



BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

**FARMACOCINÉTICA DE IVERMECTINA EM BOVINOS:
MODELAGEM BASEADA EM META-ANÁLISE**

LAVRAS - MG

2025

BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

**FARMACOCINÉTICA DE IVERMECTINA EM BOVINOS: MODELAGEM
BASEADA EM META-ANÁLISE**

**PHARMACOKINETICS OF IVERMECTIN IN CATTLE: A MODEL-BASED META-
ANALYSIS**

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 Animal, para obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Marcos Ferrante

Orientador

Prof. Dr. Gonzalo Suárez Veirano

Dr. Humberto de Mello Brandão

Coorientadores

LAVRAS - MG

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo(a) autor(a) através do Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA.

Soares, Bruna Christina Fernandes .

Farmacocinética de ivermectina em bovinos : modelagem baseada em meta-análise / Bruna Christina Fernandes Soares. 2025.

67 p. : il.

Orientador: Marcos Ferrante

Coorientador: Gonzalo Suárez Veirano

Coorientador: Humberto de Mello Brandão

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2025.
Bibliografia.

1. Antiparasitários. 2. Avermectinas. 3. Bovinocultura. 4. Lactonas Macrocíclicas. 5. Modelagem Farmacocinética. I. Ferrante, Marcos. II. Veirano, Gonzalo Suárez. III. Brandão, Humberto de Mello. IV. Universidade Federal de Lavras. V. Título.

BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

**FARMACOCINÉTICA DE IVERMECTINA EM BOVINOS: MODELAGEM
BASEADA EM META-ANÁLISE**

**PHARMACOKINETICS OF IVERMECTIN IN CATTLE: A MODEL-BASED META-
ANALYSIS**

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 Animal, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 27 de Fevereiro de 2025.

Dr. Marcos Ferrante, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Brasil.

Dr. Gonzalo Suárez Veirano, Universidad de la República (Udelar), Uruguay.

Dr. Luiz Daniel de Barros, UFLA, Brasil.

Dr. Gabriel Andrés Tafur Gómez, Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (AGROSAVIA), Colombia.

Dr. Marcos Ferrante

Orientador

Dr. Gonzalo Suárez Veirano

Dr. Humberto de Mello Brandão

Coorientadores

LAVRAS - MG

2025

*Dedico às minhas avós e à minha mãe, que não puderam concluir os seus estudos, mas
pavimentaram o caminho para que eu pudesse concluir o meu.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar ao longo de toda essa jornada acadêmica.

Agradeço a Universidade Federal de Lavras (UFLA) que me acolheu desde a graduação. Foram anos de muita alegria, desafios e aprendizados. Agradeço a todos os professores, técnicos, colegas e amigos, com quem tive o prazer de compartilhar e aprender ao longo dessa jornada.

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFLA (PPGCV) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade de continuar meus estudos e pela bolsa de mestrado.

RESUMO

As lactonas macrocíclicas, grupo ao qual a ivermectina (IVM) pertence, são amplamente utilizadas em animais de produção para o controle de nematódeos gastrointestinais e pulmonares, além de ectoparasitas, como moscas, larvas, ácaros e carrapatos. Entretanto, o uso extensivo desse antiparasitário tem resultado no desenvolvimento crescente de resistência em populações de nematódeos e ectoparasitas, tornando essencial a compreensão dos mecanismos envolvidos na farmacocinética (PK) da IVM nos bovinos. O presente trabalho está dividido em dois capítulos, o primeiro aborda a IVM sob diversas perspectivas, incluindo sua descoberta, mecanismo de ação em invertebrados e toxicidade em mamíferos, além da PK em bovinos e a crescente preocupação com o desenvolvimento de resistência. O segundo capítulo descreve o modelo farmacocinético populacional (PopPK) desenvolvido, utilizando a modelagem farmacocinética baseada em meta-análise (MBMA). O objetivo deste projeto é estabelecer um modelo populacional robusto capaz de prever a exposição da IVM em bovinos, independentemente de variáveis como raça e sexo. Para construir o modelo foi realizada uma busca sistemática de ensaios clínicos de PK de IVM previamente publicados na literatura. Aplicando-se todos os critérios de seleção, foram utilizados 16 estudos de PK de IVM 1% da marca Ivomec[®] administrada pela via subcutânea na dose de 200 µg/kg. O modelo foi construído no software Monolix[®] 2024R1 através da modelagem não linear de efeitos mistos (NLME). O modelo que melhor descreveu a cinética de IVM em bovinos foi de um compartimento com absorção de primeira ordem e eliminação linear. A biodisponibilidade foi fixada em 33% e a constante de absorção (k_a) correlacionou-se positivamente com o volume do compartimento central (V). O peso dos animais se mostrou uma covariável importante, influenciando no tamanho do V . Desta forma, foram simulados protocolos personalizados para três subpopulações de bovinos, dívidas por peso: (i) bovinos com 150kg, (ii) 250 kg e (iii) 350 kg. O modelo PopPK e as simulações permitiram avaliar diferentes protocolos de administração visando estender o período de proteção contra re-infestação (eficácia residual) de carrapatos e nematódeos.

Palavras-chave: Antiparasitários; Avermectinas; Bovinocultura; Lactonas Macrocíclicas; Modelagem Farmacocinética.

ABSTRACT

Macrocyclic lactones, the class to which ivermectin (IVM) belongs, are widely used in livestock for the control of gastrointestinal and pulmonary nematodes, as well as ectoparasites such as flies, larvae, mites, and ticks. However, the extensive use of this antiparasitic has led to the increasing development of resistance in nematode and ectoparasite populations, highlighting the need to better understand the pharmacokinetics (PK) of IVM in cattle. This study is divided into two chapters. The first chapter provides a comprehensive overview of IVM, covering its discovery, mechanism of action in invertebrates, mammalian toxicity, pharmacokinetics in cattle, and the growing concerns regarding resistance development. The second chapter focuses on the development of a population pharmacokinetic (PopPK) model, using model-based meta-analysis (MBMA). The primary objective of this study is to establish a robust population model capable of predicting IVM exposure in cattle, regardless of breed and sex. A systematic literature search was conducted to identify previously published IVM PK studies, applying strict selection criteria. A total of 16 pharmacokinetic studies were selected, all of which evaluated subcutaneous administration of 1% Ivomec[®] at a dose of 200 µg/kg. The model was developed using Monolix[®] 2024R1, employing nonlinear mixed-effects modeling (NLMEM). The best-fit model describing IVM kinetics in cattle was a one-compartment model with first-order absorption and linear elimination. Bioavailability was fixed at 33%, and the absorption rate constant (k_a) correlated positively with the volume of distribution (V). Animal weight was identified as a significant covariate, influencing V . Based on these findings, personalized treatment protocols were simulated for three weight-based subpopulations of cattle: (i) 150 kg, (ii) 250 kg, and (iii) 350 kg. The PopPK model and simulations enabled the evaluation of optimized administration protocols aimed at extending the residual efficacy period against tick and nematode reinfestation, improving therapeutic outcomes in cattle.

Keywords: Antiparasitics; Avermectins; Cattle Production; Macrocyclic Lactones; Pharmacokinetics modeling.

INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho apresenta importantes impactos científicos, econômicos e sociais. Através da modelagem farmacocinética baseada em meta-análise (MBMA), foi possível compilar e analisar dados de diversos estudos previamente publicados, otimizando o uso da ivermectina (IVM) em bovinos. Essa abordagem permite a simulação de diferentes protocolos terapêuticos, adaptados ao peso corporal dos animais, com o objetivo de maximizar a eficácia residual do fármaco contra carrapatos e nematódeos. Ao propor esquemas de dosagem mais precisos, o estudo contribui diretamente para o uso racional de antiparasitários, reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência, minimizando resíduos em produtos de origem animal e promovendo maior segurança alimentar. O modelo desenvolvido também pode ser utilizado como base para futuros estudos de farmacodinâmica e para a definição de políticas públicas relacionadas ao controle parasitário em rebanhos bovinos. Este trabalho também se alinha diretamente com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas (ONU), especialmente com o ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável) e o ODS 12 (Consumo e Produção Responsáveis). Ao promover o uso eficiente de medicamentos veterinários e contribuir para sistemas agropecuários mais sustentáveis, a pesquisa reforça práticas que garantem a segurança alimentar, a produtividade pecuária e a preservação ambiental. No contexto nacional, os resultados dialogam com as políticas públicas do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), que têm incentivado o uso racional de medicamentos veterinários, o monitoramento da resistência antiparasitária e o controle de resíduos em produtos de origem animal, por meio de programas como o PNCR (Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes). A aplicação teórica dos achados deste estudo pode fortalecer a tomada de decisão técnica e regulatória no combate à resistência aos antiparasitários e na promoção da qualidade sanitária dos rebanhos brasileiros.

IMPACT INDICATORS

This study presents significant scientific, economic, and societal impacts. Through model-based meta-analysis (MBMA), we compiled and analyzed data from previously published studies to optimize the use of ivermectin (IVM) in cattle. This approach enables the simulation of different therapeutic protocols tailored to the animals' body weight, aiming to maximize the drug's residual efficacy against ticks and nematodes. By proposing more precise dosing regimens, the study directly contributes to the rational use of antiparasitic agents, reducing the risk of resistance development, minimizing drug residues in animal-derived products, and enhancing food safety. The developed model can also serve as a foundation for future pharmacodynamic studies and for informing public policies related to parasite control in cattle herds. Furthermore, this research aligns with the United Nations (UN) Sustainable Development Goals (SDGs), particularly SDG 2 (Zero Hunger and Sustainable Agriculture) and SDG 12 (Responsible Consumption and Production). By promoting the efficient use of veterinary drugs and contributing to more sustainable livestock systems, this study reinforces practices that ensure food security, livestock productivity, and environmental conservation. At the national level, the findings align with the policies of the Ministry of Agriculture and Livestock (MAPA), which has been advocating for the rational use of veterinary drugs, monitoring antiparasitic resistance, and controlling residues in animal-derived products through programs such as the National Plan for Residue and Contaminant Control (PNCR). The theoretical application of this study's findings may strengthen technical and regulatory decision-making in combating antiparasitic resistance and promoting the sanitary quality of Brazilian cattle herds.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1. Fórmula estrutural da abamectina e ivermectina. Fonte: WHO, (1990)..... 16

CAPÍTULO 2

Figure 1. Methodology for acquiring plasma pharmacokinetic data of ivermectin in cattle...47

Figure 2. Individual predicted plasma concentration for selected subjects..... 51

Figure 3. Goodness of fit plots for the final model..... 51

Figure 4. Corrected visual predictive check (VPCc) for ivermectin 1% (Ivomec[®]) concentrations following a single subcutaneous administration at 200 µg/kg in cattle. 52

Figure 5. Monte Carlo simulation of a population of 10000 cattle following a single subcutaneous dose of ivermectin 1% (Ivomec[®]) at 200 µg/kg, according to each body weight: A – 150 kg, B – 250 kg, and C – 350 kg. 53

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

| | |
|--|----|
| Table 1. Summary of the 41 pharmacokinetic studies on ivermectin in cattle - administration routes, dosages, formulations, and number of mean plasma concentration time-curves available in the literature..... | 46 |
| Table 2. Studies used to develop the pharmacokinetic model of ivermectin 1% (Ivomec [®]) in cattle, based on a 200 µg/kg dose administered subcutaneously (n = 16 mean plasma concentration-time curves). | 49 |
| Table 3. Pharmacokinetic model estimates and bootstrap results for ivermectin 1% (Ivomec [®]) administered subcutaneously at a single dose of 200 µg/kg in cattle..... | 50 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|--------------------------------|--|
| [³ H]-IVM | Ivermectina marcada com trítio |
| µg | Micrograma |
| AIC | <i>Akaike Information Criteria</i> |
| ASC/AUC | Área sob a curva de concentração-tempo (<i>Area Under the Curve</i>) |
| BIC | <i>Bayesian Information Criteria</i> |
| BMI | Índice de Massa Corporal (<i>Body Mass Index</i>) |
| BSV | Variabilidade entre sujeitos (<i>Between Subject Variability</i>) |
| CI | Intervalo de Confiança (<i>Confidence Interval</i>) |
| Cl | Clearance |
| C _{max} | Concentração plasmática máxima (<i>Peak plasma concentration</i>) |
| F | Biodisponibilidade (<i>Bioavailability</i>) |
| FAO | Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>) |
| FDA | Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| GABA _A | Ácido Gama-Aminobutírico |
| GluClRs | Receptores de Cloro Ativados por Glutamato (<i>Glutamate-gated chloride channel receptors</i>) |
| GOF | Ajuste visual (<i>Goodness-of-Fit</i>) |
| H ₂ B _{1a} | 22,23-dihydroivermectin B _{1a} |
| H ₂ B _{1b} | 22,23-dihydroivermectin B _{1b} |
| HDL | Lipoproteína de Alta Densidade (<i>High-Density Lipoprotein</i>) |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>) |
| IDA | Ingestão Diária Aceitável |
| IM | Intramuscular |
| IV | Intravenoso |
| IVM | Ivermectina |
| JECFA | Comitê Conjunto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>) |
| K _a | Constante de absorção (<i>Absorption Constant</i>) |

| | |
|------------------|---|
| Kg | Quilogramas |
| LMRs | Limites Máximos de Resíduos |
| LMs | Lactonas Macrocíclicas |
| LOAEL | Nível de Efeito Adverso Observado Mais Baixo <i>(Lowest-Observed-Adverse-Effect Level)</i> |
| LOQ | Limite de Quantificação <i>(Limit of Quantification)</i> |
| MBMA | <i>Model-Based Meta-Analysis</i> |
| NA | <i>Not Available</i> |
| NLMEM | <i>Nonlinear Mixed-Effects Modeling</i> |
| NOAEL | Nível de Efeito Adverso Não Observado <i>(No-Observed-Adverse-Effect Level)</i> |
| NOEL | Nível sem Efeito <i>(No-Effect Level)</i> |
| OFV | <i>Objective Function Value (-2 times the log likelihood)</i> |
| OMS/WHO | Organização Mundial da Saúde <i>(World Health Organization)</i> |
| PBPK | Farmacocinética Baseada em Fisiologia <i>(Physiologically Based Pharmacokinetics)</i> |
| P-gp | Glicoproteína P <i>(P-glycoprotein)</i> |
| PK | Farmacocinética <i>(Pharmacokinetics)</i> |
| PO | <i>Per-oral</i> |
| POA | Produtos de Origem Animal |
| PopPK | <i>Population Pharmacokinetics Modeling</i> |
| ppb | Partes por bilhão |
| RM | Resíduo Marcador |
| RSE | <i>Relative Standard Error</i> |
| SAEM | <i>Stochastic Approximation Expectation Maximization</i> |
| SC | Subcutâneo |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| T _{max} | <i>Time to Peak plasma concentration</i> |
| V | <i>Volume of Distribution</i> |
| VPC | <i>Visual Predictive Check</i> |
| WT | <i>Body Weight</i> |
| ω | <i>Randon Effects (Variability Between Subjects)</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 15 |
| CAPÍTULO 1 | 16 |
| 1. Ivermectina | 16 |
| <i>Descoberta e Mecanismo de Ação</i> | 16 |
| <i>Mecanismo de Toxicidade em Mamíferos</i> | 17 |
| <i>Farmacocinética da Ivermectina em Bovinos</i> | 19 |
| <i>Principais Usos Clínicos da Ivermectina</i> | 20 |
| <i>Desenvolvimento de Resistência à Ivermectina</i> | 21 |
| 2. Depleção de Resíduos e Período de Carência em Animais de Produção | 22 |
| <i>Relevância dos Resíduos de Medicamentos</i> | 22 |
| <i>Normas e Regulamentação</i> | 23 |
| <i>Estudos de Depleção de Resíduos</i> | 24 |
| 3. Modelagem Farmacocinética | 25 |
| <i>Modelagem Farmacocinética Populacional (PopPK)</i> | 26 |
| <i>Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia (PBPK)</i> | 26 |
| <i>Modelagem Baseada em Meta-Análise (MBMA)</i> | 27 |
| 4. Referências | 30 |
| CAPÍTULO 2 | 40 |
| 1. Introduction | 42 |
| 2. Methodology | 43 |
| 2.1. <i>Literature Search and Data Collection</i> | 43 |
| 2.2. <i>Software</i> | 43 |
| 2.3. <i>Pharmacokinetic Modeling of Ivermectin in Cattle</i> | 44 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| 2.4. | <i>Model Evaluation</i> | 44 |
| 2.5. | <i>Monte Carlo Simulation of Cattle Population</i> | 45 |
| 3. | Results | 45 |
| 4.1. | <i>Pharmacokinetic Dataset</i> | 45 |
| 4.2. | <i>Pharmacokinetic Modeling of Ivermectin in Cattle</i> | 48 |
| 4.3. | <i>Populational Simulations</i> | 52 |
| 4. | Discussion | 53 |
| 5. | Conclusion | 56 |
| | References | 57 |
| CAPÍTULO 3 | | 64 |

