

INTOXICAÇÃO POR AMITRAZ EM EQUINOS

BARRAGAN, Fernanda Grazieli¹; KOVACS, Thais Akelli Sanchez²; FERRANTE, Marcos³.

¹Acadêmica do curso de Medicina Veterinária – UEM/Campus de Umuarama-PR.

²Médica veterinária residente do setor de clínica e cirurgia de grandes animais do Hospital Veterinário – UEM/Campus Regional de Umuarama-PR.

³Docente do curso de Medicina Veterinária – UEM/Campus Regional de Umuarama-PR.

Resumo

O amitraz é utilizado no controle de ectoparasitoses em vários animais domésticos, tais como bovinos, ovinos, cães e suínos. Em equinos, soluções em concentrações acima de 0,025%, podem causar intoxicação, apresentando sinais clínicos como sonolência, leve incoordenação, depressão, severa cólica por impactação com redução ou ausência dos ruídos intestinais, bem como mucosas congestionadas, desidratação, taquicardia e taquipneia. O diagnóstico pode ser realizado através do histórico clínico, sinais clínicos e exames complementares. O tratamento pode ser realizado através de banho com água e sabão após exposição dérmica do amitraz, reposição hidroeletrólítica, anti-inflamatórios e analgésicos, além de laxativos e lavagem gástrica com carvão ativado, acidificar a urina para aumentar a eliminação do medicamento e o tratamento específico com ioimbina. Uma das maiores barreiras da intoxicação por amitraz em equinos consiste na falta e/ou dificuldade de orientação dos proprietários e por consequência o uso errôneo do amitraz em equinos.

Palavras-chave: ectoparasitoses; formamidinas; síndrome cólica.

Introdução

O amitraz consiste em um acaricida do grupo das formamidinas empregado no controle de ectoparasitas, como infestações de piolhos, carrapatos e ácaros em diversas espécies de animais domésticos como, por exemplo, os bovinos, ovinos, cães (GUNARATNAM *et al.*, 1983 e suínos (DARVILL, 1985), sendo totalmente contraindicado em equinos (PLUMB, 2015a).

A partir do final da década de 1970, o uso desta droga, através de banhos de aspersão, tem sido associado a episódios de intoxicação na espécie equina, sendo caracterizados por sinais de dor abdominal e impactação progressiva do cólon maior, transverso e menor, acompanhadas de sinais nervosos como sonolência, diminuição de reflexos dos nervos cranianos e ataxia. Estes efeitos devem-se, sobretudo, à sua ação agonista sobre os receptores α_2 -adrenérgicos do sistema nervoso autônomo (SNA) (COBEÑAS, 2002; DUARTE *et al.*, 2003; BAYNES, 2009), bem como efeitos em uma variedade de receptores ou neurônios, através de moduladores que afetam tanto o sistema nervoso central (SNC) como o intestino (ROBERTS e SEAWRIGHT, 1983), a qual são observados dentro de 24 a 48 horas após a administração do fármaco (DUARTE *et al.*, 2003).

Segundo Roberts e Seawright (1979), qualquer equino pode ser intoxicado através da exposição ao composto. A concentração da solução utilizada, é importante no desencadeamento da intoxicação, sendo que quanto maior a concentração da mesma mais exacerbados são os efeitos neurotóxicos e entéricos. Adicionalmente, a severidade da condição clínica pode ser influenciada pelo clima e por fatores locais da pele (pele lesionada ou inflamada) que aumentem a taxa de absorção per cutânea.

Cada quadro de intoxicação pode evoluir de modo diferente em cada equino. Em alguns casos a impactação intestinal resolve-se sem tratamento clínico, em outros, o tratamento sintomático é suficiente para restaurar a motilidade e normal funcionamento intestinal após 24 a 48 horas, porém, em alguns casos a

impactação não responde à terapia clínica, sendo necessário o emprego de procedimentos cirúrgicos para solucionar o quadro (DUARTE *et al.*, 2003).

O objetivo deste trabalho é descrever o quadro clínico observado na intoxicação por amitraz em equinos e, sobretudo descrever as formas de diagnóstico e tratamento, para a intoxicação.

