

Intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, na dosagem terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias¹

Welber Daniel Zanetti Lopes^{2*}, Rafael Silveira Carvalho², Pedro Victor Oliveira², Valdomiro Pereira², Antônio Campanha Martinez², Barbara Cristina Mazzucatto², Marcos Henrique A. Colli² e Maycon Araújo Ruivo²

ABSTRACT.- Lopes W.D.Z., Carvalho R.S., Oliveira P.V., Pereira V., Martinez A.C., Mazucatto B.C., Colli M.H.A. & Ruivo M.A. 2014. [**Poisoning of sheep that received two treatments of closantel in a therapeutic dose (7.5mg/kg), with an interval of 28 days.**] Intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, na dosagem terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(12):1162-1166. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Campus Regional de Umuarama, Rodov. PR-489 nº 1.400, Umuarama, PR 87508-210, Brazil. E-mail: wdzlopes@hotmail.com

This study reports poisoning in sheep which have received two applications of closantel in therapeutic dosage (7.5mg/kg) within a preestablished 28-day period for effectiveness formulation. A high percentage of efficiency was observed after the first and second treatment, but around 72 hours after the second administration of closantel (D30), three sheep have showed mild apathy, anorexia, diarrhea, bilateral blindness, and dilated pupils without reaction. These three animals, were observed in the following 250 days, and the bilateral blindness remained. Numerous reports of animals poisoned by closantel emphasize that overdose and/or nutritional status of the animals are key factors to occur poisoning due closantel administration. However, in this experiment the signs of poisoning (mild apathy, anorexia, diarrhea and ophthalmic disturbance), observed in the three clinically healthy sheep, occurred when they received two applications of closantel (7.5mg/kg), in a interval of 28 days, highlighting the fact of obtaining a cumulative residual effect of closantel in the animal organism, caused by two consecutive applications, may also be a predisposing factor for sheep to demonstrate irreversible signs of intoxication.

INDEX TERMS: Closantel, efficacy, poisoning, sheep, retina.

RESUMO.- O presente estudo notifica a intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, na dosagem terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias pré-estabelecido pela eficácia da formulação. Referente aos resultados de eficácia foi possível observar elevado percentual após o primeiro e o segundo tratamento. Cerca de 72 horas após a administração do segundo tratamento (D+30), três animais que receberam closantel demonstraram leve apatia, anorexia, diarreia e cegueira bilateral com ausência de reflexo e midríase bilateral. Estes três ovinos foram ob-

servados por cerca de 250 dias após o segundo tratamento, e a cegueira bilateral não regrediu. Os inúmeros casos de animais intoxicados por closantel descritos na literatura enfatizam que a sobredosagem e/ou qualidade nutricional dos animais, são fatores determinantes para que ocorra intoxicação destes animais pelo closantel. Entretanto, no presente trabalho, os sinais de intoxicação (leve apatia, anorexia, diarreia e a alteração oftálmica) observada nos três ovinos clinicamente sadios, ocorreram quando estes receberam duas aplicações de closantel (7,5mg/kg) com o intervalo de 28 dias, evidenciando que o possível efeito residual cumulativo de closantel no organismo animal, desencadeado por duas aplicações consecutivas, também pode ser um fator predisponente para que ovinos demonstrem sinais irreversíveis de intoxicação pelo princípio ativo em questão.

¹ Recebido em 20 de novembro de 2013.

Aceito para publicação em 27 de agosto de 2014.

² Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Campus Regional de Umuarama, Rodov. PR-489 nº 1.400, Umuarama PR 87508-210, Brasil. *Autor para correspondência: wdzlopes@hotmail.com

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Closantel, eficácia, intoxicação, ovino, retina.

INTRODUÇÃO

Em pequenos ruminantes, os nematódeos gastrintestinais representam um dos principais problemas sanitários, responsáveis por elevadas perdas econômicas à ovinocultura e caprinocultura brasileira e mundial (Gazda et al. 2012).

Apesar de existirem novas alternativas de controle contra helmintos de ovinos e caprinos, já utilizadas à campo com ótimos resultados, a administração de compostos químicos com ação anti-helmíntica ainda continua sendo o método mais empregado, e mesmo em propriedades onde se realiza métodos de controle diferente do químico, algumas vezes os produtores e/ou proprietários, se vêem obrigados a utilizarem este método em alguma época durante seu sistema de produção destas espécies animais (Molento et al. 2004).