INTRODUÇÃO

As lactonas macrocíclicas (LM) são uma das classes de antiparasitário mais utilizadas no mundo, especialmente a ivermectina (IVM), frequentemente escolhida como primeira opção contra nematódeos e carrapatos na bovinocultura (Kim et al., 2024). A IVM é um agonista de canais de cloro ativados por glutamato específicos de invertebrados, causando paralisia muscular e morte por inibição dos impulsos neuronais (Obaid et al., 2022). Essa LM é eficiente contra uma variada gama de parasitas internos e externos e possui ampla margem de segurança em mamíferos (Scott, 2009).

A IVM se destaca por uma alta lipofilicidade, ampla distribuição tecidual e longa meia-vida de eliminação em bovinos, fatores que influenciam diretamente sua persistência no organismo do hospedeiro (Leathwick et al., 2020). Entretanto, o uso extensivo desse antiparasitário tem resultado no desenvolvimento crescente de resistência em populações de nematódeos e ectoparasitas, tornando essencial a compreensão dos mecanismos envolvidos na farmacocinética (PK) da ivermectina nos bovinos (Canton et al., 2017, 2018; Van Mol et al., 2020; Vinueza Veloz et al., 2021). Além disso, seu uso em animais de produção exige um manejo adequado de resíduos para garantir que as concentrações em tecidos de interesse comercial permaneçam dentro dos limites de segurança regulatórios, salvaguardando a saúde do consumidor e a conformidade com o comércio internacional (Faria et al., 2024).

Diante deste cenário, nas últimas décadas, inúmeros estudos avaliando a farmacocinética (PK), a farmacodinâmica (PD), a eficácia residual e a depleção de IVM têm sido publicados na literatura. A alta variabilidade cinética da IVM depende tanto de fatores farmacêuticos, como via de administração, veículo, excipientes na formulação, concentração do ingrediente ativo, como também de fatores fisiológicos, como sexo, raça, grau de cruzamento, escore de condição corporal, status fisiológico, nutrição, entre outros (Gotardo et al., 2020; Vercruysse et al., 2008). Como a maioria desses estudos reportam características cinéticas de IVM em diferentes rebanhos bovinos, um modelo farmacocinético baseado em meta-análise (MBMA) pode ser uma excelente ferramenta para se utilizar de maneira agregada todos os dados já previamente reportados. Esse MBMA pode servir como ferramenta no desenvolvimento de protocolos terapêuticos personalizados, mais eficientes e seguros, além de visar entender o período de proteção residual.

CAPÍTULO 1

REFERENCIAL TEÓRICO

1. Ivermectina

Descoberta e Mecanismo de Ação

As lactonas macrocíclicas (LMs) são potentes parasiticidas amplamente utilizadas para o controle de parasitas internos e externos em animais domésticos e de produção. Esses compostos são moléculas hidrofóbicas, caracterizadas por um amplo espectro de atividade e uma eficácia notavelmente duradoura (Bassissi; Alvinerie; Lespine, 2004a). As LMs incluem ivermectina, abamectina, eprinomectina, doramectina e selamectina, na subclasse de avermectinas, além de moxidectina e oxima de milbemicina, que pertencem ao grupo das milbemicinas (Lespine et al., 2012).

A ivermectina (IVM) é um produto de fermentação quimicamente modificado do *Streptomyces avermitilis*, derivado da abamectina. Consiste em uma mistura de dois compostos homólogos: 22,23-diidroavermectina B_{1a} (H₂B_{1a}, não menos que 80%) e 22,23-diidroavermectina B_{1b} (H₂B_{1b}, não mais que 20%) (FAO; WHO, 2023). O componente B_{1b} difere quimicamente do B_{1a} por apenas uma unidade metileno (CH₂) na posição 26 do carbono: o grupo etil (C₂H₅) no B_{1a} é substituído por um grupo metil (CH₃) no B_{1b} (Campbell, 1989) (Figura 1).

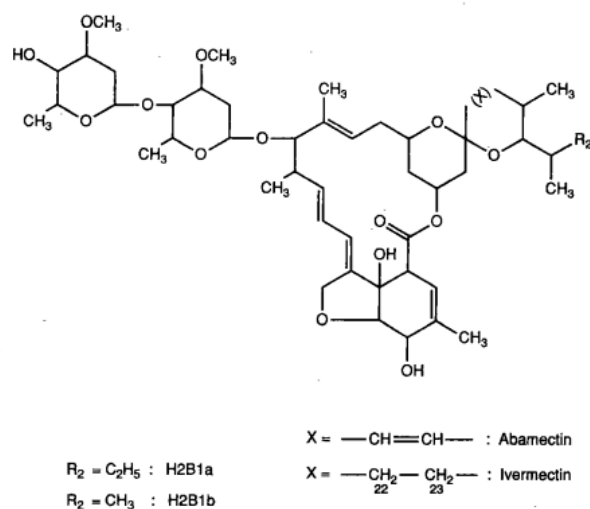


Figura 1. Fórmula estrutural da abamectina e ivermectina. Fonte: WHO, (1990).

As avermectinas têm sido agentes anti-helmínticos de grande sucesso devido à sua capacidade de eliminar parasitas sem afetar o organismo hospedeiro. Além de sua importância na medicina humana, destaca-se o uso disseminado da IVM na medicina veterinária, sendo comumente utilizada no tratamento e prevenção de doenças parasitárias em animais de produção e domésticos (Sulik et al., 2023). Desde sua introdução no mercado em 1981, sua aceitação mundial na produção pecuária e na saúde de animais de companhia fez dela um grande sucesso comercial. Além disso, a IVM foi essencial no tratamento de doenças como oncocercose e filariose linfática (“elefantíase”) em humanos, o que levou seus descobridores a receberem o Prêmio Nobel em 2015 (Crump; Omura, 2011).

A ivermectina é eficaz contra parasitas em uma ampla gama de hospedeiros, incluindo bovinos, ovinos, cães, suínos e equinos. Na época de seu lançamento, no início da década de 1980, sua eficácia contra endo e ectoparasitas como nematódeos e artrópodes foi sem precedentes em potência e abrangência (Campbell, 1989). No entanto, apesar do seu amplo espectro de ação contra nematódeos gastrointestinais, a IVM apresenta graus de eficácia diferentes dependendo da espécie alvo entre os parasitas. Diferenças quanto ao hábito de alimentação e a localização dos parasitas (mucosa ou lúmen) podem causar diferenças de susceptibilidade à IVM e outras lactonas macrocíclicas. Um exemplo são cepas de *Cooperia* spp. (intestino delgado) que necessitam de doses mais altas de IVM em relação à nematódeos do abomaso (Lanusse; Prichard, 1993).

A compreensão detalhada do mecanismo de ação da IVM ainda não foi completamente elucidada (Laing; Gillan; Devaney, 2017). O seu principal mecanismo de ação envolve a ligação aos canais de cloro ativados por glutamato (GluCIRs - *Glutamate-gated chloride channel receptors*), amplamente expressos no sistema nervoso e nos músculos faríngeos de invertebrados (Lespine et al., 2012). Essa ligação aumenta o influxo de íons cloro, levando à paralisia neuromuscular e eventual morte do parasita. Esse mecanismo é altamente seletivo, pois as células de mamíferos não possuem esses canais específicos ativados por glutamato (Sulik et al., 2023).

Mecanismo de Toxicidade em Mamíferos

Nos mamíferos, o efeito tóxico da IVM deve-se à semelhança desses canais específicos de invertebrados com os canais de cloro ativados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA_A), que inibem interneurônios no sistema nervoso central (SNC). Em concentrações mais altas, a

IVM potencializa esses canais de cloro ativados por GABA_A em vertebrados (Scott, 2009). Entretanto, a IVM apresenta capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica devido à sua alta afinidade pelas glicoproteínas P (P-gp), que ativamente bombeiam o medicamento para fora dos tecidos do SNC. Como as P-gp restringem a acumulação de LMs no SNC, isso protege o organismo dos mamíferos contra a neurotoxicidade. Essa seletividade garante sua segurança em doses terapêuticas (Lespine et al., 2008).

Em um estudo radiomarcado com [22,23-³H]-IVM (ivermectina marcada com trítio), Chiu e colegas, (1990), avaliaram a radioatividade da IVM em diferentes tecidos de bovinos e ovinos ao longo do tempo. Independentemente da via de administração, o tecido cerebral apresentou os menores níveis de radioatividade em todos os momentos avaliados — 7, 14, 21 e 28 dias após a administração. Curiosamente, o resíduo na gordura aumentou lentamente até cerca de 12 horas após a administração e, em seguida, manteve o nível mais alto de resíduos entre todos os tecidos examinados. Este estudo evidencia o papel da P-gp em impedir que a IVM entre no tecido cerebral, além de controlar sua distribuição em todo o organismo.

Em cães da raça Collie, uma mutação no gene MDR1 (*multidrug-resistant* - resistência a múltiplos medicamentos), que codifica a P-gp, foi associada à hipersensibilidade à IVM. Esses cães apresentam concentrações cerebrais aumentadas de IVM, levando a sintomas neurotóxicos. Cães mutantes homozigotos são altamente sensíveis à IVM, apresentando efeitos neurológicos adversos após uma única dose de 120 µg/kg, enquanto cães homozigotos para a P-gp normal podem receber doses de 2.000 µg/kg sem sinais de toxicidade (Schrickx; Fink-Gremmels, 2008). Em camundongos *knockout* para MDR1_a, a concentração de IVM no cérebro foi 100 vezes maior em comparação aos camundongos selvagens, correlacionando-se com sinais de neurotoxicidade (Lespine et al., 2012).

A atividade da P-gp influencia a biodisponibilidade da IVM, modulando suas vias de absorção, distribuição e eliminação. Essa atividade do transportador é essencial para sua farmacocinética e segurança tanto em cães quanto em bovinos (Schrickx; Fink-Gremmels, 2008). Em bovinos, a P-gp funciona eficientemente para manter as concentrações de IVM dentro de faixas terapêuticas, restringindo sua penetração no cérebro e aumentando sua excreção por barreiras epiteliais. A P-gp também está localizada na superfície apical dos enterócitos e hepatócitos, expelindo os medicamentos para o lúmen intestinal e a bile (Lespine et al., 2008).

Laffont e colegas, (2002), investigaram a influência da P-gp sobre a eliminação de IVM em ratos. Constatou-se que a P-gp é um mediador-chave na secreção ativa da IVM para o lúmen intestinal. A inibição da P-gp com verapamil reduziu substancialmente a eliminação intestinal de IVM, confirmando seu papel crucial nesse processo. A secreção intestinal foi identificada como a principal via de eliminação da IVM em ratos, superando significativamente a excreção biliar. Esses achados sugerem que a variabilidade na expressão e atividade da P-gp pode levar a diferenças na farmacocinética da IVM entre espécies ou indivíduos, impactando potencialmente sua eficácia terapêutica e segurança.

Farmacocinética da Ivermectina em Bovinos

A farmacocinética da IVM em bovinos é caracterizada por sua lipofilicidade, ampla distribuição tecidual e longa meia-vida de eliminação. A absorção e os níveis plasmáticos da IVM são influenciados pela via de administração, sendo que injeções subcutâneas apresentam uma absorção mais lenta, mas atingem concentrações sistêmicas mais altas do que formulações orais ou pour-on (Leathwick et al., 2020). A solubilidade extremamente baixa da IVM em água e sua precipitação nos tecidos subcutâneos favorecem a absorção lenta no local de injeção, resultando em uma presença prolongada na corrente sanguínea (El-Banna et al., 2008).

Uma vez absorvida, a IVM se distribui amplamente nos tecidos, com retenção significativa no fígado e na gordura devido à sua alta solubilidade lipídica (Chiu et al., 1986). Essa característica prolonga sua meia-vida e disponibilidade sistêmica. Estudos de metabolismo *in vivo* demonstraram uma biotransformação mínima da IVM em bovinos, com o fármaco original representando a maior parte da exposição sistêmica. O metabolismo hepático contribui de forma marginal para a depuração da IVM em bovinos, sendo principalmente excretada de forma inalterada (Lo et al., 1985). A eliminação da IVM ocorre principalmente por excreção fecal do composto original e de seus metabólitos, com mais de 90% da dose recuperada nas fezes. Apenas uma pequena fração, de até 2%, é excretada na urina (Ndong et al., 2005; Steel, 1993).

A longa meia-vida de eliminação da IVM em bovinos é atribuída à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas e ao seu depósito em tecidos ricos em lipídios (Wilkinson; Pope; Baylly, 1985). Bassissi e colegas, (2004b) mostraram que aproximadamente 96–99% da IVM está ligada às lipoproteínas plasmáticas na maioria das espécies de ruminantes, com uma preferência significativa pelas lipoproteínas de alta densidade (HDL, cerca de 80–90%), e

mínima ligação às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e muito baixa densidade (VLDL). Apenas uma pequena fração da IVM (cerca de 1–4%) foi encontrada em proteínas aquosas, como albumina e α -1 glicoproteínas. Assim, sugere-se uma relação entre o conteúdo de colesterol plasmático e a farmacocinética da IVM. Esse alto grau de ligação às proteínas plasmáticas também restringe a penetração do fármaco na barreira hematoencefálica, confinando sua atividade farmacológica aos tecidos periféricos (González Canga et al., 2009; Klotz; Ogbuokiri; Okonkwo, 1990).