Desenvolvimento

O amitraz é uma substância instável em meio ácido. Assim, em suspensões aquosas com pH abaixo da neutralidade, a molécula do acaricida é rapidamente hidrolisada com formação de um composto tóxico, o N-3,5-dimetilfenil N-metilformamida. A contaminação de suspensões de amitraz com poluentes orgânicos provavelmente provoca acidificação do fluido, tendendo a induzir a hidrólise do acaricida. A metabolização do amitraz ocorre no fígado, com excreção dos metabolitos pela urina (COBEÑAS, 2002). Embora muitos equinos sejam banhados com amitraz, a maior parte dos animais tratados com uma suspensão aquosa do produto a 0,025% não apresenta efeitos indesejáveis ou tem uma estase intestinal transitória. Além disso, o quadro de intoxicação que ocorre em alguns animais pode evoluir de maneira diferente (ROBERTS e SEAWRIGHT, 1979; AUER *et al.*, 1984).

O mecanismo de ação sobre os parasitas desenvolve-se através da inibição da enzima mitocondrial monoamina-oxidase (MAO), levando a um aumento dos níveis de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, inibição da síntese de prostaglandinas, inibição da ação agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos (COBEÑAS, 2002; ANDRADE *et al.*, 2013) e a diminuição da sensibilidade da placa motora à acetilcolina (ROBERTS e ARGENZIO, 1986; DUARTE *et al.*, 2003).

Além disso, nas teleógenas, o amitraz inibe a liberação dos ovos, por impedir a contração da musculatura genital (SPINOSA *et al.*, 2006). Nos artrópodes em geral, as formamidinas agem como agonistas da octopamina, sendo este um neurotransmissor excitatório presente no sistema nervoso periférico dos insetos, ligando-se aos seus receptores e elevando o estado de excitação do organismo-alvo (ANDRADE *et al.*, 2013).

Segundo Duarte *et al.*, (2003), verificou-se, casos de intoxicação natural e experimental por amitraz, alterações do peristaltismo no cólon maior, mais especificamente na área da flexura pélvica após administração tópica, sugerindo uma alteração no funcionamento das células intersticiais de Cajal, podendo ser prevenido pela administração de antagonistas α_2 -adrenérgicos. As alterações do peristaltismo, são responsáveis pelo desenvolvimento de íleo paralítico e conseqüente impactação intestinal.

Os efeitos gastrointestinais da administração de qualquer substância agonista α_2 -adrenérgico são a diminuição da motilidade gastrointestinal e da secreção de ácido, com prolongamento do trânsito intestinal, sendo o intestino grosso o setor mais sensível, em ruminantes, cães e equinos (POSNER e BURNS, 2009). O íleo paralítico é definido como uma obstrução funcional do trato gastrointestinal e é caracterizado pela perda de propulsão coordenada, associada a diminuição da motilidade do estômago e intestino (SANCHEZ, 2010).

Roberts e Seawright (1979) descreveram, nos casos de ocorrência espontânea, um quadro clínico caracterizado por sonolência, leve incoordenação, depressão, redução ou ausência de motilidade intestinal, ausência de defecação e progressiva impactação do colón.

Segundo Auer *et al.*, (1984) relataram quadros de evolução subaguda, nos quais os animais se recuperaram, após 7 dias do banho com o acaricida e após tratamento sintomático. Os sintomas consistiram de depressão, incoordenação, severa cólica por impactação com diminuição dos ruídos intestinais, taquicardia, congestão de mucosas, desidratação, taquipneia e constipação com eliminação de fezes firmes e ressecadas em pequena quantidade. Além disso, o paciente apresentava pouca ingestão de água e sintomatologia clínica de dor abdominal, como por exemplo olhar para o flanco, deitar e rolar.

