



LUCAS MILAGRES NOGUEIRA

**MODELAGEM *IN SILICO* DE PK/PD DA DORAMECTINA A
3,5% EM BOVINOS PARA O TRATAMENTO DE
RHIPICEPHALUS MICROPLUS EM BOVINOS**

LAVRAS – MG

2022

LUCAS MILAGRES NOGUEIRA

**MODELAGEM *IN SILICO* DE PK/PD DA DORAMECTINA A 3,5% EM BOVINOS
PARA O TRATAMENTO DE *RHIPICEPHALUS MICROPLUS* EM BOVINOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Humberto de Mello Brandão
Orientador

Prof. Dr. Marcos Ferrante
Coorientador

**LAVRAS – MG
2022**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Nogueira, Lucas Milagres.

Modelagem *in silico* de PK/PD da doramectina a 3,5% em
bovinos para o tratamento de *Rhipicephalus microplus* em bovinos
/ Lucas Milagres Nogueira. - 2022.

59 p. : il.

Orientador(a): Humberto de Mello Brandão.

Coorientador(a): Marcos Ferrante.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2022.

Bibliografia.

1. Farmacocinética. 2. Pk/PD. 3. Doramectina. I. Brandão,
Humberto de Mello. II. Ferrante, Marcos. III. Título.

LUCAS MILAGRES NOGUEIRA

**MODELAGEM *IN SILICO* DE PK/PD DA DORAMECTINA A 3,5% EM BOVINOS
PARA O TRATAMENTO DE *RHIPICEPHALUS MICROPLUS* EM BOVINOS**

***IN SILIC* PK/PD MODELING OF DORAMECTIN 3.5% IN CATTLE FOR THE
TREATMENT OF *RHIPICEPHALUS MICROPLUS* IN CATTLE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 31 de janeiro de 2022.

Humberto de Mello Brandão

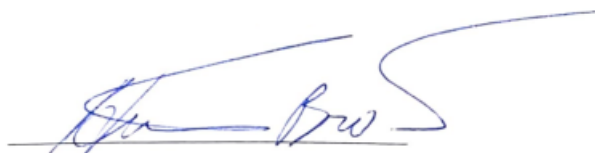
UFLA

Dielson da Silva Vieira

UNTRMA

Hugo Shisei Toma

UFLA



Prof. Dr. Humberto de Mello Brandão

Orientador

Prof. Dr. Marcos Ferrante

Coorientador

**LAVRAS – MG
2022**

A todos os animais, que não sejam lembrados somente como um “n” em uma pesquisa.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Andreia, que sempre foi um pilar e que esteve comigo durante minha trajetória do mestrado. Uma pessoa que nunca mediu esforços para fazer o que era preciso para o meu bem, me colocando em primeiro lugar.

Aos meus irmãos Henry e Harrison pelas risadas, pela paciência, pelos conselhos e pela inspiração como pessoas, seres humanos e profissionais. É muito difícil tentar seguir os passos de pessoas tão incríveis quanto vocês. Vocês foram e ainda são uma fonte constante de inspiração e alegria para mim.

Aos meus avós, Arlete, Ildeu e minha tia Jack pelo carinho. Sou muito grato a cada um que me ajudou a chegar até aqui. Vocês são muito especiais e importantes para mim.

Aos colegas João, Lucas e Larissa pelo apoio na dissertação, no qual sem eles nada disso seria possível.

Enfim, os agradecimentos aos membros da Universidade. Sou muito grato em especial aos meus orientadores, Dr. Humberto Brandão e Dr. Marcos Ferrante, que estiveram ao meu lado e me orientaram de maneira excepcional. Obrigado por serem dois grandes professores, profissionais, e seres humanos. Ambos são uma fonte de inspiração enorme para mim.

Gostaria de agradecer também aos membros da banca, Prof. Dr. Humberto Brandão, Prof. Dr. Hugo Shisei, Prof. Dr. Carlos Magno, Prof. Dr. Dielson da Silva e Prof. Dr. Marcos Ferrante. É um prazer e um enorme privilégio contar com a ajuda de vocês na construção desse trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Lavras, que proporcionou a consolidação deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro ao longo dessa jornada, principalmente durante a pandemia.

Se você for mudar o mundo, não peça permissão.

(Viktor)

RESUMO

O uso de antiparasitários ao longo dos anos vem contribuindo de forma significativa para o aumento da produtividade na bovinocultura. Especificamente as lactonas macrocíclicas, com destaque para a doramectina, possuem grande importância nesse contexto por apresentarem baixa toxicidade, amplo espectro de ação e atividade biológica em pequenas concentrações. Contudo novos paradigmas do uso dessa classe de medicamentos têm sido levantados para promover a sua utilização de forma mais racional, de modo a mitigar a seleção de parasitos resistentes e minimizar eventuais impactos ambientais. Preocupações se devem porque uma grande parte dos medicamentos não são completamente metabolizados e a eliminação pode ocorrer como fármaco inalterado e/ou metabólitos bioativos após o tratamento dos animais, conseqüentemente, a liberação do medicamento no meio ambiente pode ter um potencial impacto no equilíbrio do ecossistema sobre organismos vivos de forma negativa e a seleção de indivíduos resistentes. Em busca de soluções, a modelagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) é o passo inicial na abordagem para a otimização dos regimes de dosagem, procurando obter o máximo desempenho dos medicamentos, desse modo, além de promover uma maior eficácia, será capaz de diminuir o número de resíduos enviados ao meio ambiente e a seleção de organismos resistentes. O modelo PK/PD foi preparado utilizando os parâmetros obtidos a partir do modelo PK e os dados médios de eficácia da doramectina 3,5% contra *Rhipicephalus microplus* em bovinos experimentalmente infectados do trabalho realizado por Righi (2013) utilizando o software Monolix 2020R1 da Lixoft®. A partir do modelo PK/PD foram simuladas as eficácias contra carrapatos após administração de 350, 700 e 1050 ug/Kg de doramectina 3,5 % (via subcutânea), ao longo de 90 dias. O modelo PK estrutural de doramectina, administrada em bovinos pela via subcutânea estabelecido foi de via oral/extravasular, com compartimentos de trânsito, de absorção de primeira ordem, de distribuição de dois compartimentos, e cinética de eliminação linear. O modelo permitiu prever os valores de doramectina plasmática em bovinos de forma adequada, apresentando uma apropriada correlação entre os valores observados e preditos, no qual foi mostrando uma dispersão homogênea a respeito da linha de valores preditos, dentro do intervalo de 90%. As linhas dos valores observados dos percentis 5 e da mediana se encontraram dentro de seus respectivos intervalos de confiança 95% preditos (área sombreada). Por sua vez, foi observado que o modelo subestima a concentração máxima (C_{max}) dos valores observados no percentil de 95, porém essa concentração máxima não teria impacto na eficácia do fármaco. O modelo farmacocinético proposto por este trabalho cumpriu com os requisitos e demonstrou ser uma ferramenta promissora, portanto o modelo conseguiu prever de maneira adequada as doses da doramectina a 3,5% em bovinos. Dessa forma, estudos como este podem trazer benefícios para ajustes e otimizações de doses. Além disso, podemos considerar o desenvolvimento de métodos que não utilizam animais como legitimamente éticos, reduzindo custos e prezando o bem-estar animal.

Palavras-chave: Farmacometria, Terapêutica de precisão, Carrapato, Lactonas Macrocíclicas

ABSTRACT

The use of antiparasitic agents over the years has contributed significantly to the increase productivity in cattle farming. Specifically, the macrocyclic lactones, especially doramectin, have great importance in this context because they have low toxicity, broad spectrum of action, and biological activity in small concentrations. However, new paradigms for the use of this class of drugs have been raised to promote their use in a more rational way, in order to mitigate the selection of resistant parasites and minimize eventual environmental impacts. Concerns are due because a large proportion of the drugs are not completely metabolized and elimination may occur as unchanged drug and/or bioactive metabolites after treatment of the animals, consequently, the release of the drug into the environment may have a potential impact on the ecosystem balance of living organisms in a negative way and the selection of resistant individuals. In search of solutions, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling is the initial step in the approach for the optimization of dosage regimens, seeking to obtain the maximum performance of the drugs, thus, besides promoting greater efficacy, will be able to decrease the number of residues sent to the environment and the selection of resistant organisms. The PK/PD model was prepared using the parameters obtained from the PK model and the average efficacy data of doramectin 3.5% against *Rhipicephalus microplus* in experimentally infected cattle from the work done by Righi (2013) using Lixoft® Monolix 2020R1 software. From the PK/PD model, the efficacies against ticks were simulated after administration of 350, 700 and 1050 ug/Kg doramectin 3.5 % (subcutaneously) over 90 days. The structural PK model of doramectin, administered to cattle by the subcutaneous route established was oral/extravascular route, with transit compartments, first-order absorption, two-compartment distribution, and linear elimination kinetics. The model predicted plasma doramectin values in cattle in an appropriate manner, showing an adequate correlation between observed and predicted values, with a homogeneous dispersion along the predicted value line within 90%. The lines of the observed values of the 5th percentile and the median were within their respective predicted 95% confidence intervals (shaded area). In turn, it was observed that the model underestimates the maximum concentration (C_{max}) of the observed 95th percentile values, but this maximum concentration would not impact the efficacy of the medication. The pharmacokinetic model proposed by this work met the requirements and proved to be a promising tool, therefore the model was able to adequately predict the doses of doramectin 3.5% in cattles. This way, studies like this one can bring benefits for dose adjustments and optimizations. In addition, we can consider the development of non-animal methods as legitimately ethical, reducing costs and respecting animal welfare.

Keywords: Pharmacometry, Precision therapeutics, Tick, Macrocyclic lactones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Modelo Farmacocinético de doramectina administrada pela via subcutânea em bovinos.....	41
Figura 2 -	Valores de concentração plasmática de doramectina observados (pontos azuis) em 8 bovinos e seus respectivos valores preditos pelo modelo farmacocinético (linha contínua).....	42
Figura 3A -	Valores de concentração plasmática de doramectina observados (pontos azuis) e preditos (linha preta). A linha de pontos indica o intervalo de confiança de 90% dos valores preditos.....	43
Figura 3B -	Mediana, percentil 5 e percentil 95 dos valores observados e preditos da concentração plasmática de doramectina em bovinos. Linha contínua azul: observados e linha descontínua preta: predito. As sombras indicam o intervalo de 95% de confiança dos valores preditos.....	43
Figura 4A -	Farmacocinética de doramectina 3,5%, administrada via subcutânea, em bovinos, nas doses de 350, 700 e 1050 µg/kg.	48
Figura 4B -	Simulação da eficácia de doramectina 3,5% nas doses de 350, 700 e 1050 µg/kg no tratamento de bovinos experimentalmente infestados por <i>Rhipicephalus microplus</i> . Médias geométricas.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros farmacocinéticos individuais de doramectina em bovinos obtidos com o modelo matemático desenvolvido.....	45
Tabela 2 -	Parâmetros farmacocinéticos populacionais de doramectina em bovinos obtidos por modelagem.....	46
Tabela 3 -	Parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos de doramectina utilizados para estimar a eficácia de bovinos experimentalmente infestados por <i>Rhipicephalus microplus</i> .	47

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Ectoparasitas.....	15
2.1.1	<i>Rhipicephalus microplus</i>	15
2.2	Controle de carrapatos.....	16
2.3	Avermectinas.....	17
2.3.1	Doramectina.....	19
2.4	Resíduos de antiparasitários e impacto ambiental.....	21
2.5	Resistência a antiparasitários em carrapatos.....	22
2.6	Estudos <i>in silico</i> em farmacocinética aplicada ao ajuste de doses	23
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	Objetivo Geral.....	26
3.2	Objetivos Específicos.....	26
4	REFERÊNCIAS.....	27
	CAPÍTULO 2 – ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO.....	35
1	INTRODUÇÃO.....	37
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	38
2.1	Obtenção dos dados da farmacocinética e eficácia.....	38
2.2	Simulação dos dados.....	39
2.3	Modelo farmacocinético.....	39
2.4	Modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD).....	40
2.5	Simulação do efeito de doramectina contra <i>Rhipicephalus microplus</i>	40
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
4	CONCLUSÃO.....	52
5	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXO I.....	57

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A segurança alimentar e nutricional é um desafio global e um pré-requisito para uma vida saudável. Atender às necessidades alimentares da crescente população humana é um grande desafio do nosso tempo frente aos recursos finitos do planeta. Assim, há o consenso de que a produção de alimentos deve aumentar tanto qualitativa, quanto quantitativamente sem, contudo, impactar negativamente o meio ambiente (DAVIS et al., 2016).

O Brasil é um dos principais países produtores de carne bovina do mundo. Essa posição se reflete nos esforços contínuos de técnicos, pesquisadores e pecuaristas para aumentar a produtividade e a qualidade do produto nacional. Contudo, atualmente, o aumento da produtividade precisa ser sustentável. Assim, cada vez mais as atividades produtivas devem seguir preceitos ambientalmente corretos, socialmente justos e economicamente viáveis (SZABÓ; PINTER; LABRUNA, 2013; DICK; ABREU DA SILVA; DEWES, 2014; CALVANO et al., 2019).

Se por um lado a produção animal deve alinhar o aumento da demanda de proteína animal e sustentabilidade, por outro o aumento da produtividade por unidade de área pode gerar impactos ambientais negativos pela competição de recursos e maior produção de dejetos. No caso dos dejetos, esses podem conter resíduos de medicamentos veterinários utilizados para controlar uma maior disseminação de patógenos e parasitos promovidos pelo íntimo contato entre animais nos sistemas de produção intensivos, com isso podem se tornar danosos ao meio ambiente (VAN BOECKEL et al., 2015).

De uma forma geral, os medicamentos veterinários são utilizados tanto para a profilaxia, quanto para o tratamento de infestações e enfermidades já instaladas no animal. Dentre os fármacos utilizados na bovinocultura, o grupo dos antiparasitários representam 50% do mercado de quimioterápicos veterinários nacionais (SINDAN, 2020), com as avermectinas sendo as moléculas mais utilizadas desse grupo. O extenso uso dessa classe de medicamentos é explicado pela ampla distribuição e os grandes impactos negativos ocasionados por endo e ectoparasitas. Deste modo, a prática econômica da bovinocultura se torna inviável sem um tratamento sistemático aos seus principais parasitos (CALVANO et al., 2021).

Apesar dos benefícios, os antiparasitários são um grupo potencial de contaminantes químicos, porque são desenvolvidos para apresentar efeitos biológicos em baixas

concentrações. Em parte, preocupações com contaminações se devem porque uma fração dos medicamentos aplicados nos animais são eliminados como fármaco inalterado e/ou metabólitos bioativos. Por consequência, a liberação do medicamento no meio ambiente pode ter um potencial impacto prejudicial no equilíbrio do ecossistema sobre organismos e a seleção de indivíduos resistentes (BÁRTÍKOVÁ; PODLIPNÁ; SKÁLOVÁ, 2016; KLATTE; SCHAEFER; HEMPEL, 2016). Tal condição é de grande importância para as lactonas macrocíclicas as quais em sua grande maioria, são excretadas nas fezes em sua forma ativa (BAI; OGBOURNE, 2016).