Muitos estudos farmacocinéticos estão disponíveis para a IVM em bovinos, relatando um grande volume de distribuição, longo tempo de residência, extensa eliminação no leite durante a lactação, além da influência da adiposidade no comportamento farmacocinético. Variações no metabolismo lipídico, composição de gordura corporal e estado nutricional influenciam a distribuição e a eficácia da IVM (Herd; Sams; Ashcraft, 1996). Além de controlar doenças parasitárias, a IVM tem sido fundamental no manejo da saúde animal, reduzindo perdas econômicas associadas a essas afecções, além de melhorar a eficiência na produção animal. Esses atributos, juntamente com sua alta segurança terapêutica e sua ampla eficácia, reforçam seu status como uma "*wonder drug*" na medicina veterinária (Sulik et al., 2023).

Principais Usos Clínicos da Ivermectina

A IVM é um endectocida, ou seja, ativa tanto contra endoparasitas quanto ectoparasitas. A IVM foi inicialmente desenvolvida para uso veterinário, sendo utilizada contra nematódeos intestinais e pulmonares, carrapatos, sarnas, moscas e outros ectoparasitas em bovinos, suínos e equinos (Chen, 2016). No entanto, o seu uso vai muito além da medicina veterinária, sendo um antiparasitário importantíssimo para a saúde humana, visto que é o fármaco de eleição na terapia contra oncocercose (que afeta cerca de 18 milhões de pessoas) e estrogiloidíase (que afeta cerca de 100 milhões de pessoas) (Ashour, 2019).

Além de atuar contra uma grande variedade de vermes que causam doenças em seres humanos, a IVM também é utilizada contra ectoparasitas humanos, como pediculose, causada por piolhos (*Pediculus humanus capitis*, *P. humanus corporis*); escabiose ou "sarna", causada por ácaros (*Sarcoptes scabiei*); miíases, causadas por larvas de moscas; e, contra mosquitos transmissores de doenças, como o *Anopheles spp.* um dos mais importantes vetores da malária (Ashour, 2019).

Em animais de produção e, especialmente, em bovinos, a IVM é amplamente utilizada no tratamento contra nematódeos gastrointestinais e pulmonares, além de uma extensa gama de ectoparasitas. Seu intenso uso se deve, principalmente, ao seu amplo espectro de ação, sendo eficaz tanto contra adultos quanto larvas em desenvolvimento e hipobióticas (estado de diminuição da atividade de uma larva no organismo de seu hospedeiro) (Egerton; Eary; Suhayda, 1981).

Desenvolvimento de Resistência à Ivermectina

Os anti-helmínticos vem sendo convenientemente utilizados desde a década de 1960 como um método eficiente de controlar infestações parasitárias em bovinos à pasto (Areskog et al., 2012). No entanto, seu uso extensivo e indiscriminado vem tornando cada vez mais comum os casos de resistência aos antiparasitários, principalmente no hemisfério sul (Obaid et al., 2022).

Atif e colegas., (2019), demonstraram que a IVM não se liga diretamente aos receptores de cloro ativados por glutamato (GluCIRs) a partir do meio extracelular, mas sim ao se difundir através da membrana celular dos parasitas antes de atingir seu local de ação. Essa hipótese foi confirmada ao observar que a ação da IVM leva vários minutos para se estabilizar, o que indica um processo de acumulação na membrana antes de atingir os receptores. Apesar do estudo ter focado em nematódeos (*Haemonchus contortus*), os achados podem ser aplicáveis a ectoparasitas como os carrapatos, que também possuem uma cutícula lipídica e podem absorver a IVM por difusão transcuticular. Esses achados reforçam a ação prolongada da IVM, que continua ativa nos parasitas mesmo depois que as concentrações plasmáticas no hospedeiro diminuem.

No entanto, apesar da sua alta lipofilicidade e amplo volume de distribuição, algumas espécies de nematódeos e ectoparasitas, apresentam resistência a IVM e a outras lactonas macrocíclicas (LMs). Em um estudo realizado por Van Mol e colegas, (2020), 12 de 16 fazendas avaliadas na Bélgica e nos Países Baixos (Holanda), apresentaram resistência do ácaro causador da sarna psoróptica (*Psoroptes ovis*) em gado Belgian Blue contra três LMs: IVM, doramectina e moxidectina. Todas as fazendas precisaram de pelo menos duas rodadas de tratamento (uma precisou de seis) e ainda assim, a eficácia do tratamento variou de 0 a 80%. Um dos motivos para o aumento da resistência de *P. ovis* as LMs pode ser resultado de décadas de uso indevido e indiscriminado desses fármacos, a velocidade de reprodução do ácaro (a população pode

dobrar de tamanho a cada seis dias), falhas na aplicação do tratamento, como subdosagens, dose única e intervalos de tratamento incorretos, além da falta de tratamento em todos os animais.

Canton e colegas, (2018), estudaram a cinética e a eficácia de IVM pela via subcutânea (SC) e oral em bovinos naturalmente infectados, avaliando seu efeito em populações de nematódeos sensíveis e resistentes. Enquanto alguns nematódeos gastrointestinais se mostraram altamente susceptíveis, como *Ostertagia spp.* (abomaso), *Trichostrongylus spp.* (abomaso), *Oesophagostomum spp.* (intestinais), outros se mostraram altamente resistentes, como *Cooperia spp.* (intestino delgado) e *Haemonchus spp.* (abomaso). Em algumas propriedades os casos de resistência são tão severos que a eficácia da IVM para *Haemonchus spp.* foi de 0% após administração SC e apenas 76% após administração oral (Canton et al., 2018).

2. Depleção de Resíduos e Período de Carência em Animais de Produção

Relevância dos Resíduos de Medicamentos

Os resíduos de medicamentos veterinários são preocupantes na produção animal devido à sua relevância para a segurança dos alimentos e pela sua potencial ecotoxicidade (Muniz et al., 2023). Níveis residuais acima dos limites máximos de resíduos (LMRs) estabelecidos podem representar riscos como toxicidade e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Atta et al., 2022). As agências reguladoras exigem períodos de carência definidos, garantindo que os resíduos de medicamentos estejam abaixo dos LMRs antes que os animais de consumo entrem na cadeia alimentar (Codex Alimentarius, 2023). No entanto, existem diversos registros de carcaças condenadas durante a inspeção sanitária devido à concentração de IVM acima dos LMRs permitidos (Faria et al., 2024). Em alguns casos, o uso indevido ou indiscriminado de medicamentos pode levar à presença de resíduos desconhecidos ou acima dos LMRs em alimentos de origem animal, representando um risco potencial à saúde do consumidor (Escribano et al., 2012).

Com propriedades farmacocinéticas distintas, como alta lipofilicidade, ampla distribuição tecidual e perfis de excreção prolongados, a IVM apresenta um desafio complexo no gerenciamento de resíduos. Sua variabilidade farmacocinética depende tanto de fatores farmacêuticos, como via de administração, veículo, excipientes na formulação, concentração do ingrediente ativo e lipofilicidade (Lifschitz et al., 1999, 2007; Lo et al., 1985), como também

de fatores fisiológicos, como espécie, sexo, raça, grau de cruzamento, escore de condição corporal, status fisiológico, nutrição, entre outros (Gotardo et al., 2020; Vercruyssen et al., 2008).

Normas e Regulamentação

A ivermectina é amplamente utilizada como agente antiparasitário em animais de produção. Assim como no caso de qualquer medicamento desse tipo, a concentração residual do fármaco original ou de seus metabólitos nos tecidos de interesse comercial ou derivados é uma preocupação de segurança alimentar para o público consumidor de produtos de origem animal. Os marcos regulatórios para resíduos de medicamentos veterinários em animais de produção são responsáveis por estabelecer os LMRs e as ingestões diárias aceitáveis (IDA).

O Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS (JECFA) tradicionalmente se reúne desde 1956 para avaliar aditivos alimentares, contaminantes, toxinas naturais e resíduos de medicamentos veterinários (RMV) em alimentos. Os membros do JECFA se reúnem duas vezes no ano e cada reunião sobre RMV resulta em dois tipos principais de publicações: (1) as Monografias do JECFA (FAO, 2014) e (2) Séries de Relatórios Técnicos da OMS (WHO; FAO, 2015), além de outras documentações menores, como os relatórios de estudos de depleção de resíduos. A Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) garantem que um corpo considerável de publicações do JECFA esteja disponível em diversos arquivos acessíveis online (<https://www.fao.org/food-safety/scientific-advice/jecfa/en/>).

Para a ivermectina, o JECFA estabeleceu uma ingesta diária admissível (IDA) de 0–1 µg/kg de peso corporal, com LMRs de 40 µg/kg para gordura e 100 µg/kg para fígado em bovinos. Esses limites são baseados em estudos de depleção de resíduos, garantindo que a exposição dietética humana permaneça dentro dos limites seguros (JECFA, 1992; WHO, 2002). Globalmente, os LMRs para a ivermectina variam. O Codex Alimentarius, um órgão-chave para padrões internacionais de alimentos, recomenda um limite de 4 µg/kg para músculo, enquanto a União Europeia e os Estados Unidos adotam tolerâncias mais altas, refletindo diferenças nos modelos de exposição dietética (JECFA, 1990; WHO, 2002). Essas discrepâncias destacam a necessidade de harmonização para facilitar o comércio internacional e garantir padrões uniformes de segurança alimentar (FAO; WHO, 2023). A regulamentação de resíduos de ivermectina também se estende aos produtos lácteos. O 58º relatório do JECFA estabeleceu um LMR de 10 µg/kg para o leite, refletindo o potencial de transferência de resíduos

para alimentos à base de leite. Isso assegura conformidade com a IDA e protege os consumidores, especialmente populações vulneráveis (WHO, 2002).

Para estabelecer a IDA, é necessário determinar o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) e o nível de efeito adverso observado mais baixo (LOAEL). Para calcular esses índices, são realizados ensaios de genotoxicidade, toxicidade aguda, toxicidade subcrônica, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, estudos de segurança em animais-alvo, efeitos ambientais e toxicidade para espécies não-alvo. Estudos de metabolismo têm sido realizados em espécies-alvo (bovinos, ovinos, suínos) e em animais de laboratório usando a ivermectina radiomarcada para avaliar a quais são os resíduos e o seu potencial tóxico (Chiu et al., 1988, 1986, 1987, 1990). Confirmar que um resíduo observado é de fato o medicamento original (fármaco parental) é um aspecto importante tanto da análise química quanto da regulamentação de resíduos.

Para qualquer medicamento utilizado em animais de produção, é necessário realizar um ensaio clínico para demonstrar como é a depleção do fármaco e seus metabólitos nos tecidos-alvos ao longo do tempo após a administração do medicamento. No caso da ivermectina, isso representou um desafio analítico particular. Como a ivermectina é muito potente, é administrada em níveis bastante baixos, tipicamente 0,2 mg/kg; portanto, os resíduos, mesmo imediatamente após a administração, estão em níveis de partes por bilhão (ppb). Os cientistas dos laboratórios de pesquisa Merck Sharp & Dohme (MSD) foram os primeiros a realizar estudos de metabolismo usando ivermectina radiomarcada. A ivermectina radiomarcada foi sintetizada incorporando átomos de trítio nas posições C5 ou C22-23, chamada de trítio [22,23-³H]ivermectina. A radioatividade total nos tecidos "comestíveis" (fígado, rim, músculo e gordura) de bovinos, ovinos e suínos é quase quantitativamente extraída com solventes orgânicos.

Estudos de Depleção de Resíduos

Chiu e colegas, (1986), demonstraram que o fármaco original é uma substância marcadora adequada para monitorar a depleção de resíduos nos tecidos. Apesar de o fármaco ser metabolizado, o composto original permanece como o principal componente do resíduo total. O principal componente da dihidroivermectina B_{1a} (H₂B_{1a}) é eliminado na mesma taxa ou mais lentamente do que o componente menor, a dihidroivermectina B_{1b} (H₂B_{1ab}), como o H₂B_{1a}

está tipicamente presente em concentrações 10 a 20 vezes maiores que o H_2B_{1b} , ele é usado como composto marcador no ensaio.

A excreção ocorre principalmente pelas fezes, com quantidades mínimas eliminadas pela urina. Independentemente de o fármaco ter sido administrado por via intraruminal ou subcutânea em bovinos, apenas 0,5% a 2,0% da dose foi eliminada pela urina; o restante apareceu nas fezes (Chiu et al., 1990). Essa via fecal é facilitada pela secreção mediada pela P-gp, um processo crítico para a eliminação do medicamento em bovinos. O domínio da excreção intestinal sobre as vias biliares para a eliminação da ivermectina é influenciado pela reciclagem entero-hepática, que pode prolongar os níveis sistêmicos do medicamento. A persistência de resíduos em tecidos gordurosos está alinhada à lipofilicidade da ivermectina, exigindo um período de carência específico com base nos métodos de administração e na dose. Os tecidos do fígado e da gordura exibem a maior persistência de resíduos, ressaltando ainda mais a importância do período de carência.

Em um estudo com ivermectina não radiomarcada administrada a bovinos, com cerca de 260 kg de peso corporal, em uma dose de 0,3 mg/kg por via subcutânea, nenhum resíduo foi detectado 28 dias após o tratamento (WHO, 1990). Posteriormente, constatou-se que os resíduos de ivermectina eram mais persistentes em bovinos mais pesados (peso vivo de 450 kg em média) e um estudo adicional de depleção de resíduos foi revisado na 40ª reunião do Comitê. Nesse estudo, bovinos pesando entre 297 e 401 kg receberam uma injeção subcutânea de 0,3 mg/kg. Vinte e oito dias após o tratamento, foram detectados resíduos no tecido muscular, estimados em 1 µg/kg (o limite de detecção) (FAO, 1993).

O gerenciamento eficaz de resíduos da ivermectina em animais de produção de alimentos requer um equilíbrio delicado entre eficácia terapêutica e a segurança do consumidor dos POA. Marcos regulatórios, informados por estudos robustos de depleção de resíduos, fornecem orientações críticas sobre LMRs e períodos de carência. A harmonização desses padrões entre as regiões (e os países) permanece uma prioridade para garantir a segurança alimentar e facilitar o comércio internacional (FAO; WHO, 2023).

3. Modelagem Farmacocinética

A modelagem farmacocinética (PK) e a simulação surgiram como ferramentas importantes para integrar diferentes tipos de dados, conhecimentos e mecanismos, ajudando na

tomada de decisões racionais sobre o uso e o desenvolvimento de medicamentos (Mould; Upton, 2012).