Roberts e Seawright (1983), afirmaram que com a dose de 1mg/kg/IV, em equinos ocorre uma síndrome espontaneamente reversível, caracterizada por tenesmo, disúria, sudorese, aumentos transitórios na frequência e amplitude da respiração e sinais nervosos como flacidez dos músculos da cabeça e pescoço, profunda depressão do SNC, parada da mastigação com alimento na boca, ataxia e paresia de membros torácicos e pélvicos, hipotonicidade do focinho, lábio inferior, pálpebras, orelhas e esfíncter anal e protrusão

do pênis. Além disso, foram observados redução e ausência dos ruídos intestinais, estridor respiratório associado à posição baixa da cabeça, edema facial e hipotermia; em alguns animais havia poliúria, pela inibição do hormônio antidiurético (ADH), conteúdo retal ressecado, firme e coberto por muco e conteúdo do cólon maior e menor muito firmes. Uma síndrome mais grave em equinos que pode tornar-se irreversível, pela administração de 4mg/kg (IV) ao longo de 24 horas. Nesta ocasião foram observados todos os sintomas citados anteriormente, além de picos descontínuos de febre e valores elevados de hematimetria, hemoglobina, hematócrito, proteínas plasmáticas totais e albumina. Em uma fase posterior ocorreu uremia, aumento da bilirrubina indireta, hiperglicemia, hipocloremia, leve hipocalcemia e progressiva leucocitose, neutrofilia com desvio para a esquerda e eosinopenia.

Os pacientes que receberam o amitraz por via oral, manifestaram sintomas graves relativos aos sistemas digestivo e nervoso. Quadro semelhante foi observado nos animais aspergidos com soluções de amitraz a 0,2%. Os equinos aspergidos com soluções a 0,1% também mostraram sinais digestivos acentuados, porém os sintomas nervosos foram menos intensos (DUARTE *et al.*, 2003).

De acordo com Roberts e Seawright (1983), a maior sensibilidade do equino ao amitraz, comparando com outras espécies, poderá ser atribuída à maior lentidão na sua biotransformação, prolongando a sua disponibilidade e permitindo um efeito maior e mais prolongado.

O diagnóstico é realizado através do histórico clínico, dos sinais clínicos e dos exames bioquímicos. Outros exames que podem ser realizados incluem o eletrocardiograma, onde é possível visualizar bradicardia sinusal, bloqueios sinuatriais e bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau; a cromatografia gasosa de fígado, rins, cérebro, pulmões, tecido adiposo e baço, podendo haver congestão pulmonar, renal, hepática, esplênica e cerebral (ANDRADE, 2011).

Sinais neurológicos evidentes como sonolência, ataxia e disfunção dos nervos cranianos, devem-se diferenciar da intoxicação por amitraz das doenças que afetam o sistema nervoso dos equinos como por exemplo a mieloencefalopatia causada pelo herpesvírus equino tipo 1 ou Vírus do Nilo Ocidental, ou até de traumatismos. Uma boa anamnese é importante porque a existência de exposição prévia ao amitraz como ectoparasiticida nas horas ou dias anteriores ao aparecimento de sinais clínicos, pode levar a um diagnóstico presuntivo (DUARTE *et al.*, 2003).

O Vírus do Nilo Ocidental, os sinais mais comumente relatados são anorexia, fraqueza, depressão, incoordenação, ataxia e decúbito. Hipertermia nem sempre está presente. Bruxismo, andar em círculos, hiperexcitabilidade, pressionamento da cabeça contra anteparos e convulsões (BUNNING *et al.*, 2002; WARD *et al.*, 2006). As taxas de mortalidade em equinos variam entre 25 e 45%. No surto ocorrido nos EUA, em torno de 1/3 dos animais morreu ou foi sacrificado devido à sua extrema condição (PETERSEN e ROEHRIG, 2001). Animais que sobrevivem duas a três semanas após o aparecimento dos sinais geralmente se recuperam (PETERSEN e ROEHRIG, 2001; BUNNING *et al.*, 2002). O diagnóstico da infecção aguda em equinos pode ser feito por sorologia pareada, detecção de IgM na fase aguda, isolamento do vírus ou detecção de antígenos ou de ácidos nucleicos virais do encéfalo de animais que vão a óbito (HAYES *et al.*, 2005).

