

GRUPO EDUCACIONAL FAVENI

JÚLIA CORRÊA MATIAS PEREIRA

**EVIDÊNCIAS ENTRE A IVERMECTINA E A TOXICIDADE
EM CÃES**

MONTES CLAROS – MG

2019

GRUPO EDUCACIONAL FAVENI

JÚLIA CORRÊA MATIAS PEREIRA

**EVIDÊNCIAS ENTRE A IVERMECTINA E A TOXICIDADE
EM CÃES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título
especialista em Farmacologia e terapêutica
veterinária.

MONTES CLAROS – MG

2019

EVIDÊNCIAS ENTRE A IVERMECTINA E A TOXICIDADE EM CÃES

RESUMO: O objetivo do presente estudo foi identificar na literatura científica relatos de evidências da relação da ivermectina com a toxicidade em cães. A metodologia realizada foi feita através de uma revisão integrativa da literatura por meio dos descritores: dog diseases, ivermectin e toxicity. Como critérios de inclusão, foram definidos artigos publicados em inglês que tivessem evidências entre a ivermectina e a toxicidade em cães. Como critério de exclusão, sem acesso a textos completos online gratuitos, artigos repetidos ou em outros idiomas. Não houve restrições quanto ao período de publicação, sendo utilizados 7 manuscritos da base de dados MEDLINE. A partir da leitura e análise crítica dos manuscritos, os resultados encontrados foram referentes à resposta individual de animais de raças sensíveis frente à terapia com a ivermectina em comparação com as demais raças e espécies não sensíveis, a relação da causa e o desenvolvimento dos sinais clínicos intitulados em cada caso clínico, a questão da presença do gene de mutação influenciando no curso do quadro clínico e na eficácia do tratamento e as opções de tratamento mencionadas na literatura com suas vantagens e desvantagens. Ressalta-se a importância de estudos como este e a divulgação e publicação de mais artigos na área para maior conhecimento e consciência do uso da ivermectina, evitando assim casos futuros de intoxicações e reforçando a importância de utilizar meios alternativos de tratamento.

Palavras-chave: Doenças do cão. Ivermectina. Toxicidade.

1- INTRODUÇÃO

As lactonas macrocíclicas são compostas de 2 grupos: avermectinas e milbemicinas, sendo a ivermectina pertencente à classe das avermectinas. A ivermectina é um substrato da glicoproteína-P e exerce uma função antiparasitária atuante sobre artrópodes e nematódeos, inibindo a motilidade desses parasitas, além de ser muito utilizado como método preventivo da dirofilariose canina (ZHU et al., 2015). Nos mamíferos, a ivermectina se liga aos canais de cloreto dependentes do ácido gama-aminobutírico (GABA), causando influxo do íon cloreto e consequentemente hiperpolarização, levando à paralisia e morte do parasita (SNOWDEN et al., 2006).

Os animais em geral, estão sujeitos à exposição pela ivermectina devido a sua ampla utilização na medicina veterinária como vermífugo (antiparasitário), porém, cães quando tratados com medicamentos do grupo das lactonas macrocíclicas, dependendo da raça do cão, dosagem, via de administração e escore corporal, podem desenvolver um quadro de intoxicação imediata (PARTON et al., 2012). Os cães, principalmente os da raça Border Collie, pastor australiano, pastor alemão e cães de pastoreio no geral, são os mais acometidos; no entanto, outras raças de cães e outras espécies de animais também estão passíveis de contaminação, porém os relatos destes episódios são mais raros na literatura (POLLIO, et al., 2018).

A relação da ivermectina com o cão, se dá pela mutação no gene ABCB1, antigamente conhecido como MDR1, que alguns cães carregam. A mutação implica em um códon de parada prematura que produz uma glicoproteína-P não funcional (SARTOR et al., 2004). A glicoproteína-P é expressa em vários tecidos do corpo, sendo responsável pela farmacocinética de muitas drogas e sua distribuição tecidual, limitando a penetração de fármacos que são substratos da glicoproteína-P pela barreira hematoencefálica. A disfunção da glicoproteína-P ocasiona em uma concentração elevada da ivermectina a nível sanguíneo, comprometendo a barreira hematoencefálica, gerando acumulação no Sistema Nervoso Central (SNC) e provocando sinais clínicos neurológicos (SWAIN, et al., 2013). Dessa forma, o objetivo do presente estudo é identificar na literatura científica relatos de evidências da relação da ivermectina com o cão.

