

Se você não é Médico Veterinário ou acadêmico está invadindo este site ético.
Por favor, se retire...

Referência Bibliográfica para este artigo:

Canal, Ivo Hellmeister; Canal, Raoní Bertelli; Didiano, Juliana Maria - LEVAMISOL - Vermífugo e imuno modulador: antigo e eficaz. Uma revisão bibliográfica e indicações de uso. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET®, ISSN 1695-7504, Vol. V, nº 7, 7/2004. España. Veterinaria.org® - Comunidad Virtual Veterinaria.org® - Veterinaria Organización S.L.® Mensual. Disponible en: < <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> > y más específicamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070704B.html>

CANAL, Ivo Hellmeister,

Collaborators

- CANAL, Raoní Bertelli
- DIDIANO, Juliana Maria

LEVAMISOL- an old and efficient vermifuge and immune modulator. A bibliography revision and indication for new using. (2004)

Resume:

The author proposes some practical new uses for the medication in the pet clinic like an immune modulator.

Uniterm : Levamisol, Pet clinic, immune modulator, vermifuge.

LEVAMISOL - Vermífugo e imuno modulador: antigo e eficaz

Uma revisão bibliográfica e indicações de uso

Canal, Ivo Hellmeister e colaboradores. (2004)

Comumente vimos profissionais da área médica interessados em atualizações. Importam-se com os fármacos novos, modernos, caros e recentes lançamentos, enquanto muitas vezes não conhecem ainda o potencial de outros produtos mais antigos, ainda muito mal explorados. O Levamisol, (-)-2,3,5,6 tetraidro-6-fenilimidazol[2,1-b]tiazol INN, é, na clínica médica humana e de animais de produção e de companhia, um destes casos.

Para a melhor recomendação e utilização do produto, empregado inclusive pelos mais atuais tratamentos na medicina humana, com preço muito menor que outros imuno-moduladores do mercado, é que apresentamos esta revisão bibliográfica associada às nossas recomendações de uso deste antigo e eficaz produto que, seguramente, ainda não tem todas as suas aplicações definidas, quer seja na medicina humana quer seja na medicina veterinária³.

Nossa prática tem estabelecido excelentes resultados utilizando os produtos da Fort Dodge Saúde Animal Ltda. nas formas Ripercol* L Solução - Cloridrato de Levamisol a 5% no volume de 1 ml/(10kg), Ripercol - L Injetável - Cloridrato de Levamisol a 7,5% no volume de 1ml/20kg, e Ripercol L 150 F, no volume de 1 ml/40 kg.

Nos anos 60, Janssen Pharmaceutica lançou o **tetramisol**, um sal altamente solúvel em água, com expressiva ação anti-helmíntica sobre nematóides, mas não diretamente sobre os trematóides, cestóides ou protozoários³, ainda que tenha indiretamente efeito nestes, como imuno modulador.

Trata-se de um produto de absorção rápida: via oral, 15 mg/kg de massa corporal, são absorvidos em 2 a 3 horas. Tem meia vida plasmática curta, 4 horas, motivo pelo qual não apresenta efeito cumulativo. A eliminação se dá 40% pela via urinária e 41% pela fecal, nas 12 horas iniciais. Muito pouco é eliminado pela via respiratória¹⁻³⁻¹⁵.

Em 1966 investigações identificaram a fração levógira como a responsável pela eficácia do produto. Esta fração foi lançada no mercado com o nome de Levamisol. Renoux & Renoux (1971)¹⁹ foram os primeiros a relatar seus efeitos imuno-moduladores.

Define-se DE - Dose Eficaz- como a que responde à indicação do produto, DT, -Dose Tóxica- como a dose de início de sintomas de intoxicação, e DL -Dose letal- como dose capaz de velar a óbito os animais tratados.

