



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

Fatores de risco para intoxicação por doramectina em bezerros de corte recém-nascidos

Larissa Lobeiro de Souza¹
Dyego Gonçalves Lino Borges²
Fernando de Almeida Borges³
Ricardo Antônio Amaral de Lemos^{4, *}

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias – FAMEZ/UFMS. Campo Grande, MS, Brasil.

²Professor do curso de Medicina Veterinária CPAR/UFMS. Paranaíba, MS, Brasil.

³Professor da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FAMEZ/UFMS. Campo Grande, MS, Brasil.

⁴Professor da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FAMEZ/UFMS. Campo Grande, MS, Brasil.

*Correspondência para Ricardo A.A. Lemos (ricardo.lemos@ufms.br)

Campo Grande, 29 de novembro de 2024.

Resumo: A doramectina é um antiparasitário amplamente utilizado para o controle de endo e ectoparasitos em bovinos. Possui elevada segurança clínica e, por isso, é um dos fármacos de escolha para o manejo de prevenção de miíases, sobretudo em bezerros recém-nascidos. No entanto, relatos de intoxicação estão se tornando frequentes, e demonstram estar associados com a utilização de formulações de longa ação, administração de doses acima do recomendado e o tratamento de bezerros com baixo peso ao nascer e reduzida reserva de gordura corporal, condições que evidenciam falhas no manejo dessa categoria de animais. Dessa forma, a presente nota técnica tem por objetivo discutir casos de intoxicação ocorridos no Mato Grosso do Sul, abordando ações de manejo que se configuram como fatores de risco, e com isso contribuir para a não ocorrência de novos casos.

Palavras-chave: Intoxicação, lactonas macrocíclicas, bezerros



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

1. Introdução

A doramectina (DORA) é um antiparasitário endectocida incluso no grupo das avermectinas que, por sua vez, pertence a uma família de antiparasitários denominada de lactonas macrocíclicas (LMs). Os princípios ativos pertencentes às LMs, avermectinas (doramectina, ivermectina, eprinomectina, abamectina e selamectina) e milbemicinas (moxidectina), exibem mecanismo de ação similar. Todos esses princípios ativos compartilham da capacidade de interagir com o receptor de cloro ligado ao neurotransmissor glutamato (GluCl), exclusivo de invertebrados, no entanto, em menor extensão, interagem com o receptor de cloro ligado ao ácido gama-aminobutírico (GABA), também encontrado em mamíferos. Quando se ligam ao receptor alvo, desencadeiam o influxo de íons cloreto para o interior da célula neuromuscular, tornando a membrana celular hiperpolarizada, condição que impede a passagem de novos impulsos nervosos e que conduz o indivíduo para um quadro de paralisia flácida. A baixa toxicidade das avermectinas para os mamíferos é explicada pela impossibilidade de atravessar a barreira hematocefálica, não atingindo, assim, os receptores GABA restritos quase exclusivamente ao sistema nervoso central.

A doramectina é amplamente utilizada para o controle de endo e ectoparasitos em criações de bovinos, particularmente no Brasil, e isso se deve a elevada segurança clínica, ao espectro de ação e a versatilidade quanto as vias de aplicação, subcutânea e intramuscular. É corriqueiramente utilizada para o controle e prevenção de miíases durante eventos de castração e cura do umbigo em bezerros recém-nascidos.

Apesar do amplo uso, o quadro de intoxicação foi relatado em dois casos da presente nota, sendo as principais causas relacionadas a utilização de doses maiores que as recomendadas, o que particularmente pode ser intensificado por erros de cálculo de dose quando se administra formulações de alta concentração



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

(superiores a 1%), a idade dos animais, o estado geral do indivíduo (malnutrição) e, frequentemente, mais de um desses fatores combinados. Portanto, as intoxicações ocorrem, geralmente, como resultado de falhas de manejo.

