

# L'INTOSSICAZIONE DA INSETTICIDI A BASE DI PIRETRINE E PIRETROIDI NEL GATTO\*

**TED WHITTEM**

*BVSc, PhD*

*Massey University - Palmerston North, New Zealand*

Le piretrine - esteri naturali dell'acido crisantemico e dell'acido piretrico - vengono di solito estratte per scopi commerciali dai fiori di *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Insieme ai loro analoghi di sintesi, i piretroidi, sono attualmente gli insetticidi più comunemente utilizzati per il trattamento delle infestazioni da ectoparassiti del gatto. Si tratta di agenti molto diffusi per la loro rapida azione insetticida e per la relativamente bassa tossicità nei felini, soprattutto al confronto con altre classi di insetticidi (come gli organoclorurati e gli organofosfati). I piretroidi sono stati sintetizzati per migliorare la stabilità delle piretrine ed il successo di questa modificazione chimica ha portato all'ampia diffusione di questi agenti come insetticidi per uso agricolo ed industriale. Di conseguenza, essi sono ora usati frequentemente anche in ambiente domestico.

Nel gatto, l'intossicazione da piretrine e piretroidi è piuttosto comune. Nonostante la tossicità relativamente ridotta di questi prodotti rispetto a quella di altri insetticidi, in alcuni animali si possono avere fenomeni di intossicazione. I veterinari che utilizzano o prescrivono prodotti contenenti questi composti devono quindi essere in grado di riconoscere i segni della loro tossicità. Inoltre, la conoscenza della fisiopatologia dell'intossicazione può servire ad instaurare una terapia adeguata e formulare una prognosi accurata.

## MECCANISMO D'AZIONE E TOSSICITÀ

Le piretrine ed i piretroidi sono divisi in due classi, I e II, in base alla loro struttura chimica ed alle differenze elettrofisiologiche dei rispettivi siti d'azione.<sup>1</sup> Alcuni autori, tuttavia, attribuiscono queste divergenze elettrofisiologiche ad un fenomeno di dose-effetto per entrambe le classi.<sup>2</sup> Il sito primario d'azione di tutte e due le classi è a livello dei canali del sodio a livello della membrana cellulare degli elementi eccitabili.<sup>3-5</sup> Dopo il passaggio di un potenziale d'azione nelle cellule eccitabili del tessuto nervoso e di quello muscolare, le piretrine ed i piretroidi bloccano l'apertura di una piccola percentuale dei canali

di membrana per il sodio. Questi agenti vengono quindi detti *bloccanti dell'apertura dei canali*.<sup>6</sup> Normalmente, dopo il passaggio di un potenziale d'azione, l'iniziale flusso di ioni sodio verso l'interno della cellula viene rapidamente ridotto. In presenza di piretrine e piretroidi, invece, si ha il perdurare di un certo afflusso di sodio.<sup>7</sup> Con gli agenti di classe I e con basse dosi di quelli di classe II, il continuo afflusso di ioni sodio determina dopo il potenziale d'azione primario un prolungamento della corrente. Questo, a sua volta, è causa di ripetute scariche delle cellule eccitabili.<sup>7</sup> Inoltre, piretrine e piretroidi di classe II possono ulteriormente accentuare il continuo afflusso di sodio nella cellula, portando alla depolarizzazione della membrana cellulare. Il persistere di tale depolarizzazione inibisce la propagazione di ulteriori potenziali d'azione.<sup>3-5</sup>

I meccanismi d'azione delle piretrine e dei piretroidi sono gli stessi negli insetti e nei mammiferi; tuttavia, l'attività di questi agenti a livello dei canali del sodio della membrana cellulare è negativamente correlata alla temperatura. Quindi, un certo grado di selettività della tossicità negli insetti rispetto ai mammiferi può essere attribuito al fatto che, nei primi, la temperatura corporea è inferiore.<sup>5,8</sup>

In alcuni mammiferi, i piretroidi di classe II si sono dimostrati anche in grado di agire a livello dei recettori dell'acido gamma-amino-butyrico (GABA)<sub>A</sub> nel sistema nervoso centrale. I piretroidi di classe II inibiscono il legame specifico del GABA ai recettori GABA<sub>A</sub>.<sup>9,10</sup> Quindi, i piretroidi di classe II inibiscono l'afflusso degli ioni cloro GABA-indotto.<sup>10,11</sup> La funzione fisiologica di tale afflusso è l'induzione di un'inibizione presinaptica. Di conseguenza, l'azione antiinibitoria dei piretroidi può portare all'ipereccitabilità del tessuto nervoso e, quindi, contribuire a causare o aggravare certi segni clinici dell'intossicazione. Inoltre, questo può anche essere il meccanismo con cui i piretroidi potenziano i disordini convulsivi.<sup>12</sup>

## ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, METABOLISMO ED ELIMINAZIONE

Anche se i dati relativi all'assorbimento ed alla distribuzione delle piretrine e dei piretroidi nel gatto sono limitati, è

\* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 17, N. 4, aprile 1995, 489-494. Con l'autorizzazione dell'Editore.

noto che l'esposizione attraverso il derma è la più frequente fra le vie che portano all'intossicazione. Ciò può essere semplicemente dovuto al fatto che è la più comune via di applicazione nel gatto. In uno studio retrospettivo su 116 casi di esposizione a piretrine e piretroidi nei felini, è stato evidenziato che nel 94% dei gatti intossicati l'esposizione era avvenuta in seguito all'applicazione sulla cute e sul mantello.<sup>13</sup> In questi casi, l'intossicazione può essere dovuta all'assorbimento percutaneo piuttosto che all'ingestione attraverso la toelettatura. L'intossicazione da ingestione, pur essendo ritenuta meno probabile a causa della rapida metabolizzazione epatica (e quindi all'eliminazione relativamente elevata dal sangue portale dovuta all'effetto di primo passaggio), può essere importante nel gatto per il peculiare metabolismo di questa specie animale.

Nei mammiferi, piretrine e piretroidi vengono rapidamente biotrasformati e detossificati per ossidazione o idrolisi degli esteri. La particolare reazione dipende dalle caratteristiche di ciascun composto. Per una rassegna dettagliata dell'argomento si rimanda il lettore ad altri lavori.<sup>14</sup> Le reazioni metaboliche di fase I si hanno nel plasma e nel fegato. Le esterasi plasmatiche aspecifiche sono importanti per la detossificazione della maggior parte delle piretrine e dei piretroidi, con l'eccezione dell'alletterina e del piretro.<sup>15</sup> Poiché gli insetticidi organofosforici inibiscono l'attività delle esterasi plasmatiche, la simultanea esposizione a questi agenti può rendere la tossicità da piretrine o piretroidi più probabile o più grave.<sup>14,16</sup> Le reazioni epatiche sono mediate dai sistemi ossidativi a funzione mista attraverso vari enzimi dei citocromi P<sub>450</sub>. Queste reazioni sono inibite dalla catena laterale  $\alpha$ -ciano dei piretroidi di classe II e sono più lente per gli stereoisomeri *cis*.<sup>2</sup> Inoltre, alcune formulazioni commerciali contengono agenti "sinergici", come il piperonil-butossido, che inibiscono i citocromi P<sub>450</sub> e, quindi, impediscono la rapida metabolizzazione di fase I delle piretrine e dei piretroidi. La velocità con cui queste sostanze vengono metabolizzate nei mammiferi è il principale meccanismo con cui questi resistono all'intossicazione; quindi, le condizioni che rallentano la metabolizzazione di fase I riducono la dose tossica.<sup>16</sup> Tuttavia, va notato che questi accorgimenti rallentano la metabolizzazione delle piretrine e dei piretroidi anche negli insetti, aumentando l'efficacia insetticida del prodotto.

Le trasformazioni metaboliche di fase I sono seguite dall'idrossilazione e dalla coniugazione con glucuronidi o solfati che, a loro volta, sono eliminati principalmente con l'urina.<sup>2</sup> Il fegato del gatto, rispetto a quello di altre specie di mammiferi, risulta inefficiente per quanto riguarda la coniugazione con glucuronidi. La lentezza della coniugazione può portare ad un relativo rallentamento dell'escrezione urinaria, con conseguente accumulo di metaboliti idrossilati di fase I delle piretrine e dei piretroidi. Attraverso l'inibizione dei substrati delle vie di fase I, questo accumulo può rallentare la velocità complessiva della detossificazione di questi agenti. Questa può essere la ragione per cui nel gatto l'intossicazione da insetticidi a base di piretrine e piretroidi viene segnalata più comunemente che nelle altre specie domestiche.<sup>17</sup>

Piretrine e piretroidi sono quasi insolubili in acqua. Probabilmente per questa ragione, la loro ripartizione privilegia i tessuti ad elevato contenuto lipidico, come quello

nervoso.<sup>18</sup> Questa proprietà può spiegare la rapidità di insorgenza dei segni clinici<sup>13</sup> e l'apparente eliminazione bifasica di questi insetticidi.<sup>18</sup> La lentezza della fase di eliminazione fa sì che, quando vengono somministrati ripetutamente, questi insetticidi si possano accumulare nei tessuti adiposi.

