foram obtidas através de sensores de temperatura instalados dentro de globos negros ligados por meio de cabo USB aos data loggers.

2.2 Animais e manejo

Para o experimento foram utilizados 12 caprinos machos, da raça Moxotó com idade média de um ano. Os animais estiveram sob período de adaptação por 15 dias. No período de adaptação e de experimentação, os animais foram alimentados com dieta à base de feno de tifton (*Cynodon* spp.) ofertado *ad libitum*, concentrado (milho 70%, soja 29% e sal mineral 1%) quantidade equivalente a 1% do peso vivo, fracionado duas vezes ao dia (manhã e tarde) e água tratada *ad libitum*. Para o experimento apenas animais hígidos foram selecionados atestado por meio de exame clínico geral (Pugh et al., 2021) e avaliação laboratorial: parâmetros hematológicos, bioquímicos, hemogasométricos, parasitológicos (contagem de ovos por grama de fezes – OPG).

2.3 Delineamento experimental

Os 12 animais foram inicialmente distribuídos em dois grupos experimentais, Grupo Repouso (GR) e Grupo Exercício (GE). Como critério de seleção e formação dos grupos, os animais foram pesados e pareados conforme o peso corporal, no intuito de evitar viés decorrente de discrepâncias. Após esse pareamento, os animais foram então distribuídos de forma aleatória, conforme está esquematizado no Quadro 01.

O nitroxinil foi administrado por via subcutânea, após assepsia prévia do local em doses únicas, que variaram de 10 a 50 mg/kg por animal, conforme descrito no Quadro 01. Em todos os animais o nitroxinil foi administrado às 08 horas. Os animais do GR após administração permaneceram no aprisco em suas respectivas áreas, enquanto que os animais do GE foram colocados em um piquete de área 30 x 50 m, contendo capim buffel (*Cenchrus ciliaris*), onde os animais puderam se movimentar e estiveram expostos às condições ambientais.

2.3 Avaliação clínica

Para avaliação clínica um exame clínico foi realizado conforme descrições de Pugh et al., (2020), em diferentes momentos: 0, 30 min, 1 h, 6 h, 12 h e 24 h, subsequente, os animais foram avaliados duas vezes ao dia, pela manhã às 06 horas e a tarde às 18 horas até 42 dias após a administração do nitroxinil. Para realização do exame foram utilizados estetoscópio e termômetro digital.

2.4 Coleta e processamento de amostras sanguíneas

As amostras de sangue foram coletadas por meio de venopunção jugular utilizando agulha hipodérmica e tubos Vacutainer, sem e com anticoagulante (etilenodiaminotetraacetato – EDTA 10% p/v). Posteriormente, encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário onde foi realizado hemograma, avaliação bioquímica da função renal (ureia e creatinina), hepática (aspartato aminotransferase (AST)), gama-glutamilttransferase (GGT), albumina, e bilirrubinas), muscular (creatinoquinase (CK)), fibrinogênio e proteínas plasmáticas. As amostras foram processadas conforme protocolos padronizados do LPC-HV da UFCG. A avaliação hematológica foi realizada nos momentos 0 (imediatamente antes da administração do medicamento), com 24h, 96h, 7d, 15d, 21d, 28d, 35d e 42d. Para bioquímica, nos momentos 0, 30 min, 1h, 6h, 12h, 24h, 72h, 120h, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d e 42d.

A avaliação hemogasométrica foi realizada nos momentos 0, 30 min, 1h, 3h, 6h, 12h, 24h e 72h. Para isto, amostras de sangue foram coletadas por meio de punção da veia jugular utilizando seringas estéreis de 1,0 mL previamente heparinizadas conforme recomendações de Dibartola (2007) e agulhas hipodérmicas (25 x 7 mm). A amostra foi avaliada logo após a coleta em hemogasômetro modelo AGS 22 (Drake). Os valores de pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) foram mensurados através de eletrodos específicos. As concentrações de bicarbonato (HCO_3^-), excesso de base (EB), total de dióxido de carbono (TCO_2) foram calculados indiretamente através de software do equipamento. Os valores de ânion gap foram calculados por meio da fórmula $(\text{Na}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = \text{AG}$.

2.5 Urinálise

Aproximadamente doze horas após a administração do nitroxinil foi coletada amostra de urina por meio de micção espontânea do animal que receberam 5xDT do GR. Uma amostra de fluido ruminal também foi coletada do mesmo animal logo após o óbito no momento da necropsia. As amostras foram processadas conforme protocolos padronizados e posteriormente avaliadas no LPC – HV.

2.6 Análises dos dados

O conjunto de variáveis dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos obtidos nos diversos momentos do experimento foram normalizados em relação ao momento “0” de cada animal para obtenção do perfil. Assim, a atividade residual de cada variável foi calculada e expressada proporcionalmente ao M0. O tratamento dos dados foi realizado com o pacote computadorizado GraphPad Prism versão 5.0 para Windows.