1- METODOLOGIA

A realização de uma revisão de literatura está fundamentada em um levantamento de informações necessárias para a estruturação do texto como um todo através de um método de busca, compreensão, avaliação dos dados na literatura para posterior estudo (UNESP, 2015).

A revisão de literatura inclui tipos específicos, assim como a revisão integrativa. Esta revisão, tem por base, uma abordagem mais ampla em relação à síntese do conhecimento, em que norteia seu estudo através de análises metodológicas de um tema específico, de acordo com estudos independentes anteriores, enfatizando a temática e aumentando a abrangência da riqueza do processo da revisão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pergunta definida como questão norteadora da revisão integrativa em questão foi: “Quais as evidências entre a ivermectina e a toxicidade em cães?”. A busca inicial de estudos referentes através da base de dados foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME) e na base de dados Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), tendo como palavras-chave mencionadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “dog diseases, ivermectin e toxicity”. Os critérios de inclusão utilizados na construção da revisão, foram definidos com artigos publicados em inglês, que evidenciassem a relação entre a ivermectina e a toxicidade em cães. Os critérios de exclusão se deram por inviabilidade de acesso gratuito a textos completos on-line, artigos repetidos ou publicados em outros idiomas. Nesta revisão, não houve restrições quanto ao período de publicação.

No total, foram encontrados 59 manuscritos, sendo que, 29 destes eram artigos repetidos e assim foram excluídos. Dentre os 30 manuscritos restantes, 1 era da base de dados da BIREME e 29 eram da base de dados da MEDLINE. Posteriormente, realizou-se a leitura do título seguida do resumo das 30 referências objetificando se apresentavam evidências entre a ivermectina e a toxicidade em cães. Após a leitura dos 30 resumos dos manuscritos, foram excluídos 23 destes, sendo 11 manuscritos que não encontravam disponíveis na íntegra, 9 manuscritos que se utilizaram de outras drogas que não a ivermectina para relatar sobre a toxicidade em cães, 1 manuscrito que não tinha relação direta entre o uso da ivermectina e a toxicidade em cães, 1 manuscrito sem relação com

a espécie em questão: “cão” e 1 manuscrito publicado em japonês. Foram selecionados nesta Revisão o total de 7 manuscritos.

2- RESULTADOS

O quadro 1 mostra Informações sobre os 7 manuscritos selecionados nesta revisão.

Quadro 1 – Informações sobre os Artigos Incluídos na Revisão Integrativa da Literatura, 2019.

Ano	Título	Autores	Objetivo	Público alvo	Principais Conclusões
1999	Um novo protocolo terapêutico proposto para o tratamento da sarna canina com ivermectina.	Mueller, R.S.; Bettenay, S.V.	Avaliar a frequência da toxicidade em raças de cães não susceptíveis à ivermectina para demodicose generalizada e escabiose, através de um protocolo de tratamento gradual com uma dose de ivermectina utilizada para reconhecer indivíduos acometidos antes de uma possível indução a sinais clínicos fatais.	4 cães selecionados para o tratamento da demodicose generalizada e escabiose positivamente identificados ou com sinais clínicos sugestivos de uma sarna. Cães das raças Collie, West Highland White Terrier, Pastor Alemão e Samoieda.	A ivermectina quando usada gradualmente de forma terapêutica, para identificar indivíduos sensíveis, evita consequências graves e/ou fatais deste tipo de terapia em cães sensíveis à toxicidade da ivermectina.
2002	Intoxicação por Ivermectina em 17 Collies.	Hopper, K.; Aldrich, J.; Haskins, S.C.	Comparar e discutir o quadro clínico de dois grupos de Collies com intoxicação por ivermectina, sendo submetidos a um tratamento com produtos à base de ivermectina devido a uma suspeita de infestações por ácaros.	2 grupos de cães da raça Collie adultos. No total, 17 Collies.	Um bom tratamento de suporte confere a quadros de toxicidade neuromuscular reversíveis, uma melhor taxa de recuperação. Através da compreensão da ação da droga e sua interação com outros agentes terapêuticos, o prognóstico para quadros de intoxicação pela ivermectina são favoráveis.
2003	Intoxicação por Ivermectina em um Pastor Australiano com o gene da mutação	Nelson, O.L.; Carsten, E.; Bentjen, S.A.; Mealey, K.L.	Relatar o caso clínico de um pastor australiano com intoxicação por ivermectina por provável mutação no gene MDR1, associada a um aumento na sensibilidade à ivermectina, como no caso dos Collies.	1 cão Pastor Australiano adulto.	Cães Pastores Australianos podem estar sujeitos a uma mutação no gene MDR1 devido a um aumento na sensibilidade à ivermectina. Este fato se dá por cães não sensíveis à ivermectina estarem sendo acometidos também. Mais pesquisas são necessárias para determinar se