Os principais sinais clínicos associados com a intoxicação são a salivação, incoordenação motora, relutância em se movimentar e o decúbito, entre outros sinais não específicos e associados ao comprometimento das funções do sistema nervoso. Não são observadas alterações macro ou microscópicas durante a necropsia e análise histopatológica, respectivamente. Dessa maneira, a intoxicação deve constar entre os diferenciais nos casos de suspeita de comprometimento do sistema nervoso e o conhecimento do histórico do caso é fundamental para a conclusão do diagnóstico.

A partir dos desafios mencionados, é de suma importância que as atividades de manejo diário das fazendas sejam acompanhadas, geridas, por médicos veterinários e os mesmos devem dar atenção especial para o treinamento das equipes executoras, para que ações falhas como erros de doses, vias e o tratamento de animais debilitados sejam evitados. Portanto, essa nota técnica tem por objetivo apresentar e discutir dois relatos de quadros de intoxicação por doramectina em bezerros recém-nascidos, que ocorreram em fazendas distintas do Estado de Mato Grosso do Sul, destacando as falhas ocorridas durante o manejo dessa categoria de animais como determinantes para o aumento do risco da intoxicação.

2. Relato de Casos

Em setembro de 2024, foram encaminhados ao Laboratório de Anatomia Patológica da UFMS (LAP/UFMS) dois casos compatíveis com intoxicação por doramectina em bezerros recém-nascidos, tratados ao nascimento para



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

prevenção de miíases umbilicais.

A propriedade em que ocorreu o primeiro caso (**Caso 1**) está localizada no município de Corumbá e contava com um rebanho de 11.000 cabeças de cria e recria de fêmeas, sendo 5000 vacas prenhas, 1000 vazias e 1500 novilhas desmamadas. A estação de monta era realizada de outubro a fevereiro na propriedade e em 50% das fêmeas era feito a IATF. Em um lote de 40 vacas inseminadas, que estavam recém paridas e ainda com bezerro ao pé, 20 bezerras de até 15 dias de idade morreram após apresentar dificuldade respiratória. O manejo de identificação dos bezerras recém-nascidos (corte na orelha), a desinfecção do umbigo e aplicação de um produto comercial à base de doramectina (3,5g/100ml) por via subcutânea foram realizados em até 3 dias após o nascimento. Os sinais clínicos foram observados no dia seguinte à aplicação do produto e as mortes ocorreram de 2 a 3 dias após a visualização dos sinais.

A propriedade do segundo caso (**Caso 2**) está localizada em Inocência e contava com um rebanho de 950 a 1100 bovinos, dos quais havia 330 vacas prenhas e 120 recém paridas. As vacas eram separadas em três lotes conforme a proximidade do parto e, até o dia 18/09/2024, não havia nenhuma morte, contudo, no dia 27/09/2024 aproximadamente 10 bezerras a partir dos 3 dias de idade já tinham morrido. Geralmente, o manejo dos recém-nascidos era feito com a aplicação subcutânea de 1ml de um produto comercial à base de doramectina (1%) e antissepsia do umbigo com Umbicura®, porém, no lote afetado, passaram-se 3 dias até ser feita a cura do umbigo e os bezerras receberam entre 2 a 3 ml desse mesmo produto. Esses bezerras apresentaram como **sinais clínicos dificuldade respiratória, incoordenação, tremores musculares, incapacidade em permanecer em pé e ingestão de terra**. O tratamento foi realizado com Pró-bezerro® e terramicina, mas sem resposta. Os sinais clínicos



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

foram observados no mesmo dia ou 1 dia após a aplicação do produto e a morte dos animais ocorreu em 1 a 2 dias após a aplicação. O proprietário informou que os bezerros nasceram com o mesmo peso do ano passado, mas as vacas apresentaram-se mais fracas. Os animais eram vacinados contra clostridioses aos 4 meses e na desmama, e vermifugados em maio. Após a informação da suspeita diagnóstica de intoxicação por doramectina nessa propriedade, foi feita a suspensão do medicamento e os óbitos cessaram.

Todos os bezerros acometidos em ambas as propriedades tinham uma condição corporal ruim, caracterizada por magreza com acentuada evidência das costelas e o flanco profundo (Figuras 1A e 1B).