3. Resultados

3.1 Aspectos clínicos da sobredose de nitroxinil

Nenhuma irritação, dor ou aumento de volume foi observado no local da administração do medicamento independentemente da dose aplicada. Em ambos os grupos, alterações clínicas foram observadas nos animais que receberam 3, 4 e 5 vezes a dose

terapêutica (xDT). Nos animais que receberam 3xDT e 4xDT de ambos os grupos foi observado sinais leves como apatia, anorexia, decúbito esternal por longos períodos, hipomotilidade ruminal e taquipneia, estes sinais surgiam aproximadamente uma hora após a administração e permanecia por até 24 horas. Hipertermia foi observado nos animais 3xDT, 4xDT e 5xDT do GE e no animal 5xDT do GR.

O animal 5xDT do GE após 4 horas da administração do nitroxinil permaneceu em decúbito esternal até que fosse estimulado, taquipneia, respiração ofegante chegando a respirar com a boca aberta, salivação, bruxismo e timpanismo leve foram os sinais também observados. A anorexia, taquipneia e o decúbito foram observados até 24 horas após a administração do medicamento.

O caprino que recebeu 5xDT do GR apresentou alterações clínicas três horas após a administração do nitroxinil, apatia, taquipneia e anorexia foram os primeiros sinais observados. Seis horas após os sinais permanecerem em maior gravidade. Passadas doze horas, o animal apresentava-se em decúbito esternal, pescoço estendido e a cabeça apoiada no piso, só se pôs em estação quando auxiliado, com relutância a se movimentar e incoordenado, pouco responsivo a estímulos táteis e sonoros, momentaneamente apresentava vocalizações e taquipneia intensa. Decúbito lateral seguido por uma flacidez generalizada, estrabismo dorso medial, salivação e movimentos de pedalagem foram os sinais observados poucos minutos antes do óbito que ocorreu quatorze horas após a administração do medicamento. Registra-se que imediatamente após o óbito, o animal entrou em *rigor mortis*.

3.2 Aspectos hematobioquímico

Os animais que receberam 4x e 5xDT do GR e GE foi observado uma leucocitose com neutrofilia relativa e absoluta, associada a uma linfopenia relativa e absoluta com ausência de eosinófilos. Destaca-se que no animal 5xDT do GR apresentou leucocitose com desvio a esquerda (tabela 1). Uma coloração amarela ouro no plasma e soro foi observada em todos os animais após 30 minutos da administração do Nitroxinil. A intensidade da cor foi proporcional à dose administrada sendo tal característica notada até 72 horas da administração do medicamento.

As avaliações bioquímicas estão em destaque nas figuras 1, 2, 3, 4 e 5. Um quadro de azotemia renal aguda associado com uma hipoglicemia e possível degeneração muscular progressiva proporcional a dose de nitroxinil foi observada. Desequilíbrio ácido-básico foi detectado sobretudo no animal 5XDT do GR (tabela 2). No momento do óbito do animal

5xDT do GR observou-se uma urina de cor amarela ouro de aspecto turvo, hiperestenúrica e anormalmente alcalina. Uma glicosúria e proteinúria intensa associada com níveis urinários elevados de γ -glutamyltransferase foi detectado (tabela 3).

3.3 Variáveis bioclimatológicas

Os dados bioclimatológicos estão descritos na tabela 4.

4. Discussão

A gravidade da intoxicação por fármacos pertencentes à classe dos substitutos fenólicos está ligada a diversos fatores como o exercício físico e elevação da temperatura ambiental, uma vez que os próprios compostos derivados do fenol incrementam o metabolismo energético celular e a exigência de oxigênio (Lanusse et al., 2018; Rahman et al., 2017). No entanto, as altas temperaturas observadas no piquete (tabela 4) associados ao exercício e estresse ao qual os animais do GE foram submetidos em comparação com os do GR não demonstrou ser fatores de risco a ponto de intensificar a gravidade dos sinais da intoxicação.

Alterações clínicas leves foram observadas nos animais que receberam 3x e 4x DT em ambos os grupos. Brito Junior et al. (2021) relataram quadros graves de intoxicações por nitroxinil, inclusive óbito em caprinos que receberam aproximadamente 2x e 3x DT. A sintomatologia clínica observada nos animais foi similar ao que Brito Junior et al. (2021) descreveram, bem como aos sinais relatados por Soares et al. (2001) em quadros de intoxicação por disofenol, fármaco pertencente ao mesmo grupo do nitroxinil e com aspectos farmacológicos semelhantes.

Quanto aos achados hematológicos observados nos animais que receberam 4x e 5x DT, leucocitose com neutrofilia, associada a uma linfopenia foi constatada. Ademais, uma leucocitose intensa com desvio a esquerda no animal 5xDT do GR foi observada. Do ponto de vista descritivo, acredita-se que a neutrofilia associada a linfopenia seja decorrente do estresse, tendo em vista que tais achados são compatíveis com um leucograma de estresse (Jones and Allison, 2007). Tais alterações são decorrentes da alteração na cinética destas células induzida por glicocorticoides endógenos (Weiss e Wardrop, 2010).

Após administração por via subcutânea, o nitroxinil é rapidamente absorvido e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (Alvinerie et al., 1991), tal fato evidenciou-se com base na mudança da coloração do plasma logo após a administração do fármaco. Este pico de

concentração plasmática do nitroxinil guarda relação direta com as alterações química laboratorial observada.