A mieloencefalopatia causada pelo Herpesvírus equino tipo 1 (EHV-1) tem o potencial para causar enfermidades mais sérias e invasoras envolvendo órgãos de outros sistemas. Mesmo na ausência de sinais claros de enfermidade respiratória, a infecção pelo EHV-1 pode conduzir ao risco de desenvolvimento de cinco sequelas clínicas, sendo aborto, mortalidade neonatal, mieloencefalopatia, infecção pulmonar vasculotrófica e enfermidade ocular. Existem cepas hipervirulentas de EHV-1 que possuem a capacidade de causar elevados índices de manifestações e sequelas clínicas (PATEL e HELDENS, 2005).

Divers *et al.* (2000) propõem tratamento dérmico através do banho com água e após exposição dérmica do amitraz, fluidoterapia por via endovenosa e flunixin meglumine, na dose de 1 mg/kg a cada 24 horas, para controle da dor. A descontaminação gastrointestinal realizada com eméticos, laxantes e lavagem gástrica com carvão ativado. O tratamento de suporte, com fluidoterapia (não utilizar soluções glicosadas), acidificação da urina com cloreto de amônio ou vitamina C para aumentar a eliminação do amitraz, aquecimento do animal em caso de hipotermia, se necessário realizar o controle das bradiarritmias com atropina (ANDRADE, 2011), e analgesia, até a restauração da motilidade intestinal ou resolução do íleo paralítico e passagem de fezes, podendo levar de 24 horas até 6 dias (ANDRADE *et al.*, 2013).

O tratamento específico realizado com atipamezole ou a ioimbina na dose de 0,05 a 0,2 mg/kg, administrada por via intramuscular ou endovenosa lenta, são antagonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, utilizados para a reversão dos efeitos da medetomidina/dexmedetomidina e xilazina, estando descrita a sua utilidade na reversão de outros agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, como o amitraz, tanto a nível gastrointestinal como do sistema nervoso central. Em equinos a dose de atipamezol, para a reversão do efeito agonista $\alpha 2$ -adrenérgico, é de 0,1 mg/kg a 0,2mg/kg, administrado por via endovenosa, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal (PLUMB, 2015b; PLUMB, 2015c).

O prognóstico bom ocorre em casos de pacientes leve ou moderadamente intoxicados que podem recuperar-se espontaneamente. Já o prognóstico reservado a desfavorável ocorre em pacientes gravemente intoxicados ou com problemas preexistentes como diabetes, cardiopatias ou pele muito inflamada ou lesionada (ANDRADE, 2011).

Por fim, um dos grandes entraves da intoxicação por amitraz em equinos, consiste na falta e/ou dificuldade de orientação dos proprietários, sendo assim algumas orientações devem ser seguidas, tais como: o conhecimento da toxicidade do fármaco, não deixar o paciente exposto à luz solar após o uso do mesmo, diluição correta do produto, seguir as recomendações da bula do fabricante, bem como o uso de luva para autoproteção (ANDRADE, 2011).

Conclusão

Diante do exposto, é possível concluir que a falta de informação dos proprietários e por consequência o uso errôneo do amitraz em equinos, resulta nos quadros de intoxicação dos mesmos. Além disso, é possível concluir que a utilização do fármaco na concentração de 0,025%, é eficaz no controle dos ectoparasitas sem causar toxicidade aos pacientes. Conclui-se também, que em casos de exceder a concentração recomendada do medicamento, resulta em quadros de intoxicação causando dor abdominal e impactação do cólon maior, transverso e menor sendo acompanhados de sinais nervosos como sonolência, diminuição de reflexos dos nervos cranianos e ataxia.