Dentre os diferentes grupos químicos comercializados para ovinos, existe o da salicilanilidas. Neste grupo, destaca-se o closantel (N-5-cloro-4[4-clorofenol]-2-metolfenol-2hidróxi-3,5-diiodobenzaminda), descoberto por Janssen Pharmaceutica e patenteada por Janssen e Sipido em 1977 (Guerrero 1984). Este princípio ativo é utilizado principalmente contra *Oestrus ovis*, *Haemonchus*, *Fasciola hepatica* e outros nematódeos hematófagos de bovinos, ovinos e caprinos. Possui um elevado peso molecular, se liga a proteínas plasmáticas como a albumina, e atinge o parasito, principalmente, por meio do sangue quando este se alimenta. Esta ligação também pode servir para prolongar os níveis de closantel no plasma, aumentando conseqüentemente o efeito residual desta formulação contra re-infecções. Neste caso, quando o sangue é ingerido pelos parasitas, o closantel que se encontra ligado às proteínas plasmáticas age interferindo na síntese de ATP pela mitocôndria das células do parasita, por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa (Van Den Bossche et al. 1979, Michiels 1987).

Embora este princípio ativo apresente, dependendo da região, uma elevada eficácia anti-helmíntica, não é difícil encontrar relatos de intoxicação de animais pelo closantel. Casos de intoxicação foram descritos em bovinos (Perez et al. 1988), caprinos (Button et al. 1987, Obwolo et al. 1989, Ecco et al. 1999), ovinos (Canavessi 1998, Borges et al. 1999, Barlow et al. 2002, Furlan et al. 2009) e cães (McEntee et al. 1995). Entretanto, em todos estes casos supracitados, os autores enfatizam que a intoxicação com closantel aconteceu quando se utilizou de duas até dez vezes a dose terapêutica recomendada em bula para o princípio ativo em questão.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo notificar a intoxicação de ovinos que receberam duas aplicações de closantel, em dose terapêutica (7,5mg/kg), com intervalo de 28 dias entre uma administração e a outra, sendo que, este intervalo foi definido com base no resultado de eficácia da formulação em questão, utilizando-se contagens de ovos por grama (OPG - strongilídeos) de fezes destes animais.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido de janeiro a outubro de 2012, no setor de ovinos e caprinos da fazenda experimental da Universidade Estadual de Maringá, Campus de Umuarama-PR. Este setor era composto por 130 ovinos, machos e fêmeas (Texel e Santa Inês) entre 2 e 36 meses de idade, e 20 cabras, sem raça definida, adultas não gestantes. Todos estes animais viviam em regime de pasto (separados por espécie animal), durante o dia, se alimentando de gramíneas, e recebendo sal mineral e água *ad libitum*. A noite todos os animais eram presos em uma baía coletiva para os ovinos e outra para os caprinos, e durante este período, recebiam capim picado e água *ad libitum*. Na manhã do dia seguinte, todos eram soltos novamente nas pastagens.

Contagens de ovos por grama (OPG) de fezes, de acordo com a técnica descrita por Gordon & Whitlock (1939), foram realizadas em todos os ovinos, a fim de se constatar a carga parasitária dos animais para ovos do tipo strongilídeos. Com base nestes resultados, optou-se em avaliar os valores de eficácia de uma formulação contendo closantel. Para tal, foram selecionados 30 animais com as contagens mais elevadas para strongilídeos. Após a seleção dos ovinos, duas contagens de OPG (dias -2 e -1) foram realizadas (Gordon & Whitlock 1939). Com base nos resultados das médias de OPG de cada animal, os 30 ovinos foram divididos em dois grupos de 15 animais cada. No dia zero do estudo, todos os animais receberam o primeiro tratamento, pela via oral, conforme descrito no Quadro 1.

Um dia antes do primeiro tratamento (D -1) todos os ovinos foram pesados, a fim de se calcular a dose exata de administração para cada animal.