A análise laboratorial demonstra forte indício de lesão muscular com picos de CK e AST residual proporcional a dose de nitroxinil administrada como pode ser observada na figura 1. No GE esse dano é observado em doses menores ao comparado ao GR. Tal fato pode ter correlação com o estresse, manuseio e deslocamento dos animais em uma área maior em comparação com os do GR que permaneceram confinados. As atividades séricas relativas de CK e AST podem ser utilizadas para estimar quando ocorreu a lesão muscular e se ela ainda está ativa (Thrall et al., 2015). Brito Junior et al. (2021) observaram aumento de CK em um caprino que recebeu acidentalmente 22,6 mg/kg de nitroxinil, enquanto nos animais deste experimento o aumento significativo deste marcador foi observado após administração de 40 e 50 mg/kg.

A avaliação da função renal indicou intensa lesão tubular com picos de creatinina e ureia por volta das 24 horas após a administração do fármaco (figura 2). Assim como nos marcadores de função muscular, esses danos foram proporcionais à dose administrada e mais intensa no GE. Associado aos marcadores séricos, observou-se também forte indicativo de lesão tubular na análise de urina do animal que recebeu 5xDT e que foi a óbito (Tabela 3). Uma elevada glicosúria associada ao aumento exacerbado da GGT urinária sugere um grave comprometimento da função de reabsorção tubular proximal. Estas lesões renais foram compatíveis com o descrito por Soares et al. (2001) e Brito Junior et al. (2021).

Quanto aos parâmetros hemogasométricos alterações foram observadas nos animais que receberam 4 e 5xDT de ambos os grupos. O animal 5xDT do GR apresentou um intenso mecanismo de compensação renal para contrapor o desafio imposto pelo elevado nível de dióxido de carbono circulante (Figura 3). Segundo Rahman et al. (2017), o Nitroxinil atua como um desacoplador da fosforilação oxidativa o que pode potencializar vias catabólicas na tentativa ineficaz de restaurar a produção de ATP celular. Essas rotas exacerbadas ao incrementar a descarboxilação oxidativa celular aumentam a produção e eliminação tecidual de dióxido de carbono. Assim, o excesso de base (Tabela 2), que reflete a quantidade de tampões orgânicos no sangue, demonstrou elevados títulos e é um forte indicador de uma alcalose metabólica compensatória (Kaneko et al., 2008). Esse perfil descrito acima foi também verificado no animal 5xDT do GE mas em menor intensidade.

O bicarbonato é considerado uma base fraca, responsável por 50% da capacidade tamponante do meio extracelular. Na alcalose metabólica há uma elevação na concentração de bicarbonato e se essa elevação não for corrigida pode levar o animal a óbito (Kaneko et al.,

2008), pois os mecanismos fisiológicos de autocorreção da alcalose são menos eficientes tornando o prognóstico nesses casos reservado ou desfavorável (Reece, 2015). A resposta compensatória na alcalose metabólica é realizada comumente nos alvéolos pulmonares tendo como efeito final o aumento da $p\text{CO}_2$ para acima de 40 mmHg (González e Silva, 2017). Em nosso estudo, no entanto, esse mecanismo compensatório não foi eficiente em virtude da sobrecarga de dióxido de carbono oriundo dos tecidos decorrente do desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons provocado pelo nitroxinil (Rahman et al., 2017). Ademais, destaca-se ainda o efeito sobre o equilíbrio ácido-básico dos níveis séricos elevados de ácido láctico (Figura 3) provenientes do metabolismo anaeróbico ativado pela redução na produção de ATP mitocondrial por conta do nitroxinil. O sinergismo da elevação na PCO_2 e dos níveis séricos de lactato muito provavelmente inviabilizou a homeostase do equilíbrio ácido-básico colaborando no óbito do animal 5xDT do GR.

Uma hiperglicemia seguida de uma tendência de hipoglicemia em 6 horas após administração em relação ao M0 (figura 4) foi verificada com exarcebação conforme a dose de nitroxinil. Essa elevação inicial dos níveis de glicose pode ser explicada pela condição de estresse, tendo em vista que o estresse induz a produção de cortisol e este, reduz a captação e utilização de glicose, que coordenadamente contribuem para a hiperglicemia (Niu et al., 2018; Bassett e Reid, 1966). Durante a glicólise anaeróbica, duas moléculas de lactato são formadas para cada molécula de glicose metabolizada (Bonora et al., 2012; Kaneko et al., 2008) o que justifica o aumento do lactato no M4 (mesmo momento de decréscimo da glicose). Destaca-se que a queda exacerbada dos níveis glicêmicos plasmáticos pode estar associada tanto ao alto consumo tecidual exacerbado pelo desacoplamento oxidativo e com também a perda renal oriunda da intensa glicosúria pelo dano tubular devidamente registrada no animal 5XDT do GR.

A avaliação do perfil eletrolítico (figura 5) indica uma tendência a hipocalcemia, hipocalemia e hiperclorêmia nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida, registra-se forte redução (K e Ca) e elevação (Cl) principalmente no animal que foi a óbito. No grupo exercício observa-se uma maior variabilidade em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e inexistência de óbito registrado. Esse perfil de desequilíbrio eletrolítico muito provavelmente tem relação com a intensa degeneração tubular registrada no animal que foi a óbito.