Do caso 1, um bezerro nelore de 7 dias de idade, com 29 kg, pertencente ao lote problema, e apresentando dificuldade respiratória foi encaminhado ao LAP/UFMS. Durante o exame clínico, o animal estava alheio ao ambiente, com ausência de reflexo de ameaça, andar a esmo, desequilíbrio motor, perda de propriocepção, pressionava a cabeça contra obstáculos, e exteriorizava espontaneamente a língua, sem retração (Figura 1C), respiração fraca abdominal e sialorreia (Figura 1D). Devido ao prognóstico ruim foi eutanasiado e necropsiado.

Do caso 2, dois bezerros nelores de 3 dias de idade, com 32 kg, foram encaminhados mortos ao LAP/FAMEZ para a realização de necropsias.



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.



Figura 1. Bezerros recém-nascidos com quadro clínico compatível de intoxicação por doramectina. A – Caso 1, bezerro magro, com evidência das costelas e tuberosidades do coxal, e a cabeça em direção ao observador. B – Caso 2, bezerro magro. C- Caso 1, língua exteriorizada. D – Caso 2, salivação excessiva.

Na necropsia dos 3 bezerros, as alterações foram semelhantes e consistiram de baixa reserva de gordura corporal, aumento de volume noumigo, que à abertura estava edematoso e avermelhado. No rúmen, retículo e omaso havia conteúdo compatível com fibras vegetais, terra e areia. No abomaso havia conteúdo branco e grumoso compatível com leite, além de moderada



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

quantidade de terra.

3. Comentários

Nos casos apresentados, o diagnóstico baseou-se no quadro clínico, na ausência de lesões histológicas significativas, e na epidemiologia. Para a confirmação do diagnóstico é necessário dosar a concentração de doramectina nos tecidos corporais, principalmente no sistema nervoso central.

Uma característica comum, em ambos os casos, foi que os nascimentos estavam ocorrendo normalmente, e a partir de um determinado momento, bezerros que nasceram e receberam o mesmo manejo num determinado período morreram, indicando a ocorrência de alguma falha de manejo. Durante análise epidemiológica se constatou que os bezerros foram tratados, logo após o nascimento, com produtos que tinham como princípio ativo a doramectina.

Embora esse procedimento seja utilizado em larga escala e é considerado seguro, devido às adversidades climáticas observadas no presente ano (2024), os bezerros, em muitas propriedades rurais, estão nascendo mais leves e com redução ou ausência de gordura corporal. Nessas situações, além da dose rotineiramente administrada (1mL/50kg) ser considerada excessiva, em virtude do baixo peso corporal, a ausência de gordura também favorece as intoxicações. A utilização de produtos de longa ação é outro fator de risco, pois a concentração do princípio ativo é maior do que a dos produtos convencionais.

A intoxicação por doramectina mesmo com a dose terapêutica é passível de ocorrer em animais com baixo escore corporal, o que evidencia que a dose maior que a recomendada não parece ser o único fator desencadeante para intoxicação, uma vez que a mesma não ocorre em animais com estado nutricional favorável e tratados com superdoses.

Em relação a segurança clínica da doramectina, deve-se destacar que a



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

margem de segurança em bovinos adultos é de 25 vezes a dose terapêutica, e de três vezes em bezerros. Dessa maneira, a idade dos animais é fator de risco para a intoxicação. A menor margem de segurança em animais mais jovens pode estar associada a menor expressão da glicoproteína-P (gp-P), o que poderia se refletir em maiores concentrações de lactonas macrocíclicas no sistema nervoso central desses animais. As gp-Ps são glicoproteínas de membrana que têm por função reduzir a ocorrência de LMs em tecidos potencialmente sensíveis, pois é capaz de transportar LMs do ambiente intracelular para o extracelular. São encontradas em parasitos e animais. As gp-Ps de animais estão localizadas em diferentes tecidos, como a barreira hematoencefálica, mucosa intestinal e trato hepatobiliar.