Os modelos PK descrevem basicamente a relação entre a concentração do fármaco ao longo do tempo. O bloco de construção de muitos modelos PK é um “compartimento” — uma região do corpo na qual o fármaco é bem misturado e cineticamente homogêneo e, portanto, pode ser descrito em termos de uma única concentração representativa em qualquer ponto de tempo (Cobelli; Foster; Toffolo, 2000). Os compartimentos são os blocos de construção fundamentais dos modelos PK, variando entre modelos geralmente pela quantidade e pela maneira como os compartimentos são conectados (Wagner, 1975).

Modelagem Farmacocinética Populacional (PopPK)

Todos os medicamentos apresentam variabilidade entre indivíduos (BSV – *between subject variability*) na exposição e resposta, e muitos estudos realizados durante o desenvolvimento de medicamentos e posteriores estudos clínicos visam identificar e quantificar essa variabilidade (Mould; Upton, 2012). A modelagem populacional (PopPK) é uma ferramenta para identificar e descrever relações entre as características fisiológicas de um sujeito e a exposição ao fármaco ou a resposta observada.

À primeira vista, o termo “PopPK” pode passar a ideia de que o indivíduo é ignorado; no entanto, a importância do indivíduo em modelos populacionais é destacada pela descrição da variabilidade, com dados de cada indivíduo contribuindo para a identificação de tendências, como alterações na exposição ao medicamento com a mudança de idade ou peso, e a estimativa subsequente das características da população (Mould; Upton, 2012). Esses modelos são geralmente representações simplificadas de sistemas complexos, e é a simplificação que os torna úteis. Essa “simplicidade” está relacionada ao uso esperado do modelo, portanto, um modelo bom é aquele que serve ao seu propósito. O propósito de um modelo pode ser, por exemplo, informar quais doses iniciais para testar *in vivo* ou ainda, modificar e personalizar a dosagem para subpopulações de pacientes, entre outros (Whiting; Kelman; Grevel, 1986).

Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia (PBPK)

A modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) pode ser uma ferramenta transformadora para entender e quantificar como um fármaco se dispersa pelos diferentes

compartimentos de um organismo. Os modelos PBPK geralmente usam um ou mais compartimentos para representar um determinado órgão do corpo, podendo simular um organismo inteiro, conectado por fluxos sanguíneos, levando em consideração a anatomia e condições fisiológicas específicas (Gonzaga et al., 2024). Simulando as propriedades farmacocinéticas do medicamento, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em um organismo virtual, esse método *in silico* pode ser usado para prever concentrações de medicamentos em tecidos específicos ao longo do tempo. Esse tipo de modelagem permite prever a distribuição do medicamento e de seus metabólitos no organismo animal (Yang et al., 2019).

Além de ser muito utilizado em pesquisas com novos medicamentos para seres humanos, em animais de produção, os modelos PBPK podem estimar as concentrações de xenobióticos nos tecidos-alvo para testes de LMR (Chou et al., 2022), assim como em matrizes mais complexas, como leite e ovos (Yuan et al., 2022a). A modelagem PBPK é uma ferramenta essencial para a prática dos 3Rs (reduzir, reutilizar e reciclar), possibilitando a simulação virtual de diferentes cenários e reduzindo a dependência de testes com animais vivos (YUAN et al., 2022b). Para animais de produção, a modelagem PBPK pode facilitar a determinação de períodos de carência para diferentes doses e protocolos, minimizando riscos à saúde humana e garantindo conformidade com os padrões globais de comércio.

Modelagem Baseada em Meta-Análise (MBMA)

Meta-análise é uma análise estatística de uma grande coleção de dados de estudos com o propósito de integrar as descobertas – “o que há de comum entre os estudos” (Glass, 1976). Meta-análises podem ser baseadas em dados individuais do paciente (IPD – *individual patient data*), como concentrações plasmáticas individuais ou dados agregados (AD – *aggregate data*), como concentração plasmática média e resposta ou efeito médio ao tratamento (Cook,; Sackettz; Spitzer3\$, 1995; Stewart; Parmar, 1993).

Frequentemente os artigos derivados de ensaios clínicos disponíveis na literatura são relatados como médias longitudinais de múltiplos pacientes. “Longitudinais” refere-se à avaliação da exposição e resposta ao longo do tempo, enquanto “médias” refere-se ao comportamento esperado naquela população dos pacientes avaliados – comportamento ou valor típico (Van Wijk et al., 2023). Enquanto meta-análises baseadas em dados individuais são consideradas o “padrão ouro”, a maioria dos modelos baseados em meta-análise (MBMA)

utilizam dados agregados em decorrência do acesso limitado a dados individuais (Ahn; French, 2010).

Como essa abordagem trata-se de um resumo quantitativo de múltiplos estudos clínicos, uma meta-análise deve ser integrada a uma revisão sistemática das evidências de maior relevância disponíveis na literatura (Cook; Sackettz; Spitzer, 1995). Essa revisão sistemática deve ser baseada numa estratégia de busca que inclua bases bibliográficas (ex. PUBMED), ou ainda dados não publicados, registros de experimentos clínicos, entre outros (Whitehead, 2002).

Ahn e French, (2010), afirmam que a modelagem baseada em meta-análise (MBMA) se baseia na meta-análise e meta-regressão tradicionais, incorporando ainda mais modelos paramétricos para descrever, por exemplo, relações dose-resposta e os efeitos do tempo na exposição do fármaco. Com base na compreensão da farmacologia e farmacodinâmica, esses modelos são tipicamente não lineares em sua estrutura. E apesar de existirem muitos estudos publicados na literatura utilizando essa metodologia (MBMA), essa área de estudo é relativamente nova e ainda está se desenvolvendo.

Lim; Sharan; e Woo, (2020), construíram um MBMA para estabelecer a relação dose-exposição do canabidiol (CBD) e quantificar a influência de diferentes formas farmacêuticas, estados alimentares e doses na absorção e biodisponibilidade do CBD. Para isso, foi construído um MBMA utilizando dados PK extraídos de 15 estudos clínicos publicados. Os perfis concentração-tempo do CBD administrado em solução oral, cápsula oral e spray/drop oromucosal foram analisados usando modelagem de efeitos mistos não lineares (NLME). O modelo foi utilizado para quantificar o impacto das diferentes variáveis na absorção do CBD, fornecendo informações cruciais para otimização da dose. Perspectivas futuras incluem a expansão do modelo para estudos de múltiplas doses e avaliação da relação concentração-resposta para aprimorar estratégias de dosagem em diferentes indicações terapêuticas.

Outro exemplo de uso dessa abordagem é o estudo realizado por Alhadab; e Brundage, (2020). Esse estudo teve como objetivo caracterizar a farmacocinética populacional (PopPK) da sertralina em indivíduos saudáveis por meio de um MBMA. Para isso, eles realizaram uma busca sistemática na literatura, identificando 27 estudos clínicos que avaliaram a PK da sertralina em adultos saudáveis. Destes 27 estudos, foram extraídos 60 perfis médios de concentração plasmática ao longo do tempo, abrangendo administrações intravenosas, doses orais únicas e múltiplas em uma faixa de 5 a 400 mg. O modelo PK foi desenvolvido usando a

modelagem NLME no software NONMEM[®]. O modelo foi utilizado para avaliar a proporcionalidade de dose e estimar parâmetros farmacocinéticos-chave, fornecendo um ponto de partida para futuras análises populacionais em diferentes grupos de pacientes. Perspectivas futuras incluem a incorporação de covariáveis clínicas e a adaptação do modelo para uso em estudos de terapia combinada e novas indicações terapêuticas.

Ademais, Yao e colaboradores, (2021), objetivaram desenvolver um modelo PopPK para caracterizar a PK da cloroquina (CQ) em pacientes com COVID-19, utilizando MBMA. Para construir o modelo, foram usados dados escassos de 50 pacientes com COVID-19, combinados com dados PK de 18 estudos clínicos publicados na literatura. O modelo foi utilizado para simular concentrações plasmáticas da CQ sob diferentes regimes de dosagem, demonstrando que os esquemas recomendados ficam abaixo do limite de segurança (400 ng/mL), sugerindo que são geralmente seguros. Perspectivas futuras incluem o uso do modelo para avaliar a relação PK-PD da CQ, especialmente em combinação com outros agentes no tratamento da COVID-19.

De forma geral, a MBMA permite a inclusão de dados escassos ou fragmentados de estudos já publicados para melhorar a compreensão da PK de diferentes medicamentos, além de permitir a avaliação e a quantificação da variabilidade interindividual (BSV) e o impacto de covariáveis como peso corporal, biodisponibilidade e taxa de absorção (Cheng et al., 2022; Ocampo-Pelland et al., 2016). Os modelos MBMA podem ser usados para simular diferentes regimes de dosagem, avaliando segurança e eficácia de novos protocolos terapêuticos (Davda et al., 2014). Além disso, a MBMA se mostra uma ferramenta poderosa e versátil, com grande potencial para aprimorar o desenvolvimento de fármacos e otimizar esquemas terapêuticos (Demin et al., 2012). Sua capacidade de integrar dados clínicos de múltiplas fontes, simular diferentes estratégias de dosagem e quantificar a variabilidade interindividual a torna essencial na farmacocinética populacional e na medicina personalizada (Peng; Cheng; Xie, 2022).

REFERÊNCIAS

AHN, J. E.; FRENCH, J. L. Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: Approaches to handling within treatment arm correlation. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 37, n. 2, p. 179–201, abr. 2010.

ALHADAB, A. A.; BRUNDAGE, R. C. Population Pharmacokinetics of Sertraline in Healthy Subjects: a Model-Based Meta-analysis. **AAPS Journal**, v. 22, n. 4, 1 jul. 2020.

ARESKOG, M. et al. Dexamethasone treatment interferes with the pharmacokinetics of ivermectin in young cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 190, n. 3–4, p. 482–488, 21 dez. 2012.

ASHOUR, D. S. Ivermectin: From theory to clinical application. **International Journal of Antimicrobial Agents** Elsevier B.V., 1 ago. 2019.

ATIF, M. et al. GluClR-mediated inhibitory postsynaptic currents reveal targets for ivermectin and potential mechanisms of ivermectin resistance. **PLoS Pathogens**, v. 15, n. 1, 2019.

ATTA, A. H. et al. Current perspective on veterinary drug and chemical residues in food of animal origin. **Environmental Science and Pollution Research** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 mar. 2022.

BASSISSI, M. F.; ALVINERIE, M.; LESPINE, A. Macrocyclic lactones: Distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. **Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology**, v. 138, n. 4, p. 437–444, 2004a.

BASSISSI, M. F.; ALVINERIE, M.; LESPINE, A. Macrocyclic lactones: Distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. **Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology**, v. 138, n. 4, p. 437–444, 2004b.

CAMPBELL, W. C. **Ivermectin and Abamectin**. Springer New York, 1989.

CANTON, C. et al. Resistant nematodes in cattle: Pharmaco-therapeutic assessment of the ivermectin-ricobendazole combination. **Veterinary Parasitology**, v. 234, p. 40–48, 30 jan. 2017.

CANTON, C. et al. Field trial assessment of ivermectin pharmacokinetics and efficacy against susceptible and resistant nematode populations in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 256, p. 43–49, 30 maio 2018.

CHEN, W. J. Honoring antiparasitics: The 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine. **Biomedical Journal Elsevier B.V.**, , 2016.

CHENG, Y. et al. Model-Based Meta-analysis for the Population Pharmacokinetics of Iberdomide and Its Major Active Metabolite in Healthy Subjects and Subjects with Relapse and Refractory Multiple Myeloma. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 31 mar. 2022.

CHIU, S. L. et al. Comparative Metabolic Disposition of Ivermectin in Fat Tissues of Cattle, Sheep, and Rats. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 16, n. 5, p. 728–736, 1988.

CHIU, S.-H. L. et al. Metabolic Disposition of Ivermectin in Tissues of Cattle, Sheep, and Rats. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 14, n. 5, 1986.

CHIU, S.-H. L. et al. Comparative in vivo and in vitro Metabolism of Ivermectin in Steers, Sheep, Swine, and Rat. **Drug Metabolism Reviews**, v. 18, n. 3, p. 289–302, 1987.

CHIU, S.-H. L. et al. Absorption, Tissue Distribution, and Excretion of Tritium-Labeled Ivermectin in Cattle, Sheep, and Rat. **J. Agric. Food Chem**, v. 38, p. 2072–2078, 1990.

CHOU, W. C. et al. An Interactive Generic Physiologically Based Pharmacokinetic (igPBPK) Modeling Platform to Predict Drug Withdrawal Intervals in Cattle and Swine: A Case Study on Flunixin, Florfenicol, and Penicillin G. **Toxicological Sciences**, v. 188, n. 2, p. 180–197, 1 ago. 2022.

COBELLI, C.; FOSTER, D.; TOFFOLO, G. **Tracer Kinetics in Biomedical Research: From data to model**. 2000.

CODEX ALIMENTARIUS. **Maximum residue limits (MRLS) and risk management recommendations (RMRS) for residues of veterinary drugs in foods CXM 2-2023**

COOK, D. J.; SACKETT, D. L.; SPITZER, W. O. Methodologic Guidelines for Systematic Reviews of Randomized Control Trials in Health Care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. **J Clin Epidemiol**, v. 48, n. 1, p. 167–171, 1995.

CRUMP, A.; OMURA, S. Ivermectin, “Wonder drug” from Japan: The human use perspective. **Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences**, 2011.

DAVDA, J. P. et al. A model-based meta-analysis of monoclonal antibody pharmacokinetics to guide optimal first-in-human study design. **mAbs**, v. 6, n. 4, p. 1094–1102, 2014.

DEMIN, I. et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: An application toward model-based drug development. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 92, n. 3, p. 352–359, set. 2012.

EGERTON, J. R.; EARY, C. H.; SUHAYDA, D. Anthelmintic efficacy of IVM. **Veterinary Parasitology**, n. 8, p. 59–70, 1981.

EL-BANNA, H. A. et al. Comparative pharmacokinetics of ivermectin alone and a novel formulation of ivermectin and rafoxanide in calves and sheep. **Parasitology Research**, v. 102, n. 6, p. 1337–1342, maio 2008.

ESCRIBANO, M. et al. Ivermectin Residue Depletion in Food Producing Species and its Presence in Animal Foodstuffs With a View to Human Safety. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, p. 987–998, 2012.

FAO. **Residue evaluation of certain veterinary drugs – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 94th Meeting Residue evaluation of certain veterinary drugs**. FAO; WHO; 15 jun. 2023.

FAO. **Residue evaluation of certain veterinary drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives**. 78th Meeting 2013. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2014.

FARIA, P. B. et al. An account of the occurrence of residues from veterinary drugs and contaminants in animal-derived products: a case study on Brazilian supply chains. **Food Additives and Contaminants - Part A**, v. 41, n. 4, p. 365–384, 2024.

GLASS, GENE. V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. **Educational Researcher**, v. 5, n. 10, p. 3–8, nov. 1976.

GONZAGA, L. W. F. et al. Advances in Canine Anesthesia: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Predicting Propofol Plasma Profiles in Canines with Hepatic Impairment. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 12, 1 dez. 2024.

GONZÁLEZ CANGA, A. et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. **Veterinary Journal**, jan. 2009.