Em busca de soluções, a modelagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) é o passo inicial na abordagem para a otimização dos regimes de dosagem, procurando obter o máximo desempenho dos medicamentos, desse modo, além de predizer uma maior eficácia, será capaz de diminuir o número de resíduos enviados ao meio ambiente e a seleção de organismos resistentes (TOUTAIN et al., 2021). Dentro desse contexto, a presente dissertação abordará técnicas de modelagem para contribuir no uso mais racional de formulações farmacêuticas de doramectina na concentração de 3,5%.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Ectoparasitas

Responsáveis por colocar a vida em risco 80% do bovino em todo o mundo, as perdas econômicas estimadas causadas por carrapatos, no Brasil, que possui o maior rebanho comercial do mundo, giram em torno de US\$ 3,24 bilhões por ano, tornando-se o ectoparasita com maior impacto econômico na pecuária brasileira (BEYS-DA-SILVA et al., 2020). Além da parte econômica, estima-se que 22% das infecções que surgiram entre 1940 e 2004 no mundo, foram ocasionadas por patógenos transportados por esses vetores, trazendo implicações para a saúde pública e veterinária (JONES et al., 2008).

As consequências negativas dos carrapatos na produção de bovinos devem-se aos efeitos diretos de sua alimentação (hematofagia), causando perda de peso, danos do couro e estresse, além de efeitos indiretos, como a transmissão de patógenos. Desses patógenos, a transmissão doenças como a anaplasmose e a babesiose podem causar grandes perdas de produção na pecuária, reduzindo assim a renda agrícola, aumentando os custos para os consumidores (TABOR et al., 2017). Ademais, os carrapatos podem ameaçar o ecossistema do qual não fazem parte originalmente, trazidos pelo comércio entre regiões e/ou mercados mundiais (PFÄFFLE et al., 2013; DANTAS-TORRES, 2015).

Uma das espécies de carrapatos de maior interesse na bovinocultura pertence ao gênero *Rhipicephalus*. De acordo com Madder (2007) em 2005, o ixodídeo *Rhipicephalus microplus*, foi introduzido na Costa do Marfim e no Benim através da importação de bovinos do Brasil. Desde sua introdução na África Ocidental, tornou-se um grande problema nas fazendas tradicionais porque suspeita-se que as populações de carrapatos introduzidas sejam resistentes aos acaricidas, mesmo os de últimas gerações (DE MENEGHI; STACHURSKI; ADAKAL, 2016). Devido suas consequências negativas na bovinocultura, esse importante ixodídeo será abordado com mais detalhes no tópico a seguir.

2.1.1 *Rhipicephalus microplus*

Atualmente são descritas 75 espécies de carrapatos na fauna brasileira, compostos por 51 Ixodidae e 24 Argasidae (PACHECO et al., 2021). Dentre eles, o *Rhipicephalus microplus* é considerado o mais importante ectoparasito dos animais domésticos, em especial para a espécie bovina (NICARETTA et al., 2021). Estima-se que a perda média de peso ocasionada

por carrapatos chegue a 0,22 kg/carrapato/ano afetando tanto bovinos de corte quanto os bovinos produtores de leite (HONER; GOMES, 1990).

Caracterizado como um ectoparasito hematófago obrigatório, essa espécie de carrapato possui grande relevância como vetor de doenças, dentre elas, a anaplasmose e a babesiose. Além disso, devido a sua característica de adaptabilidade e sobrevivência, são amplamente distribuídos em vários locais, gerando riscos a vários indivíduos. Tendo em vista sua grande distribuição e possuindo uma capacidade de gerar efeito particularmente severo nos animais, esses carrapatos são uma preocupação por todo o mundo (WALTERO et al., 2019).

Rhipicephalus microplus (*R. microplus*) tem um ciclo de vida dividido em fase parasitária e não-parasitária (vida livre), sendo essa espécie de carrapato (monóxeno) altamente específica na escolha de seu hospedeiro (CORDEIRO et al., 2018). A fase parasitária tem duração média de aproximadamente 23 dias, enquanto a fase não parasitaria representa mais de 80% do tempo de vida do carrapato e grande parte deste tempo ele está à procura de um hospedeiro. Os fatores ambientais como clima e vegetação tem grande influência nessa fase e determinam o número de gerações anuais e a abundância da população de carrapatos (MASTROPAOLO et al., 2017; LEAL; THOMAS; DEARTH, 2018). Desta forma, mudanças no clima global, com alterações graduais do clima e dos ecossistemas, reforçam a necessidade de novos estudos focados nos ciclos biológicos de parasitas economicamente importantes (CRUZ et al., 2020).

2.2 Controle de carrapatos

Várias abordagens para o controle de carrapatos estão em prática em todo o mundo de acordo com a legislação local, condições ambientais, seleção baseada em preços e geografia (TABOR et al., 2017). No entanto, esse controle baseia-se principalmente no uso de antiparasitários químicos, desempenhado um papel fundamental para o desenvolvimento da pecuária. Parasiticidas de amplo espectro, desde a sua primeira formulação e comercialização, tem sido amplamente empregados em bovinos para controlar ou eliminar parasitas, conseqüentemente se tornando uma grande vantagem para o produtor (MOREL et al., 2017).

Quando ectoparasiticidas são administrados corretamente (dosados e direcionados), eles são eficazes e têm amplas margens de segurança tanto para os animais quanto para as pessoas que os aplicam. No entanto, o uso de acaricidas impõe inúmeras limitações, incluindo a pressão seletiva para o desenvolvimento de carrapatos mais resistentes, contaminação ambiental e

resíduos de medicamentos em produtos alimentícios (ABBAS et al., 2014; ALONSO-DÍAZ; FERNÁNDEZ-SALAS, 2021).

Estudos revelam que esquemas de controle de parasitas baseados no uso rigoroso e exclusivo de aplicações químicas não são sustentáveis e impõem limitações como a seleção de parasitas resistentes. Deve-se entender que acaricidas químicos são e serão a base fundamental do controle do carrapato, razão pela qual devem ser considerados como recurso precioso para a pecuária, uma vez que o custo de se desenvolver um acaricida e comercialização implica em gastos de mais de 250 milhões de dólares e entre 8 e 12 anos de pesquisa (OMKAR, 2016; ALONSO-DÍAZ; FERNÁNDEZ-SALAS, 2021).

Para desenvolver um protocolo de controle estratégico do carrapato, é necessário considerar a biologia e a ecologia do carrapato, juntamente com as condições climáticas e o conhecimento do antiparasitário a ser usado. Um protocolo de controle estratégico visa administrar de forma adequada acaricidas químicos, e conseqüentemente, reduzir custos, a contaminação do meio ambiente e os resíduos nos produtos de origem animal (NICARETTA et al., 2021).

2.3 Avermectinas

Descoberta em 1967, as avermectinas ganharam um valioso papel terapêutico desde a década de 80 como medicamento antiparasitário para animais e humanos. Com atividade contra endo e ectoparasitas, eles se tornaram os antiparasitários mais utilizados na medicina veterinária mundial (ASHOUR, 2019).

A classe das avermectinas pertence à família das lactonas macrocíclicas, cujo primeiro composto foi resultante do processo de fermentação do *Streptomyces avermitilis*, que são conhecidas por possuírem atividade anti-helmíntica, acaricida e inseticida potente (ZHANG et al., 2016).

Em condições naturais de fermentação, as avermectinas produzidas pelo *S. avermitilis* são uma mistura de quatro compostos: avermectina A1, A2, B1 e B2, cada um dos quais existe como duas variantes, a e b. As designações 'A' e 'B' descrevem a presença de grupos metoxi ou hidroxí na posição do C5, enquanto os sobrescritos 1 e 2 se referem à presença de uma ligação dupla entre os C22 e C23 ou um hidrogênio no C22 e um grupo hidroxí no C23, respectivamente. As variantes 'a' possuem um radical secbutil no C25, enquanto as variantes 'b' têm isopropil nesse carbono. Descobriu-se que essas diferenças sutis na estrutura química têm

consequências funcionais significativas em sua atividade farmacológica, com as variantes da série 'B' apresentando maior atividade contra nematóides gastrointestinais de ovinos que as variantes da série A (LAING; GILLAN; DEVANEY, 2017).

Do ponto de vista de síntese, o fácil acesso à posição do C4 da avermectina tornou-o um dos locais mais estudados para sua modificação. Assim, diferentes radicais químicos, como por exemplo os grupos acil, amino ou tiol, foram inseridos nesta posição para alterar as propriedades químicas dos medicamentos (*e.g.* solubilidade, biodistribuição ou estabilidade) sem, contudo, promover grandes alterações em sua potência original. Outra estratégia de modificação química foi a modificação do açúcar terminal das avermectinas para promover tanto o aumento da potência, quanto o aumento de sua atividade biológica. Com isso conseguiu-se melhorias na sua eficácia como medicamento anti-helmíntico (EL-SABER BATIHA et al., 2020).

Os fatores mais importantes que afetam a biodisponibilidade e a duração da ação de diferentes preparações incluem a via de administração e o tipo de formulações. Ao alterar os veículos usados nas formulações, pode-se alterar as propriedades farmacocinéticas de diferentes preparações (DONG et al., 2016).

Desde o seu desenvolvimento, várias formulações foram estudadas e avaliadas para melhorar a eficácia, segurança e concentrações sistêmicas terapêuticas em diferentes espécies. As avermectinas são geralmente insolúveis e instáveis em preparações aquosas, portanto, para superar o problema de baixa solubilidade em água e obter uma formulação injetável estável, foram desenvolvidas várias preparações comerciais que usam solventes orgânicos como veículos. No entanto, foi relatado que altas concentrações de solventes orgânicos induzem efeitos colaterais significativos em muitas espécies (SHARUN et al., 2019)

Em virtude de suas propriedades hidrofóbicas ($\log K_{ow}=3,2$), as avermectinas são geralmente solúveis em solventes orgânicos, como etanol, metanol, acetonitrila, clorofórmio, éter dietílico e acetato de etila. Contudo, esta solubilidade pode variar em função dos radicais químicos, fato este, que deve ser levado em consideração em processo farmacotécnicos, terapêuticos, analíticos ou mesmo de bioacumulação ambiental (LUMARET et al., 2012; BARRÓN-BRAVO et al., 2020; EL-SABER BATIHA et al., 2020).

Apesar das avermectinas apresentarem estabilidade térmica sob distintas condições de pasteurização do leite (IMPERIALE et al., 2009), sob condições de exposição à pHs extremos, agentes oxidantes, umidade ou exposição à luz no comprimento de onda do UV-B podem se apresentar instáveis e passar por processo de degradação (AWASTHI et al., 2012; BAI; OGBOURNE, 2016). Assim, é recomendável que as moléculas dessa classe, sejam acondicionadas abrigadas da luz, protegidas contra umidade e, em alguns casos, mantidos sob condição de refrigeração (BAI; OGBOURNE, 2016).

Alguns membros da família da avermectina incluem moxidectina, milbemicina, doramectina, selamectina, abamectina, ivermectina e eprinomectina, sendo a abamectina e a ivermectina os compostos mais utilizados desta família (CAMPBELL, 2012). Essa série de derivados possuem formulações diversas que as confere grande flexibilidade para sua utilização, desde então tiveram grande aceitação comercial (SHOOP et al., 1996). (BISHOP et al., 2000),

2.3.1 Doramectina

Com a fórmula molecular de C₅₀H₇₄O₁₄ e quimicamente denominada como *25-cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl) avermectin A1a*, a doramectina possui peso molecular de 899,14 Da e faz parte da terceira geração da avermectina (ZHANG et al., 2020). Com um grupo ciclohexil na posição C-25 em vez de secbutil ou isopropil das avermectinas, faz com que proporcione uma melhor atividade biológica e lipofilicidade, desde então, vem sendo bastante utilizada para o tratamento de animais com endoparasitas e ectoparasitas (ZHANG et al., 2019).

Por se tratar de um composto lipofílico de absorção lenta e praticamente insolúvel em água, apresenta ampla distribuição por todo o corpo através da circulação sanguínea e linfática. Em decorrência de suas características, tende a se acumular no tecido adiposo, tecido hepático e bile, no qual atua como um reservatório deste medicamento, Além do mais, sua elevada lipossolubilidade favorece sua deposição no local de aplicação, o que prolonga o tempo de permanência do medicamento no organismo animal (GONZALEZ-CANGA et al., 2009; ANTONÍ et al., 2011).

A doramectina é um agonista seletivo dos canais de cloreto de glutamato (GluCl_s) que estão presentes em neurônios e músculos faríngeos de nematoides e artrópodes. Quando se liga aos GluCl_s, ocorre a ativação, e conseqüentemente, a inibição do movimento e o bombeamento

faringeal (KIKI-MVOUAKA et al., 2010; DUNN et al., 2011). Além dos efeitos relacionados aos GluCl's, também atuam como antagonistas do ácido 4-aminobutírico (GABA) e receptores nicotínicos expressos em células musculares somáticas de nematoides parasitas (MARTIN; ROBERTSON; CHOUDHARY, 2021).

Para que o medicamento tenha eficácia e consiga eliminar os parasitos, o processo farmacocinético, que inclui a absorção da droga, distribuição nos tecidos e padrão de biotransformação/eliminação é crucial. Dessa forma, após a administração, concentrações do medicamento devem ser suficientes e permanecer por um período suficiente para exercer um efeito significativo. Nesse sentido, existe uma forte relação entre a farmacocinética (que determina a exposição ao medicamento no local do parasita) e a farmacodinâmica, ou seja, o efeito do medicamento (LANUSSE et al., 2018).

Assim, a eficácia está relacionada à exposição sistêmica ao medicamento, o que pode ser evidenciado pela comparação dos perfis de concentração do medicamento no plasma. Por sua vez, as variações na concentração plasmática estão relacionadas a diferentes fatores, como por exemplo: espécie-alvo, peso corporal, condição corporal, estado fisiológico, estado nutricional, via de administração e formulação comercial (NAVA, ROSSNER, et al., 2019). Dentre esses fatores, Toutain et al., (1997) observou-se na espécie bovina diferenças relacionadas ao sexo na absorção de ivermectina e doramectina em fêmeas comparadas a machos.

Considerando o mecanismo de excreção, segundo estudos de segurança da Pfizer Animal Health (1996) a doramectina pode chegar intacta no ambiente via excreção fecal. Quando bovinos foram tratados por via subcutânea como dose única de 200 µg/kg de peso vivo e acompanhados por um período 14 dias, identificou-se que a eliminação nas fezes e urina representaram 87% e 1%, respectivamente do total da dose. Nas fezes, 49% da dose excretada foi recuperada como droga inalterada, sendo que o pico de excreção fecal do fármaco inalterado ocorreu no terceiro dia pós-tratamento. Em um estudo separado, metabolito principal da doramectina foi identificado nas fezes de bovinos, a 3"-O-desmetildoramectina, a qual correspondia por 14% do fármaco excretado. Dois outros componentes, que representaram 4% e 5% do valor recuperado, respectivamente identificados como 24-hidroximetil-3"-O-desmetildoramectina e 24-hidroximetildoramectina. As consequências geradas pela eliminação do fármaco nas fezes implicam na geração de resíduos ao meio ambiente, com isso organismos vivos em contato com essas fezes podem sofrer algum tipo de impacto indiretamente.