Referências bibliográficas

- ANDRADE, S. F. Inseticidas e Praguicidas. In: NOGUEIRA, R. M. B.; ANDRADE, S. F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011. p. 129-134.
- ANDRADE, J. M.; MEDEIROS, M. C.; TAVARES, R. D.; BUARQUE, S. A.; BARRETTO, M. L.; SOUZA, D. M. B.; JIMENEZ, G. C. (2013). Amitraz-Análise comparativa entre as bulas do fármaco e a literatura consultada. **XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão**. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- AUER, D. E.; SEAWRIGHT, A. A.; POLLITT, C. C.; WILLIAMS, G. 1984. Illness in horses following spraying with amitraz. **Aust. Vet. J.** 61(8):257-259.
- BAYNES, R. E. (2009). Ectoparasitídeos. In: RIVIEIRA, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics** (9ª ed., p. 1186). Iowa: Wiley Blackwell.
- BUNNING, M. L.; BOWEN, R. A.; CROPP, C. B.; SULLIVAN, K. G.; DAVIS, B. S.; KOMAR, N.; GODSEY, M. S.; BAKER, D.; HETTLER, D. L.; HOLMES, D. A.; BIGGERSTAFF, B. J.; MITCHELL, C. J. Experimental Infection of Horses With West Nile virus. **Emerging Infectious Diseases**, v.8, p.380-386, 2002.
- COBEÑAS, M. M. (2002). Antiparasitários externos. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, F.; JIMENÉZ, T. M. **Farmacología y Terapéutica Veterinaria** (pp. 512-513). Madrid: McGraw-Hill.
- DARVILL, F. M. Illness in horses following spraying with amitraz. **Aust. Vet. J.** 1985 62(5):176.
- DIVERS, T. J.; THOMPSON, L. J.; SMITH, M. C. (2000). Toxicologia. In: ORSINI, J. A.; DIVERS, T. **Manual de Urgencias en la Clínica Equina** (p. 600). Madrid: Harcourt.
- DUARTE, M. D., PEIXOTO, P. V., JÚNIOR, P. S., OLIVEIRA, K. D., LORRETI, A. P.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação natural e experimental por amitraz em equídeos: aspectos clínicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2003, 105-118.

- GUNARATNAM P.; WILKINSON G.T.; SEAWRIGHT A. A. 1983. A study of amitraz toxicity in cats. **Aust. Vet. J.** 60(9):278-279.
- HAYES, E.B.; SEJVAR, J. J.; ZAKI, S. R.; LANCIOTTI, R. S.; BODE, A. V.; CAMPBELL, G. L. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerging Infectious Diseases*. v.11, p.1174-1179, 2005.
- PATEL, J. R.; HELDENS, J. Equine herpesvirus 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) – epidemiology, disease and immunoprophylaxis: A brief review. *The Veterinary Journal* 170 (2005) 14-23.
- PETERSEN, L.R.; ROEHRIG, J.T. West Nile: a reemerging global pathogen. *Emerging Infectious Diseases*, v.7, p.611-614, 2001.
- PLUMB, D. C. (2015a). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (8ª ed., pp.1218-1219). Iowa: WileyBlackwell.
- PLUMB, D. C. (2015b). **Plumb's Veterinary Drug Handbook** (8ª ed., p.88). Iowa: Wiley Blackwell.
- PLUMB, D. C. (2015c). **Plumb's Veterinary Drug Handbook** (8ª ed., pp.1104-1105). Iowa: WileyBlackwell.
- POSNER, L. P.; BURNS, P. (2009). Sedative Agents: Tranquilizers, Alpha2-Adrenergic Agonists, and Related Agents. In: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology & Therapeutics** (9ª ed., pp. 341-345). Iowa: Wiley-Blackwell.
- ROBERTS, M. C.; SEAWRIGHT, A. A. Amitraz induced large intestinal impaction in the horse. **Aust. Vet. J.** 1979 55:553-554.
- ROBERTS, M. C.; SEAWRIGHT, A. A. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. **Equine Veterinary Journal** 1983 15(3):222-228.
- ROBERTS, M. C.; ARGENZIO, A. Effects of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies. **Equine Veterinary Journal**. 1986 18(4), 256-260.
- SANCHEZ, L. C. (2010). Gastrointestinal Ileus. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine** (3ª ed., pp. 803-807). St. Louis: Saunders Elsevier.
- SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006, p. 572-576.
- WARD, M.P.; SCHUERMAN, J. A.; HIGHFIELD, L. D.; MURRAY, K. O. Characteristics of an outbreak of West Nile virus encephalomyelitis in a previously uninfected population of horses. **Veterinary Microbiology**, v.118, p.255-259, 2006.