GOTARDO, A. T. et al. The effect of breed, sex, and drug concentration on the pharmacokinetic profile of ivermectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 5, p. 477–484, 1 set. 2020.

HERD, R. P.; SAMS, R. A.; ASHCRAFT, S. M. Persistence of Ivermectin in Plasma and Faeces Following Treatment of Cows with Ivermectin Sustained-release, Pour-on or Injectable Formulations **International Journal for Parasitology**. 1996.

KIM, S. et al. Comparative Pharmacokinetics and Bioequivalence of Pour-On Ivermectin Formulations in Korean Hanwoo Cattle. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, 1 jan. 2024.

KLOTZ, U.; OGBUOKIRI, J. E.; OKONKWO, P. O. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. **Eur J Clin Pharmacol**. 1990.

LAFFONT, C. et al. Intestinal secretion is a major route for parent ivermectin elimination in the rat. **Drug Metabolism and Disposition**, 2002.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? **Trends in Parasitology** Elsevier Ltd, , 1 jun. 2017.

LANUSSE, C. E.; PRICHARD, R. K. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. **Veterinary Parasitology**. 1993.

LEATHWICK, D. M. et al. Route of administration influences the concentration of ivermectin reaching nematode parasites in the gastrointestinal tract of cattle. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 14, p. 152–158, 1 dez. 2020.

LESPINE, A. et al. ABC transporter modulation: a strategy to enhance the activity of macrocyclic lactone anthelmintics. **Trends in Parasitology**, v. 24, n. 7, p. 293–298, jul. 2008.

LESPINE, A. et al. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, dez. 2012.

LIFSCHITZ, A. et al. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. **Veterinary Parasitology**. 1999.

LIFSCHITZ, A. et al. Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: Absorption pattern and pharmacokinetic considerations. **Veterinary Parasitology**, v. 147, n. 3–4, p. 303–310, 20 jul. 2007.

LIM, S. Y.; SHARAN, S.; WOO, S. Model-Based Analysis of Cannabidiol Dose-Exposure Relationship and Bioavailability. **Pharmacotherapy**, v. 40, n. 4, p. 291–300, 1 abr. 2020.

LO, P. et al. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 251–268, 1985.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 1, n. 1, 2012.

MUNIZ, M. S. et al. A review on the ecotoxicity of macrocyclic lactones and benzimidazoles on aquatic organisms. **Environmental Science and Pollution Research** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 abr. 2023.

NDONG, T. B. et al. Pharmacokinetics of ivermectin in zebu Gobra (*Bos indicus*). **Veterinary Parasitology**, v. 128, n. 1–2, p. 169–173, 10 mar. 2005.

OBAID, M. K. et al. Acaricides Resistance in Ticks: Selection, Diagnosis, Mechanisms, and Mitigation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** Frontiers Media S.A., , 6 jul. 2022.

OCAMPO-PELLAND, A. S. et al. Model-based meta-analysis for development of a population-pharmacokinetic (PPK) model for Vitamin D3 and its 25OHD3 metabolite using both individual and

arm-level data. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 43, n. 2, p. 191–206, 1 abr. 2016.

PENG, Y.; CHENG, Z.; XIE, F. Population Pharmacokinetic Meta-Analysis and Dosing Recommendation for Meropenem in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 9, 1 set. 2022.

SCHRICKX, J. A.; FINK-GREMMELS, J. Implications of ABC transporters on the disposition of typical veterinary medicinal products. **European Journal of Pharmacology**, 13 maio 2008.

SCOTT, N. E. Ivermectin Toxicity. Em: **Small Animal Critical Care Medicine**. 2009. p. 392–394.

STEEL, J. W. Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. **Veterinary Parasitology**. 1993.

STEWART, L.; PARMAR, M. K. B. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? **The Lancet**, v. 341, p. 418–422, 13 fev. 1993.

SULIK, M. et al. Antiparasitic activity of ivermectin: Four decades of research into a “wonder drug”. **European Journal of Medicinal Chemistry** Elsevier Masson, 5 dez. 2023.

VAN MOL, W. et al. Resistance against macrocyclic lactones in *Psoroptes ovis* in cattle. **Parasites and Vectors**, v. 13, n. 1, 14 mar. 2020.

VAN WIJK, R. C. et al. Pharmacokinetic analysis across studies to drive knowledge-integration: A tutorial on individual patient data meta-analysis (IPDMA). **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 12, n. 9, p. 1187–1200, 1 set. 2023.

VERCRUYSSSE, J. et al. Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves. **Veterinary Parasitology**, v. 152, n. 1–2, p. 136–140, 25 mar. 2008.

VINUEZA VELOZ, P. et al. Widespread resistance to macrocyclic lactones in cattle nematodes in Ecuador. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 23, 1 jan. 2021.

WAGNER, J. G. **Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist**. Technomic Publishing Company 1975.

WHITEHEAD, ANNE. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. John Wiley & Sons, 2002.

WHITING, B.; KELMAN, A. W.; GREVEL, J. Population Pharmacokinetics: Theory and Clinical Application. **Clinical Pharmacokinetics**. 1986.

WHO. **Evaluation of certain veterinary drugs residues in food** – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 36th Meeting. WHO technical report series. 1990.

WHO. **Residues of some veterinary drugs in animals and foods** : monographs prepared by the fortieth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June 1992. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1993.

WHO. **Evaluation of certain veterinary drug residues in food**: fifty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series; 91. 2002.

WHO. **Evaluation of certain veterinary drug residues in food**: eighty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. . WHO technical report series. Rome: 2015.

WILKINSON, P. K.; POPE, D. G.; BAYLLS, F. P. Pharmacokinetics of Ivermectin Administered Intravenously to Cattle. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 1985.

YANG, F. et al. Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for florfenicol and its metabolite florfenicol amine in cattle. **Food and Chemical Toxicology**, v. 126, p. 285–294, 1 abr. 2019.

YAO, X. et al. Population-based meta-analysis of chloroquine: informing chloroquine pharmacokinetics in COVID-19 patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, p. 583–593, 2021.

YUAN, L. et al. A web-based interactive physiologically based pharmacokinetic (iPBPK) model for meloxicam in broiler chickens and laying hens. **Food and Chemical Toxicology**, v. 168, 1 out. 2022a.

YUAN, Y. et al. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Preclinical Studies: A Feasible Strategy to Practice the Principles of 3Rs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 12 maio 2022b.

CAPÍTULO 2

ARTIGO - PHARMACOKINETICS OF IVERMECTIN IN CATTLE: A MODEL-BASED META-ANALYSIS

Artigo escrito segundo as normas da revista *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (JVPT)*

PHARMACOKINETICS OF IVERMECTIN IN CATTLE: A MODEL-BASED META-ANALYSIS

Longitudinal MBMA of Ivermectin in Cattle

Bruna Christina Fernandes Soares¹, Gonzalo Suárez Veirano², Marcos Ferrante¹

¹ Department of Veterinary Medicine, Universidade Federal de Lavras, Lavras 37200-900, MG, Brazil. ² Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Correspondence: Marcos Ferrante (marcos.ferrante@ufla.br)

ABSTRACT

This study aims to develop a quantitative model to delineate the pharmacokinetics (PK) and drug exposure of ivermectin (IVM) in cattle through a model-based meta-analysis (MBMA), investigate the influence of covariates, and further simulate the theoretical maximum residual protection against feeding tick and nematode infestation. Several PK data of IVM 1% (Ivomec[®]) administered subcutaneously at 200 µg/kg in cattle were digitalized from the previously published papers of clinical trials. The MBMA for IVM was performed with Monolix 2024R1 software. The MBMA successfully described the PK of IVM in cattle through a single compartment with first order absorption, and linear elimination. The absorption constant (k_a) was correlated with the volume of distribution (V). Apart from that, V scaled linearly with body weight (WT), reflecting the explainable variability in these parameters attributable to body size. The present model was used to assess the extent of the residual efficacy of a single subcutaneous dose of IVM (label protocol) in cattle with three body weights: 150, 250, and 350 kg liveweight. We used the plasma concentrations of 8 ng/ml and 2 ng/ml as the threshold for effectively controlling feeding tick and nematode infestation in cattle. The theoretical maximum residual efficacy differed according to cattle weigh, being longer in heavier cattle (350 kg) than lighter cattle (150 kg). Despite the limitations of other covariates records, this study leveraged valuable real-world information, and it could likely be used to support study designs including dose optimization to extend the duration of the antiparasitic therapy in cattle.

Keywords: MBMA, Monolix, PK model; PopPK, Residual Efficacy.

1. Introduction

Infections with parasitic gastrointestinal nematodes are common worldwide among grazing cattle and may cause serious economic losses due to decreased growth of their hosts (Vinueza Veloz et al., 2021). In addition to controlling parasitic diseases, ivermectin (IVM) has been pivotal in managing livestock health, reducing economic losses associated with parasitic infestations, and improving the efficiency of meat production (Sulik et al., 2023). IVM has been the most studied endectocide molecule (Lanusse et al., 1997). And alternative IVM formulations for use in several different species have been introduced to the market or are under development since the expiration of the original patent for the first approved IVM formulation - Ivomec[®], MSD AgVet. (Lifschitz et al., 1999a).

Numerous pharmacokinetic (PK) studies of IVM in cattle have been published, consistently reporting a large volume of distribution, long residence time, extensive elimination in milk during lactation, and the influence of adiposity on their pharmacokinetic behavior (LANUSSE et al., 1997; LIFSCHITZ et al., 1999a; TOUTAIN et al., 1988). However, there is considerable variability and ongoing debate in the literature concerning IVM kinetic behavior in the cattle population. For instance, some studies have reported sex-related effect on IVM kinetic (Toutain et al., 1997), whereas other have found no significant differences between male and females (Gotardo et al., 2020). Similarly, while Gotardo et al., (2020) observed breed-related differences in IVM disposition among *Bos taurus* (Angus), *B. indicus* (Tabapuã) and crossbreed animals under the same experimental conditions, other studies have reported no such differences (Ndong et al., 2005).

The available IVM kinetic data have been obtained under non-standardized experimental conditions, using different animal breeds, sex and ages, sampling collection periods and analytical methods for drug quantification. It had been therefore difficult to interpret those pharmacokinetic results on a comparative basis and correlate them to the claimed antiparasitic persistence of the different IVM formulation in cattle. It is well known that the kinetic behavior of IVM is largely influenced by many factors and the use of different experimental conditions may be one of the key factors underlying the reported differences on its kinetic behavior (González Canga et al., 2009).

Variables such as route of administration, formulation and brand, animal species, age, environmental conditions, nutritional status, parasitic infection, production system, and

sampling times could strongly interfere in the pharmacokinetics of IVM (Lifschitz et al., 2004; Lo et al., 1985). That's one of the reasons many studies are performed during drug development and later clinical trials are aimed at identifying and quantifying this between subject variability in drug exposure and response (Mould; Upton, 2012).

In this context a model-based meta-analysis (MBMA) could be an excellent tool to understand the kinetic behavior of IVM in cattle population, despite sex, age or breed differences (Ahn; French, 2010). MBMA builds on traditional meta-analysis by incorporating parametric models to describe the effects of time in drug exposure and covariate effect (Demin et al., 2012). Therefore, this study aimed to develop a quantitative model to delineate the pharmacokinetics and drug-exposure of ivermectin 1% in cattle through a model-based meta-analysis, investigate the influence of covariates, and further simulate the theoretical maximum residual protection against feeding tick and nematode infestation.

2. Methodology

2.1. Literature Search and Data Collection

To obtain IVM kinetic data, a literature search was conducted in May 2024, using Pubmed, Science Direct, Scielo, and Web of Science databases. The search keywords were [pharmacokinetics AND ivermectin AND (cattle OR cow OR calve OR bull OR steer OR heifer)]. For exclusion, we removed duplicated articles and studies that: investigated IVM kinetics in humans, monogastric species or ruminant species other than cattle; were paywalled or restricted access; only validated the analytical quantification techniques; assessed IVM effects without providing pharmacokinetics data; evaluated IVM pharmacokinetics in combination with other drugs; and examined IVM kinetics by the intraruminal route. For inclusion, we selected original research peer-reviewed articles reporting pharmacokinetics data on IVM regardless of breeds or age group. Studies considering different formulations (e.g. 1%, 3.15%, long acting, slow release) and administration routes (i.e. oral, intravenous, subcutaneous, and pour-on) were included. There was no restriction on the year of publication and all articles that met the above criteria published until May 2024 were included.

2.2. Software

The mean plasma concentration–time curves of IVM were analyzed by a nonlinear mixed-effects modeling (NLMEM) using Monolix 2024R1 software (Lixoft® SAS, a Simulations Plus company). Pharmacokinetic parameters were estimated by maximum likelihood using Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) algorithm (Mould; Upton, 2013; Traynard et al., 2020). The model building processes were guided by visual inspection of goodness-of-fit (GOF) and change of -2 times the log likelihood (OFV), Akaike Information Criteria (AIC) and Bayesian Information Criteria (BIC) obtained from Monolix.

2.3. Pharmacokinetic Modeling of Ivermectin in Cattle

Firstly, a base model was established to describe the pharmacokinetic parameters following a single subcutaneous (SC) administration of ivermectin 1% at 200 µg/kg. Thus, one- and two-compartment models with linear elimination were compared. Various error models (constant, proportional, or combined error models) were evaluated to describe the residual variability. All individual parameters were considered to have a log-normal distribution and bioavailability (F) was fixed at 33%, as established in the study conducted by Lo et al., (1985).

Ater establishing the base model we performed a stepwise (one at a time) investigation of the relationships between individual parameters and covariates aiming to better understand how the PK depends on measurable patient characteristics. We evaluated both continuous covariates, e.g. mean body weight (WT), and categorical covariates, such as breed, sex, age category (calf, steer), and production category (beef, dairy cattle). The continuous covariate was centered on the median value. We looked for plausible relationships, where the forward addition and backward deletion steps were based on a statistical significance level of $p < 0.05$ and $p < 0.01$ in the Wald test (which correspond to the reduction of the objective function value [OFV] > 3.84 and > 6.63 , respectively, for one degree of freedom) (McCann et al., 2023). Covariates included in the final model were also examined for other criteria, such as between-subject variability (BSV) reduction, the precision of estimates, and, above all, biological plausibility and clinical relevance.

2.4. Model Evaluation

The most appropriate pharmacostatistical model was selected and evaluated based on GOF plots, e.g. observations versus individual and populations predictions (OBS-PRED), and

corrected visual predictive check (VPCc); as well as the decrease of the objective function OFV, BIC; and a low relative standard error (RSE < 30%) of PK parameter estimates (FDA, 2022; Mould; Upton, 2013; Nguyen et al., 2021). Finally, the robustness of the model was verified using the shrinkage value and a non-parametric Bootstrap analysis (1000 replicates) with a 95% confidence interval. Shrinkage below 20% was considered acceptable (Lavielle; Ribba, 2016; Mould; Upton, 2013; Savic; Karlsson, 2009).