	MDR1 associado com Collies sensíveis à ivermectina.				há mutação em porções substanciais da população de pastores australianos.
2013	Cegueira por indução de ivermectina tratada com terapia de lipídeo intravenosa em cão	Epstein, S.E.; Hollingsworth, S.R.	Reportar um caso de cegueira por ingestão de ivermectina em um cão com subsequente tratamento bem sucedido com a terapia de lipídeo intravenosa.	1 cão da raça Jack Russell Terrier adulto.	Para este caso em particular, o uso da terapia com lipídeo intravenoso apresentou uma melhora nos sinais clínicos do cão. Porém, sua eficácia e sua segurança ainda são desconhecidas, necessitando de mais estudos na área a respeito dos seus benefícios.
2013	Infusão lipídica no manejo de intoxicações: Um relato de 6 casos caninos.	Bates, N.; Chatterton, J.; Robbins, C.; Wells, K.; Hughes, J.; Stone, M.; Campbell, A.	Demonstrar 6 relatos de casos clínicos caninos, tratados com sucesso por meio da infusão lipídica, após a ingestão de produtos à base de Ivermectina, Moxidectina e Baclofen.	6 cães de raças, sexos e idades variadas, entre elas, Collies, Labrador Retriever e Staffordshire Bull Terrier.	A terapia com a infusão lipídica é usada apenas em casos extremamente graves de intoxicação por lactonas macrocíclicas. Uma vez que sua eficácia e segurança são ainda desconhecidas, faz-se necessário que profissionais da área relatem suas experiências através dessa intervenção bem sucedida na medicina veterinária, afim de aumentar a consciência e o conhecimento sobre o seu uso, para que casos como estes sejam cada vez menos recorrentes.
2017	Depuração da ivermectina plasmática com diálise lipídica de passagem única em 2 cães.	Londoño, L.A.; Buckley, G.J.; Bolfer, L.; Bandt, C.	Descrever o uso da diálise lipídica de passagem única (SPLD) como tratamento para um caso de intoxicação por ivermectina em 2 cães da raça Pastor Australiano com a mutação do gene ABCB1-1	2 cães da raça Pastor Australiano adultos.	O SPLD mostrou ser seguro e sem complicações neste caso, mas, mais investigações se mostram necessárias para o tratamento de outras toxicoses à base de outras drogas lipossolúveis. A falta de resposta clínica rápida do cão pode ser explicada pela presença do gene da mutação. Avaliações da resposta clínica de cães intoxicados com ou sem a mutação são importantes parâmetros.
2018	Alterações eletrorretinográficas após terapia de emulsão lipídica intravenosa em um cão e em um potro com intoxicação por ivermectina.	Pollio, D.; Michau, T.M.; Weaver, E.; Kuebelbeck, K.L.	Relatar um quadro clínico de um cão e de um potro acometidos com uma cegueira induzida pela ivermectina, compreendendo normalidade ao exame oftálmico de fundo de olho e alterações na eletrorretinografia (ERG), com subsequente normalidade do ERG através da terapia de emulsão lipídica intravenosa.	1 cão da raça Scottish Terrier, adulto e um potro árabe.	Em casos de cegueira por intoxicação por ivermectina, as alterações fúndicas nem sempre são evidentes. Para tal, o ERG é um teste benéfico para avaliar a função neurosensorial da retina, até mesmo na ausência de anormalidades, podendo auxiliar nos diagnósticos de toxicoses. Mais estudos são necessários acerca da terapia de emulsão lipídica intravenosa, que foi bem sucedida neste caso.