Para um produto de quarenta anos de mercado, seria impossível supor que não apresentasse algum desgaste, e realmente o teve. Obras da década de 70¹⁰ ainda apontam a DE a partir de 2,5 mg/kg, enquanto que hoje as recomendações de bula são de 5 mg/kg para mamíferos e até 30 mg/kg para aves²⁰⁻²¹, mas autores o indicam na dose de 10 e até 48 mg/kg para cada grupo, respectivamente¹⁻³. Demonstrar a resistência dos parasitos a um produto é uma tarefa muito difícil. Neste caso, o importante é que nas doses usuais tem eliminado cerca de 90% dos adultos de seus hospedeiros³, o que é um ótimo resultado.

Mesmo com o aumento da dose eficaz, ainda trata-se de um vermífugo seguro para muitas espécies, com margem de segurança entre 2 a 5 vezes superior à DE.^{3 15} Ruminantes domésticos e de zoológico têm DT de 45 mg/kg^{3,15}, e DL de 90 mg/kg¹⁵. Suínos apresentam três vezes a margem de segurança para DT¹⁵, e DL de 40 mg/kg³. Frangos resistem a altas doses, sendo que 2.750 mg/kg não lhes é fatal³. Gansos apresentam DT de 300 mg/kg³ e galinhas de 480mg/kg.³

Eqüinos, uma exceção à regra, apresentam DE 15 mg/kg, enquanto que doses de 20 mg/kg podem ser fatais^{3 - 15}, motivo que leva o produto ter uso restrito para esta espécie, embora se encontre recomendação da utilização a partir de 5 mg/kg^{3, 15}, com elevada margem de segurança, sendo aplicado no caso por dois dias consecutivos ³.

É ainda recomendado para animais de zoológico: para bovídeos e elefantes nas doses de 5 mg/kg; para cobras com parasitas pulmonares 10 mg/kg. Ratos são hospedeiros bastante resistentes ao produto, apresentando DL de 253 mg/kg por via oral e 100 mg/kg por via injetável³.

Para as espécies canina e felina, doses orais de até 80 mg/kg podem não ser fatais, embora levem a sintomas de intoxicação. No entanto, 50% desta dose, 40mg/kg, leva-os a óbito em 10 a 15 minutos, se injetável^{3 - 15}. Apresentam alta sintomatologia à dor quando recebem uma dose usual do produto injetável, enquanto que a forma oral é muito bem tolerada por eles.

Os sinais e sintomas de intoxicação incluem salivação, anorexia, náusea e vômitos, nervosismo, irritabilidade, fadiga e urticária. A dispnéia, salivação, defecação ocorrem devido à contração muscular, também responsável pela contração dos bronquíolos respiratórios e midríase, assim como a alta motilidade das vias digestivas e redução da frequência cardíaca³. Seus efeitos tóxicos podem estar ligados a inibição da colinesterase, com a manifestação da ação muscarínica e da acetil colina³.

O tratamento para os casos de intoxicações é à base de atropinização, à semelhança dos organofosforados³.

Como estimulante de imunidade, a recomendação de bula é de 10 mg/kg²⁰⁻²¹, mas encontramos uma grande variedade de experimentos com diferentes doses: JJ Giambrone e P H Klesius¹⁴ obtiveram resultados positivos com várias doses entre 0,25 e 5 mg/kg, Cindy Brunner⁶ indica 2 a 3 mg/kg, enquanto que Zanini-Oga²³ recomenda o uso de até 50 mg/kg, dois dias consecutivos por semana, para humanos.

Não podemos nos esquecer aqui que, sendo um anti-helmíntico, tem marcante atuação no combate à imunossupressão verminótica, além de seu efeito primário como imuno modulador.

Cindy Brunner⁶ comenta que embora o levamisol apresente meia vida curta, pode modular a imunidade por mais de 48 horas e que os melhores resultados são apresentados por pacientes imuno deficientes. No mesmo trabalho, tratamentos intermitentes apresentam melhor efeito que os contínuos. Sugestões de 3 dias consecutivos ou dose única por semana são diversificadas, assim como intercalação de 3 dias tratando, 3 dias descansando, ou seja, 3 dias sim, três dias não³.