## SEGNI CLINICI E DIAGNOSI

In uno studio retrospettivo su 87 casi di intossicazione da piretrine e piretroidi nel gatto, i segni clinici più comuni sono stati rappresentati da neuropatie centrali, che si manifestavano principalmente con ipereccitabilità, tremori o convulsioni ed interessavano il 69% dei gatti intossicati. Nel 28% dei casi sono state riscontrate debolezza della muscolatura scheletrica e presenza di fascicolazioni, che sono segni di neuropatie periferiche. Le difficoltà respiratorie evidenziate nel 18% degli animali colpiti non erano correlate all'esposizione per inalazione e sono state considerate secondarie alla debolezza dei muscoli della respirazione. Altri segni clinici osservati con minore frequenza erano rappresentati da vomito, diarrea, anoressia e difficoltà cardiovascolari.<sup>13</sup> Le manifestazioni erano evidenti solo nei gatti con meno di quattro anni di età e più della metà dei soggetti intossicati aveva meno di 12 mesi di vita.<sup>19</sup> Anche se l'intossicazione sembra più probabile nei gatti giovani, non sono state individuate spiegazioni evidenti per una tale predisposizione di età. Inoltre, poiché non sono stati pubblicati dati per descrivere la distribuzione della popolazione dell'età dei gatti trattati con insetticidi, è possibile che questa predilezione rifletta la tendenza nell'uso degli insetticidi piuttosto che un fenomeno tossicologico. Ciò nonostante, i dati che indicano una predilezione di età sono una realtà e (anche se non possono essere considerati definitivi) vanno tenuti presenti al momento di prescrivere degli insetticidi nei gatti giovani.

È stato segnalato che nei gatti esposti a dosi tossiche di piretrine e piretroidi i segni clinici insorgono rapidamente, in meno di un'ora nel 42% dei casi.<sup>13</sup> Nello stesso studio, tutti i restanti gatti sono comunque risultati colpiti entro tre ore dall'esposizione alle sostanze tossiche.<sup>19</sup>

Il quadro clinico dell'intossicazione può essere influenzato dal particolare composto utilizzato (e dalla sua formulazione). I prodotti contenenti idrocarburi, come i distillati del petrolio, sono stati associati alla comparsa di problemi cardiovascolari. La presenza di alcool, come quello isopropilico, è stata correlata alle neuropatie periferiche;<sup>13</sup> invece, non sono stati pubblicati studi relativi all'effetto del solvente impiegato nella formulazione dei prodotti sull'intossicazione da piretrine e piretroidi. La presenza degli inibitori del citocromo P<sub>450</sub> non influisce sulla tossicità di queste sostanze nel gatto. È possibile che il metabolismo di fase I non sia il fattore che ne limita la velocità di detossificazione in questa specie animale, anche in seguito all'inibizione ad opera di composti sinergici. Benché la divisione di piretrine e piretroidi in classe I e II sia stata basata sui quadri clinici osservati in animali da esperimento, non è stata dimostrata alcuna correlazione fra queste stesse classi e la natura dei segni clinici osservati.<sup>13</sup>

È stata dimostrata l'esistenza di un rischio di alterazione delle manifestazioni cliniche previste per le formulazioni in cui sono presenti altri composti. In particolare, un prodotto reperibile in commercio contenente il piretroide fenvalerato e la dietiltoluamide (DEET) è stato ritenuto responsabile di intossicazione in un gran numero di gatti;<sup>20</sup> tuttavia, i segni clinici descritti non sono compatibili con l'intossicazione da piretroidi e sono stati sperimentalmente riprodotti in gatti e cani esposti per via orale alla sola dietiltoluamide.<sup>18</sup>

La formulazione dei prodotti commerciali a base di piretrine e piretroidi destinati all'applicazione sulla cute del gatto varia notevolmente. Le caratteristiche che possono risultare diverse sono rappresentate dal tipo e dalla concentrazione del composto utilizzato, dal solvente, dal tipo e dalla concentrazione dei prodotti sinergici, dal confezionamento e dalle modalità di somministrazione (spray a pompette manuali, spray sotto pressione, shampoo e prodotti per spugnature). Queste differenze, insieme alla prevedibile variabilità delle modalità di somministrazione da parte del proprietario, rendono estremamente difficile calcolare o anche solo stimare le relazioni tra dose somministrata ed effetto. I veterinari devono raccomandare ai clienti di attenersi scrupolosamente alle indicazioni riportate su ogni specifico prodotto.