Analisando os dois casos de maneira prática, pode-se dizer que os quadros ocorreram em virtude de falhas de manejo, determinantes para que bezerros muito jovens, com reduzido peso corporal e baixa reserva de gordura fossem expostos a doses tóxicas de doramectina, seja pela dose de 1mL/50 kg de uma formulação de elevada concentração ou pela administração de maior volume (2 a 3mL/bezerro de menos de 50kg) de uma formulação a 1%. Uma hipótese é que com isso, a concentração plasmática do fármaco foi superior à tolerada pelo indivíduo, em razão da dose recebida e da não retenção do fármaco pelo tecido adiposo deficitário, que atuaria como um compartimento reserva para a substância, aumentando o volume de distribuição do fármaco. Dessa maneira, como consequência da elevada concentração plasmática e da barreira hematoencefálica parcialmente funcional (baixa expressão de gp-P), o fármaco atingiu o sistema nervoso central em quantidade suficiente para desencadear morte.

Sendo assim, deve-se ter cautela com o tratamento de recém-nascidos com doramectina, assim como outras lactonas, sobretudo quando situações



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

diversas propiciam o nascimento de bezerros mais leves. Além disso, atenção especial deve ser dispendida para a verificação da formulação disponível para uso, se a 1% ou mais concentrada. Outra condição de suma importância é seguir as recomendações do fabricante sobre o uso dos produtos, no intuito de evitar efeitos colaterais e quadros de intoxicação.

Deve-se salientar que a cura do umbigo é componente fundamental do manejo do recém-nascido e deve ser realizada preferencialmente nas primeiras 24 horas após o nascimento. Outro fato a se considerar é que a administração de lactonas macrocíclicas não deve substituir a cura do umbigo e tão pouco tem a capacidade de prevenir processos infecciosos em sua totalidade. Além disso, há relatos de campo sobre falhas no controle de miíase umbilical, causada por *Cochliomyia hominivorax*, após a utilização de lactonas macrocíclicas, o que ainda carece de comprovação científica.

Adicionalmente, outros pontos não diretamente relacionados ao quadro clínico, são indicativos de problemas de manejo de recém-nascidos nas propriedades. Segundo os históricos, o processo de assepsia do umbigo era realizado tardiamente. Além disso, a presença de pasto e areia no abomaso, considerando a idade dos animais necropsiados, também indicam falhas nos cuidados com recém-nascidos, e são determinantes para a ocorrência de falhas na transferência de imunidade colostrálica.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/MEC – Brasil e com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001



FAMEZ - UFMS

Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

PPGCV

Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias

Nota técnica

Sanidade de animais de
produção

Nº 11/2024

UFMS/FAMEZ. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva - Pioneiros, MS, 79070-900.
Campo Grande, MS, Brasil.

Literatura consultada

- Borges D.G.L., Borges F.A., Vieira M.C., Pupin R.C., Araújo M.A., Guizelini. C. & Lemos R.A.A. 2021. Poisoning of calves reared with cows treated with abamectin. *Toxicon* 203:115-116. <<https://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.10.005>> <PMid:34662630>
- Cantón G., Urtizbiría F., Lloberas M.M., Morrell E., Lanusse C. & Lifschitz A. 2022. Iatrogenic doramectin overdosing causes toxicity in sheep: A case report. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Report.* 30:100722.
- Lanusse C.E., Lifschitz A.L. & Imperiale F.A. 2009. Macrocyclic lactones: endectocide compounds, p.1119-1140. In: Riviere J.E. & Papich M.G. (Eds), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 9th ed. Wiley-Blackwell, Iowa.
- Machado M., Riet-Correa F., Pedroso P.M.O., & Macêdo J.T.S.A. 2022. Doramectin intoxication in malnourished 15-month-old cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira.* 42:e07102.
- Righi T.S. 2013. Farmacocinética e eficácia endectocida de uma nova formulação contendo doramectina 3, 5% em bovinos. Dissertação de mestrado.