Doses repetidas e prolongadas reduzem a sensibilidade do paciente ao efeito imuno modulador do fármaco e pode inclusive levar a sérios problemas incluindo imunossupressão⁶.

Embora existam diferenças quanto às doses, todos os autores concordam com o efeito benéfico sobre a imunidade. Zanini-Oga²³, em trabalhos experimentais utilizando ratos, demonstra seu efeito protetor em casos de neoplasias com a inibição do crescimento de células de sarcoma injetadas e a redução do número de metástases. Em ruminantes, Ovidia e colaboradores (1977)¹⁸ comprovaram seu efeito na prevenção de mastite clínica. Flesh e colaboradores (1977)⁹ demonstraram a redução de mortalidade de bezerros de vacas tratadas com levamisol, Babiuk (1980)² demonstra sua eficácia associada a vacinações, Rojas (1974)²² comenta da melhora no tratamento da Febre Aftosa enquanto que Hogarth-Scott e col (1980)¹² verificaram o melhor resultado vacinal. Em aves, Kulkarni(1973)¹⁶, Hernandez (1976)¹¹, Bottino (1977)⁴, Maheswaran (1980)¹⁷, Calderon (1979)⁵ comprovaram seu efeito na elevação de títulos vacinais com seu uso. Em 1989 um tratamento associado ao Levamisol foi oficialmente reconhecido pelo Instituto Americano do Câncer. O produto, associado ao 5FU (fluorouracil) foi aprovado para o tratamento do câncer de cólon em humanos no estágio III¹³. É ainda indicado por Booth, Nicolas, Mc Donald Leslie E.³ como modulador da imunidade dos cães e gatos geriátricos

Citamos todos os trabalhos que elegem o Levamisol como modulador do sistema histiocitário seria no mínimo exaustivo, dada a grande quantidade de publicações demonstrando seus excelentes resultados.

Já que, seu mecanismo de ação não está completamente explicado, até onde sabemos o Levamisol altera o metabolismo e a função dos linfócitos T, Monócitos e Neutrófilos⁶. Existem atualmente trabalhos citando que também há uma intercorrência com os Linfócitos B, mas ainda não se identificou se diretamente sobre eles, ou se se trata de um efeito secundário aos linfócitos T⁷. Os melhores efeitos encontrados são em células com função ineficiente ou suprimidos, de que se entende que o Levamisol tem efeito marcante na imunossupressão, sendo, portanto indicado em todas as doenças que se caracterizam por este quadro⁶.

Devemos ainda lembrar que, embora em pequena percentagem, existem pacientes que não respondem adequadamente ao levamisol. Falhas foram atribuídas à incapacidade de produzir-se o "*fator sorológico de indução*" necessário para que o produto tenha seu efeito no ganho linfocitário. Outros casos de insucesso ainda não se identificaram a causa.

O Levamisol não possui efeito no sistema imune perfeito⁶. Devemos lembrar que, dificilmente, um paciente estará com seu sistema histiocitário realmente perfeito. Uma equivalência pode-se ter com os aditivos de motores. Se um motor está funcionando de forma perfeita, nenhum aditivo será útil, ou, se o aditivo melhorou o resultado é por que o motor não estava em seu estado de funcionamento perfeito.

Existem ocasiões em que a utilização do Levamisol é contra indicada. Por ser um modulador da imunidade, uma alternativa para o tratamento da imunossupressão, sempre que haja excesso de estímulo imune, sua recomendação será contra indicada. Exemplos disto são a PIF - Peritonite Infecciosa Felina – durante a fase efusiva, Cinomose na fase nervosa, lesões de pele por doenças auto-imune, Lupus Eritematoso, Fogo Selvagem, Pênfigo, e tantas outras causadas pela hiper atividade imunológica⁶. Sempre que o efeito desejado seja uma imuno supressão, o produto é contra indicado.