Após a administração da formulação contendo closantel (T02), os animais foram mantidos nas baias coletivas por aproximadamente cinco horas recebendo capim picado e água, a fim de não serem submetidos a esforços físicos que pudessem alterar a sensibilidade dos animais a medicação administrada.

Os animais pertencentes ao T02 receberam o segundo tratamento com closantel, quando a eficácia desta formulação declinasse, por meio de médias aritméticas, para valores abaixo de 40%. A fim de se determinar a dose apropriada do medicamento, os animais foram pesados novamente antes do segundo tratamento (D+28).

Para avaliar o percentual de eficácia residual da formulação em questão, contagens de OPG para strongilídeos (Gordon & Whitlock 1939), foram realizadas individualmente de cada ovino no 3º, 7º, 10º, 14º, 21º, 28º, 35º, 42º, 49º e 56º dia após o tratamento, quando esta etapa de avaliação da eficácia do closantel foi interrompida.

Quadro 1. Delineamento do estudo

Tratamento	Ovinos por tratamento	Grupo	Dia de tratamento	Via de aplicação	Posologia	
					mL/Kg	mg/kg
T 01	15	Solução salina	0	Oral	1/10	-
T 02	15	Closantel*	0 e 28**	Oral	1/10	7,5

* Formulação comercial adquirida no mercado brasileiro. ** Novo tratamento foi realizado quando o valor de eficácia da formulação (médias aritméticas) declinasse abaixo de 40%.

Quadro 2. Fórmula utilizada para o cálculo de eficácia da formulação

$$\text{Percentual de eficácia} = \frac{\text{Média de OPG do grupo controle no dia X} - \text{Média de OPG do grupo tratado no dia X}}{\text{Média de OPG do grupo controle no dia X}} \times 100$$

O percentual de eficácia da formulação em questão foi calculado de acordo com a fórmula descrita no Quadro 2.

RESULTADOS

Em relação aos resultados de eficácia obtidos pelo closantel, é possível observar que após o primeiro tratamento, a formulação alcançou valores de eficácia (médias aritméticas) superiores a 90% logo no 3º dia pós-administração do primeiro tratamento (DPAPT). Estes níveis elevados de eficácia permaneceram até o 10º DPAPT, quando na seqüência os valores declinaram de 87,85% para 21,71% no 14º e 28º DPAPT, respectivamente (Quadro 3). Com base nestes resultados, e seguindo o critério pré-estabelecido neste estudo, os animais pertencentes ao T02, receberam o segundo tratamento com closantel no 28º DPAPT (Fig.1). Pode-se observar que níveis de eficácia voltaram a ser elevados (acima de 90%) no 35º e 42º dia pós-aplicação do segundo tratamento (DPAST), quando na seqüência, os valores percentuais decresceram novamente para 84,85% e 36,85% no 49º e 56º DPAST (Quadro 3).

Após a administração do primeiro tratamento de closantel nos ovinos, não se observou nenhum sinal de anormalidade ou evento adverso nos animais referente à formulação em questão.

Apesar dos níveis de eficácia do closantel terem sido considerados elevados, é importante frisar que, cerca de 72 horas após a administração do segundo tratamento (D +30), três animais pertencentes ao T02 (59, A76 e A88), apresentaram-se com leve apatia, anorexia, diarreia e cegueira bilateral com ausência de reflexo de ameaça e midríase bilateral. Ao se locomoverem, chocavam-se contra obstáculos e guiavam-se pelo olfato quando lhes era oferecido alimento. Ao serem expostos a luz, observou-se midríase persistente bilateral completa.

Após o ocorrido, estes três animais ficaram alojados em baía com o objetivo de evitar possíveis traumas em função da perda da visão destes ovinos. Colheitas de fezes foram realizadas destes animais até o D+56, quando optou-se em