2.4 Resíduos de antiparasitários e impacto ambiental

Anualmente, grandes quantidades de medicamentos são administradas a bovinos em todo o mundo para garantir uma quantidade suficiente de alimentos (carne e laticínios) para alimentar uma crescente população mundial. Embora alguns fármacos sejam exclusivamente projetados para a sua utilização na bovinocultura, uma grande parcela compartilha estruturas idênticas ou muito semelhantes a utilizada na medicina humana, dessa forma cuidados devem ser tomados para se evitar problemas de resistência gerados pelos resíduos de medicamentos, o que pode impactar na saúde única (CANTAS et al., 2013).

Apesar dos benefícios como o aumento da produtividade, os medicamentos veterinários para o tratamento de bovinos são um grupo potencial de contaminantes químicos, porque são projetados, como outros fármacos, para ter efeitos biológicos em baixa concentração. Considerada a principal via de introdução de resíduos de medicamentos no meio ambiente, o tratamento intensivo de bovinos se torna de grande relevância para a preservação do meio ambiente e o desenvolvimento sustentável. Isso se deve porque uma grande parte dos medicamentos não são completamente metabolizados, e a eliminação pode ocorrer como fármaco inalterado e/ou metabolitos bioativos após o tratamento, consequentemente, a liberação do medicamento no meio ambiente tem um potencial impacto negativo sobre organismos vivos e a seleção de indivíduos resistentes (BÁRTÍKOVÁ; PODLIPNÁ; SKÁLOVÁ, 2016; KLATTE; SCHAEFER; HEMPEL, 2016).

Após o tratamento de bovinos com avermectina e eliminação de resíduos no ambiente as fezes tornam-se potencialmente tóxicas para organismos que possuem algum contato. No entanto, os efeitos dos resíduos de avermectina nas fezes dependem de: (a) concentração de resíduos, (b) via de administração, (c) tempo após o tratamento e (d) densidade do bovino na pastagem. Estudos indicam que os resíduos de ivermectina podem causar efeitos ecológicos de curto e longo prazo, causando prejuízo a comunidade escaravelhos, processos de degradação de esterco e propriedades do solo (BAI; OGBOURNE, 2016; VERDÚ et al., 2018).

Um estudo realizado por Kolar et al., (2008) que teve como objetivo determinar a toxicidade das avermectinas para invertebrados no solo e nas fezes de ovinos tratados. Os resultados obtidos demonstraram que a abamectina foi mais tóxica do que a doramectina. Além disso, as espécies (isópodes, colêmbolos, enchytraeids e minhocas) testadas demonstraram uma sensibilidade diferente a ambos os produtos químicos e com isso, sugerem que os dois produtos testados podem ser tóxicos após o tratamento de ovelhas. Dessa forma, a escolha do

antiparasitário também deve se levar em conta a sua capacidade de impactar de forma negativa o meio ambiente.

Litskas et al., (2013) estudou a dissipação da Eprinomectina em solo e a caracterizou como moderadamente a altamente persistente dependendo do tipo de solo, do teor de oxigênio e a atividade microbiana. Além disso, resiste à dissipação no estrume bovino, resultando em uma alta carga no solo após a aplicação de estrume em terras agrícolas (ou defecação direta em pastagens). Consequentemente, a alta possibilidade de acúmulo no solo e no estrume bovino deve ser considerada na avaliação do risco ambiental da droga.

Já os resultados de Suarez et al., (2003) mostram uma diminuição na colonização de invertebrados nas fezes dos bovinos tratados com ivermectina e doramectina. Entretanto, algumas espécies de organismos que vivem no solo podem ter o potencial de tolerar exposições relativamente altas a membros da família de avermectinas sem serem significativamente afetadas (SUN et al., 2005). Com base nos estudos supracitados, pode se concluir que as avermectinas possuem capacidade de gerar impactos ao ambiente após a sua administração.

As consequências da redução de insetos colonizadores e que se alimentam dos esterco fazem com que a degradação do esterco seja mais lenta, podendo reduzir a área de pastagem disponível e podem impactar na perda de nitrogênio para o solo. O número reduzido de espécies de insetos que habitam ou dependem do esterco também pode afetar outros aspectos do ecossistema; como por exemplo, insetos coprófilos que polinizam plantas e servem como alimento para outros animais (FLOATE, 2006).

2.5 Resistência a antiparasitários em carrapatos

Outro problema relacionado ao uso de medicamentos antiparasitários é a ocorrência de parasitas resistentes. Interações entre humanos, animais e ambiente são complexas e não totalmente compreendidas, porém existem evidências que ligam o uso de antiparasitários em um ambiente e a prevalência de parasitas resistentes em outro, deste modo, o desenvolvimento da resistência a medicamentos representa uma grande ameaça a saúde única (SHALABY, 2013).

Já foram registrados carrapatos resistentes a várias classes de acaricidas como organofosforados (MILLER; DAVEY; GEORGE, 2005), fenilpirazóis (fipronil) (MILLER et al., 2013), formamidinas (amitraz) (CÉSPEDES et al., 2002), piretroides sintéticos (NOLAN et al., 1989) e benzoilfeniluréia (fluazuron) (RECK et al., 2014).

As lactonas macrocíclicas foram introduzidas no mercado de saúde animal brasileiro no ano de 1981 (GEARY, 2005). Em 2001, foi reportado o primeiro caso de resistência de carrapatos no Brasil a essa classe de medicamentos (MARTINS; FURLONG, 2001). Desde então, foram relatadas populações de *Rhipicephalus microplus* no México (PEREZ-COGOLLO et al., 2010), Brasil (KLAFKE et al., 2012) e Uruguai (CASTRO-JANER et al., 2011) com resistência a avermectinas. Estudos realizados por El-Ashram et al., (2019) no Egito, mostraram resistência a ivermectina em populações de *Rhipicephalus annulatus*, esse estudo demonstra que outras espécies de carrapatos também possuem resistência as lactonas macrocíclicas, não sendo uma capacidade única do *Rhipicephalus microplus*. Ademais, o uso intensivo de lactonas macrocíclicas nas áreas estudadas contribuíram com o aumento de resistência nas áreas estudadas.

A resistência ocorre como consequência do poder adaptativo dos parasitas causado por mutações, deleções ou amplificações de genes específicos (FOJO, 2007) e pode estar presente na população de parasitas mesmo antes de uma droga ser usada pela primeira vez. No entanto, tratamentos medicamentosos propiciam e aceleram a seleção de parasitas resistentes que sobrevivem e passam genes associados à resistência para seus descendentes. Com a seleção e a reprodução, esses genes aumentam de frequência na população tornando-se mais comuns e fazem com que os tratamentos sejam cada vez mais ineficazes. Uma vez desenvolvida, a resistência é difícil de reverter; portanto, a melhor abordagem ainda é evitá-la (SANGSTER; COWLING; WOODGATE, 2018).

2.6 Estudos *in silico* em farmacocinética aplicada ao ajuste de doses

A farmacocinética é o estudo do movimento de uma substância química, em particular de um medicamento no interior de um organismo vivo, ou seja, é o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção (SPINOSA, 2017; LEES; TOUTAIN, 2012). Esses processos são fundamentais para que o fármaco alcance seu alvo (carrapato) em concentrações suficientes e por um período longo o suficiente para exercer um efeito significativo. Nesse sentido, existe uma forte relação entre a farmacocinética (que determina a exposição ao medicamento no local do parasita) e a farmacodinâmica (efeito da droga) (LANUSSE et al., 2018).

Na medicina veterinária, os dados farmacocinéticos (PK) são normalmente gerados em ensaios clínicos feitos a partir de pequenos grupos de animais padronizados, saudáveis, jovens e de uma mesma raça. Presume-se que esses dados refletirão as propriedades cinéticas do

medicamento na população de pacientes pretendida (MODRIC; MARTINEZ, 2011). Esses ensaios e estudos geram uma enorme quantidade de dados nos quais são usados por empresas farmacêuticas durante processos de desenvolvimento de novos medicamentos para caracterizar populações e determinar um regime de dosagem padronizado para os pacientes, tomar decisões comerciais e obter aprovação de agências reguladoras (MARTINEZ, MODRIC, 2010).

No entanto, o conhecimento gerado em tais estudos de farmacocinéticos desenvolvidos em estudos *in vivos*, raramente é explorado para atendimento personalizado ao paciente. Na maioria dos casos, há uma diferença significativa entre o perfil farmacocinético dos pacientes em uma população, embora essas diferenças não se reflitam na dosagem padronizada. Dado que os indivíduos variam significativamente em sua resposta aos medicamentos, uma abordagem de dose padronizada pode resultar em resposta individual ineficaz ou excessiva, gerando custos adicionais devido à alta quantidade de medicação (LAÍNEZ et al., 2011).

Em busca de soluções para esses problemas, a aplicação da modelagem matemática em problemas de saúde animal vem avançando consideravelmente nos últimos anos, e os modelos estão sendo utilizados para estudar, entender e quantificar a relação entre um fármaco e os componentes de um sistema biológico. O termo *in silico* é usado para indicar estudos realizados através do uso de computadores. Na farmacologia, geralmente esses métodos computacionais são utilizados para analisar e integrar dados biológicos na realização de estudos de modelagem e simulações, principalmente voltados para sistemas de interesse biológico ou farmacológico (EKINS; MESTRES; TESTA, 2007).

A criação de modelos ou simulações computacionais pode ser usado para fazer previsões, sugerir hipóteses, e, finalmente, fornecer descobertas ou avanços científicos. Esse potencial desenvolvimento de estudos em modelos PK/PD pode acabar desempenhando um papel importante para entender os mecanismos biológicos, como respostas fisiológicas, patológicas e farmacológicas, além disso, também possuem o potencial de agilizar e acelerar os programas de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (SHIVVA et al., 2013).

Embora não possam ser completamente substituídos em pesquisas atualmente, os estudos *in silicos* tem o potencial de diminuir a utilização de animais em pesquisas científicas, podendo obter um importante papel em muitos avanços científicos e médicos, essa característica tem grande relevância para o desenvolvimento de pesquisas legitimamente éticas, mitigando o sofrimento e os custos no desenvolvimento de estudos (FESTING; WILKINSON, 2007). No entanto, o desenvolvimento de tecnologias de substituição de animais ainda é um

processo lento e nada fácil, no qual, não envolve apenas o desenvolvimento do método, mas também sua validação pelas autoridades regulatórias nacionais e internacionais. Porém, cada vez mais, provocadas pelo apelo da sociedade, indústrias farmacêuticas, químicas e alimentares vem investindo uma grande quantidade de dinheiro e esforço no desenvolvimento métodos confiáveis para substituir os animais sempre que possível (MADDEN et al., 2020).

Há um esforço crescente para compreender as muitas fontes de variabilidade que podem influenciar a absorção, metabolismo, disposição e eliminação de drogas em espécies veterinárias. Esse interesse reflete o reconhecimento de que essas diversidades como idade, sexo, raça e doença, podem influenciar as relações dose-exposição-resposta e podem afetar o acúmulo do fármaco nos animais produtores de alimentos e a liberação de resíduos no meio ambiente (MARTINEZ et al., 2018). A identificação das variáveis-chave que influenciam a resposta do medicamento e quantificam a magnitude de seus efeitos se tornam cada vez mais importantes no tratamento dos pacientes (LEES; TOUTAIN, 2012).

A variabilidade individual é uma característica que deve ser procurada, se quisermos avaliar com precisão o comportamento de um agente terapêutico dentro da população de pacientes pretendida. Dessa forma, estudos *in silico* executados cuidadosamente utilizando modelagem e simulação PK/PD, podem ajudar a providenciar o entendimento sobre os impactos dos fatores (covariáveis) na resposta à dose-exposição ao medicamento (BON et al., 2018). Esse tipo de estudo pode permitir a avaliação das fontes de variabilidade populacional e apoiam os esforços para otimizar a eficácia clínica, minimizar os riscos para uma melhor segurança, dose de suporte e seleção de medicamentos, bem como identificar potenciais preocupações para a segurança e/ou eficácia em animais de companhia ou produtores de alimentos (BON et al., 2018; MARTINEZ et al., 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar o estudo *in silico* de PK/PD da doramectina em bovinos para o tratamento de *Rhipicephalus microplus* e simular a administração pela via subcutânea do fármaco nas dosagens de 350, 700 e 1050 ug/Kg.

3.2 Objetivos Específicos

- I. Realizar a modelagem farmacocinético da doramectina em bovinos
- II. Realizar a modelagem PK/PD da doramectina a 3,5% em bovinos para o tratamento de *Rhipicephalus microplus*
- III. Simular a administração nas dosagens de 350, 700 e 1050 ug/Kg (via subcutânea), ao longo de 90 dias.

4. REFERÊNCIAS

- ABBAS, R. Z.; ZAMAN, M. A.; COLWELL, D. D.; GILLEARD, J.; IQBAL, Z. Acaricide resistance in cattle ticks and approaches to its management: The state of play. **Veterinary Parasitology**, v. 203, p. 6–20, 2014.
- ALONSO-DÍAZ, M. A.; FERNÁNDEZ-SALAS, A. Entomopathogenic Fungi for Tick Control in Cattle Livestock From Mexico. **Frontiers in Fungal Biology**, v. 0, p. 18, 30 abr. 2021.
- ANTONÍ, J.; GRABNAR, I.; MILČINSKI, L.; ANDREJŠKIBIN, A. A.; SÜSSINGER, A.; POGAČNIK, M.; CERKVENIK-FLAJS, V. Influence of P-glycoprotein inhibition on secretion of ivermectin and doramectin by milk in lactating sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 179, p. 159–166, 2011.
- ASHOUR, D. S. **Ivermectin: From theory to clinical application** International Journal of Antimicrobial Agents Elsevier B.V., 1 ago. 2019.
- AWASTHI, A.; RAZZAK, M.; AL-KASSAS, R.; HARVEY, J.; GARG, S. An Overview on Chemical Derivatization and Stability Aspects of Selected Avermectin Derivatives. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 60, n. 8, p. 931–944, 2012.
- BAI, S. H.; OGBOURNE, S. M. Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. **Chemosphere Elsevier Ltd**, jul. 2016.
- BARRÓN-BRAVO, O. G.; HERNÁNDEZ-MARÍN, J. A.; GUTIÉRREZ-CHÁVEZ, A. J.; FRANCO-ROBLES, E.; MOLINA-OCHOA, J.; CRUZ-VÁZQUEZ, C. R.; ÁNGEL-SAHAGÚN, C. A. Susceptibility of entomopathogenic nematodes to ivermectin and thiabendazole. **Chemosphere**, v. 253, p. 126658, 1 ago. 2020.
- BÁRTÍKOVÁ, H.; PODLIPNÁ, R.; SKÁLOVÁ, L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. **Chemosphere**, v. 144, p. 2290–2301, 1 fev. 2016.
- BEYS-DA-SILVA, W. O.; ROSA, R. L.; BERGER, M.; COUTINHO-RODRIGUES, C. J. B.; VAINSTEIN, M. H.; SCHRANK, A.; BITTENCOURT, V. R. E. P.; SANTI, L. Updating the application of *Metarhizium anisopliae* to control cattle tick *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Experimental Parasitology**, v. 208, p. 107812, 1 jan. 2020.
- BISHOP, B. F.; BRUCE, C. I.; EVANS, N. A.; GOUDIE, A. C.; GRATION, K. A. F.; GIBSON, S. P.; PACEY, M. S.; PERRY, D. A.; WALSH, N. D. A.; WITTY, M. J. Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. **Veterinary Parasitology**, v. 91, p. 163–176, 2000.
- BON, C.; TOUTAIN, P. L.; CONCORDET, D.; GEHRING, R.; MARTIN-JIMENEZ, T.; SMITH, J.; PELLIGAND, L.; MARTINEZ, M.; WHITTEM, T.; RIVIERE, J. E.; MOCHEL, J. P. Mathematical modeling and simulation in animal health. Part III: Using nonlinear mixed-effects to characterize and quantify variability in drug pharmacokinetics. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Blackwell Publishing Ltd**, 1 abr. 2018.
- CALVANO, M. P. C. A.; BRUMATTI, R. C.; BARROS, J. C.; GARCIA, M. V.; MARTINS, K. R.; ANDREOTTI, R. Bioeconomic simulation of *Rhipicephalus microplus* infestation in

different beef cattle production systems in the Brazilian Cerrado. **Agricultural Systems**, v. 194, p. 103247, 1 dez. 2021.