Por outro lado será sempre um excelente auxiliar quando o caso nosológico envolve um certo grau de imunossupressão ou ainda quando temos de preveni-la. É um ótimo coadjuvante nas antibióticoterapias, estímulos antigênicos (vacinações), doenças crônicas não auto-ímmunes.

Também é sempre um auxiliar importante naqueles tratamentos de preparação pré-cirúrgica de um

paciente.

Para os casos de oncologia¹³⁻²³, o Levamisol tem demonstrado ser de valor, melhorando a qualidade e aumentando a sobrevivência dos pacientes, reduzindo as metástases e o crescimento neoplásico. Apresentam marcante efeito na quimio e radioterapia, restabelecendo a imunidade celular mediada pós-tratamentos.

Ao analisarmos todas as indicações deste produto notaremos que não damos a ele o devido valor. A medicação é acessível e de baixo custo. Podemos adquirir um frasco de 250 ml de Solução de Cloridrato de Levamisol a 5% (Fort Dodge) por cerca de R\$ 10,00 (US\$ 3.00), volume suficiente para tratar 2,5 ton de cães e gatos, ou ainda se imaginarmos que na clínica médica de pequenos animais a média de todos os nossos clientes está em torno de 10 kg, um frasco do produto tratará cerca de 250 pacientes, ou seja, R\$ 0,04 por dose, um preço irrisório quando compararmos a outros imuno-moduladores do mercado, mas com efeito evidente.

Em nossa clínica, há cerca de 3 anos, estamos utilizando fartamente do Levamisol para praticamente todos os eventos. É uma medicação útil na maioria dos procedimentos:

- **Nas consultas normais:** Uma dose de vermífugo é sempre bem cabida. Além do efeito vermífugo, o Levamisol ainda irá modular a imunidade do paciente, que, em virtude da consulta médica, deve estar passando por problemas de saúde. Na generalidade devemos lembrar sempre das contra indicações: Doenças hiperimunes.
- **Animais não doentes** na clínica normalmente se apresentam para imunização. Neste caso o Levamisol será ainda mais importante. Diversos foram os trabalhos demonstrando sua eficácia na melhora da resposta às vacinas.
- **Reprodução:** É indicado para cadelas e gatas prenhes duas semanas antes e duas após o parto, incluindo aqui os filhotes.
- **Pediatria:** Todo filhote de cão ou gato está infestado com algum nematóide por definição. Lembremo-nos das transmissões transplacentárias e lactogênicas.
- **Verminose:** Qualquer vermífugo combate à imunossupressão verminótica, pediátrica ou não, mas se este vermífugo for um imuno modulador, como o caso em estudo, ainda melhor.
- **Geriatrics:** Sabemos que o metabolismo imune do geriatra é, por definição, suprimido, o que tornam evidentes os ganhos neste setor.
- **Pré-cirúrgico:** Ao se modular a imunidade do paciente melhoraremos sua condição de ASA - American Society Anesthesiology-, incrementando o sucesso cirúrgico e o prognóstico. No caso de um paciente pré-operatório estar com sua imunidade 100% ativa, então uma dose de vermífugo precedendo a cirurgia será ainda melhor.
- **Oncologia:** Inclusive na medicina humana o Cloridrato de Levamisol já se evidenciou para esta especialidade, não restando comentários a serem feitos sobre os ganhos neste setor.
- **Antibioticoterapia: Sem exceção!** Nos casos em que temos que administrar um antibiótico quer profilaticamente, como em um pós-cirúrgico, quer curativamente, uma infecção, utilizamos o Cloridrato de Levamisol. Precisar administrar um antibiótico, certamente é, ou porque nosso paciente foi exposto a bactérias ou porque ele está com uma infecção, mas nos dois casos decidimos que ele sozinho não está capacitado para debelar e resolver o quadro. Nos dois casos a imuno-modulação é sempre benéfica.
- **Doenças crônicas não auto imunes:** Apresentam sempre um ganho extra ao estabelecermos um melhor padrão imune ao paciente. Doença crônica não se cura, a não ser que a tornemos aguda! Esta frase tem sim seu valor, pois se a doença se cronificou, é por que existe um equilíbrio. O doente não teve forças para debelar o processo, e a doença, não tem forças para derrubar seu hospedeiro. Temos aqui uma luta não resolvida, um empate. Tende ao infinito se uma das partes não adquirir vantagem sobre a outra. Temos de modificar a condição de um dos lados para a cura ou óbito. Muitas vezes a imuno-modulação é a ferramenta que o doente precisa para vencer a guerra e por fim a enfermidade.
- **Doenças infecto-contagiosas:** Todas estas são imune dependentes. Não existe um agente infectante que contamine 100% de uma população. A peste negra, na Europa da Idade Média dizimou 75% da população humana. Podemos estar certos que os 25% que sobraram se trataram da parcela da população