5. Conclusão

O nitroxinil apresentou relevante potencial em causar graves alterações clínicas, hemogasométricas e hematobioquímicas quando administrado cinco vezes a dose terapêutica em caprinos hígdidos. Os achados aqui descritos levantam suspeita que o desequilíbrio ácido-básico detectado pelo excesso de dióxido de carbono oriundo do desacoplamento da respiração celular induzido pelas altas doses de nitroxinil sobrecarrega a função compensatória renal. A associação da exacerbação da função compensatória renal com a grave degeneração tubular observada pode ser a causa da depleção dos níveis plasmáticos de glicose e eletrólitos em caprinos submetidos a elevada sobredosagem. Ademais, elevados níveis plasmáticos de marcadores séricos musculares associados a uma flacidez generalizada indicam forte degeneração neuromuscular. Apesar da necessidade de estudos histológicos e estruturais para confirmar tais hipóteses, os achados reforçam a necessidade de cuidados referentes à sobredosagem de nitroxinil em caprinos.

Referências

- Almeida, M.A.O., Ayres, M.C.C., Santarem, V.A., Lambert, S.M. 2017. Agentes antinematódeos. In: Spinosa, H.S., Górnaiak, S.L., Bernardi, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 44, p. 860-878.
- Alvinerie, M., Floc'H, R., Galtier, P., 1991. Plasma protein binding of nitroxynil in several species. *J. vet. Pha-01. Thrap* 14, 170–173.
- Bassett, J.M., Reid, R.L., 1966. The Influence of Cortisol on Glucose Utilization in Sheep By. *Metabolism* 15, 922–932.
- Bonora, M., Patergnani, S., Rimessi, A., de Marchi, E., Suski, J.M., Bononi, A., Giorgi, C., Marchi, S., Missiroli, S., Poletti, F., Wieckowski, M.R., Pinton, P., 2012. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signal.* 8, 343–357. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9305-8>

Brito Junior, J.R.C., Soares, K.L., Soares, Y.G.S., Oliveira, F.N.L., Alves, R. V., Miranda Neto, E.G., Dantas, A.F.M., Galiza, G.J.N., 2021. Spontaneous and experimental poisoning by nitroxinil at 34% in goats. *Pesqui. Veterinária Bras.* 41, 1–6. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6935>

Costa, P.T., Costa, R.T., Mendonça, G., Vaz, R.Z., 2017. Eficácia anti-helmíntica comparativa do Nitroxinil, Levamisol, Closantel, Moxidectina e Fenbendazole no controle parasitário em ovinos. *Bol. Indústria Anim.* 74, 72–78. <https://doi.org/10.17523/bia.v74n1p72>

Gonzales, F.D., Silva, S.C. 2017. *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. 3 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS. 538 p.

Jones, M.L., Allison, R.W., 2007. Evaluation of the Ruminant Complete Blood Cell Count. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.* 23, 377–402. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.07.002>

Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L., 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 6 ed. San Diego: Elsevier.

Lanusse, C.E., Alvarez, L.I., Virkel, G.L. 2018. Anticestodal and Antitrematodal Drugs. In: Riviere, J.E., Papich, M.G (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley & Sons. p. 1081-1102.

Moreno, L., Ceballos, L., Lifschitz, A., Bistoletti, M., Alvarez, L., Lanusse, C., 2010. Research in Veterinary Science Combined subcutaneous administration of ivermectin and nitroxylinil in sheep : Age / body weight related changes to the kinetic disposition of both compounds. *Res. Vet. Sci.* 88, 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.10.002>

Niu, L., Chen, Q., Hua, C., Geng, Y., Cai, L., Tao, S., Ni, Y., Zhao, R., 2018. Effects of chronic dexamethasone administration on hyperglycemia and insulin release in goats. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 9, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0242-4>

Pugh, D.D., Baird, A.N., Edmondson, M., Passler, T. 2021. Sheep, goat and cervid medicine. 3 ed. London: Elsevier.

Rahman, M.M., Kabir, A., Ahmed, S., Islam, M.K., Rahman, M.S., Alam, A., Mubeen, M.A.A., Yasmin, M.S., Hossain, M.S., Haque, M.W.U., Mia, M.T., 2017. Nitroxynil Uncouples Oxidative Phosphorylation in the Cell Mitochondria and a Drug Wherever Injectables Are Preferred Over Drenches. Bangladesh J. Vet. Med. 15, 45–49.
<https://doi.org/10.3329/bjvm.v15i1.34054>

Reece, W. O. 2015. Duke's Physiology of Domestic Animals, Thirteenth Edition. John Wiley & Sons.

Soares, M.P., Karam, F.S.C., Andrade, G.B. de, 2001. Intoxicação Por Disofenol Em Caprinos. Ciência Rural 31, 155–157. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782001000100026>

Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. 2015. Veterinary hematology and clinical chemistry. 2nd ed., John Wiley & Sons.