CALVANO, M. P. C. A.; BRUMATTI, R. C.; GARCIA, M. V.; BARROS, J. C.; ANDREOTTI, R. Economic efficiency of *Rhipicephalus microplus* control and effect on beef cattle performance in the Brazilian Cerrado. **Experimental and Applied Acarology** 2019 **79:3**, v. 79, n. 3, p. 459–471, 30 nov. 2019.

CAMPBELL, W. C. Ivermectin and abamectin. [s.l.] **Springer Science & Business Media**, 2012.

CANTAS, L.; SHAH, S. Q. A.; CAVACO, L. M.; MANAIA, C. M.; WALSH, F.; POPOWSKA, M.; GARELICK, H.; BÜRGMANN, H.; SØRUM, H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, n. MAY, p. 96, 2013.

CASTRO-JANER, E.; RIFRAN, L.; GONZÁLEZ, P.; NIELL, C.; PIAGGIO, J.; GIL, A.; SCHUMAKER, T. T. S. Determination of the susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) to ivermectin and fipronil by Larval Immersion Test (LIT) in Uruguay. **Veterinary Parasitology**, v. 178, n. 1–2, p. 148–155, 31 maio 2011.

CÉSPEDES, N. S.; VARGAS, M. S.; SÁNCHEZ, H. F.; VÁZQUEZ, Z. G. Primer caso de resistencia al amitraz en la garrapata del ganado *Boophilus microplus* en México. **Técnica Pecuaria en México**, v. 40, n. 1, p. 81–92, 2002.

CORDEIRO, M. D.; DE AZEVEDO BAËTA, B.; CEPEDA, P. B.; TEIXEIRA, R. C.; RIBEIRO, C. C. D. U.; DE ALMEIDA VALIM, J. R.; PINTER, A.; DA FONSECA, A. H. Experimental infection of *Rickettsia parkeri* in the *Rhipicephalus microplus* tick. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 9, n. 1, p. 93–96, 1 jan. 2018. .

CRUZ, B. C.; DE LIMA MENDES, A. F.; MACIEL, W. G.; DOS SANTOS, I. B.; GOMES, L. V. C.; FELIPPELLI, G.; TEIXEIRA, W. F. P.; FERREIRA, L. L.; SOARES, V. E.; LOPES, W. D. Z.; DA COSTA, A. J.; DE OLIVEIRA, G. P. Biological parameters for *Rhipicephalus microplus* in the field and laboratory and estimation of its annual number of generations in a tropical region. **Parasitology Research** 2020 **119:8**, v. 119, n. 8, p. 2421–2430, 16 jun. 2020.

DANTAS-TORRES, F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 4, n. 3, p. 452–461, 1 dez. 2015.

DAVIS, K. F.; GEPHART, J. A.; EMERY, K. A.; LEACH, A. M.; GALLOWAY, J. N.; D'ODORICO, P. Meeting future food demand with current agricultural resources. **Global Environmental Change**, v. 39, p. 125–132, 1 jul. 2016.

DE MENEGHI, D.; STACHURSKI, F.; ADAKAL, H. Experiences in tick control by acaricide in the traditional cattle sector in Zambia and Burkina Faso: Possible environmental and public health implications. **Frontiers in Public Health**, v. 4, n. NOV, p. 239, 9 nov. 2016.

- DICK, M.; ABREU DA SILVA, M.; DEWES, H. Life cycle assessment of beef cattle production in two typical grassland systems of southern Brazil. **Journal of Cleaner Production**, 2014.
- DONG, J.; SONG, X.; LIAN, X.; FU, Y.; GONG, T. Subcutaneously injected ivermectin-loaded mixed micelles: formulation, pharmacokinetics and local irritation study. **Drug delivery**, v. 23, n. 7, p. 2220–2227, 1 set. 2016.
- DUNN, S. T.; HEDGES, L.; SAMPSON, K. E.; LAI, Y.; MAHABIR, S.; BALOGH, L.; LOCUSON, C. W. Pharmacokinetic interaction of the antiparasitic agents ivermectin and spinosad in dogs. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 5, p. 789–795, maio 2011.
- EKINS, S.; MESTRES, J.; TESTA, B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. **British Journal of Pharmacology**, v. 152, n. 1, p. 9–20, 1 set. 2007.
- EL-ASHRAM, S.; ABOELHADID, S. M.; KAMEL, A. A.; MAHROUS, L. N.; FAHMY, M. M. First Report of Cattle Tick *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* in Egypt Resistant to Ivermectin. **Insects** 2019, Vol. 10, Page 404, v. 10, n. 11, p. 404, 15 nov. 2019.
- EL-SABER BATIHA, G.; ALQAHTANI, A.; ILESANMI, O. B.; SAATI, A. A.; EL-MLEE, A.; HETTA, H. F.; MAGDY BESHBIHY, A. Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 8, p. 196, 17 ago. 2020.
- FESTING, S.; WILKINSON, R. The ethics of animal research. **EMBO reports**, v. 8, n. 6, p. 526–530, 1 jun. 2007.
- FLOATE, K. D. Endectocide use in cattle and fecal residues: environmental effects in Canada. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 1, p. 1, jan. 2006.
- FOJO, T. Multiple paths to a drug resistance phenotype: Mutations, translocations, deletions and amplification of coding genes or promoter regions, epigenetic changes and microRNAs. **Drug Resistance Updates**, v. 10, n. 1–2, p. 59–67, 1 fev. 2007.
- GEARY, T. G. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. **Trends in Parasitology**, v. 21, n. 11, p. 530–532, 1 nov. 2005.
- GONZALEZ-CANGA, A.; FERNANDEZ-MARTINEZ, N.; SAHAGUN-PRIETO, A.; DIEZ-LIEBANA, M.; SIERRA-VEGA, M.; GARCIA-VIEITEZ, J. A Review of the Pharmacological Interactions of Ivermectin in Several Animal Species. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 4, p. 359–368, 4 jun. 2009.
- HONER, M. R.; GOMES, A. O manejo integrado de mosca dos chifres, berne e carrapato em gado de corte. [s.l.] **Campo Grande, MS: EMBRAPA-CNPQC**, 1990., 1990.
- IMPERIALE, F. A.; FARIAS, C.; PIS, A.; SALLOVITZ, J. M.; LIFSCHITZ, A.; LANUSSE, C. Food Additives & Contaminants: Part A Thermal stability of antiparasitic macrocyclic lactones milk residues during industrial processing. **Food Additives and Contaminants**, v. 26, n. 1, p. 57–62, 2009.

- JONES, K. E.; PATEL, N. G.; LEVY, M. A.; STOREYGARD, A.; BALK, D.; GITTLEMAN, J. L.; DASZAK, P. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature** **2008** **451:7181**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, 21 fev. 2008.
- KIKI-MVOUAKA, S.; MÉNEZ, C.; BORIN, C.; LYAZRHI, F.; FOUCAUD-VIGNAULT, M.; DUPUY, J.; COLLET, X.; ALVINERIE, M.; LESPINE, A. Role of P-glycoprotein in the disposition of macrocyclic lactones: a comparison between ivermectin, eprinomectin, and moxidectin in mice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 4, p. 573–580, abr. 2010.
- KLAFKE, G. M.; CASTRO-JANER, E.; MENDES, M. C.; NAMINDOME, A.; SCHUMAKER, T. T. S. Applicability of in vitro bioassays for the diagnosis of ivermectin resistance in *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 184, n. 2–4, p. 212–220, 23 mar. 2012.
- KLATTE, S.; SCHAEFER, H.-C.; HEMPEL, M. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, p. 1– 0, 2016.
- KOLAR, L.; KOŽUH ERŽEN, N.; HOGERWERF, L.; VAN GESTEL, C. A. M. Toxicity of abamectin and doramectin to soil invertebrates. **Environmental Pollution**, v. 151, n. 1, p. 182–189, 1 jan. 2008.
- LAÍNEZ, J. M.; BLAU, G.; MOCKUS, L.; ORÇUN, S.; REKLAITIS, G. v. Pharmacokinetic Based Design of Individualized Dosage Regimens Using a Bayesian Approach. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 50, n. 9, p. 5114–5130, 4 maio 2011.
- LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks?. **Trends in Parasitology Elsevier Ltd**, 1 jun. 2017.
- LANUSSE, C.; CANTON, C.; VIRKEL, G.; ALVAREZ, L.; COSTA-JUNIOR, L.; LIFSCHITZ, A. Strategies to Optimize the Efficacy of Anthelmintic Drugs in Ruminants. **Trends in Parasitology Elsevier Ltd**, 1 ago. 2018.
- LEAL, B.; THOMAS, D. B.; DEARTH, R. K. Population Dynamics of Off-Host *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) Larvae in Response to Habitat and Seasonality in South Texas. **Veterinary sciences**, v. 5, n. 2, p. 33, 2018.
- LEES, P.; TOUTAIN, P.-L. The role of pharmacokinetics in veterinary drug residues. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. SUPPL.1, p. 34–39, ago. 2012.
- LITSKAS, V. D.; KARAMANLIS, X. N.; BATZIAS, G. C.; TSIOURIS, S. E. Are the parasitocidal avermectins resistant to dissipation in the environment? The case of eprinomectin. **Environment International**, v. 60, p. 48–55, 1 out. 2013. . Acesso em: 28 dez. 2021.
- LUMARET, J.-P.; ERROUISSI, F.; FLOATE, K.; ROMBKE, J.; WARDHAUGH, K. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 1004–1060, 12 jun. 2012.

- MADDEN, J. C.; ENOCH, S. J.; PAINI, A.; CRONIN, M. T. D. A Review of In Silico Tools as Alternatives to Animal Testing: Principles, Resources and Applications. **Alternatives to laboratory animals : ATLA**, v. 48, n. 4, p. 146–172, 1 jul. 2020.
- MADDER, M.; THYS, E.; GEYSEN, D.; BAUDOUX, C.; HORAK, I. Boophilus microplus ticks found in West Africa. **Experimental and Applied Acarology** 2007 **43:3**, v. 43, n. 3, p. 233–234, 11 out. 2007.
- MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P.; CHOUDHARY, S. Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. **Trends in Parasitology**, v. 37, n. 1, p. 48–64, 1 jan. 2021.
- MARTINEZ, M.; MODRIC, S. Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 3, p. 213–226, 1 jun. 2010.
- MARTINEZ, M. N.; COURT, M. H.; FINK-GREMMELS, J.; MEALEY, K. L. Population variability in animal health: Influence on dose–exposure–response relationships: Part I: Drug metabolism and transporter systems. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 4, p. E57–E67, 1 ago. 2018.
- MARTINS, J. R.; FURLONG, J. Avermectin resistance of the cattle tick Boophilus microplus in Brazil. **The Veterinary Record**, v. 149, n. 2, p. 64, 2001.
- MASTROPAOLO, M.; MANGOLD, A. J.; GUGLIELMONE, A. A.; NAVA, S. Non-parasitic life cycle of the cattle tick Rhipicephalus (Boophilus) microplus in Panicum maximum pastures in northern Argentina. **Research in Veterinary Science**, v. 115, p. 138–145, 1 dez. 2017.
- MILLER, R. J.; ALMAZÁN, C.; ORTÍZ-ESTRADA, M.; DAVEY, R. B.; GEORGE, J. E.; DE LEÓN, A. P. First report of fipronil resistance in Rhipicephalus (Boophilus) microplus of Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 191, n. 1–2, p. 97–101, 16 jan. 2013.
- MILLER, R. J.; DAVEY, R. B.; GEORGE, J. E. First Report of Organophosphate-resistant Boophilus microplus (Acari: Ixodidae) within the United States. **Journal of Medical Entomology**, v. 42, n. 5, p. 912–917, 1 set. 2005.
- MODRIC, S.; MARTINEZ, M. Patient variation in veterinary medicine - Part II - Influence of physiological variables. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 209–223, 1 jun. 2011.
- MOREL, N.; SIGNORINI, M. L.; MANGOLD, A. J.; GUGLIELMONE, A. A.; NAVA, S. Strategic control of Rhipicephalus (Boophilus) microplus infestation on beef cattle grazed in Panicum maximum grasses in a subtropical semi-arid region of Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 144, p. 179–183, 1 set. 2017.
- NAVA, S.; ROSSNER, M. v.; BALLENT, M.; MANGOLD, A. J.; LANUSSE, C.; LIFSCHITZ, A. Relationship between pharmacokinetics of ivermectin (3.15%) and its efficacy to control the infestation with the tick Rhipicephalus (Boophilus) microplus in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 268, p. 81–86, 1 abr. 2019.
- NICARETTA, J. E.; COUTO, L. F. M.; HELLER, L. M.; FERREIRA, L. L.; CAVALCANTE, A. S. de A.; ZAPA, D. M. B.; CRUVINEL, L. B.; JÚNIOR, R. D. de M.;