cujo sistema histiocitário era competente para combater e debelar a infecção. Todos os humanos eram atacados por pulgas, todos receberam suas doses infectantes, mas nem todos morreram, ou adoeceram. Diferenças de imunogenicidade !!!

Quer o parasitismo seja por um vírus como os parvovírus felino, canino, cinomose, bactéria ou protozoário, a cura se dará principalmente pela ação competente do sistema imune.

Qualquer infectologista sabe das dificuldades em se tratar um imuno-suprimido. Neste caso o Levamisol é um importante coadjuvante enquanto imuno modulador.

Estas são apenas algumas das principais aplicações que atualmente damos ao Levamisol.

Quanto à administração, se a solução injetável apresenta o inconveniente de ser muito dolorida, além de ser mais concentrada e de menor segurança que a solução oral, dando um volume muito pequeno por animal, a oral, embora apresente sabor e odor fortes, é bem aceita pela maioria dos pacientes. Em nossa clínica, nestes três anos de uso contínuo, menos de 10% dos tratados apresentaram intolerância ao gosto, mostrando sialorréia imediatamente após ter sido medicado. Para estes mantivemos a forma injetável²⁰.

Nas doses recomendadas, até a presente data, não houve quaisquer sinais de intoxicação a este produto, que recomendamos largamente.

Com o auxílio de uma seringa de insulina, pode-se facilmente dosificar o volume de 0,1 ml da solução para um quilograma de massa corporal inclusive para os pequenos. Para os grandes o volume tão pouco é exagerado, se tornando inclusive um vermífugo prático e eficaz na clínica dos animais de companhia, empregável para a grande maioria das espécies.

Para quaisquer dúvidas, deixamos aqui nosso endereço: [Http://www.POLIVET-Itapetininga.vet.br](http://www.POLIVET-Itapetininga.vet.br)
e-mail [polivet@ polivet-itapetininga.vet.br](mailto:polivet@polivet-itapetininga.vet.br) e clinica@polivet-itapetininga.vet.br

Ficamos ao dispor dos colegas ao que necessário se faça.

O autor deixa claro que nenhuma responsabilidade assumirá pelo uso que outros fizerem desta técnica de maneira adequada ou inadequada, e lembra que a lei 8.078 de 11 de setembro de 1990, diz em seu artigo 14 §2º que "o serviço não é considerado defeituoso pela adoção de novas técnicas" mas em seu artigo 39 – É vedado ao fornecedor de produtos os serviços, dentre outras práticas abusivas, VI – "executar serviços sem a prévia elaboração de orçamento e autorização expressa do consumidor", de forma que um documento assinado pelo cliente autorizando é profilaxia acertada.

Este trabalho foi retirado e idealizado para ser integrado à apostila de estágio dos estudantes de Medicina Veterinária na POLIVET-Itapetininga SP Policlínica Cardiologia & Odontologia Veterinária, conforme consta em [Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/estagios.htm](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/estagios.htm) .