Weiss, D.J., Wardrop, K.J. 2010. Schalm's veterinary hematology. – 6th ed. John Wiley & Sons.

Quadro 1: Distribuição dos animais em grupos, peso (kg), dose (mg/kg) e volume (mL) do Nitroxinil administrado.

Grupo Repouso			Grupo Exercício		
Animal	Peso (kg)	Dose (mg/kg e mL)	Animal	Peso (kg)	Dose (mg/kg e mL)
Controle	27 kg	-	Controle	19,5 kg	-
DT	16 kg	10 mg/kg – 0,47 mL	DT	16 kg	10 mg/kg – 0,47 mL
2xDT	20,5 kg	20 mg/kg – 1,2 mL	2xDT	20 kg	20 mg/kg – 1,17 mL
3xDT	22 kg	30 mg/kg – 1,94 mL	3xDT	23 kg	30 mg/kg – 2,02 mL
4xDT	18 kg	40 mg/kg – 2,11 mL	4xDT	17,5 kg	40 mg/kg – 2,05 mL
5xDT	23 kg	50 mg/kg – 3,38 mL	5xDT	23 kg	50 mg/kg – 3,38 mL

DT – Dose terapêutica; 2xDT – duas vezes a dose terapêutica; 3xDT – três vezes a dose terapêutica; 4xDT – quatro vezes a dose terapêutica; 5xDT – cinco vezes a dose terapêutica.

Tabela 1: Dados hematológicos do animal que recebeu 5xDT de nitroxinil do GR

	Inicial	12h
Leucócitos totais 10³ µ/L	11000	16100
Bastonetes 10³ µ/L (%)	0 (0)	966 (6)
Segmentados 10³ µ/L (%)	4620 (42)	12397 (77)
Eosinófilos 10³ µ/L (%)	110 (1)	0 (0)
Linfócitos 10³ µ/L (%)	6050 (55)	2576 (16)

Tabela 2: Avaliação seriada dos parâmetros hemogasométricos do animal que recebeu 5xDT de nitroxinil do GR.

	Inicial	30 min	1h	3h	6h	12h
pH	7,41	7,49	7,51	7,64	7,67	7,56
Bicarbonato (mmol/L)	31,65	38,05	43,03	59,12	50,68	80,29
Pressão de CO₂ (mmHg)	50	50	54	55	44	73
Total de CO₂ (mmol/L)	33,2	39,6	44,7	60,82	52,04	82,56
BE (mmol/L)	7,01	14,5	19,37	36,58	29,78	55,59
Anion gap (mmol/L)	5,41	-6,56	-15,49	-32,94	-105,17	-192,14

Tabela 3. Dados referentes à urinálise do animal que receberam 5xDT de nitroxinil do GR.

Características físico-químicas		Bioquímica quantitativa	
Densidade	1044	Glicose	1270,49 mg/dL
pH	8,5	Albumina	0,1 g/dL
Cor	Amarelo ouro	Proteína total	0,5 g/dL
Aspecto	Turvo	γ -glutamilttransferase	189,9 U/L

Tabela 4: Variáveis ambientais dos locais de estudo. Temperatura ambiente, umidade relativa e temperatura de globo negro.

	PIQUETE			APRISCO		
	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima
Temperatura ambiente °C						
08:00	24,58	32,14	39,51	24,07	25,46	26,74
14:00	33,26	46,90	51,95	27,82	32,82	36,28
20:00	23,16	26,01	28,66	21,46	27,18	28,94
Umidade relativa %						
08:00	47,8	58,65	86,15	55,44	66,6	77,15
14:00	17,13	25,95	52,63	27,13	41,05	63,61
20:00	50,64	65,94	89,27	46,06	59,56	91,76
Temperatura GN °C						
08:00	26,1	29,57	37,28	24,12	25,6	26,89
14:00	34,91	45,35	51,1	27,75	32,89	36,47
20:00	21,6	24,73	27,5	21,34	26,83	28,79
20:00	15,61	19,22	22,84	14,36	18,71	26,5