- GONTIJO, L. M. de A.; SOARES, V. E.; MELLO, I. A. S.; MONTEIRO, C. M. de O.; LOPES, W. D. Z. Evaluation of different strategic control protocols for *Rhipicephalus microplus* on cattle according to tick burden. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 12, n. 4, p. 101737, 1 jul. 2021a.
- NICARETTA, J. E.; ZAPA, D. M. B.; COUTO, L. F. M.; HELLER, L. M.; CAVALCANTE, A. S. de A.; CRUVINEL, L. B.; MELO JÚNIOR, R. D. de; FERREIRA, L. L.; NASCIMENTO, R. M. do; SOARES, V. E.; BORGES, L. M. F.; MONTEIRO, C. M. de O.; LOPES, W. D. Z. *Rhipicephalus microplus* seasonal dynamic in a Cerrado biome, Brazil: An update data considering the global warming. **Veterinary Parasitology**, v. 296, p. 109506, 1 ago. 2021b.
- NOLAN, J.; WILSON, J. T.; GREEN, P. E.; BIRD, P. E. Synthetic pyrethroid resistance in field samples in the cattle tick (*Boophilus microplus*). **Australian Veterinary Journal**, v. 66, n. 6, p. 179–182, 1 jun. 1989.
- OMKAR, O. **Ecofriendly Pest Management for Food Security**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2016.
- PACHECO, R. C.; MARTINS, T. F.; SEMEDO, T. B. F.; MORAIS, D. H.; SOARES, H. S.; MELO, A. L. T.; MINERVINO, A. H. H.; BERNARDI, L. F. de O.; ACOSTA, I. da C. L.; COSTA, F. B.; SOUSA, E. da S.; GENNARI, S. M.; LABRUNA, M. B. Richness of hard ticks (Acari: Ixodidae) from Eastern Brazilian Amazonia, state of Pará, Brazil. **International Journal of Acarology**, v. 47, n. 2, p. 159-169, 2021.
- PEREZ-COGOLLO, L. C.; RODRIGUEZ-VIVAS, R. I.; RAMIREZ-CRUZ, G. T.; MILLER, R. J. First report of the cattle tick *Rhipicephalus microplus* resistant to ivermectin in Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 168, n. 1–2, p. 165–169, 26 fev. 2010.
- PFÄFFLE, M.; LITWIN, N.; MUDERS, S. v.; PETNEY, T. N. The ecology of tick-borne diseases. **International Journal for Parasitology**, v. 43, n. 12–13, p. 1059–1077, 1 nov. 2013.
- RECK, J.; KLAFKE, G. M.; WEBSTER, A.; DALL'AGNOL, B.; SCHEFFER, R.; SOUZA, U. A.; CORASSINI, V. B.; VARGAS, R.; DOS SANTOS, J. S.; DE SOUZA MARTINS, J. R. First report of fluazuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: A field tick population resistant to six classes of acaricides. **Veterinary Parasitology**, v. 201, n. 1–2, p. 128–136, 17 mar. 2014.
- SANGSTER, N. C.; COWLING, A.; WOODGATE, R. G. Ten Events That Defined Anthelmintic Resistance Research. **Trends in Parasitology**, v. 34, n. 7, p. 553–563, 1 jul. 2018.
- SHALABY, H. A. Anthelmintics Resistance; How to Overcome it? **Iranian Journal of Parasitology**, v. 8, n. 1, p. 18, 2013.
- SHARUN, K.; SHYAMKUMAR, T. S.; ANEESHA, V. A.; DHAMA, K.; PAWDE, A. M.; PAL, A. **Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin** **Veterinary World** **Veterinary World**, 1 ago. 2019.

- SHIVVA, V.; KORELL, J.; TUCKER, I. G.; DUFFULL, S. B. An Approach for Identifiability of Population Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Models. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 2, n. 6, p. 1–9, 1 jun. 2013.
- SHOOP, W. L.; EGERTON, J. R.; EARY, C. H.; HAINES, H. W.; MICHAEL, B. F.; MROZIK, H.; ESKOLA, P.; FISHER, M. H.; SLAYTON, L.; OSTLIND, D. A.; SKELLY, B. J.; FULTON, R. K.; BARTH, D.; COSTA, S.; GREGORY, L. M.; CAMPBELL, W. C.; SEWARD, R. L.; TURNER, M. J.; R, E. J.; H, E. C.; W, H. H.; F, M. B.; H, F. M.; A, O. D.; J, S. B.; K, F. R. Eprinomectin: A Novel Avermectin for Use as a Topical Endectocide for Cattle. **International journal for parasitology**, v. 26, n. 11, p. 1237-1242, 1996.
- SUAREZ, V. H.; LIFSCHITZ, A. L.; SALLOVITZ, J. M.; LANUSSE, C. E. Effects of ivermectin and doramectin faecal residues on the invertebrate colonization of cattle dung. **Journal of Applied Entomology**, v. 127, n. 8, p. 481–488, 1 set. 2003.
- SUN, Y.; DIAO, X.; ZHANG, Q.; SHEN, J. Bioaccumulation and elimination of avermectin B1a in the earthworms (*Eisenia fetida*). **Chemosphere**, v. 60, n. 5, p. 699–704, 2005.
- SZABÓ, M. P. J.; PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 4, n. JUL, p. 27, 2013.
- TABOR, A. E.; ALI, A.; REHMAN, G.; GARCIA, G. R.; ZANGIROLAMO, A. F.; MALARDO, T.; JONSSON, N. N. Cattle Tick *Rhipicephalus microplus*-host interface: A review of resistant and susceptible host responses. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. DEC, p. 506, 11 dez. 2017. .
- TOUTAIN, P. L.; PELLIGAND, L.; LEES, P.; BOUSQUET-MÉLOU, A.; FERRAN, A. A.; TURNIDGE, J. D. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 2, p. 172–200, 1 mar. 2021.
- TOUTAIN, P. L.; UPSON, D. W.; TERHUNE, T. N.; MCKENZIE, M. E. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 72, n. 1, p. 3–8, 1 set. 1997.
- VAN BOECKEL, T. P.; BROWER, C.; GILBERT, M.; GRENFELL, B. T.; LEVIN, S. A.; ROBINSON, T. P.; TEILLANT, A.; LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 18, p. 5649–5654, 5 maio 2015.
- VERDÚ, J. R.; LOBO, J. M.; SÁNCHEZ-PIÑERO, F.; GALLEGO, B.; NUMA, C.; LUMARET, J. P.; CORTEZ, V.; ORTIZ, A. J.; TONELLI, M.; GARCÍA-TEBA, J. P.; REY, A.; RODRÍGUEZ, A.; DURÁN, J. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: An interdisciplinary field study. **Science of the Total Environment**, v. 618, p. 219–228, 15 mar. 2018.
- WALTERO, C.; DE ABREU, L. A.; ALONSO, T.; NUNES-DA-FONSECA, R.; DA SILVA VAZ, I.; LOGULLO, C. TOR as a Regulatory Target in *Rhipicephalus microplus* Embryogenesis. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. JUL, p. 965, 2019.

ZHANG, J.; NAN, X.; YU, H. T.; CHENG, P. le; ZHANG, Y.; LIU, Y. Q.; ZHANG, S. Y.; HU, G. F.; LIU, H.; CHEN, A. L. Synthesis, biological activities and structure-activity relationships for new avermectin analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 121, p. 422–432, 4 out. 2016

ZHANG, Q.; BAI, P.; ZHENG, C.; CHENG, Y.; WANG, T.; LU, X. Design, synthesis, insecticidal activity and molecular docking of doramectin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 12, p. 2387–2396, 15 jun. 2019.

ZHANG, Q.; CHENG, Y.; YANG, J.; ZHENG, C.; LU, X. Isolation, identification, and characterization of potential impurities of doramectin and evaluation of their insecticidal activity. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 191, p. 113600, 30 nov. 2020.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO

MODELAGEM DE PK/PD DA DORAMECTINA A 3,5% EM BOVINOS PARA O TRATAMENTO DE *RHIPICEPHALUS MICROPLUS* EM BOVINOS

Lucas Milagres Nogueira¹, João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida², Lucas Wamser
Fonseca Gonzaga³, Larissa Alessandra Felix⁴ Marcos Ferrante⁵, Humberto de Mello
Brandão^{6*}

^{1,2,3,4,5} Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras - MG,
Brasil 37200-000

⁶ Laboratório de nanotecnologia, Embrapa Bovino de leite, Rua Eugenio do Nascimento 610,
36038-330, Juiz de Fora - MG - Brasil

* Autor correspondente. Tel.: +55-32-33117460

E-mail: humberto.brandao@embrapa.br

Resumo

A modelagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) é uma abordagem metodológica com tendência de crescimento para a otimização dos regimes de dosagem de medicamentos veterinários. Esse tipo de abordagem tem o potencial para promover uma maior eficácia da doramectina, diminuir a produção de resíduos ambientais e mitigar a seleção de parasitos resistentes. O modelo PK/PD foi preparado utilizando os parâmetros obtidos a partir dos dados de farmacocinética e de eficácia da doramectina 3,5% contra *Rhipicephalus microplus* em bovinos experimentalmente infectados disponível na literatura e utilizando o software Monolix 2020R1 da Lixoft®. A partir do modelo PK/PD foram simuladas as eficácias contra carrapatos após administração de 350, 700 e 1050ug/Kg de doramectina 3,5%, por 90 dias. O modelo permitiu prever os valores de doramectina plasmática de forma adequada, apresentando uma apropriada correlação entre os valores observados e preditos, no qual foi observado uma dispersão homogênea em torno da linha de valores preditos, considerando o intervalo de confiança de 90%. Os valores observados dos percentis 5 e mediana se encontraram em seus respectivos intervalos de confiança 95% preditos. Por sua vez, foi observado que o modelo subestima a concentração máxima dos valores observados no percentil de 95, porém essa concentração máxima não gera impacto na eficácia do fármaco. O modelo cumpriu com os requisitos de aceitabilidade matemática e demonstrou ser uma ferramenta promissora. Dessa forma, evitando o uso de animais em experimentação, os dados gerados no trabalho podem contribuir para promover novos regimes de doses e otimizações da doramectina no controle *R. Microplus*.

Palavras-chave: Farmacometria, terapêutica de precisão, Carrapato, Lactonas Macroclílicas

1. INTRODUÇÃO

Responsáveis por colocar em risco 80% dos bovinos em todo o mundo, as perdas econômicas estimadas causadas por carrapatos, no Brasil, que possui o maior rebanho comercial do mundo, giram em torno de US\$ 3,24 bilhões por ano, tornando-se o ectoparasita com maior impacto econômico na pecuária brasileira (Beys-da-silva et al. 2020). Atualmente são descritas 75 espécies de carrapatos na fauna brasileira, compostos por 51 Ixodidae e 24 Argasidae (Pacheco et al. 2021). Dentre eles, o *Rhipicephalus microplus* é considerado o mais importante ectoparasito dos animais domésticos, em especial para a espécie bovina (Nicaretta et al. 2021).

As consequências negativas dos carrapatos na produção de bovinos devem-se aos efeitos diretos de sua alimentação (hematofagia), causando perda de peso, danos do couro e estresse, além de efeitos indiretos, como a transmissão de patógenos. Desses patógenos, a transmissão doenças como a anaplasmose e a babesiose são as mais amplamente distribuídas em todo o mundo e podem causar grandes perdas de produção na pecuária, reduzindo assim a renda agrícola, aumentando os custos para os consumidores (Tabor et al. 2017). Além disso, estima-se que 22% das infecções emergentes entre 1940 e 2004 no mundo, foram ocasionadas por patógenos transportados por esses vetores, trazendo implicações para a saúde pública e veterinária (Jones et al. 2008).

Várias abordagens para o controle de carrapatos estão em prática em todo o mundo de acordo com a legislação local, condições ambientais, seleção baseada em preços e geografia (Tabor et al. 2017). No entanto, esse controle baseia-se principalmente no uso de antiparasitários químicos, que nos últimos anos têm desempenhado um papel fundamental para o desenvolvimento da pecuária (Morel et al. 2017).

Dentre os fármacos utilizados na bovinocultura, o grupo dos antiparasitários representam 50% do mercado de quimioterápicos veterinários nacionais (Sindan 2020), com as avermectinas sendo as moléculas mais utilizadas desse grupo. Descoberta em 1967, as avermectinas ganharam um valioso papel terapêutico desde a década de 80 como medicamento antiparasitário para animais e humanos. Com atividade contra endo e ectoparasitas, eles se tornaram os antiparasitários mais utilizados na medicina veterinária mundial (Ashour 2019).

Desde então, várias formulações foram estudadas e avaliadas para melhorar a eficácia, segurança e concentrações sistêmicas terapêuticas em diferentes espécies (Sharun et al. 2019).

Uma dessas avermectinas, com fórmula molecular de C₅₀H₇₄O₁₄ e quimicamente denominada como 25-cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl) avermectin A1a, a doramectina se trata de um composto altamente lipofílico e de absorção lenta fazendo parte da terceira geração da avermectina (Zhang et al. 2020). Características como baixa toxicidade, amplo espectro de ação e atividade biológica em pequenas concentrações fazem com que esse medicamento contribuindo de forma significativa para o aumento da produtividade na bovinocultura (Zhang et al. 2019).

Apesar de seus benefícios, a doramectina são um grupo potencial de contaminantes químicos, porque são projetados, como outras drogas, para ter efeitos biológicos em baixa concentração. Após administração, cerca de 49% da dose total foi recuperada como droga inalterada nas fezes de bovinos medicados, sendo um importante via de introdução de resíduos no meio ambiente (Pfizer Animal Health 1996). Consequentemente, a liberação do medicamento no meio ambiente tem um potencial impacto negativo sobre organismos vivos e a seleção de indivíduos resistentes (Bártíková; Podlipná; Skálová 2016; Klätte; Schaefer; Hempel 2016).

Em busca de soluções, a modelagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) é o passo inicial na abordagem para a otimização dos regimes de dosagem, procurando obter o máximo desempenho dos medicamentos, desse modo, além de promover uma maior eficácia, será capaz de diminuir o número de resíduos enviados ao meio ambiente e a seleção de organismos resistentes (Toutain et al. 2021). Dentro desse contexto, o presente artigo abordará técnicas de modelagem para contribuir para o uso mais racional de formulações farmacêuticas de doramectina na concentração de 3,5%.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Obtenção dos dados da farmacocinética e eficácia

Os dados utilizados como base deste artigo foram extraídos dos estudos de farmacocinética plasmática e eficácia realizados por Righi (2013). A obtenção dos dados individuais de farmacocinética foram adquiridos do experimento no qual se utilizou uma

formulação de doramectina a 3,5 % (via subcutânea) em oito bovinos mestiços (zebuíno x taurino), sendo quatro machos e quatro fêmeas, com idade entre 18 e 24 meses. Por sua vez, os dados utilizados para definir o efeito foram a média da eficácia contra *Rhipicephalus microplus* adquiridos do experimento no qual se utilizou a formulação de doramectina na concentração de 3,5% (via subcutânea) em seis bovinos da raça Simental, com idade média de 15 meses, experimentalmente infectados.

2.2. Simulação dos dados

Para a simulação dos dados obtidos a partir dos estudos de Righi (2013), foi utilizado o software Monolix (Monolix versão 2020R1, Lixoft®), que é um programa gratuito de código aberto desenvolvido para análise populacional usando modelos de efeitos mistos não lineares, sendo baseado no algoritmo de maximização de expectativa de aproximação estocástica (SAEM) (Monolix 2019).

2.3. Modelo farmacocinético

A construção do modelo PK e a análise dos parâmetros farmacocinéticos de doramectina foram estimados utilizando o programa Monolix (Monolix versão 2020R1, Lixoft®), a partir de dados das concentrações plasmáticas individuais. Foram testados diferentes modelos, com um ou dois compartimentos, de via extravascular, de absorção com ou sem tempo de latência (lag-time), absorção de primeira ordem ou ordem zero; distribuição, em um, dois ou três compartimentos e com cinética de eliminação linear ou de Michaelis-Menten.