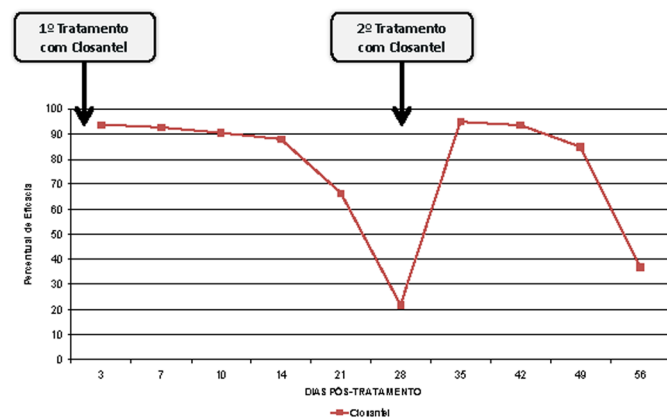


Fig.1. Percentual de eficácia do closantel (7,5mg/kg), evidenciando-se os dias de realização do primeiro e do segundo tratamento.

encerrar a avaliação do percentual de eficácia do closantel, devido ao ocorrido. Os 30 ovinos do estudo foram tratados com triclofon 100mg/kg, sendo que os 27 voltaram à rotina normal adotada neste departamento, por outro lado, os três animais que apresentaram cegueira bilateral ficaram mantidos em baias. Estes animais foram observados por cerca de 250 dias após a segunda administração do segundo tratamento, sendo que a cegueira bilateral não regrediu. Por questões de bem estar animal, e devido ao fato de se conhecer os histórico dos animais deste estudo, em relação aos tratamentos que estes ovinos receberam, aliado aos diversos relatos referentes ao quadro clínico de intoxicação de animais domésticos pelo closantel (Button et al. 1987, Pérez et al. 1988, McEntee et al. 1995, Borges et al. 1999, Gill et al. 1999, Barlow et al. 2002, Ecco et al. 2006, Van der Lugt & Venter 2007, Ecco et al. 2008, Furlan et al. 2009), optou-se em não sacrificar os três ovinos para realização de necropsia.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados referentes à eficácia do closantel, utilizando-se a contagem de OPG, são semelhantes aos encontrados por Costa et al. (2011). O período de eficácia “persistente” do closantel, esta de acordo com os relatos de Hennessy et al. (1993). Estes autores relatam que o período de proteção em ovinos, contra re-infecções por nematódeos tratados com closantel, pode ser de 15 até no máximo 28 dias após sua administração, dependendo da população de helminto envolvida.

Apesar de o closantel ter apresentado elevada eficácia contra os nematódeos gastrintestinais de ovinos (estrongilídeos), a intoxicação por este princípio ativo, após o segundo tratamento, produziu em três animais alterações caracterizadas por sinais de diarreia, apatia, anorexia e cegueira bilateral.

A apatia observada no início da intoxicação pode ocorrer devido ao edema cerebral agudo, conforme descrevem Ecco et al. (1999) e Gill et al. (1999). Possivelmente, esses sinais desaparecem quando o edema cerebral não é grave, e quando esse regride não ficam sequelas clínicas (Ecco et al. 2008).

O quadro caracterizado por cegueira permanente com midríase total bilateral sem reflexo fotomotor, as vezes com incoordenação motora e sinais nervosos podendo ser seguido de morte, já foi descrito em casos de intoxicação por closantel em ovinos e caprinos (Button et al. 1987, Borges et al. 1999, Gill et al. 1999, Barlow et al. 2002, Ecco et al. 2006, 2008, Van der Lugt & Venter 2007, Furlan et al. 2009), bovinos (Pérez et al. 1988) e cão (McEntee et al. 1995). Neste caso, os referidos autores enfatizam que a cegueira bilateral ocorre, na maioria dos casos, de forma definitiva. De acordo com Slatter (1990) e Brooks et al. (1999), a retina tem elevada atividade metabólica e pouco suprimento sanguíneo, sendo particularmente susceptível a interrupções no suprimento sanguíneo. Após o início da

Quadro 3. Percentuais de eficácia obtidos por meio dos valores médios das contagens de ovos de nematódeos (Estrongilídeos) por grama (OPG) de fezes em ovinos dos grupos controle e tratado, na dose terapêutica, com closantel. Médias aritméticas

Dia pós-tratamento	Grupos experimentais/Valores médios das contagens de ovos de nematódeos por grama (OPG) de fezes		Eficácia (%)
	T01: Controle	T02: Closantel (7,5mg/kg)	
0*	1618,33	1605,00	-
(1º tratamento com Closantel)			
3	2230,00	140,00	93,72
7	1880,00	140,00	92,55
10	1873,33	180,00	90,39
14	1646,67	200,00	87,85
21	2013,33	676,67	66,39
28	2180,00	1706,67	21,71
(2º tratamento com Closantel)			
35	2440,00	123,33	94,95
42	2353,33	150,00	93,63
49	3233,33	490,00	84,85
56	2243,33	1416,67	36,85

* Média das contagens de OPG nos dias -2 e -1.

hipóxia poderá haver a morte de células da retina e a desintegração de elementos neurais, resultando em sua atrofia. Além disso, os referidos autores enfatizam que a retina não tem capacidade de se regenerar, e as alterações nas células neurais são irreversíveis.