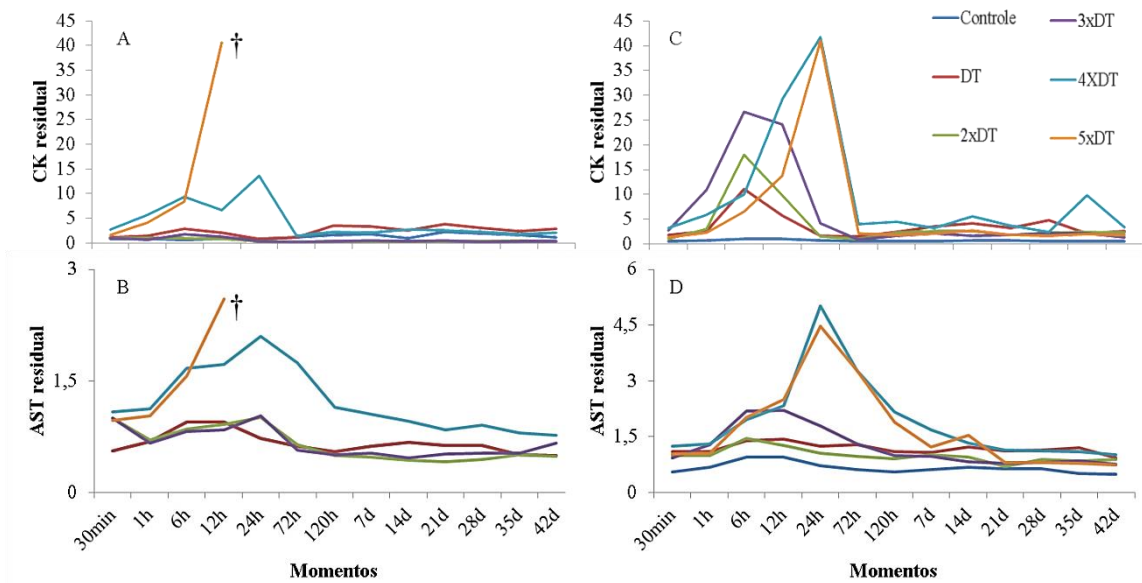


Figura 1. A e B (reposu) / C e D exercício (função muscular). Indica forte lesão muscular com picos de CK e AST proporcional a dose. No grupo exercício esse dano é observado em doses menores em comparação ao grupo repouso.

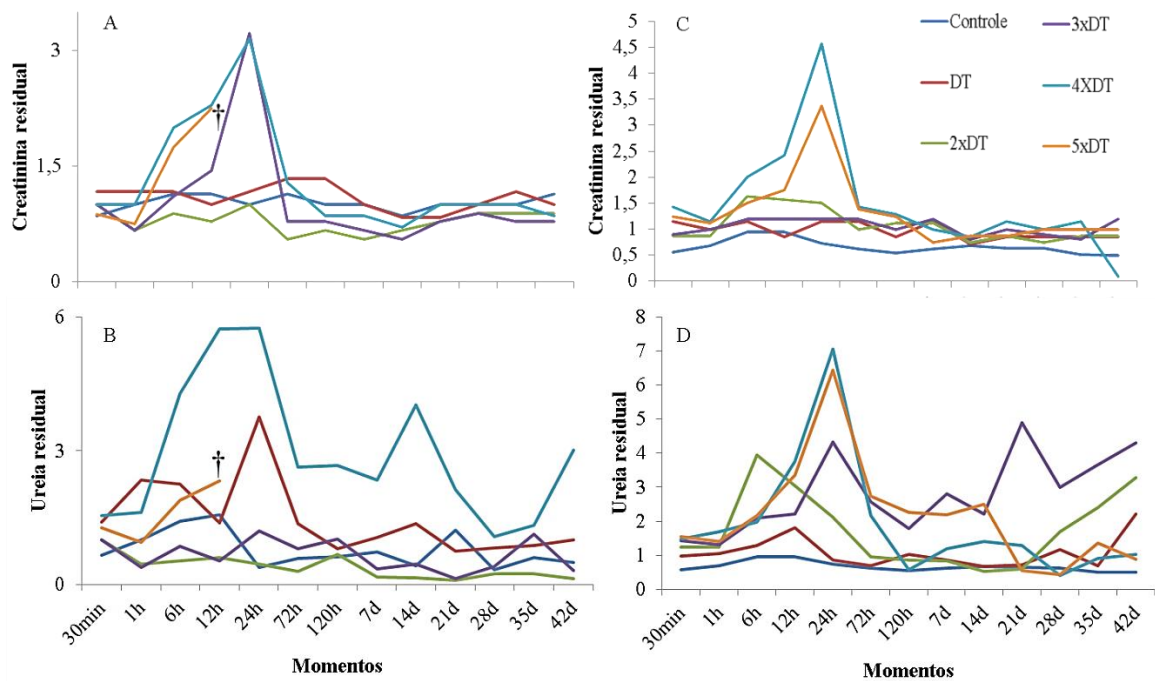


Figura 2. A e B (reposu) / C e D exercício. Indica forte lesão renal tubular com picos de creatinina e ureia proporcional a dose. No grupo exercício esse dano é observado em doses menores em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito.