3- DISCUSSÃO

A ivermectina é uma droga antiparasitária pertencente ao grupo das avermectinas, é usada com várias formulações, em várias raças de cães e até mesmo em outras espécies de animais (MEROLA; EUBIG, 2012). A intoxicação por ivermectina vem sendo descrita na literatura veterinária através do número de casos crescentes em cães por administração ou ingestão acidental das lactonas macrocíclicas (parasiticidas), que incluem dois grupos: Milbemicinas e avermectinas (MEROLA; EUBIG, 2012). Na maioria dos casos apresentados na literatura, os cães intoxicados geralmente se encontram acompanhados de animais de produção, em sua maioria equinos, que são vermifugados com produtos à base de ivermectina, como é o caso relatado e descrito em um artigo que acometeu dois pastores australianos (LONDOÑO et al., 2017).

A intoxicação por ivermectina já foi relatada em cães da raça Border Collie (os mais acometidos), pastor australiano, pastor alemão, labrador retriever, Doberman e pinscher (HOPPER; ALDRICH; HASKINS, 2002). Outros casos de intoxicação já acometeram gatos, equinos e até mesmo leões, na África (POLLIO et al., 2018). Um dos casos relatados em um estudo, um potro árabe foi encaminhado para um centro médico devido a ingestão acidental de um tubo inteiro de pasta de ivermectina apresentando sinais neurológicos consistentes (POLLIO et al., 2018).

Alguns cães possuem um defeito no gene ABCB1 (antigamente conhecido como gene MDR1), resultando na falha da funcionalidade da glicoproteína-P. Esta por sua vez, atua na farmacocinética de substratos, incluindo as lactonas macrocíclicas, limitando a entrada e saída destes de compartimentos internos das células. Ou seja, uma falha na glicoproteína-P, resulta na permeabilidade da droga (ivermectina, por exemplo) ou de quaisquer xenobióticos ao cérebro, comprometendo a função protetora da barreira hematoencefálica e ocasionando em sinais clínicos neurológicos (MEROLA; EUBIG, 2012).

Hopper, Aldrich e Haskins (2002) relataram que o uso dos antiparasitários utilizados em mamíferos e em artrópodes e nematódeos se diferenciam, pois a toxicidade em mamíferos requer uma maior concentração da droga em questão, ao contrário do que é observado em artrópodes e nematódeos. Em mamíferos, as lactonas macrocíclicas provocam quadros de toxicoses ao potencializar a liberação e ligação do ácido gama-

aminobutírico (GABA) aos canais de cloreto no sistema nervoso central (SNC). Como os Collies são mais afetados, estes tem uma maior incidência da mutação do gene com maior concentração da droga no SNC, apresentando sinais clínicos mais graves devido a hiperpolarização existente e a diminuição do disparo de neurônios excitatórios (BATES et al., 2013). Existem cães homozigotos e heterozigotos para o gene da mutação, no entanto, cães homozigotos tendem a serem mais susceptíveis a desenvolver um quadro de intoxicação por exposição ao substrato (MEROLA; EUBIG, 2012).

A dose segura e satisfatória da ivermectina prevista para cães susceptíveis, é de 50 a 60g/kg (HOPPER; ALDRICH; HASKINS, 2002). No entanto, em um estudo com doses maiores administradas a Collies, estes toleraram bem a dosagem mas não deixaram de exibir sinais clínicos. Em outro relato, um pastor australiano recebeu uma dose de ivermectina dentro da normalidade e desenvolveu um quadro de intoxicação, que pode ser justificado pelo aumento da sensibilidade à ivermectina devido a mutação genética presente (NELSON et al., 2003).

Embora raros, efeitos adversos em cães de outras raças também mostraram sinais clínicos de intoxicações com doses baixas. Os sinais geralmente situam-se entre leves, moderados e graves (MUELLER; BETTENAY, 1999). Os sinais clínicos mais evidentes são ataxia, letargia, midríase, tremores, hipersalivação e cegueira. Em um relato de caso com um cão da raça Jack Russell Terrier, este foi diagnosticado com um quadro de cegueira inicial aguda. O exame oftalmológico apontou alterações oculares com reflexo à luz pupilar ausente, sendo que o cão em questão não apresentava a mutação do gene. Na análise do soro, detectou-se uma quantidade expressiva da ivermectina (EPSTEIN; HOLLINGSWORTH, 2013).