2.5. Monte Carlo Simulation of Cattle Population

Hitchcock, (1955), has demonstrated that *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* nymphs begin to molt around 11.9 to 20.3 days after larval attachment. Therefore, a residual protection of at least 21 days is required to eliminate infestations before the ticks complete their parasitic life cycle. According to Davey et al., (2010), a plasma concentration of 8 ng/ml during parasitic development is necessary to protect cattle from re-infestation. Additionally, Lifschitz et al., (2000), has demonstrated a high correlation between IVM concentrations measured in plasma with those achieved at the tissues where parasites are located. Based on pharmacological in vitro assays (Geary et al., 1993; Gill; Lacey, 1998), the theoretical assumption that plasma concentrations above 1 ng/ml (Lifschitz et al., 2000) or 2 ng/ml (Gayraud; Alvinerie; Toutain, 1999) would be indicative of the minimal drug level required for optimal antiparasitic activity against some endoparasites may be adopted.

Considering both thresholds we assessed the theoretical maximum residual efficacy (duration of protection against re-infestation) with a plasma threshold level of 8 ng/kg (to feeding tick control) and 2 ng/kg (to nematode control) (Davey et al., 2010; Lifschitz et al., 2004). We considered a target attainment of 95% of the population above these plasma concentrations thresholds (EMA, 1999). Final model parameters (fixed effects, BSV, correlation, covariate effect, and error model) were exported to Simulx 2024R1 (Lixoft® SAS, a Simulations Plus company) to simulate concentration–time profiles. We evaluated drug exposure in three cattle populations based on weight: 150, 250, and 350 kg liveweight. Monte Carlo simulations of 10000 cattle were performed to simulate IVM single SC administration (label protocol).

3. Results

3.1. Pharmacokinetic Dataset

Applying the exclusion and inclusion criteria, 41 studies were selected, covering different formulations, administration routes, cattle breeds, and animal categories (Table 1). To develop the MBMA we use 14 publications from which we extracted 16 mean plasma concentration-time curves of IVM 1% from the Ivomec[®] administered subcutaneously at a dose of 200 µg/Kg (label dose). From these studies we curated all information necessary to build the PK model, such as mean plasmatic concentration over time (dependent and independent variables), and covariates, e.g. mean body weight (WT), breed, sex, age category, production category, and absorption profile (Table 2). A summary of the literature review process can be seen in Figure 1.

Table 1. Summary of the 41 pharmacokinetic studies on ivermectin in cattle - administration routes, dosages, formulations, and number of mean plasma concentration time-curves available in the literature.

| Administration Route | Dose | Formulation, Brand | N of curves |
|----------------------|------------|--|-------------|
| IM | 0.2 mg/kg | Baymec Prolong [®] 1%, Bayer | 1 |
| IV | 0.07 mg/kg | Ivomec [®] pour-on 1 %, Merial | 1 |
| | 0.2 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial | 2 |
| | 0.2 mg/kg | Micelle Solution (1%) | 1 |
| | 0.3 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial | 1 |
| PO | 0.2 mg/kg | Ivomec [®] solution 1 %, Merial | 2 |
| | 0.2 mg/kg | Privermectin [®] 0.08 %, Drench | 1 |
| Pour-on | 0.5 mg/kg | Ivomec [®] pour-on, Merial | 6 |
| | 0.5 mg/kg | Noromectin [®] pour-on, Norbrook | 1 |
| | 1 mg/kg | Gmectin [®] pour-on, Green Cross | 1 |
| | 1 mg/kg | IMEC [®] pour-on, SF company | 1 |
| | 1 mg/kg | Innovator [®] , Samyang Anipharm | 1 |
| SC | 0.05 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial | 1 |
| | 0.1 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial | 1 |
| | 0.2 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial, MSD or Boehringer Ingelheim | 22 |
| | 0.2 mg/kg | Noromectin [®] , Norbrook | 1 |
| | 0.2 mg/kg | Baymec Prolong [®] , Bayer | 2 |
| | 0.2 mg/kg | Bagomectina [®] , Biogénesis Bagó | 2 |
| | 0.5 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial or MSD | 2 |
| | 0.5 mg/kg | Ivermectin + BEPO [®] technology | 1 |
| | 0.63 mg/kg | Vermectin [®] LA Premium, Laboratorio Over | 1 |
| | 0.63 mg/kg | Ivomec [®] 1 %, Merial | 1 |
| | 0.63 mg/kg | Ivomec [®] Gold 3,1 5%, Merial | 3 |
| | 1.2 mg/kg | Bagomectina [®] 3.15 % L.A. | 1 |
| | 1 mg/kg | Ivermectin + BEPO [®] technology | 1 |
| | 1.2 mg/kg | Ivomec [®] 1 % L.A, Merial | 1 |
| | 1.2 mg/kg | Ivermectin + BEPO [®] technology | 1 |

Abbreviations: IM – intramuscular. IV – intravenous. PO – per oral. SC – subcutaneous. PK – pharmacokinetics. IVM – ivermectin. *Note:* From 41 studies we extracted 60 mean plasma concentration-time curves. Literature search performed on May 2024.

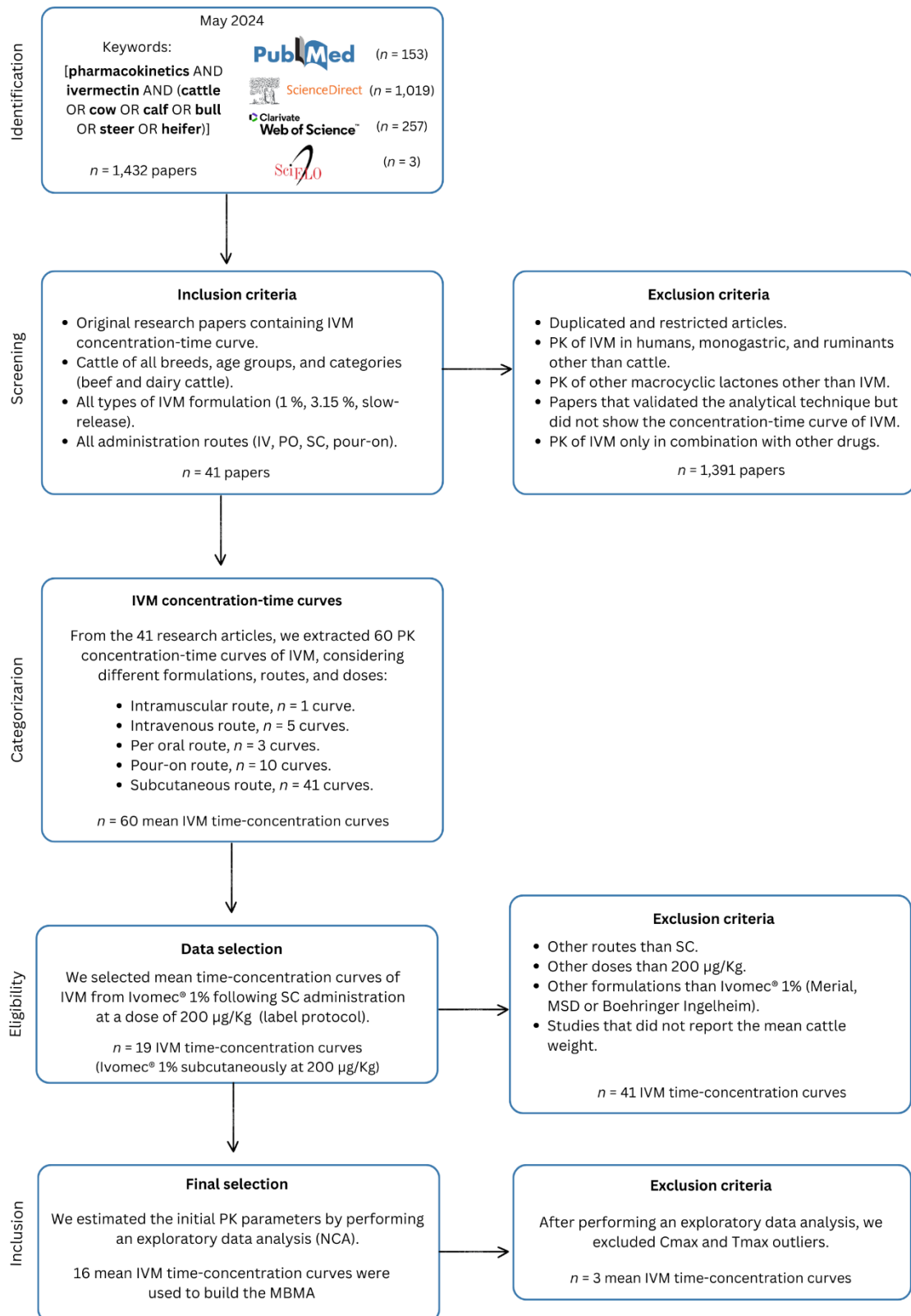


Figure 1. Methodology for acquiring plasma pharmacokinetic data of ivermectin in cattle. Only data from previously published studies were used. In total, 16 mean plasma concentration-time curves were obtained for ivermectin (Ivomec® 1%) administered subcutaneously at a dose of 200 µg/kg in cattle. These 16 aggregated curves were used to build the MBMA of ivermectin in cattle. Abbreviations: C_{max} – plasma peak concentration. IM – intramuscular. IV – intravenous. IVM – ivermectin. MBMA –

Model-Based Meta-Analysis. NCA – Non-Compartmental Analysis. PK – pharmacokinetics. PO – per oral. SC – subcutaneous. T_{\max} – Time to plasma peak concentration.

3.2. Pharmacokinetic Modeling of Ivermectin in Cattle

The structural PK model consisted of one compartment system with first-order absorption, linear elimination, and a correlation between the absorption constant (k_a) and the volume of distribution (V). Apart from that, V scaled linearly with body weight (WT), reflecting the explainable variability in these parameters attributable to body size. None of the other covariates was found to be statistically relevant for retention in the model, probably indicating that summary-level data alone are not informative enough. The results of bootstrap medians and 95% confidence intervals were consistent. The bootstrap analysis confirmed the reliability and robustness of the parameter and random effects estimates (Table 3). Low levels of shrinkage (<20%) were indicative of appropriate data richness, which in turn meant precise estimation of the random effect parameters of the model.

Table 2. Studies used to develop the pharmacokinetic model of ivermectin 1% (Ivomec®) in cattle, based on a 200 µg/kg dose administered subcutaneously ($n = 16$ mean plasma concentration-time curves).

| Study | n and Breed | Mean Body Weight (Kg) | Sex | Age Category | Age (months) | Study Location | Production Category | Cattle Group | Infestation Status |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|--------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| (Areskog et al., 2012) | 7, Swedish Red and White | 110 (83.5-145) | Male and female | Calves and Heifers | 3 -7 | Uppsala, Sweden | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | Artificial |
| (Cromie et al., 2006) | 8, Friesian-Holstein | 481 (442-520) | Male | Steers | 19 - 24 | Helens Bay, UK | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (El-Banna et al., 2008) | 5, Egyptian native | 140 ± 15 | Male | Calves | 7 | Cairo, Egypt | NA | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Genchi et al., 2008) | 6, Charolais | 400 | Male | Steers | NA | Milan, Italy | Beef cattle | <i>B. taurus</i> | Natural |
| (Gotardo et al., 2020) | 7, Nelore-Angus | 463 ± 13.5 | Male | Steers | 18 - 24 | Pirapora, Brazil | Beef cattle | Crossbreed | PF |
| | 5, Nelore-Angus | 370.7 ± 13.5 | Castrated Male | Steers | 18 - 24 | Pirapora, Brazil | Beef cattle | Crossbreed | PF |
| (Herd; Sams; Ashcraft, 1996) | 4, non-informed | 400 | Female | Cows | NA | Columbus, USA | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Lanusse et al., 1997) | 4, Hereford | 195 (180 - 210) | Male | Calves | 10 | Tandil, Argentina | Beef cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Lifschitz et al., 1999a) | 8, Aberdeen Angus | 260 (240 - 260) | Male | Calves | NA | Tandil, Argentina | Beef cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Lifschitz et al., 1999b) | 8, Holstein | 110 (100 - 120) | Male | Calves | NA | Tandil, Argentina | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Lifschitz et al., 2007) | 7, Holstein | 140 ± 20 | Female | Heifers | NA | Tandil, Argentina | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| (Lifschitz et al., 2018) | 8, Aberdeen Angus and Hereford | 388 ± 53 | Male | Steers | NA | Tandil, Argentina | Beef cattle | <i>B. taurus</i> | Natural |
| (Ndong et al., 2005) | 5, Zebu Gobra | 245 (220 - 270) | NA | NA | NA | Dahra, Senegal | Beef cattle | <i>B. indicus</i> | PF |
| (Toutain et al., 1997) | 10, non-informed | 245 (201 - 289) | Male and female | Steers and Heifers | 7 | Toulouse, France | NA | NA | PF |
| (Vercruyssen et al., 2008) | 6, Belgian Blue | 218 (153 - 283) | Female | Calves | 5 - 9 | Ghent, Belgium | Beef cattle | <i>B. taurus</i> | PF |
| | 6, Holstein | 164 (147 - 181) | Female | Calves | 5 - 6 | Ghent, Belgium | Dairy cattle | <i>B. taurus</i> | PF |

Abbreviations: NA - Not Available. PF – Parasite-Free. UK – United Kingdom. USA – United States of America.

Table 3. Pharmacokinetic model estimates and bootstrap results for ivermectin 1% (Ivomec®) administered subcutaneously at a single dose of 200 µg/kg in cattle.

| Parameter | Value (RSE %) | Median of Bootstrap (95% CI) | Shrinkage (%) |
|------------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| Fixed Effects | | | |
| F | 0.33 (fixed) | - | |
| ka (Day ⁻¹) | 0.23 (18.1) | 0.22 (0.17 - 0.45) | 19.45 |
| V (L) | 100.62 (26.4) | 96.13 (64.85 – 198.07) | 7.17 |
| βV on WT | 1.87 (17.4) | 1.95 (1.25 – 2.53) | |
| CL (L.Day ⁻¹) | 60.32 (12.0) | 60.15 (59.98 – 73.62) | -2.16 |
| Between-Subject Variability | | | |
| ω ka (%) | 49 (24.2) | 48 (27 - 75) | |
| ω V (%) | 79 (24.4) | 75 (33- 99) | |
| ω CL (%) | 48 (17.5) | 46 (28 - 63) | |
| Residual Variability | | | |
| a (constant) | 0.14 (13.0) | 0.14 (0.05 - 0.2) | |
| b (proportional) | 0.18 (7.42) | 0.18 (0.14 - 0.23) | |
| Correlations | | | |
| Corr (Ka, V) | 76 (25.2) | 78 (56 - 93) | |

Abbreviations: RSE, relative standard errors; CI, confidence interval; F, bioavailability; ka, absorption constant; V, volume of distribution in the compartment; WT, weight; CL, Clearance. *Note:* Bootstrap analysis covered a population of 30 cattle in 1000 replicates.