Dr. CANAL (Ivo Hellmeister Canal) - CRMV-SP 3967 é

- Médico veterinário pela Universidad de São Paulo desde 1983,
- Diretor Clínico da POLIVET-Itapetininga SP Policlínica Cardiologia & Odontologia Veterinária [Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/estagios.htm](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/estagios.htm).
- Membro integrante da Diretoria de Veterinária.Org [Http://www.veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) .
- Moderador da Vetlista Dr. Edgard Nunes D'Almeida ([Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/vetlista](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/vetlista)).
- Moderador da Cardio-vet ([Http://www](http://www)).

polivet-itapetininga.vet.br/cardiovet.htm.

- C.V completo em [Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/cv.htm](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/cv.htm)



RAONÍ BERELLI CANAL é

- Estudante de Medicina veterinária pela Universidad de São Paulo desde 2004,
- Moderador Discente ta Dr. Edgard Nunes D'Almeida ([Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/vetlista](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/vetlista)).
- C.V completo em [Http://www.polivet-itapetininga.vet.br/raoni.htm](http://www.polivet-itapetininga.vet.br/raoni.htm)

- DIDIANO, Maria Juliana – Médica Veterinária



Juliana Maria Didiano- CRMV SP 16 998 é Médica Veterinária pela USP – Universidade de São Paulo em 2003, Autônoma atuando em Carapicuíba –SP – Brasil

e fica ao dispor no e-mail: brasil-vet@polivet-itapetininga.vet.br

-Bibliografia de referência:

1. Andrade, S. F. - Manual de Terapêutica Veterinária - 2002
2. Babiuk, L. A Comunication Personal 1980
3. Booth, Nicolas, Mc Donald Leslie E. - Farmacologia e Terapêutica em Veterinária (1988)
4. Bottino J A Comunication personal 1977
5. Calderon G Effects on the Neutralizing Antibodies in Chickens After Vaccination Agaist Newcastle diseases - 1979
6. Cindy J. Brunner PhD - Immunomodulatory Effects of Levamisole - 1980
7. Cyanamid Departamento Internacional para o Desarrollo de Productos Veterinarios - Informe científico
8. Ferri - Calich - Vaz - Imunologia - 1979
9. Flesh, J, .H. Ovadia et Nelken - Prevention of calf mortality by pretreatment of pregnant cows with levamisole - 1977
10. Freitas, Moacyr G. - Helminthologia Veterinária - 3ª Edição - 1977
11. Hernandez, C E American Cyanamid Company 1976
12. Hogarth-Scott R S D M Liardet , P J Morris - LevamisolVaccine combinations 1980
13. Jama (1997) Drug Evaluation Annual
14. JJ Giambrone e P H Klesius - Effect of Levamisolon the response of broilers to Coccidiosis vaccination - 1985
15. Jones, L.M. et al - Farmacologia e Terapêutica Veterinária - 1983

16. Kulkarni V B A N Mulbagal V N Paranjape J B Khot A V Manda Immunostimulating effects of tetramizole on antibody formation against Newcastle disease virus in Chicks 1973
17. Maheswaran S K S K Dua E S Thies - Studies on *Pasteurella multocida* IX Levamisole induced aummentation of immune responses to a live fowl cholera vaccine. Avian Diseases 24 (1) 71-81, 1980
18. Ovadia, H J. Flesh e D. Nelken - Prevention of bovine mastites by treatment with levamisole. Israel Jour. Med. 1978
19. Renox, G. , M. Renoux- Effect immunostimulant d'un imidothiazole dans l'immunisation des souris contre l'infection par *Brucella abortus* (1971)
20. Ripercol* - L Injetável - Cloridrato de Levamisola 7,5%- Fort Dodge Saúde Animal Ltda.
21. Ripercol* L Solução - (Cloridrato de Levamisola 5%)

Fort Dodge Saúde Animal Ltda.

22. Rojas A V Lezica N Cordata de La Peña ^a Olivari, J. Feirstein e M Leveistein Levamisole: Accion en febre aftosa 1974
23. Zanini - Oga - Farmacologia Aplicada - 1979