Não existe antídoto específico para a intoxicação por ivermectina, sendo assim, deve-se ter cautela quanto ao uso em animais susceptíveis, por terem maior sensibilidade à droga devido ao gene da mutação, animais desnutridos, neonatos, idosos e obesos. A literatura atribui a condição corporal e o plano alimentar como passíveis ou não de os animais desenvolverem uma toxicose de acordo com a dosagem da droga e a duração do tratamento. Investiga-se a relação da obesidade neste caso, que pode ser tanto benéfica ao ter um efeito protetor, favorecendo melhor distribuição da droga no volume corporal e diminuindo as concentrações plasmáticas e teciduais, quanto maléfica ao ter um efeito

negativo da redução da droga corporal devido a um grande compartimento de gordura (MEROLA; EUBIG, 2012).

Os tratamentos instituídos nestes casos são tratamentos de suporte imediato, descontaminação adequada e terapias intensivas específicas (MEROLA; EUBIG, 2012). Em relatos anteriores, dois medicamentos (Picrotoxina e Fisostigmina) foram utilizados em alguns casos, porém sem sucesso ou recomendação. A fisostigmina é uma droga anticolinesterásica com efeitos de curta duração na melhoria dos sinais clínicos e com efeitos potenciais de toxicidade, levando a uma melhora transitória associada a posterior efeitos colaterais. A Picrotoxina é um antagonista do GABA e seu uso relatado em Collies foi restringido após episódios concomitantes de violentas convulsões (PARTON et al., 2012).

A terapia específica inclui a terapia de emulsão lipídica que possui um mecanismo de ação ainda desconhecido mas que já apresentou resultados positivos em relatos discutidos anteriormente. Autores sugerem que esta terapia atue como um coletor de substâncias xenobióticas lipofílicas para a fase lipídica plasmática, retirando o agente nocivo do tecido-alvo, eliminando-o. Essa terapia foi bem sucedida em um caso de um Collie que ingeriu 6mg/kg de pasta de ivermectina, porém este cão não possuía o gene da mutação, motivo pelo qual a terapia pareceu eficaz (MEROLA; EUBIG, 2012).

Londoño et al. (2017) exemplifica efeitos positivos através da terapia de emulsão lipídica em animais intoxicados por ivermectina: na recuperação de reflexos visuais de um Jack Russell Terrier, na estadia hospitalar curta em um Collie e na melhoria de sinais neurológicos em um gato e em um pônei. No entanto, a terapia não mostrou benefícios na resolução clínica de dois cães, devido à presença do gene da mutação, inviabilizando o tratamento. Pollio et al. (2018) também enfatiza a relação negativa do gene de mutação presente diante do tratamento com a emulsão lipídica. Entretanto, em um relato de caso de um potro árabe e de um cão Scottish Terrier com cegueira induzida por ivermectina e com anormalidades ao exame de eletroretinografia, a terapia foi muito eficaz. Bates et al. (2013) relata um caso do uso da terapia em um cão filhote, necessitando de cautela na administração da dose por não haver recomendações para o uso da mesma em animais jovens, requerendo mais estudos nessa área.

Mediante um tratamento de sucesso, a terapia de emulsão lipídica deve estar sempre associada a um bom tratamento de suporte imediato, promovendo maiores e melhores taxas de recuperação do animal em questão. Em um relato com um grupo de Collies, estes foram separados em dois grupos e tratados com doses e administrações distintas de ivermectina para uma possível infecção por ácaros (sarna sarcóptica). Todos os cães neste relato que foram tratados com base no tratamento de suporte, sobreviveram (HOPPER; ALDRICH; HASKINS, 2002). O tratamento de suporte realizado no estudo dos Collies, baseou-se na lavagem gástrica seguida de uma dose de carvão ativado com sorbitol para desintoxicação do organismo, fluidoterapia para corrigir desequilíbrios eletrolíticos, suplementação alimentar, ventilação mecânica positiva para o caso de depressão respiratória e sedação com diazepam para os tremores e convulsões (HOPPER; ALDRICH; HASKINS, 2002).