A seleção do modelo estrutural se deu a partir da consideração dos seguintes critérios: menores valores da função objetiva ($-2 \log\text{-likelihood}$), menores valores do *Akaike Information Criteria* (AIC), menores valores do *Bayesian Information Criteria* (BIC), maior a precisão da estimativa do parâmetro expressada como o erro padrão relativo (R.S.E %), análises gráficas dos valores observados em função da concentração estimadas pelo modelo e do gráfico de predição visual (*Visual Predictive Check* - VPC) construído com os percentis 5° e 95° da população simulada (Dykstra et al. 2015; Knøsgaard et al. 2016; Population Pharmacokinetics Guidance For Industry 2019).

2.4. Modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD)

O modelo PK/PD foi preparado utilizando os parâmetros obtidos a partir do modelo PK e os dados médios de eficácia da doramectina 3,5% contra *Rhipicephalus microplus* como em bovinos experimentalmente infectados do trabalho realizado por Righi (2013) utilizando o software Monolix 2020R1 da Lixoft®.

2.5. Simulação do efeito de doramectina contra *Rhipicephalus microplus*

A partir do modelo PK/PD foram simuladas as eficácias contra carrapatos com administração de 50%, 100% e 150% da dose estipulada em bula correspondente a 350, 700 e 1050 ug/Kg de doramectina 3,5 % (via subcutânea). A eficácia foi avaliada durante 90 dias no modelo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Monolix foi escolhido por implementar uma aproximação estocástica da maximização da expectativa padrão do algoritmo para modelos não lineares de efeitos mistos. Esse algoritmo tem se mostrado extremamente eficiente tanto para modelos simples quanto para uma grande variedade de modelos complexos. O algoritmo SAEM substitui a estimativa usual por um processo estocástico eficaz com maior convergência para estimativas de probabilidade máxima. A implementação do SAEM no MONOLIX é otimizado e configurações da cadeia de Markov Monte Carlo são usados para estimação de máxima verossimilhança dos parâmetros PK/PD em modelos de efeitos mistos não lineares sem quaisquer técnicas de linearização, obtendo uma maior estabilidade na análise de modelos PK/PD complexos, e podem fornecer resultados precisos com dados escassos ou detalhados (Bauer; Guzy; NG 2007).

O modelo PK estrutural de doramectina 3,5%, administrada em bovinos pela via subcutânea estabelecido foi de via extravascular, com compartimentos de trânsito, de absorção de primeira ordem, de distribuição de dois compartimentos, e cinética de eliminação linear, esquematizado na figura 1. Os parâmetros do modelo foram constantes de trânsito (K_{tr}), tempo médio de trânsito no compartimento de trânsito (M_{tt}) Constante de absorção (K_a), Clearance (Cl), Volume de distribuição no compartimento 1 - Central (V_1), e constante de trânsito entre os compartimentos (K_{12} e K_{21}) e constante de eliminação (k). O modelo farmacocinético estabelecido, esquematizado na figura 1. Foi considerando um modelo de erro proporcional e correlação entre os parâmetros K_{tr} e V .

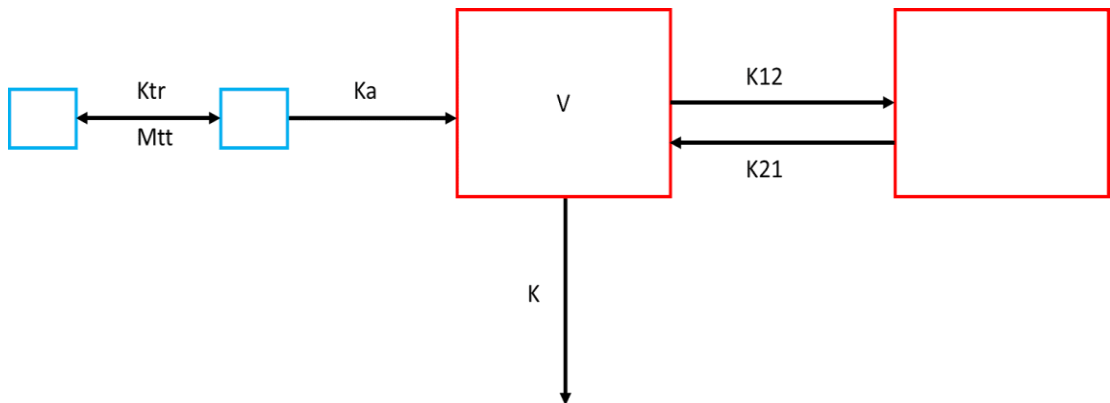


Fig. 1 Modelo Farmacocinético de doramectina 3,5% administrada pela via subcutânea em bovinos. Constante de trânsito (Ktr), tempo médio de trânsito no compartimento de trânsito (Mtt) Constante de absorção (Ka), Clearance (Cl), Volume de distribuição no compartimento 1 - Central (V1), e Constante de trânsito entre os compartimentos (K12 e K21) e Constante de eliminação (k).

O modelo observacional foi definido pela seguinte equação:

$$dv = Cc + b * Cc * e \quad (1)$$

Enquanto o modelo Individual foi definido pelas seguintes equações:

$$\log(Ktr) = \log(Ktr_pop) + \eta_{Ktr} \quad (2)$$

$$\log(Mtt) = \log(Mtt_pop) + \eta_{Mtt} \quad (3)$$

$$\log(ka) = \log(ka_pop) + \eta_{ka} \quad (4)$$

$$\log(V) = \log(V_pop) + \eta_V \quad (5)$$

$$\log(k) = \log(k_pop) + \eta_k \quad (6)$$

$$\log(k12) = \log(k12_pop) + \eta_{k12} \quad (8)$$

$$\log(k21) = \log(k21_pop) + \eta_{k21} \quad (9)$$

O modelo permitiu prever os valores de doramectina plasmática em bovinos de forma adequada. Na Figura 2 pode-se observar os valores observados (pontos) e a curva dos valores preditos em todos os animais.

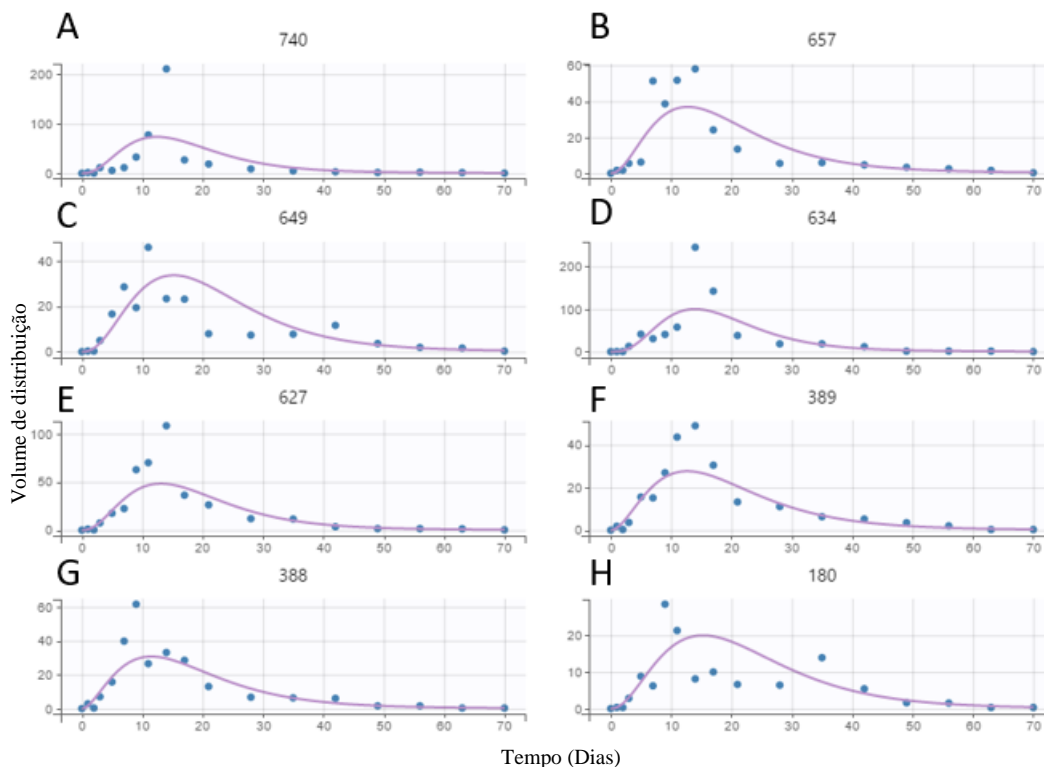


Fig. 2 Valores de concentração plasmática de doramectina observados (pontos azuis) em 8 bovinos e seus respectivos valores preditos pelo modelo farmacocinético (linha contínua).

Conforme observado nas figuras 2A, 2D e 2E, apresentaram valores de Cmax reais discrepantes dos demais animais, o que pode ter ocorrido por variações em escore corporal, variabilidade individual outro fator fisiológico, os quais serão discutidos doravante.

O modelo preditivo de farmacocinética desenvolvido apresentou uma adequada correlação entre os valores observados e preditos, como observado na figura 3A. Nela, observa-se que os valores apresentam a dispersão proporcional em relação à linha de valores preditos, dentro do intervalo de confiança de 90% dos valores preditos. A dispersão em torno da linha central é justificada pela variabilidade individual da farmacocinética (Bon et al. 2018) Na figura 3b identifica-se que as curvas dos valores de concentração plasmáticas observados e preditos apresentam alto grau de correspondência no gráfico de checagem visual. Estes devem se

encontrar dentro dos respectivos intervalos de confiança 95% preditos (área sombreada) (Renaud et al. 2020), o que é observado nos percentis 5 e da mediana se encontram dentro de seus respectivos. Por sua vez, quando consideramos os valores observados no percentil de 95, observamos que o modelo subestima a concentração máxima (C_{max}) e não consegue prever de forma adequada a C_{max}. Todavia, isso não gera impacto na estimativa da eficácia da doramectina, uma vez que o índice PK/PD para obter eficácia de 90% foi de 5 µg/ml em todos os animais e que concentrações plasmáticas superiores não promoveram a modificação da eficácia. Assim, a limitação do modelo em prever a C_{max} em alguns animais não gera impacto na estimativa da eficácia da doramectina.

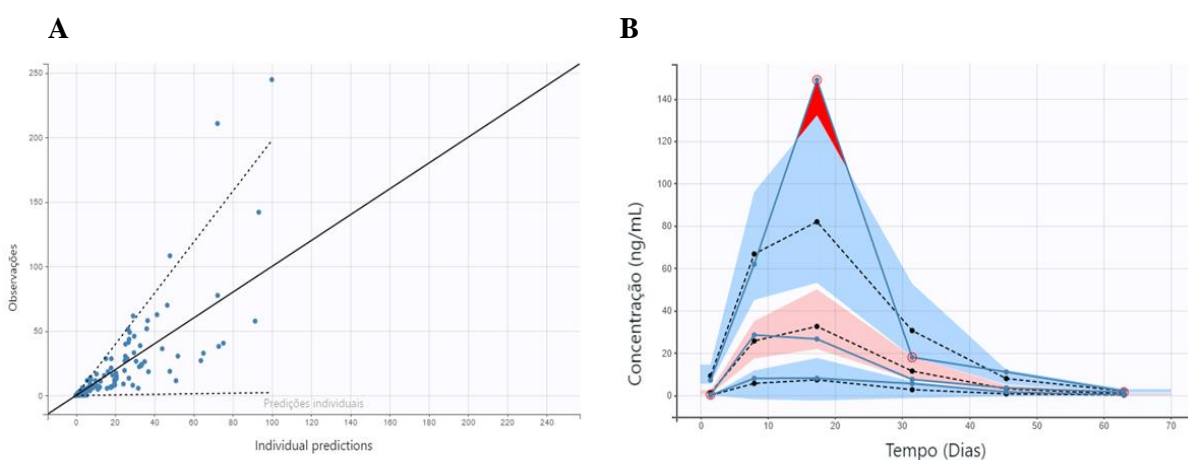


Fig. 3A Valores de concentração plasmática de doramectina observados (pontos azuis) e preditos (linha preta). A linha de pontos indica o intervalo de confiança de 90% dos valores preditos. **Fig. 3B** mediana, percentil 5 e percentil 95 dos valores observados e preditos da concentração plasmática de doramectina em bovinos. Linha contínua azul: observados e linha descontinua preta: predito. As sombras indicam o intervalo de 95% de confiança dos valores preditos.

Desse modo, baseado nos autores Dykstra et al. (2015), Knøsgaard et al. (2016) e no guia do “*Population pharmacokinetics guidance for industry*” (FDA 2019) identificou-se que os parâmetros de dispersão atingiram os requisitos para a aceitabilidade da modelagem.

Conforme observado na figura 3A, houve grande variação na dispersão dos dados observados na C_{max}, com um coeficiente de variação de 40,6%. Um dos fatores que podem ter contribuído para isso, é a diferença do escore corporal dos animais. No caso de moléculas mais lipofílicas como a doramectina que apresentam um logP mais elevado tendem a ter uma

absorção mais lenta e permanecer no local de aplicação e se acumular nos tecidos adiposos, no qual atuam como um reservatório deste medicamento (Gonzalez-Canga et al. 2009; Antoní et al. 2011; Zhang et al. 2019). Adicionalmente, da mesma forma que ocorreu a variação semelhante ocorrida no C_{max}, também foi observado no volume de distribuição (38,03%), observado na tabela 1. O volume de distribuição também é influenciado pelo grau de gordura presente nos animais, tendo o principal impacto associado ao prolongamento da meia vida e o seu acúmulo (Bruno et al. 2021).

Utilizando as equações do modelo observacional e dos modelos individuais, foram construídos os parâmetros farmacocinéticos individuais de doramectina na dosagem de 700µg/kg (tabela 1).

Tabela 1 Parâmetros farmacocinéticos individuais de doramectina em bovinos obtidos com o modelo matemático desenvolvido.

Parâmetros individuais	Indivíduos								Média	Desvio padrão	Coeficiente de variação
	627	634	649	657	180	388	389	740			
Ktr	0,20	0,25	0,18	0,18	0,16	0,17	0,17	0,23	0,19	0,03	16,60
Mtt	17,71	17,61	20,22	17,79	21,19	16,99	18,23	16,51	18,28	0,61	8,78
ka	5,11E+18	5,11E+18	5,11E+18	5,11E+18	5,11E+18	5,13E+18	5,09E+18	5,11E+18	5,1113E+18	1,0254E+16	0,20
V	4836,47	2575,13	6199,43	6169,58	9356,62	7455,23	7880,10	3487,05	5994,95	2279,92	38,03
K	53,27	53,23	58,81	51,76	54,98	52,84	52,49	52,70	53,01	0,93	1,75
K12	7,73	7,08	8,33	9,04	7,54	7,75	8,13	7,62	7,90	0,59	7,52
K21	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,00	2,87
Sexo	Fêmea	Fêmea	Fêmea	Fêmea	Macho	Macho	Macho	Macho			

*Ktr = constante da taxa de trânsito de absorção para compartimentos de trânsito; Mtt = tempo médio de trânsito; ka = constante da taxa de absorção; V = volume do fármaco no plasma; k = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para fora do organismo; k12 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para o compartimento periférico; k21 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento periférico para o compartimento central.

Uma vez gerados os parâmetros individuais, com auxílio do software Monolix ® foram produzidos os parâmetros farmacocinéticos populacionais (Tabela 2).