The precision of the PK parameter estimates was less than 30% (RSE < 30%) for the structural parameters, random effects, residual error, and correlations. The individual fits (Figure 2) and observations versus predictions chart (Figure 3) do not reveal any misspecification. The VPCc plot (Figure 4) indicated a good predictive performance of the model. It can be observed that the median tendency and the dispersion of the observations appear to be satisfactorily predicted by the model. Overall, the 2.5th, 50th, and 97.5th percentiles of observed concentrations were within the predicted 95% confidence interval of these percentiles.

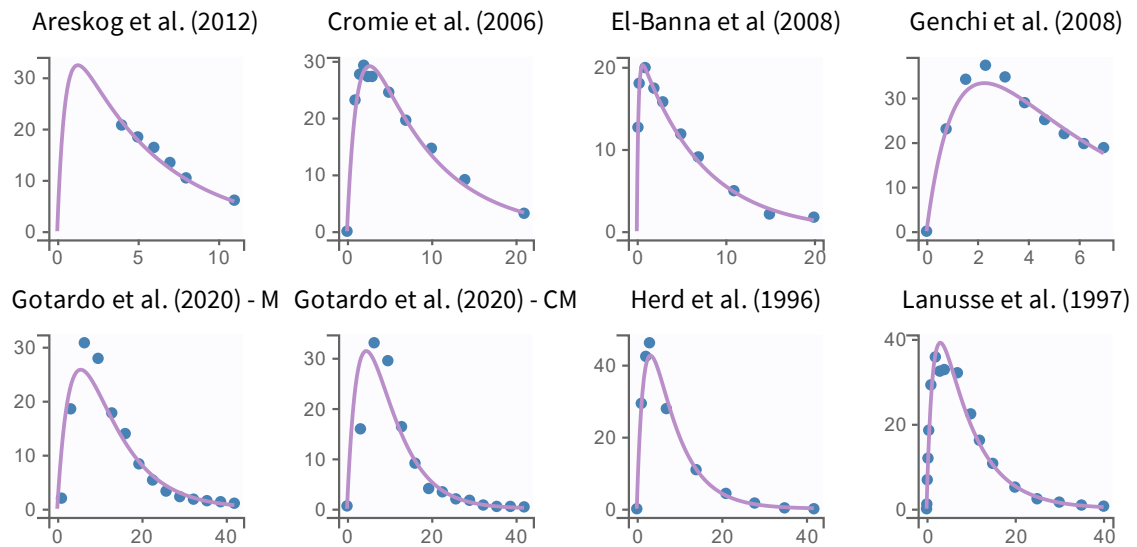


Figure 2. Individual predicted plasma concentration for selected subjects. The X-axis represents time (days) while Y-axis represents the plasmatic concentration (ng/ml).

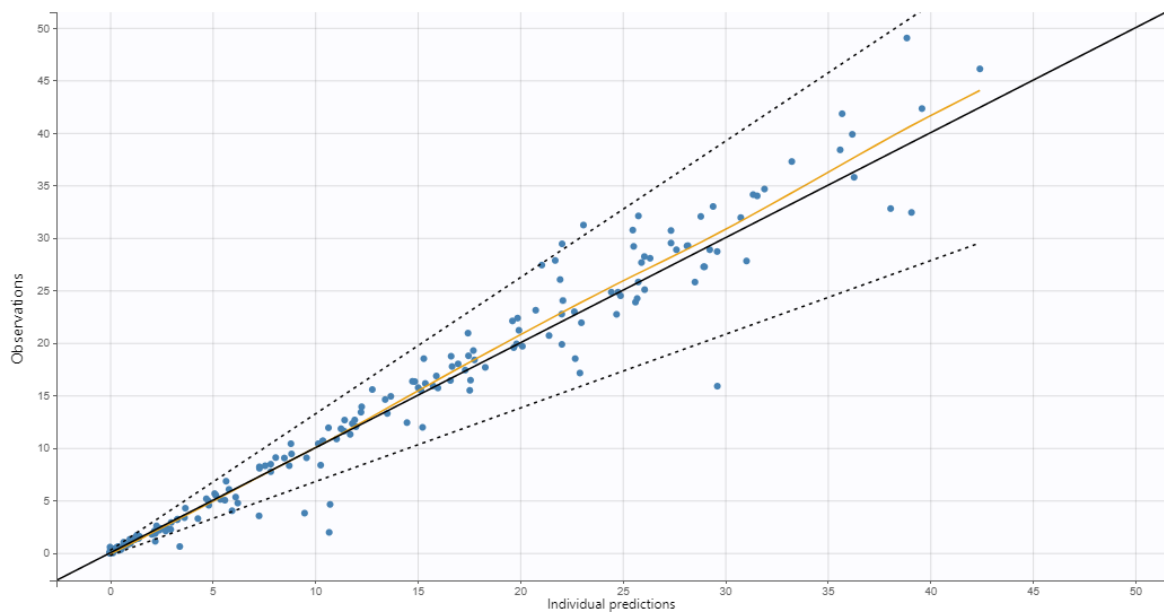


Figure 3. Goodness of fit plots for the final model. The X-axis represents the observed plasmatic concentration while the Y-axis represents the predicted concentration (ng/ml). The blue dots represent the observed aggregate data from the 16 ivermectin 1% (Ivomec®) pharmacokinetic curves in cattle. The yellow line represents the spline line.

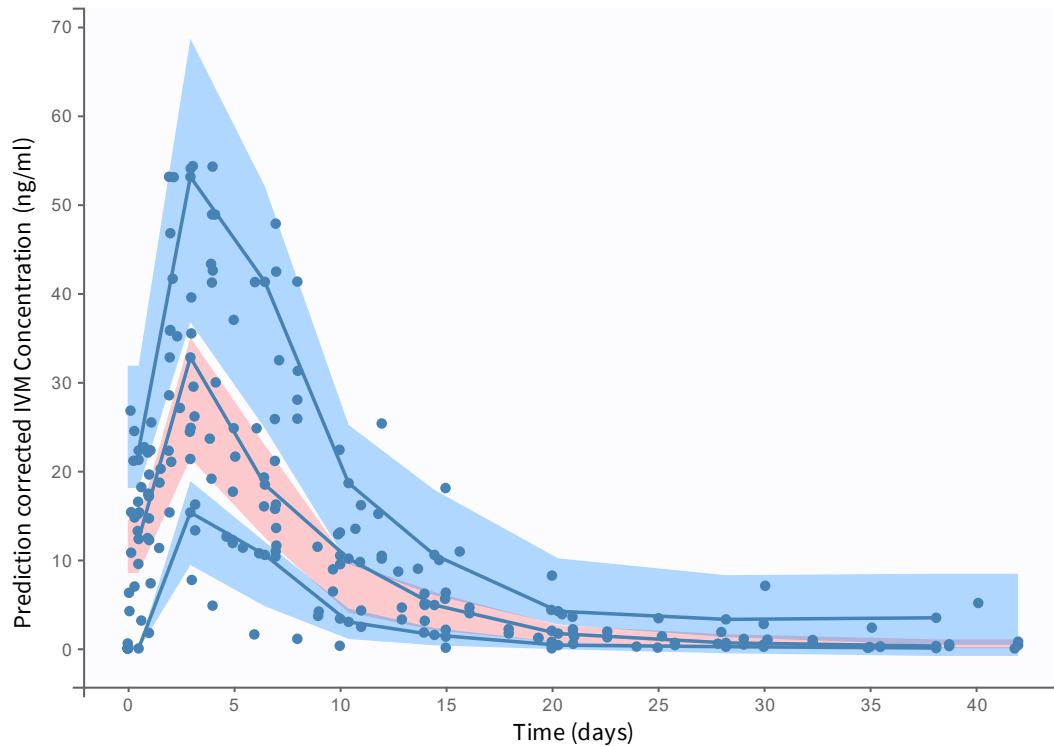


Figure 4. Corrected visual predictive check (VPCc) for ivermectin 1% (Ivomec®) concentrations following a single subcutaneous administration at 200 µg/kg in cattle. The blue points represent the real (observed) data. The solid blue lines represent the 5th, 50th and 95th empirical percentiles of the observed values. The X-axis represents time (days) while Y-axis represents the plasmatic concentration (ng/ml).

3.3. Populational Simulations

Since we wanted to investigate the effect of weight (WT) on drug exposure, we fixed three groups of cattle WT in the simulations: 150, 250, and 350 kg. Following the labeling protocol – a single subcutaneous injection of 200 µg/kg IVM 1% - the residual efficacy for feeding ticks would be 3, 6, and 8 days to cattle of 150, 250, and 350 kg, respectively. Likewise, the residual efficacy for nematodes would be 8, 11, and 14 days to cattle of 150, 250, and 350 kg, respectively. The residual efficacy was assessed by the total time (in days) in which 95% of the cattle population would maintain plasma levels above thresholds 8 and 2 ng/ml (Figure 5).

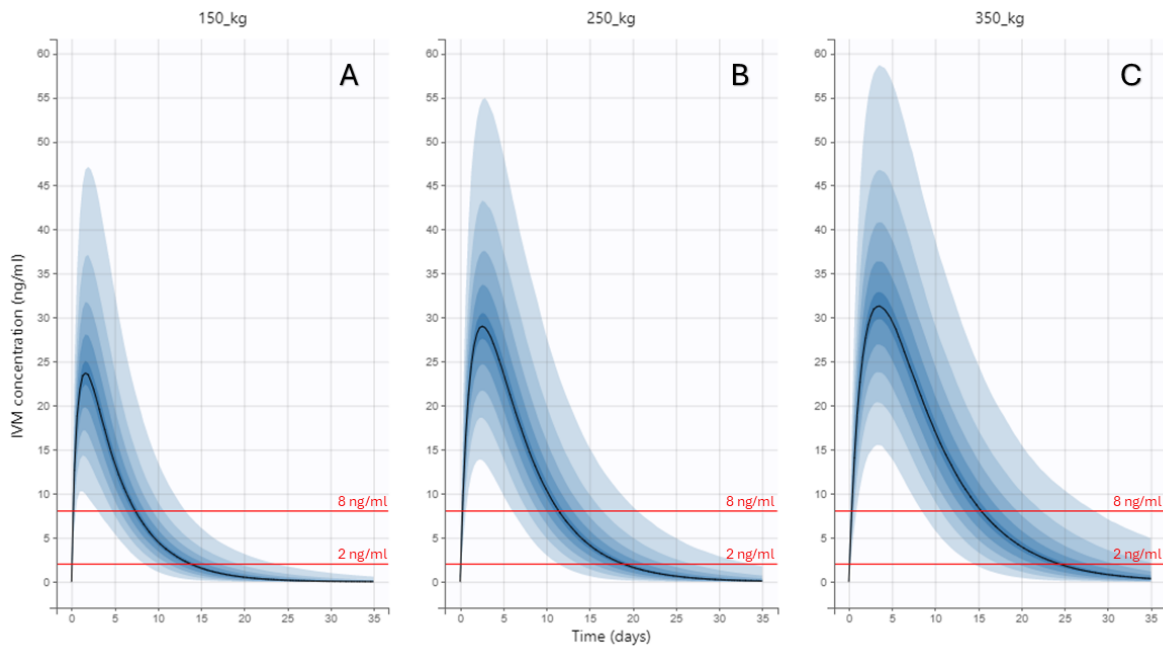


Figure 5. Monte Carlo simulation of a population of 10000 cattle following a single subcutaneous dose of ivermectin 1% (Ivomec®) at 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, according to each body weight: A – 150 kg, B – 250 kg, and C – 350 kg. Red lines indicate the plasma concentrations required for effective control of feeding ticks (8 ng/ml) and nematodes (2 ng/ml) based on Davey et al., (2010); and Lifschitz et al., (2004). The X-axis represents time (days) while Y-axis represents the plasmatic concentration (ng/ml).

4. Discussion

We determined the population pharmacokinetics (PopPK) of IVM in cattle through a MBMA. We identified body weight as the significant covariate affecting IVM volume of distribution (V) in this population. We established the theoretical residual efficacy for IVM against feeding ticks and nematodes infestations in three cattle subpopulations according to body weight (150, 250, and 350 kg).

MBMA has several limitations, the same as traditional meta-analysis. This approach adopts available information from public clinical research articles and may be subject to publication bias (Li et al., 2015). The metrics for characterizing the relationship between the administration interval and drug exposure empirically rely on the average concentrations of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ subcutaneous doses of IVM (Ivomec® 1%) and may decrease the prediction ability of quantitative models compared to individual patient data. Furthermore, differences in blood sampling times, as well as the analytical quantification technics applied during the PK assessment, should be noted concerning the different labs, operators and analytical instruments.

However, these existing differences in the measurement of PK data, a similar relationship to outcome was observed across different clinical trials.

As Mould and Upton, (2012), once stated, models are only as good as the data they are based on. Population modeling requires accurate information on dosing, measurements, and covariates. The covariate model is important to describe the influence of factors on the individual time course of drug-exposure and response. Considering the current software and scope of this study, animal weight was the most important covariate. Without it, the administered drug amount cannot be determined, making it impossible to model the PK data.

Apart from that, the volume of distribution (V) scaled linearly with body weight, reflecting the explainable variability in these parameters attributable to body size. Nevertheless, one limitation of this PopPK model is that we did not have information about body mass index (BMI) in the cattle population used to build the model. Once absorbed, IVM distributes widely across tissues, with significant retention in fat due to its high lipid solubility (Chiu et al., 1986). It well known that European cattle, characteristically, have a greater “marbling” (an accumulation of intramuscular fat) than Zebu cattle (Gotardo et al., 2020). However, Zebu cattle exhibit a significantly higher accumulation of intramuscular fat in the hump (*Rhomboides muscle*) compared to other cattle breeds (Pedrão et al., 2009). These factors, such as animal species and body composition have been shown to affect systemic availability of IVM.

Vercuyse, et al., (2008), compared two breeds of *B. taurus*, Holstein and Belgian Blue (BB). They concluded that the systemic availability of IVM was statistically higher in BB, compared to Holstein calves, even though both being European cattle breeds. Indeed, important differences in the pattern of systemic availability of moxidectin (another macrocyclic lactone) after topical administration have been observed between Aberdeen Angus and Holstein breeds (Sallovitz et al., 2002).

The understanding of the influence of factors (covariates) such as WT, BMI, age, breed and genotype could aid enormously in explaining the between subject variability (BSV) in drug exposure. Despite we had leveraged and analyzed several categorical covariates in the model building process (Table 2), there was no adequate amount of information to maintain such covariates in the model. Covariates cannot be claimed to be influential or not influential on the exposure of a drug if the covariate distribution is narrow (for continuous covariates) or if the number of subjects in the category is inadequate, for categorical covariates (FDA, 2022).

However, MBMA has demonstrated that this approach with empirical metrics adequately described the PK of IVM over time. The major advantage of this MBMA is the flexible application of mathematical equations to simulate different scenarios, both interpolation and extrapolation. Interpolation refers to simulating non-observed data that lies within the bounds of the original data (a single subcutaneous injection). Extrapolation refers to simulating non-observed data that lies outside the bounds of the original data (multiple subcutaneous injections). Simulations should therefore be interpreted with a clear understanding of the limitations and assumptions inherent in the model.