Intoxicações por plantas como *Helichrysum argyrophærum*, *Stypandra imbricata* e *S. glauca* também podem ocasionar midríase bilateral persistente e lesões no cérebro e no nervo óptico. Entretanto, estas plantas não são encontradas no território nacional (Main et al. 1981, Whittington et al. 1988). Em casos de intoxicação por *Pteridium aquilinum* (Samambaia), as alterações são basicamente de degeneração progressiva da retina seguida de atrofia, não sendo descritas alterações no nervo óptico e cérebro. De acordo com Ecco et al. (2008), no Brasil não existem, até então, publicações relacionadas à cegueira causada pela ingestão de samambaia em animais. O histórico dos ovinos intoxicados neste estudo, em relação à administração de medicamentos, aliado ao fato de que nas pastagens onde o estudo foi realizado esta planta não foi encontrada, nos permite inferir que os sinais de intoxicação, referente a cegueira bilateral são provenientes das duas administrações consecutivas de closantel.

Ecco et al. (1999 e 2008) realizando intoxicação em caprinos, enfatizam que o estado nutricional do animal pode ter o poder de diminuir ou aumentar o efeito tóxico do closantel. A justificativa para este quesito, se da pelo fato de que o closantel se liga as proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, e a quantidade na qual a albumina é metabolizada pode influenciar a taxa de eliminação deste princípio ativo do organismo. Animais saudáveis têm níveis plasmáticos protéicos mais elevados, sendo neste caso maiores quantidades de closantel absorvidas no plasma, disponibilizando menores quantidades nos tecidos. Dessa forma, o estado nutricional do animal pode retardar ou diminuir o efeito tóxico da formulação nos tecidos. Acredita-se que, quanto mais debilitado o animal estiver, maior será o efeito tóxico do closantel, e consequentemente dosagens

menores podem causar intoxicação nos animais (Hennessy et al. 1993, Meyer & Harvey 1998, Barlow et al. 2002). É importante frisar que, os animais utilizados neste estudo encontravam-se em ótimo estado nutricional e com bom escore de condição corporal, apesar de terem apresentado considerável nível de infecção helmíntica, diagnosticado pelas contagens de OPG.

De acordo com os relatos de intoxicação por closantel em animais domésticos (Button et al. 1987, Obwolo et al. 1989, Canavessi 1998, Borges et al. 1999, Ecco et al. 1999, 2008, Barlow et al. 2002, McEntee et al. 2002, Furlan et al. 2009), a superdosagem/sobredosagem deste composto, associada ao menor peso ou qualidade nutricional dos animais, é fator determinante para que ocorra sinais clínicos de intoxicação, incluindo os danos irreversíveis no sistema ocular dos animais. Entretanto, a intoxicação relatada no presente trabalho, chama a atenção ao fato de que os sinais clínicos, incluindo a alteração oftálmica observada nos três ovinos clinicamente sadios, ocorreram quando estes receberam duas aplicações de closantel (7,5mg/kg) com intervalo de 28 dias, evidenciando que não necessariamente precisa haver sobredosagem e/ou baixa condição corpórea dos animais, mas o possível efeito residual cumulativo de closantel no organismo animal, desencadeado por duas aplicações consecutivas, também pode ser um fator predisponente para que ovinos possam demonstrar sinais irreversíveis de intoxicação pelo princípio ativo em questão.