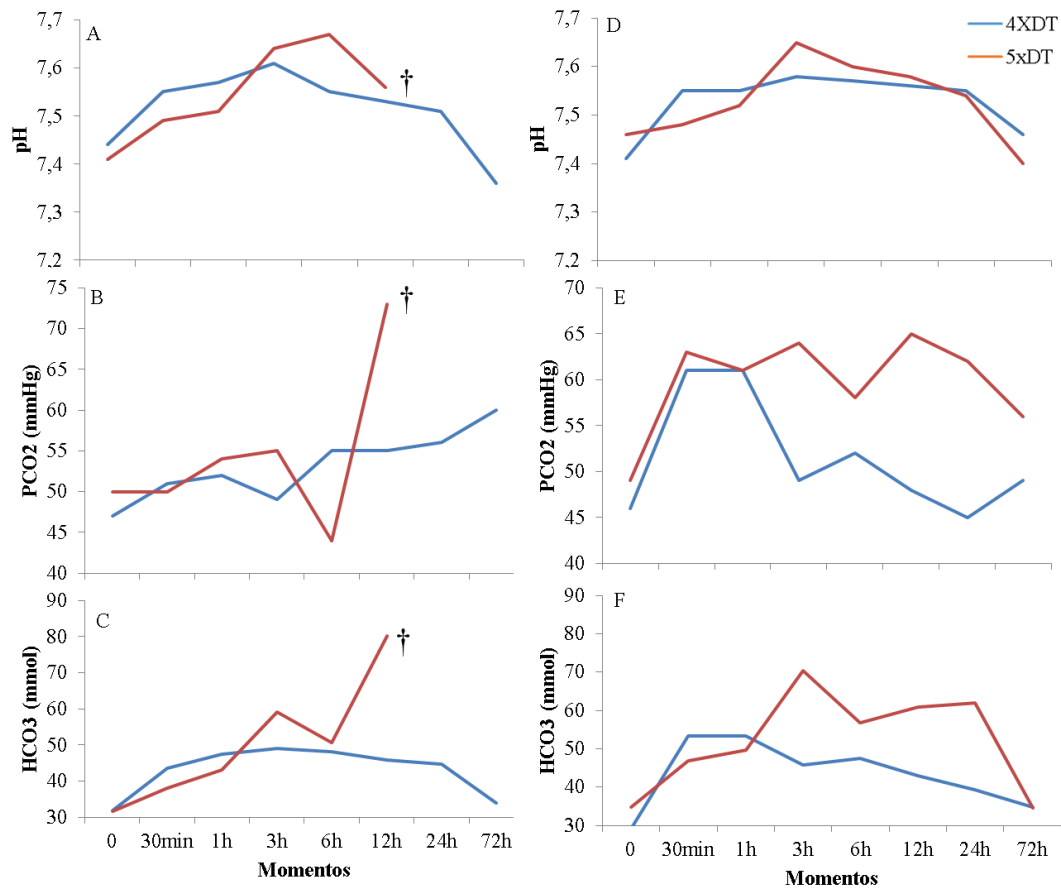


Figura 3. A, B e C (repouso) / D, E e F exercício (Perfil Hemogasométrico) Indica uma tendência à alcalose metabólica para compensar a elevação do CO₂ nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida a compensação se estabiliza com exceção do animal que foi a óbito. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito.

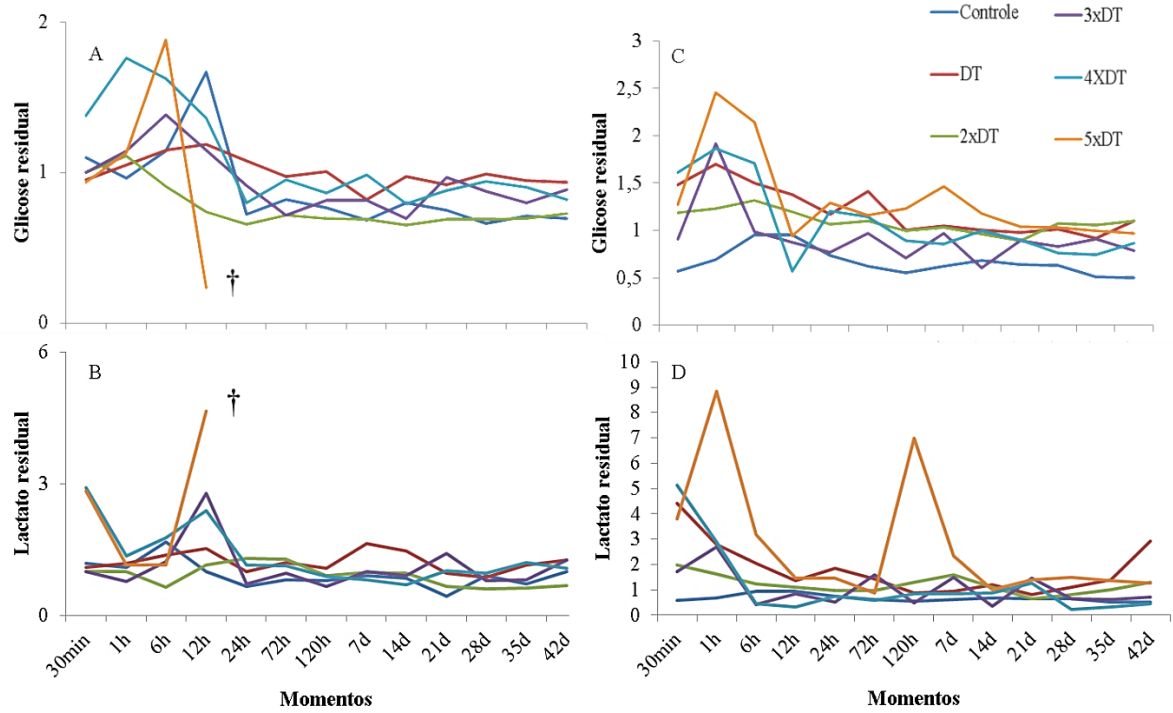


Figura 4. A e B (repouso) / C e D exercício (Perfil glicêmico). Indica uma hiperglicemia nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida ocorre forte hipoglicemia. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso, mas com recuperação e sem óbito.