Currently organophosphate, pyrethroid, formamidine, and macrocyclic lactone chemicals are the major classes of acaricides used in the United States of America (USA) and/or Mexico for controlling cattle tick (Obaid et al., 2022). Even though these acaricides are all highly effective against ticks that are feeding in the host at time of treatment, their residual efficacy (protective period against re-infestation) is rather short requiring frequent treatments to ensure eradication (Davey et al., 2010). Indeed, endectocides, such as ivermectin, provide excellent control (>99.0 %) of all parasitic stages of *R. (B.) microplus* infested on host animals at the time of treatment at low concentrations.

Davey et al., (2005), have compared the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) efficacy of both traditional IVM 1% (Ivomec[®]) and IVM 3.15% (Ivomec[®] GOLD). They demonstrated that traditional IVM 1% showed that sera concentration decreased below the 8 ng/ml threshold level 2.8 times sooner (15 days post-treatment), with a peak concentration (C_{max}) 17.4% higher (31.7 ng/ml), and 2.75 times earlier (3.98 days post-treatment) (Toutain et al., 1997). In fact, the length of drug exposure at the threshold dose (>8 ng/ml) during the parasitic development of the ticks is an important factor in the residual efficacy, the longer the exposure at or above the threshold concentration the greater the protection against re-infestations (Vercruyse et al., 2008).

During the population simulation, we observed that the current recommended dosing regimen of IVM 1% in cattle (single subcutaneous injection at 200 µg/kg), despite proving effective control of feeding tick had a short residual efficacy. The protection period post treatment increased with body weight almost proportionally: 5, 7, and 9 days (> 8 ng/ml) to 150, 250, and 350 kg, respectively. Then, we simulated personalized protocols considering these residual times, aiming to attain the target of 21 days over the threshold (8 ng/ml) to disrupt

the reinfestation cycle. It would be needed 3, 4, and 5 re-administrations to attain the target 21days > 8 ng/ml. These results could be a limitation to the animal owner, since the shorter the residual efficacy, the more difficult it is to manage and gather the cattle, and the greater the financial burden is.

On the other hand, the re-administrations were more spaced in the dosing optimization for nematode control, since the concentration threshold was lower (2 ng/ml). Different from feeding tick control, there is no consensus on how long the residual effect should be to disrupt nematode reinfestation on the host (Gayraud; Alvinerie; Toutain, 1999). Similarly, protection period post treatment increased with body weight almost proportionally: 8, 11, and 14 days (> 2 ng/ml) to 150, 250, and 350 kg, respectively. While we do not feel that there are any general recommendations about when to use the dosing protocol based on this work, we tend to recommend this model to support study designs including dose optimization to extend the residual efficacy and the duration of the antiparasitic therapy in cattle.

5. Conclusion

This study leveraged real-world data to characterize the pharmacokinetics of ivermectin 1% in cattle through a model-based meta-analysis (MBMA). The PK of IVM fitted a one-compartment model with first order absorption and linear elimination. The differential effect of body weight in ivermectin volume of distribution was assessed. The theoretical maximum residual efficacy differed according to cattle weigh, being longer in heavier cattle. Despite the limitations of other covariates records, this study leveraged valuable real-world information, and it could likely be used to support study designs including dose optimization to extend the duration of the antiparasitic therapy in cattle.

Author Contributions

B.C.F.S. data collection, pharmacokinetic modeling, data interpretation, statistical analysis, manuscript preparation. G.S.V. data interpretation, statistical analysis, manuscript preparation. M.F. study design, data interpretation, statistical analysis, manuscript preparation.

Acknowledgments

This research received no specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors acknowledge the Federal University of Lavras (UFLA), the

Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES) for the graduate scholarship, and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). Moreover, the authors acknowledge Lauren Souza Mendes and Luisa Fernandes de Souza for helping with raw data collection and management.

Ethics Statement

The authors confirm that the ethical policies of the journal, as noted on the journal's author guidelines page, have been adhered to. No ethical approval was required as no animals were used.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

Data is available from the corresponding author upon request.

References

AHN, J. E.; FRENCH, J. L. Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: Approaches to handling within treatment arm correlation. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 37, n. 2, p. 179–201, abr. 2010.

ARESKOG, M. et al. Dexamethasone treatment interferes with the pharmacokinetics of ivermectin in young cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 190, n. 3–4, p. 482–488, 21 dez. 2012.

CAMPBELL, W. C. **Ivermectin and Abamectin**. Springer New York, 1989.

CHIU, S.-H. L. et al. Metabolic Disposition of Ivermectin in Tissues of Cattle, Sheep, and Rats. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 14, n. 5, 1986.

CROMIE, L. et al. Pharmacokinetics of a novel closantel/ivermectin injection in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 3, p. 205–211, jun. 2006.

DAVEY, R. B. et al. Therapeutic and persistent efficacy of a single injection treatment of ivermectin and moxidectin against *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) on infested cattle. **Experimental and Applied Acarology**, v. 35, n. 1–2, p. 117–129, mar. 2005.

DAVEY, R. B. et al. Therapeutic and persistent efficacy of a long-acting (LA) formulation of ivermectin against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) and sera concentration through time in treated cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 169, n. 1–2, p. 149–156, abr. 2010.

DEMIN, I. et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: An application toward model-based drug development. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 92, n. 3, p. 352–359, set. 2012.

EL-BANNA, H. A. et al. Comparative pharmacokinetics of ivermectin alone and a novel formulation of ivermectin and rafoxanide in calves and sheep. **Parasitology Research**, v. 102, n. 6, p. 1337–1342, maio 2008.

FDA. **Population Pharmacokinetics Guidance for Industry**. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or>>.

GAYRARD, V.; ALVINERIE, M.; TOUTAIN, P. L. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. **Veterinary Parasitology**, 1999.

GEARY, T. G. et al. *Haemonchus contortus*: Ivermectin-Induced Paralysis of the Pharynx. **Experimental Parasitology**, 1993.

GENCHI, C. et al. Comparative evaluation of two ivermectin injectable formulations against psoroptic mange in feedlot cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 158, n. 1–2, p. 110–116, 25 nov. 2008.

GILL, J. H.; LACEY, E. Avermectin: milbemycin resistance in trichostrongyloid nematodes. **International Journal for Parasitology**, 1998.

GONZÁLEZ CANGA, A. et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. **Veterinary Journal**, jan. 2009.

GOTARDO, A. T. et al. The effect of breed, sex, and drug concentration on the pharmacokinetic profile of ivermectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 5, p. 477–484, 1 set. 2020.

HERD, R. P.; SAMS, R. A.; ASHCRAFT, S. M. Persistence of Ivermectin in Plasma and Faeces Following Treatment of Cows with Ivermectin Sustained-release, Pour-on or Injectable Formulations. **International Journal for Parasitology**, v. 26, n. IO, p. 1087–1093, 1996.

HITCHCOCK, L. F. Studies on the parasitic stages of the cattle tick. *Boophilus Microplus* (*Canestrini*) (Acarina: Ixodidae). **Australian Journal of Zoology**, v. 3(2), 1955.

LANUSSE, C. et al. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 2, p. 91–99, 1997.

LAVIELLE, M.; RIBBA, B. Enhanced Method for Diagnosing Pharmacometric Models: Random Sampling from Conditional Distributions. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 12, p. 2979–2988, 1 dez. 2016.

LI, H. Q. et al. Utilization of model-based meta-analysis to delineate the net efficacy of tasopglutide from the response of placebo in clinical trials. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 3, p. 241–249, 1 jul. 2015.

LIFSCHITZ, A. et al. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 86, p. 203–215, 1999a.

LIFSCHITZ, A. et al. Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 22, n. 1, p. 27–34, 1999b.

LIFSCHITZ, A. et al. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 87, p. 327–338, 2000.

LIFSCHITZ, A. et al. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. **Veterinary Parasitology**, v. 119, n. 2–3, p. 247–257, 30 jan. 2004.

LIFSCHITZ, A. et al. Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: Absorption pattern and pharmacokinetic considerations. **Veterinary Parasitology**, v. 147, n. 3–4, p. 303–310, 20 jul. 2007.

LIFSCHITZ, A. et al. Failure of ivermectin efficacy against *Psoroptes ovis* infestation in cattle: Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of two commercial formulations. **Veterinary Parasitology**, v. 263, p. 18–22, 15 nov. 2018.

LO, P. et al. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 251–268, 1985.

MCCANN, S. et al. Population Pharmacokinetics of Posaconazole in Immune-Compromised Children and Assessment of Target Attainment in Invasive Fungal Disease. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 62, n. 7, p. 997–1009, 1 jul. 2023.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 1, n. 1, 2012.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 2, n. 4, abr. 2013.

NDONG, T. B. et al. Pharmacokinetics of ivermectin in zebu Gobra (*Bos indicus*). **Veterinary Parasitology**, v. 128, n. 1–2, p. 169–173, 10 mar. 2005.

NGUYEN, T. M. et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of ceftazidime and imipenem in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, 1 abr. 2021.

OBAID, M. K. et al. Acaricides Resistance in Ticks: Selection, Diagnosis, Mechanisms, and Mitigation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. Frontiers Media S.A., , 6 jul. 2022.

PEDRÃO, M. R. et al. Comparison of Proximate Chemical Composition and Texture of cupim, *Rhomboides* muscle. and lombo, *Longissimus dorsi* muscle of Nelore (*Bos indicus*). **Arch. Biol. Technol.** v. v. 52, n. 3, p. 715–720, 2009.

SALLOVITZ, J. et al. Breed differences on the plasma availability of moxidectin administered pour-on to calves. **Veterinary Journal**, v. 164, n. 1, p. 47–53, jul. 2002.

SAVIC, R. M.; KARLSSON, M. O. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: Problems and solutions. **AAPS Journal**, v. 11, n. 3, p. 558–569, set. 2009.

SULIK, M. et al. Antiparasitic activity of ivermectin: Four decades of research into a “wonder drug”. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Elsevier Masson s.r.l., , 5 dez. 2023.

TOUTAIN, P. L. et al. Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 288–291, 1988.

TOUTAIN, P. L. et al. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 3–8, 1997.

TRAYNARD, P. et al. Efficient Pharmacokinetic Modeling Workflow with the MonolixSuite: A Case Study of Remifentanyl. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 198–210, 1 abr. 2020.

VERCRUYSSSE, J. et al. Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves. **Veterinary Parasitology**, v. 152, n. 1–2, p. 136–140, 25 mar. 2008.

VINUEZA VELOZ, P. et al. Widespread resistance to macrocyclic lactones in cattle nematodes in Ecuador. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 23, 1 jan. 2021.

CAPÍTULO 3

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente pressão sobre os sistemas de produção animal, associada ao aumento da resistência parasitária aos fármacos convencionais, reforça a necessidade de abordagens mais precisas e fundamentadas no uso de antiparasitários. Neste contexto, o presente trabalho contribui significativamente ao propor uma modelagem farmacocinética populacional (PopPK) da ivermectina (IVM) em bovinos, por meio de uma abordagem inovadora de modelagem baseada em meta-análise (MBMA). A utilização de dados publicados da literatura permitiu a construção de um modelo robusto, capaz de descrever a variabilidade farmacocinética da IVM na população bovina considerando todas as características individuais dos 16 estudos utilizados na sua construção.

As simulações realizadas com o modelo desenvolvido possibilitaram a avaliação de diferentes protocolos terapêuticos, adaptados a subpopulações de bovinos baseadas no peso dos animais, com foco na extensão da eficácia residual (período de proteção contra re-infestação) da IVM contra nematódeos e carrapatos. Tais resultados reforçam a importância da individualização de tratamentos antiparasitários, contribuindo para a redução da pressão seletiva sobre os parasitas e para a promoção do uso racional de medicamentos veterinários. Além de seu impacto técnico-científico, este trabalho também se insere em um contexto mais amplo de sustentabilidade e segurança alimentar, dialogando com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU e com diretrizes do MAPA voltadas ao controle de resíduos e à saúde dos rebanhos. Espera-se que os achados aqui apresentados possam servir de base para futuras pesquisas voltadas ao fortalecimento de práticas veterinárias mais eficazes, seguras e sustentáveis no Brasil e em outros países produtores de bovinos.

O modelo PopPK desenvolvido neste trabalho representa um importante passo na individualização e racionalização da terapia antiparasitária em bovinos. Além disso, este modelo pode ser expandido e refinado em futuras pesquisas por meio de sua integração com abordagens mais mecanísticas, como os modelos baseados em fisiologia (PBPK) e modelos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD). A incorporação a um modelo PBPK permitiria simular com maior precisão a distribuição tecidual da IVM, considerando compartimentos fisiológicos específicos, como tecido adiposo, músculo, fígado e rim, órgãos essenciais para o controle de resíduos. Isso seria especialmente útil para prever níveis residuais da droga em

produtos de origem animal, reforçando ações de vigilância sanitária e conformidade com os limites máximos de resíduos estabelecidos por órgãos reguladores.

Já a extensão para um modelo PK/PD permitiria relacionar diretamente a exposição sistêmica (concentração plasmática) da IVM com sua eficácia antiparasitária *in vitro* ou *in vivo*, estabelecendo alvos farmacodinâmicos como C_{max}, AUC ou tempo acima de determinada concentração mínima eficaz (e.g., 2 ng/mL para nematódeos e 8 ng/mL para carrapatos). Isso viabiliza o delineamento de protocolos de tratamento baseados em metas de eficácia, considerando o risco de reinfestações e a variabilidade individual.

Embora o presente trabalho tenha um caráter inovador, por ser o primeiro MBMA para a medicina veterinária (até onde os autores sabem), algumas limitações devem ser reconhecidas. Uma das limitações está relacionada aos dados utilizados, pois todas as curvas de concentração-tempo foram extraídas de estudos previamente publicados, o que restringe o acesso a dados individuais e, por consequência, limita a análise de covariáveis adicionais, como idade, escore de condição corporal, status fisiológico (lactação, gestação) e manejo nutricional.

Além disso, a concentração plasmática foi utilizada como parâmetro para a exposição sistêmica, sem considerar diretamente a distribuição tecidual da IVM, o que poderia superestimar ou subestimar sua real disponibilidade nos locais de ação, especialmente em tecidos-alvo como pele ou trato gastrointestinal. Outro ponto importante é que o modelo foi desenvolvido exclusivamente a partir de estudos com a formulação Ivomec[®] 1% administrada por via subcutânea na dose de 200 µg/kg, o que restringe a extrapolação dos resultados para outras formulações comerciais, vias de administração (oral, pour-on) ou regimes de doses alternativas. Por fim, a ausência de dados farmacodinâmicos (PD) impede o estabelecimento direto de relações PK/PD, o que seria fundamental para definir concentrações-alvo e guiar a eficácia terapêutica com maior precisão. Apesar dessas limitações, o modelo desenvolvido constitui uma base sólida para futuras análises, podendo ser aprimorado com a inclusão de dados experimentais primários, parâmetros fisiológicos (via modelos PBPK) e dados de resposta terapêutica (via modelos PK/PD).