Tabela 2 Parâmetros farmacocinéticos populacionais de doramectina em bovinos obtidos por modelagem.

Efeitos	Valores	Erro padrão	Erro padrão relativo (%)
Ktr pop	0,21	0,016	7,72
Mtt pop	17	0,7	4,10
Ka pop	21766763888846,21		
V pop	1744,77	327,31	10,0
K pop	168,69	20,83	12,3
K12 pop	43,08		
K21 pop	0,087	0,0099	11,5
Efeitos aleatórios	Valores	Erro padrão	Erro padrão relativo (%)
Ω Ktr	0,19	0,078	40,5
Ω Mtt	0,098	0,033	33,9
Ω ka	5,69		
Ω V	0,62	0,12	29,6
Ω k	0,03	0,034	112
Ω k12	0,14		
Ω k21	0,08	0,07	139
Correlação	Valores	Erro padrão	Erro padrão relativo (%)
Corr V-Krt	-1	0,0066	0,662
Parâmetro de erro do modelo	Valores	Erros padrão	Erro padrão relativo (%)
B	0,59	0,049	8,34

*Ktr = constante da taxa de trânsito de absorção para compartimentos de trânsito; Mtt = tempo médio de trânsito; ka = constante da taxa de absorção; V = volume do fármaco no plasma; k = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para fora do organismo; k12 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para o compartimento periférico; k21 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento periférico para o compartimento central.

Por sua vez, o modelo PK/PD utilizado foi o de resposta direta, com efeito máximo, com linha de base e com sigmoidicidade. O modelo PK/PD pode ser definido pela equação 10. Os valores para os parâmetros farmacodinâmicos estimados são apresentados na tabela 3.

$$E = \frac{(E_0 + E_{max} \times C_{max}^{\gamma})}{(C_{max}^{\gamma} + CM_{50}^{\gamma})} \quad (10)$$

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos de doramectina utilizados para estimar a eficácia de bovinos experimentalmente infestados por *Rhipicephalus microplus*.

Parâmetro	Valor
Mtt	17
Ktr	0,21
Ka	2,17668E+13
V	1744,77
K	168,69
K12	43,05
K21	0,087
Ω	2,46
E0	0,0000017
E _{max}	93,82
EC50	1,64

*Mtt = tempo médio de trânsito; Ktr = constante da taxa de trânsito de absorção para compartimentos de trânsito; ka = constante da taxa de absorção; V = volume do fármaco no plasma; k = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para fora do organismo; k12 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento central para o compartimento periférico; k21 = constante da taxa de eliminação do fármaco do compartimento periférico para o compartimento central; Ω = coeficiente de Hill; E0 = efeito zero; E_{max} = efeito máximo; EC50 = concentração plasmática efetiva para 50 % do efeito.

A partir do modelo PK/PD estabelecido, foi possível realizar simulações de doramectina 3,5%, via subcutânea, nas doses de 350, 700 e 1050 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para bovinos de 400 kg, de forma a avaliar a eficácia contra *Rhipicephalus microplus*, parasitando bovinos experimentalmente infestados, ao longo de 90 dias. A simulação foi realizada no software Simulx (Lixoft®) e encontra-se representada nas figuras 4A e 4B.

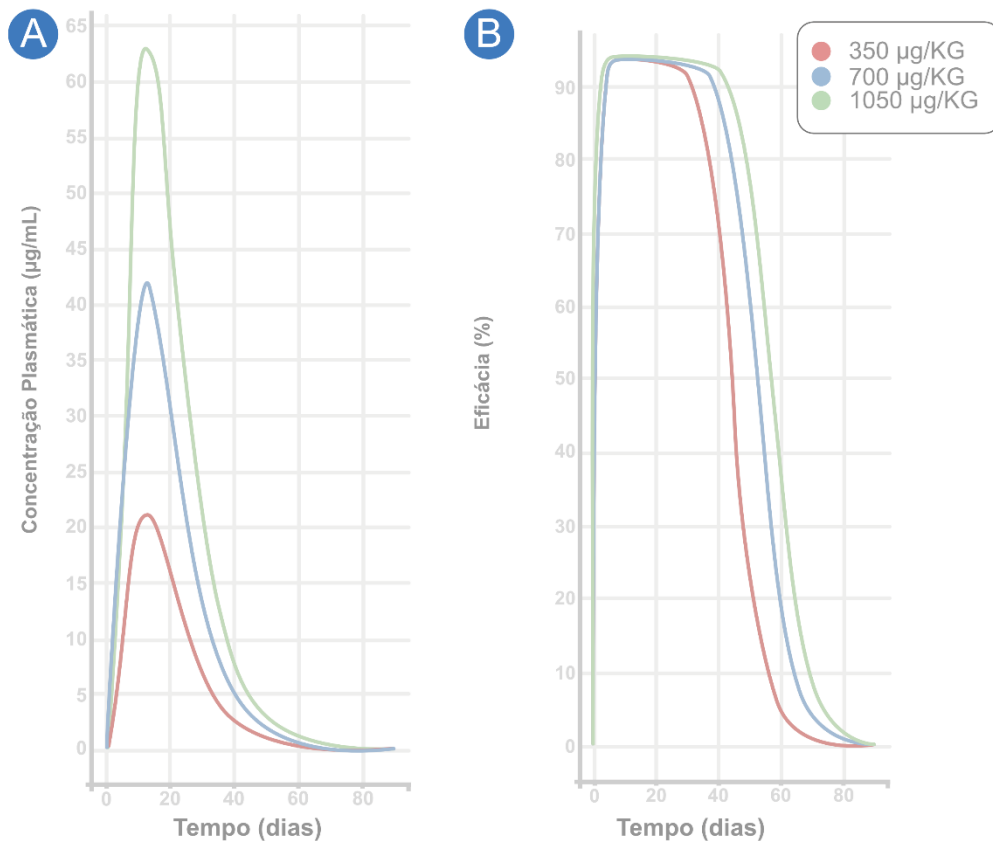


Fig. 4A Farmacocinética de doramectina 3,5%, administrada via subcutânea, em bovinos, nas doses de 350, 700 e 1050 µg/kg. **Fig. 4B** Simulação da eficácia de doramectina 3,5% nas doses de 350, 700 e 1050 µg/kg no tratamento de bovinos experimentalmente infestados por *Rhipicephalus microplus*. Médias geométricas.

Ao se observar a figura 4A, nota-se que o aumento na dose administrada provoca um aumento na concentração plasmática máxima (Cmax), e conseqüentemente, um aumento da área abaixo da curva do fármaco. Porém, isso não foi traduzido na diferença da eficácia dependente do pico de concentração. A figura 4B demonstra a eficácia da doramectina em três diferentes doses, na qual, pode-se observar que o aumento da dose resultou em prolongamento da duração do efeito, mas não no efeito máximo. As três doses atingiram cerca de 95% de eficácia nos primeiros 5 dias após administração do fármaco, porém, com o aumento da dose

houve prolongamento da duração do efeito, assim, na dose de 350 ug/kg o efeito começa a diminuir após 21,06 dias de tratamento, na dose de 700 aos 31,2 dias e 1050 aos 37,34 dias.

A eficácia residual aceitável internacionalmente de um carrapaticida é definida pelo período no qual o fármaco consegue eliminar ao menos 90% dos parasitos do animal (EMEA 2004; Holdsworth et al. 2021). Por sua vez, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA por intermédio da Portaria 48 é mais rigoroso, e considera ser igual ou superior a 95% (Brasil 1997).

Baseado nos critérios nacionais, pela modelagem de PK/PD da doramectina 3,5% nas doses de 350, 700 e 1050 µg/kg, conseguiu-se respectivamente uma eficácia de eliminação de 95% durante 21,06, 31,2 e 37,34 dias. Por sua vez, assumindo a diretriz do EMEA, a eficácia residual ocorreu respectivamente durante 31, 39 e 43 dias. Righi (2013) comparou a eficácia de três avermectinas contra *R. microplus*, a doramectina na dose de 700µg/kg, a ivermectina na dose de 630 µg/kg e a moxidectina a dose de 1000 µg/kg, com eliminação de 90% dos carrapatos até os 37º, 11º e 30º dias pós aplicação, respectivamente. Pereira (2009), em condições de campo, acompanhou a eficácia durante 35 dias de três avermectinas em bovinos artificialmente infestados por *R. microplus*. Para isso, o autor aplicou 200 µg/kg de doramectina, ivermectina e abamectina e, a única das três avermectinas que apresentou eficácia igual ou superior a 90% foi a doramectina, que manteve esta atividade biológica até o 28º dia do experimento. Quando comparamos os dados de eficácia residual obtidos por modelagem para doramectina com os resultados apresentados pelos dois autores, pode-se observar que são coerentes e se assemelham, mesmo que Pereira (2009) tenha utilizado uma dose menor. O comportamento de eficácia residual similar com doses distintas pode ser atribuído à dois fatores, às diferenças na sensibilidade das populações de carrapatos à doramectina utilizadas nos experimentos (El-Ashram et al. 2019) e às diferenças nas formulações farmacêuticas (Lifschitz et al. 2004; Dong et al. 2016).

Por outro lado, o uso da doramectina deve ser preterido em relação às demais avermectinas para o controle de carrapatos. Isso porque nas avaliações supracitadas ela foi a única que apresentou eficácia superior a 90% e este valor é importante para minimizar a seleção de populações resistentes (Holdsworth et al. 2021). De uma maneira geral, em recomendações de doses de produtos comerciais a ivermectina também apresenta dificuldade de atingir valores

de eficácia superiores a 90%, conforme relatado por Cayeiro Cruz e colaboradores (2015), que identificaram tanto a ivermectina na dose de 200 µg/kg (SC), quanto na dose de 500 µg/kg (pour-on) atingiram a eficácia de referência. Tais diferenças entre moléculas da mesma classe se explicam pelo fato da doramectina possuir um radical ciclohexil na posição do carbono 25 o que lhe confere maior hidrofobicidade (Zhang et al. 2019). Dentro deste contexto, para se demonstrar a aplicação prática do presente trabalho, em se tratando de uma condição de campo dos artigos supracitados, com o auxílio da modelagem do presente trabalho, poderia-se recomendar o uso do modelo da doramectina para ajustar a dose para a obtenção período de eficácia mínima de 90% segundo tempo de atividade do necessário para o manejo preconizado pelo veterinário responsável do rebanho.

A disponibilidade de opções terapêuticas é fundamental para o controle eficaz das infestações por carrapatos. Assim, quando comparamos os dados de eficácia residual ($\geq 90\%$) obtidos por modelagem de doramectina com outros grupos de carrapaticidas identificamos que em todas as dosagens os valores foram superiores aos valores apresentados para fipronil (mg/kg) que durou apenas 8 dias, Cid (2012) e inferior ao fluazuron na concentração de 2,5 mg/kg aplicado pela via pour-on, que permaneceu eficaz por até 77 dias (Gomes et al. 2015).

Apesar de os dados de modelagem da doramectina demonstrarem uma eficácia residual inferior ao de fluazuron apresentados por Gomes e colaboradores (2015), uma modelagem da administração de múltiplas doses com concentrações baixas de doramectina pode ser realizada para compensar esta diferença. Isso ocorre pois o período de eficácia residual não reduz/aumenta na mesma proporção que a redução/aumento da dose (figura 4B). De fato, esse é um fenômeno que é observado in vivo com outras lactonas macrocíclicas, como o realizado por Nava e colaboradores (2019). Neste trabalho, os autores demonstraram que a administração seriada de ivermectina na concentração de 630 µg/kg promoveu o prolongamento da eficácia, com um aumento da AUC 36-70 dias (segundo tratamento) em relação AUC 0-35 dias (primeiro tratamento). Por outro lado, os ganhos terapêuticos do uso de múltiplas doses da ivermectina pode ser acompanhado da ampliação do período de carência (Sarli et al. 2022)

A dose preconizada pelo fabricante de 700 µg/kg, porém, quando observamos os dados da figura 4B, podemos concluir que quando se diminui a dose de 100% para 50%, isso não ocorre de maneira proporcional tanto em eficácia quanto em dias já que a eficácia é alcançada ao

longo do tempo enquanto a concentração plasmática está a 5 ng/ml ou superior. Desta forma, podemos partir do pressuposto que uma menor dose (50%) pode ser interessante em alguns casos como um menor período de carência e locais onde não ocorrem intensas infestações de carrapato, além de proporcionar uma menor quantidade de resíduos enviados ao meio ambiente. O mesmo ocorre quando utilizamos a dose de (150%) não há um aumento proporcional à da dose de (100%), com isso, a utilização de doses altas podem ocasionar um maior custo para o produtor e uma maior geração de resíduos, tendo um impacto maior no meio ambiente.

Como perspectivas de uso dos dados dessa modelagem da doramectina 3,5%, fracionando a dose de 100% em três doses e administrando em intervalo menores que garantam o período de eficácia de $\geq 90\%$, podemos aumentar o tempo em que o animal terá proteção efetiva contra carrapatos utilizando a mesma quantidade de fármaco. Consequentemente, poderia trazer benefícios ao produtor como um menor gasto com medicamentos e tornando o tratamento com acaricidas mais sustentável, mitigando resíduos ambientais gerados pela eliminação pós-tratamento.

Dessa forma, estudos como este podem trazer benefícios para ajustes e otimizações de doses e, consequentemente, mitigar a seleção de parasitos resistentes e liberação de resíduos de fármaco e metabólitos no meio ambiente. Além disso, podemos considerar o desenvolvimento de métodos que não utilizam animais como legitimamente éticos, reduzindo custos e prezando o bem-estar animal.

4. CONCLUSÃO

O modelo farmacocinético desenvolvido por este trabalho cumpriu com os requisitos de aceitabilidade do FDA e demonstrou ser uma ferramenta promissora, portanto o modelo conseguiu prever de maneira adequada diferentes doses da doramectina a 3,5% aplicadas pela via subcutânea em bovinos.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001; FAPEMIG PPM0691-17, APQ-01168-21; EMBRAPA; CNPQ 313757/ 2019-4; EMBRAPA e o Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFLA.