REFERÊNCIAS

- Barlow A.M., Sharpe J.A.E. & Kincaid E.A. 2002. Blindness in lambs due to inadvertent closantel overdose. *Vet. Rec.* 151:25-26.
- Borges A.S., Mendes L.C.N. & Andrade A.L. 1999. Optic neuropathy in sheep associated with overdose of closantel. *Vet. Human Toxicol.* 41:378-380.
- Brooks D.E., Komarony A.M. & Kallberg M.A. 1999. Comparative retinal ganglion cell and optic nerve morphology. *Vet. Ophthalmol.* 2:3011.
- Button C., Jerret I. & Alexander P. 1987. Blindness in kids associated with overdose of closantel. *Aust. Vet. J.* 64:226.
- Canavessim A.M.O., Sartor I.F. & Almeida C.T. 1998. Intoxicação em ovinos pelo closantel. *Vet. Notícias* 4:121-123.
- Costa K.M.F.M., Ahid A.M.M., Vieira L.S., Vale A.M. & Soto-Blanco B. 2011. Efeitos do tratamento com closantel e ivermectina na carga parasitária, no perfil hematológico e bioquímico sérico e no grau de ovinos infectados com nematódeos. *Pesq. Vet. Bras.* 31:1075-1082.
- Ecco R., Gava A. & Graça D.L. 1999. Intoxicação por closantel em caprinos: relato de caso. *Anais Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Belo Horizonte*, p.91.
- Ecco R., Barros C.S.L. & Graça D.L. 2008. Alterações oftálmicas associadas à intoxicação experimental por closantel em caprinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 60:42-50.
- Furlan F.H., Licioli J., Borelli V., Fontequê H., Stolf L., Traverso S.D. & Gava A. 2009. Intoxicação por closantel em ovinos e caprinos no Estado de Santa Catarina. *Pesq. Vet. Bras.* 29:98-93.
- Gazda T.L., Piazzetto R.G., Diitrichi J.R., Monteiro A.N.G. & Soccol V.T. 2012. Distribuição de larvas de nematódeos gastrintestinais de ovinos em pastagens de inverno. *Ciênc. Anim. Bras.* 13:85-92.
- Gill P.A., Cook R.W. & Boulton J.G. 1999. Optic neuropathy in closantel toxicosis of sheep and goats. *Aust. Vet. J.* 77:259-261.
- Gordon H.M. & Whitlock H.V. 1939. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *J. Coun. Sci. Ind. Res., Australia*, 12:50-52.
- Gurrero J. 1984. Closantel: a review of its antiparasitics activity. *Prev. Vet. Med.* 2:317-327.

- Hennessy D.R., Sangster N.C. & Steel J.W. 1993. Comparative pharmacokinetic disposition of closantel sheep and goats. *J. Vet. Pharmacol. Therapeut.* 16:254-260.
- May D.C., Slatter D.H. & Huxtable C.R. 1981. *Stypandria imbricata* toxicosis in goats and sheep: clinical and pathology findings in 4 fields cases. *Aust. Vet. J.* 57:132-135.
- McEntee K.M. Grauweels M. & Clerck C. 1995. Closantel intoxication in a dog. *Vet. Human Toxicol.* 37:234-236.
- Meyer D.J. & Harvey J.W. 1998. *Veterinary Laboratory Medicine: interpretation and diagnosis.* 2nd ed. Saunders Company, Philadelphia. 373p.
- Michielis M., Meuldermans W. & Heykant S. 1987. The metabolism and fate of closantel in sheep and cattle. *Drug Metabol. Rev.* 18:235-251.
- Molento M.B., Tasca C., Gallo A., Ferreira M., Bononi R. & Stecca E. 2004. Método FAMACHA como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. *Ciência Rural* 34:1139-1145.
- 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.
- Pérez O.A., Negrette S.M. & Coppo J.A. 1988. Evaluación del efecto provocado por closantel en distintas dosificaciones el aparato ocular del bovino. *Veterinaria Argentina* 5:700-706.
- Slatter D.H. 1990. *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.* 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia. 630p.
- Van der Lugt J.J. & Venter I. 2007. Myelin vaculation, optic neuropathy and retinal degeneration after closantel overdose in sheep and in a goat. *J. Comp Pathology.* 136:87-95.
- Whittington R.J., Searson J.E. & Whittaker S.J. 1988. Blindness in goats following ingestion of *Stypandria glauca*. *Aust. Vet. J.* 65:176-181.