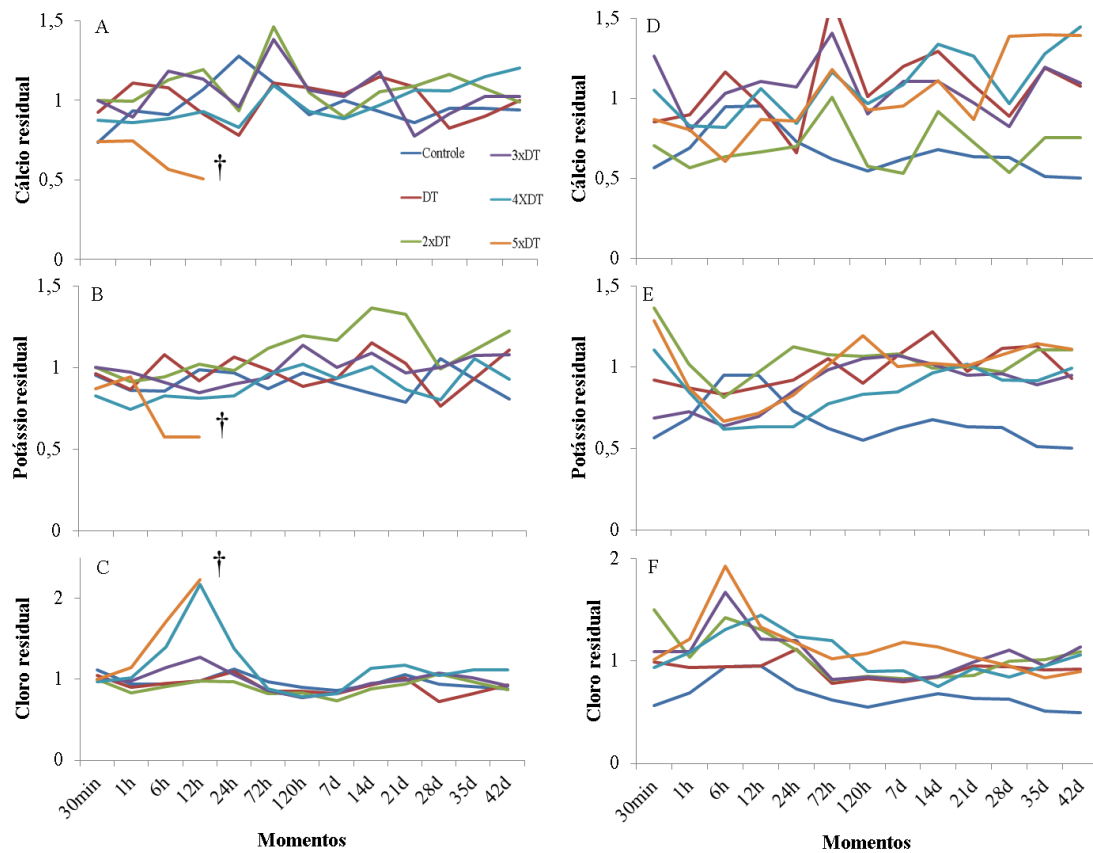


Figura 5. A, B e C (repouso) / D, E e F exercício (Perfil eletrolítico) Indica uma tendência a hipocalcemia, hipocalemia e hiperclorêmia nos momentos iniciais (até 12 horas). Em seguida ocorre forte queda (K e Ca) e elevação (CL) no animal que foi a óbito. No grupo exercício maior variabilidade em comparação ao grupo repouso mas com recuperação e sem óbito. Indicação de intensa degeneração tubular.

CONCLUSÃO GERAL

Uma diversidade de quadros de intoxicações com graus variados de severidade envolvendo diversos anti-helmínticos sintéticos tem sido descrito na literatura científicas. Apesar da diversidade de fármacos envolvidos, o Closantel foi o medicamento mais relatado. Com base no nosso levantamento nota-se que boa parte dos relatos e estudos não apresenta de forma clara a fisiopatogenia destas intoxicações, sendo esta uma lacuna a ser preenchida. Com isso, denota-se a necessidade de estudos que busquem investigar tais mecanismos fisiopatológicos.

O nitroxinil apresentou relevante potencial em causar graves alterações clínicas, hemogasométricas e hematobioquímicas quando administrado cinco vezes a dose terapêutica em caprinos hígidios. Os achados aqui descritos levantam suspeita que o desequilíbrio ácido-básico detectado pelo excesso de dióxido de carbono oriundo do desacoplamento da respiração celular induzido pelas altas doses de nitroxinil sobrecarrega a função compensatória renal. A associação da exacerbação da função compensatória renal com a grave degeneração tubular observada pode ser a causa da depleção dos níveis plasmáticos de glicose e eletrólitos em caprinos submetidos à elevada sobredosagem.

Apesar da importância que a utilização dos anti-helmínticos exerce na produção pecuária dos pequenos ruminantes, os dados desta dissertação reforçam os cuidados que devem ser adotados, sobretudo, referentes à dosagem correta com base no peso dos animais, buscando assim, evitar quadros de intoxicações por sobredosagem, bem como a formação de populações de vermes resistentes.