5. REFERÊNCIAS

- Antoní, J.; Grabnar, I.; Milčinski, L.; Andrejškibin, A. A.; Süssinger, A.; Pogačnik, M.; Cerkvenik-Flajs, V. Influence of P-glycoprotein inhibition on secretion of ivermectin and doramectin by milk in lactating sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 179, p. 159–166, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.03.002>
- Ashour, D. S. Ivermectin: From theory to clinical application International. **Journal of Antimicrobial Agents Elsevier B.V.**, 1 ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.003>
- Bártíková, H.; Podlipná, R.; Skálová, L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. **Chemosphere**, v. 144, p. 2290–2301, 1 fev. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137>
- Bauer, R. J.; Guzy, S.; NG, C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. **The AAPS Journal** **2007 9:1**, v. 9, n. 1, p. E60–E83, 2007. <https://doi.org/10.1208/aapsj0901007>
- Beys-Da-Silva, W. O.; Rosa, R. L.; Berger, M.; Coutinho-Rodrigues, C. J. B.; Vainstein, M. H.; Schrank, A.; Bittencourt, V. R. E. P.; Santi, L. Updating the application of *Metarhizium anisopliae* to control cattle tick *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Experimental Parasitology**, v. 208, p. 107812, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107812>
- Bon, C.; Toutain, P. L.; Concordet, D.; Gehring, R.; Martin-Jimenez, T.; Smith, J.; Pelligand, L.; Martinez, M.; Whittam, T.; Riviere, J. E.; Mochel, J. P. **Mathematical modeling and simulation in animal health. Part III: Using nonlinear mixed-effects to characterize and quantify variability in drug pharmacokinetics**. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** Blackwell Publishing Ltd, 1 abr. 2018. <http://doi.wiley.com/10.1111/jvp.12473>
- Bruno, C. D.; Harmatz, J. S.; Duan, S. X.; Zhang, Q.; Chow, C. R.; Greenblatt, D. J. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 8, p. 3197–3205, 1 ago. 2021. <https://doi.org/10.1111/bcp.14735>
- Cayeiro Cruz, B.; Daniel, W.; Lopes, Z.; Maciel, W. G.; Felippelli, G.; Fávero, C.; Fabrício, W.; Teixeira, P.; Silveira Carvalho, R.; Ruivo, M. A.; Henrique, M.; Colli, A.; Alessandro, C.; Sakamoto, M.; José Da Costa, A.; Pereira, G.; Oliveira, D. Susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* to ivermectin (200, 500 and 630µg/kg) in field studies in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 207, p. 309–317, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.12.012>
- Cid, Y. P. **Curva de concentração plasmática do fipronil por via subcutânea em bovinos e eficácia contra o carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, um importante ectoparasito na pecuária brasileira e argentina**. Tese (Doutorado em Ciência, Tecnologia e Inovação em Agropecuária) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 65. 2012.

- Dong, J.; Song, X.; Lian, X.; Fu, Y.; Gong, T. Subcutaneously injected ivermectin-loaded mixed micelles: formulation, pharmacokinetics and local irritation study. **Drug delivery**, v. 23, n. 7, p. 2220–2227, 1 set. 2016. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.956849>
- Dykstra, K.; Mehrotra, N.; Tornøe, C. W.; Kastrissios, H.; Patel, B.; Al-huniti, N.; Jadhav, P.; Wang, Y.; Byon, W. Reporting guidelines for population pharmacokinetic analyses. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 42, n. 3, p. 301–314, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10928-015-9417-1>
- El-Ashram, S.; Aboelhadid, S. M.; Kamel, A. A.; Mahrous, L. N.; Fahmy, M. M. First Report of Cattle Tick *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* in Egypt Resistant to Ivermectin. **Insects** **2019**, Vol. 10, Page 404, v. 10, n. 11, p. 404, 15 nov. 2019. <https://doi.org/10.3390/insects10110404>
- Gomes, L. V. C.; Lopes, W. D. Z.; Cruz, B. C.; Teixeira, W. F.; Felippelli, G.; Maciel, W. G.; Bichuette, M. A.; Ruivo, M. A.; Alcantara Colli, M. H.; Carvalho, R. S.; Martinez, A. C.; Soares, V. E.; Da Costa, A. J. Acaricidal effects of fluazuron (2.5 mg/kg) and a combination of fluazuron (1.6 mg/kg) + ivermectin (0.63 mg/kg), administered at different routes, against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* parasitizing cattle. **Experimental Parasitology**, v. 153, p. 22–28, 1 jun. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.02.004>
- Gonzalez-Canga, A.; Fernandez-Martinez, N.; Sahagun-Prieto, A.; Diez-Liebana, M.; Sierra-Vega, M.; Garcia-Vieitez, J. A Review of the Pharmacological Interactions of Ivermectin in Several Animal Species. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 4, p. 359–368, 4 jun. 2009. <https://doi.org/10.2174/138920009788498969>
- Holdsworth, P.; Rehbein, S.; Jonsson, N. N.; Peter, R.; Vercruyse, J.; Fourie, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) second edition: Guideline for evaluating the efficacy of parasiticides against ectoparasites of ruminants. **Veterinary Parasitology**, p. 109613, 3 nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109613>
- Jones, K. E.; Patel, N. G.; Levy, M. A.; Storeygard, A.; Balk, D.; Gittleman, J. L.; Daszak, P. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature** **2008** **451:7181**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, 21 fev. 2008. <https://doi.org/10.1038/nature06536>
- Klatte, S.; Schaefer, H.-C.; Hempel, M. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, p. 1– 0, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2016.07.001>
- Knøsgaard, K. R.; Foster, D. J. R.; Kreilgaard, M.; Sverrisdóttir, E.; Upton, R. N.; Van Den Anker, J. N. Pharmacokinetic models of morphine and its metabolites in neonates:: Systematic comparisons of models from the literature, and development of a new meta-model. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, p. 117–130, 20 set. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.026>

Lifschitz, A.; Sallovitz, J.; Imperiale, F.; Pis, A.; Jauregui Lorda, J.; Lanusse, C. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. **Veterinary Parasitology**, v. 119, n. 2–3, p. 247–257, 30 jan. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.11.003>

Monolix. User Guide, Vol. <https://monolix.lixoft.com/single-page>. Lixoft, 2019.

Morel, N.; Signorini, M. L.; Mangold, A. J.; Guglielmone, A. A.; Nava, S. Strategic control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* infestation on beef cattle grazed in *Panicum maximum* grasses in a subtropical semi-arid region of Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 144, p. 179–183, 1 set. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.06.006>

Nava, S.; Rossner, M. v.; Ballent, M.; Mangold, A. J.; Lanusse, C.; Lifschitz, A. Relationship between pharmacokinetics of ivermectin (3.15%) and its efficacy to control the infestation with the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 268, p. 81–86, 1 abr. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.03.008>

Nicaretta, J. E.; Zapa, D. M. B.; Couto, L. F. M.; Heller, L. M.; Cavalcante, A. S. de A.; Cruvinel, L. B.; Melo Júnior, R. D. de; Ferreira, L. L.; Nascimento, R. M. do; Soares, V. E.; Borges, L. M. F.; Monteiro, C. M. de O.; Lopes, W. D. Z. *Rhipicephalus microplus* seasonal dynamic in a Cerrado biome, Brazil: An update data considering the global warming. **Veterinary Parasitology**, v. 296, p. 109506, 1 ago. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109506>

Pacheco, R. C.; Martins, T. F.; Semedo, T. B. F.; Morais, D. H.; Soares, H. S.; Melo, A. L. T.; Minervino, A. H. H.; Bernardi, L. F. de O.; Acosta, I. da C. L.; Costa, F. B.; Sousa, E. da S.; Gennari, S. M.; Labruna, M. B. Richness of hard ticks (Acari: Ixodidae) from Eastern Brazilian Amazonia, state of Pará, Brazil. **International Journal of Acarology**, v. 47, n. 2, p. 159–169, 2021. <https://doi.org/10.1080/01647954.2021.1880475>

Pereira, J. R. The efficiency of avermectins (abamectin, doramectin and ivermectin) in the control of *Boophilus microplus*, in artificially infested bovines kept in field conditions. **Veterinary Parasitology**, v. 162, n. 1–2, p. 116–119, 26 maio 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.014>

Population Pharmacokinetics Guidance For Industry. **Population pharmacokinetics guidance for industry** Rockville. Available at: <https://www.fda.gov/media/128793/download>, 2019.

Renaud, L.; Lebozec, K.; Voors-Pette, C.; Dogterom, P.; Billiald, P.; Jandrot Perrus, M.; Pletan, Y.; Machacek, M. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Glenzocimab (ACT017) a Glycoprotein VI Inhibitor of Collagen-Induced Platelet Aggregation. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 9, p. 1198–1208, 1 set. 2020. <https://doi.org/10.1002/jcph.1616>

Righi, T. S. **Farmacocinética e eficácia endectocida de uma nova formulação contendo doramectina 3, 5% em bovinos**. Dissertação (Mestre em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp. São Paulo, p. 59. 2013.

- Sarli, M.; Miró, M. V.; Rossner, M. V.; Nava, S.; Lifschitz, A. Successive treatments with ivermectin (3.15%) to control the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in cattle: Pharmacokinetic and efficacy assessment. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 13, n. 1, p. 101848, 1 jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101848>
- Sharun, K.; Shyamkumar, T. S.; Aneesha, V. A.; Dhama, K.; Pawde, A. M.; Pal, A. Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. **Veterinary world**, v. 12, n. 8, p. 1204, 2019. [10.14202/vetworld.2019.1204-1211](https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1204-1211)
- Tabor, A. E.; Ali, A.; Rehman, G.; Garcia, G. R.; Zangirolamo, A. F.; Malardo, T.; Jonsson, N. N. Cattle Tick *Rhipicephalus microplus*-host interface: A review of resistant and susceptible host responses. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. DEC, p. 506, 11 dez. 2017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00506>
- Toutain, P. L.; Pelligand, L.; Lees, P.; Bousquet-Mélou, A.; Ferran, A. A.; Turnidge, J. D. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 2, p. 172–200, 1 mar. 2021. <https://doi.org/10.1111/jvp.12917>
- Zhang, Q.; Bai, P.; Zheng, C.; Cheng, Y.; Wang, T.; Lu, X. Design, synthesis, insecticidal activity and molecular docking of doramectin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 12, p. 2387–2396, 15 jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.040>
- Zhang, Q.; Cheng, Y.; Yang, J.; Zheng, C.; Lu, X. Isolation, identification, and characterization of potential impurities of doramectin and evaluation of their insecticidal activity. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 191, p. 113600, 30 nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113600>

ANEXO I

Tabela 1. Valores de concentração plasmática ($\mu\text{g/L}$) em bovinos tratados com Doramectina 3,5% administrada via subcutânea, na dose de 1mL/50Kg de peso corpóreo ($700\mu\text{g/Kg}$). Dados obtidos na literatura.

Identificação dos bovinos	Dias pós-tratamento/Concentração plasmática ($\mu\text{g/L}$)																	
	0	1	2	3	5	7	9	11	14	17	21	28	35	42	49	56	63	70
740	0	1,6	<LQ	11,3	5,6	11,4	32,7	77,5	210,7	27,0	18,7	8,9	4,8	3,2	1,7	2,3	1,5	<LQ
657	0	1,6	1,7	5,5	6,2	51,3	38,6	51,7	58,0	24,1	13,4	5,5	5,9	4,7	3,3	2,5	1,6	<LQ
649	0	<LQ	<LQ	4,9	16,6	28,5	19,4	45,9	23,3	23,1	7,9	7,3	7,7	11,6	3,6	1,9	1,6	<LQ
634	0	<LQ	<LQ	12,5	41,1	30,5	40,5	57,6	244,7	142,0	38,0	18,4	18,5	11,7	1,5	1,6	1,5	<LQ
627	0	1,1	<LQ	7,5	17,5	22,3	62,6	69,9	108,2	36,2	26,2	11,9	11,5	3,5	1,6	1,6	1,4	<LQ
389	0	1,8	<LQ	3,6	15,5	15,1	26,9	43,6	48,9	30,4	13,2	11,0	6,3	5,2	3,5	2,0	<LQ	<LQ
388	0	2,8	<LQ	7,0	15,7	39,8	61,6	26,5	33,1	28,5	13,0	6,7	6,3	6,0	1,6	1,6	<LQ	<LQ
B180	0	<LQ	<LQ	2,8	8,8	6,2	28,5	21,3	8,1	10,0	6,6	6,4	13,9	5,4	1,6	1,5	<LQ	<LQ
Média	0	5,8	2,7	10,4	19,9	34,9	68,8	96,7	36,8	19,6	13,2	8,4	5,5	3,5	1,4	1,2	--	--
Desvio Padrão	--	5,3	1,1	5,4	8,3	12,5	21,5	39,3	17,5	4,4	6,0	5,0	4,4	2,2	0,1	0,2	--	--
CV (%)	--	90,6	42,3	52,2	41,8	35,6	31,3	40,6	47,5	22,2	45,0	59,3	79,7	63,1	10,1	18,4	--	--

LQ = Limite de quantificação. Tabela original disponível em Righ (2013).

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir dos valores de concentração plasmática de doramectina 3,5%, em bovinos, de ambos os sexos, medicados vias subcutâneas, na dose de 1mL/50kg de peso corpóreo (700µg/kg). Dados obtidos na literatura.

Sexo	C_{máx} (µg/)	T_{máx} (dias)	AUC_(0-t) (µg.dias/L)	AUC_(t-∞) (µg.dias/L)	AUC_(0-∞) (µg.dias/L)	T_{1/2 el} (dias)	MRT (dias)
Macho	87,4	11,5	802,3	21,4*	823,7	9,1**	7,9
	(± 83,3)	(± 2,9)	(± 356,9)	(± 1,3)	(± 356,7)	(± 1,4)	(± 1,0)
Fêmea	114,2	13,3	1227,3	15,0	1242,2	6,8	8,7
	(± 91,1)	(± 1,5)	(± 683,5)	(± 5,2)	(± 678,5)	(± 2,1)	(± 0,3)

Os valores assinalados com * ou ** diferiram estatisticamente entre si (P<0,05). Tabela original disponível em Righ (2013).

Tabela 3. Número médio de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Teleóginas) em bovinos experimentalmente infestados, pertencentes aos grupos controle e tratados; percentuais de eficácia. Médias geométricas. CPPAR/FCAV/UNESP, Jaboticabal-SP, Brasil. Dados obtidos na literatura.

Dias pós-tratamento	Grupos experimentais/Média de teleóginas desprendidas		Eficácia Doramectina 3,5% (%)
	Controle	Doramectina 3,5%	
Zero	168,39	183,08	-
1	46,33	38,76	23,0
2	129,04	64,66	53,9
3	145,87	55,46	65,0
4	96,75	26,70	74,6
5	76,72	9,46	88,6
6	83,34	5,21	94,2
7	98,15	6,25	94,1
8	166,99	5,32	97,0
9	118,70	5,90	95,4
10	95,92	2,49	97,6
11	94,00	2,19	97,8
12	103,05	3,85	96,5
13	118,44	2,56	98,0
14	115,73	2,04	98,3
15	123,50	2,55	98,1
16	75,75	4,26	94,8
17	103,45	4,24	96,2
18	99,85	2,32	97,8
19	41,88	1,89	95,8
20	38,82	2,89	93,1
21	38,39	2,07	95,0
22	53,00	2,39	95,8
23	63,84	1,71	97,5
24	57,14	3,43	94,4
25	31,16	2,06	93,9
26	29,20	1,92	93,9
27	25,71	1,08	96,1
28	23,92	1,45	94,4
29	28,85	2,05	93,4
30	28,30	0,65	97,9
31	29,13	2,60	91,8
32	20,92	1,22	94,6
33	36,11	2,02	94,8
34	46,73	1,04	97,9
35	33,42	0,91	97,5
36	68,41	2,34	96,8
37	61,50	1,30	98,0
38	51,46	2,03	96,3
39	34,15	2,73	92,6
40	19,55	1,08	94,9
41	37,68	2,26	94,4
42	41,43	4,06	90,9
43	34,84	6,84	81,9
44	36,06	7,69	80,3
45	37,69	13,01	68,2
46	53,04	13,88	75,9
47	47,88	14,35	72,4
48	51,25	12,57	77,4

Tabela original disponível em Righ (2013).