No estudo de Hopper, Aldrich e Haskins (2002) para administrar o carvão ativado, o cão deve estar estável; 4 cães relatados nesse estudo desenvolveram pneumonia por aspiração devido a regurgitação do conteúdo da substância. Na sedação com o diazepam, a sinergia deste com a ivermectina ocasionou em uma maior deterioração do quadro clínico do animal, devido à ivermectina se ligar aos receptores GABA benzodiazepínicos, sendo assim, o autor sugere drogas que se liguem a receptores diferentes do da ivermectina, como por exemplo receptores GABA barbitúricos (Pentobarbital e Fenobarbital). A causa dos cães que foram eutanasiados neste estudo estão ligadas à questão financeira dos seus proprietários, portanto, um tratamento de suporte adequado a cada caso, viabiliza uma ótima exigência no nível do tratamento associado a altas taxas de sucesso.

4- CONCLUSÃO

Esse estudo de revisão teve como objetivo identificar na literatura científica resoluções sobre as evidências entre a ivermectina e a toxicidade em cães, sendo encontrado informações de respostas individuais frente a administração de ivermectina referente a animais com sensibilidade à medicação, relações diretas de casos por administração de ivermectina em outras espécies e opções de tratamento, mencionados na literatura mediante suas vantagens e desvantagens.

Conclui-se que, a ivermectina relacionada a toxicidade apresenta vários direcionamentos no que diz respeito à raça do cão, se o mesmo carrega o gene responsável pela mutação, a dose, a via de administração da ivermectina e principalmente se o cão é responsivo ao tratamento instituído dentro de um prazo estipulado após a intoxicação. Portanto, é necessário reforçar a importância de mais estudos nessa área, incentivando médicos veterinários a relatarem e publicarem suas experiências individuais com o uso deste medicamento em animais, permitindo uma maior consciência e conhecimento sobre o uso em potencial desta droga, evitando futuros casos de intoxicações.

Sendo assim, é fundamental o uso de métodos alternativos para avaliar a toxicidade do substrato da glicoproteína-P utilizados na medicina veterinária, procurando reduzir o número de cães intoxicados e permitindo o uso de medicamentos em cães sensíveis com uma boa margem de segurança.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATES, N. et al. Lipid infusion in the management of poisoning: a report of 6 canine cases. **Veterinary Record**, 2013.

EPSTEIN, S.E.; HOLLINGSWORTH, S.R. Ivermectin-induced blindness treated with intravenous lipid therapy in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.1, n.23, p.58-62, 2013.

HOPPER, K.; ALDRICH, J.; HASKINS, S.C. Ivermectin Toxicity in 17 Collies. **Journal Veterinary Internal Medicine**, n.16, p.89-94, 2002.

LONDOÑO, L.A. et al. Clearance of plasma ivermectin with single pass lipid dialysis in 2 dogs. **Journal Veterinary Emergency and Critical Care**, v.2, n.27, p.232-237, 2017.

MEROLA, V.M.; EUBIG, P.A. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.2, n.42, p.313, 2012.

MUELLER, R.S.; BETTENAY, S.V. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.35, 1999.

NELSON, O.L. et al. Ivermectin Toxicity in an Australian Shepherd Dog with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity in Collies. **Journal Veterinary Internal Medicine**, n.17, p.354-356, 2003.

PARTON, K. et al. Macrocyclic lactone toxicity due to abamectin in farm dogs without the ABCB1 gene mutation. **New Zealand Veterinary Journal**, v.3, n.60, p.194-197, 2012.

POLLIO, D. et al. Electroretinographic changes after intravenous lipid emulsion therapy in a dog and a foal with ivermectin toxicosis. **Veterinary Ophthalmology**, v.1, n.21, p.82-87, 2018.

SARTOR, L.L. et al. Loperamide Toxicity in a Collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. **Journal Veterinary Internal Medicine**, n.18, p.117-118, 2004.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v.1, n.8, p.102-106, 2010.

SNOWDEN, N.J. et al. Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.47, p.620-624, 2006.

SWAIN, M.D. et al. P-gp substrate-induced neurotoxicity in an Abcb1a knock-in/Abcb1b knock-out mouse model with a mutated canine ABCB1 targeted insertion. **Research in Veterinary Science**, n.94, p.656-661, 2013.

UNESP. **Tipos de Revisão de Literatura**. Faculdade de Ciências Agronômicas – Campus de Botucatu – SP, 2015.

ZHU, M. et al. Loperamide-induced expression of immune and inflammatory genes in Collies associated with the ivermectin sensitivity. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, n.39, p.131-137, 2015.