La diagnosi dell'intossicazione da piretrine e piretroidi è difficile perché ci si può basare solo su indicazione anamnestica di esposizione a questi composti, segni clinici ed esclusione delle altre possibili diagnosi differenziali. Attualmente, non sono disponibili test diagnostici pratici che consentano di confermare o escludere il sospetto. L'autopsia non fornisce informazioni significative, dal momento che sia i reperti macroscopici che quelli istopatologici sono indicativi solo di una morte agonica. Alcuni laboratori effettuano la ricerca di piretrine e piretroidi nei tessuti, ma si tratta di esami che servono solo a confermare l'esposizione del soggetto a questi composti, dal momento che negli animali da compagnia non sono state definite le concentrazioni tissutali compatibili con la presenza di un'intossicazione.<sup>1</sup>

## TRATTAMENTO

Non è noto alcun trattamento specifico per l'intossicazione da piretrine e piretroidi, per cui si devono applicare i principi generali di terapia delle intossicazioni. In primo luogo, occorre eliminare ogni possibile ulteriore esposizione del paziente alla sostanza tossica; ciò comporta anche l'adozione di alcune misure precauzionali in vista del ritorno del paziente al suo ambiente naturale dopo la remissione delle manifestazioni cliniche. Di conseguenza, occorre eliminare gli eventuali residui di questi composti dalle superfici orizzontali della casa (tappeti e pavimenti) mediante opportuni interventi di pulizia da attuare mentre il gatto è altrove (in trattamento). Si deve impedire ogni ulteriore assorbimento delle sostanze tossiche da parte dell'animale. Se l'esposizione è avvenuta per via orale ed è molto recente, è appropriata l'induzione del vomito, seguita dalla somministrazione di carbone attivo (2 g/kg). Se però la formulazione ingerita contiene anche prodotti derivati dal petrolio, l'emesi è controindicata.<sup>1</sup> Si devono

evitare i pasti ad elevato tenore lipidico, che potrebbero favorire l'assorbimento gastroenterico. I gatti esposti per via topica devono essere lavati con acqua tiepida ed un blando detergente. L'impiego di acqua molto calda è controindicato perché aumenta la perfusione del derma e, quindi, può incrementare la velocità di assorbimento transdermico dell'insetticida. Poiché piretrine e piretroidi non sono idrosolubili, per assicurare l'asportazione dell'insetticida residuo è necessario un abbondante lavaggio, sempre con un blando detergente.

I segni clinici vanno controllati secondo necessità. Sono state suggerite la somministrazione di atropina per via sottocutanea (0,2-2,0 mg/kg) per ridurre l'eccesso di salivazione e di secrezioni respiratorie, l'iniezione endovenosa di diazepam (0,5-1,0 mg/kg) ripetuta fino ad ottenere l'effetto desiderato e/o l'infusione endovenosa di metocarbamolo (44 mg/kg) da ripetere fino ad effetto per il controllo delle convulsioni e delle fascicolazioni.<sup>21</sup> È necessario prestare attenzione alla temperatura corporea del gatto. L'aumento di quella interna, conseguente all'eccessiva attività muscolare, può portare ad edema cerebrale e convulsioni continue.<sup>22</sup> L'ipotermia che si ha quando il paziente va incontro a depressione (o in seguito ad un bagno freddo) può aggravare la depressione stessa.<sup>22</sup> Inoltre, la riduzione della temperatura corporea può portare ad un incremento della tossicità delle piretrine e dei piretroidi. Recentemente, studi sperimentali sugli anestetici locali, come la lidocaina in vitro, hanno dimostrato una depressione selettiva del protraso, indotto dai piretroidi, della corrente dopo il potenziale di membrana.<sup>23</sup> Gli anestetici locali non sono stati utilizzati routinariamente nei casi di intossicazione da piretroidi, ma è possibile che siano destinati ad esserlo in futuro. Nell'ambito della terapia di supporto di base va poi anche tenuto in considerazione il controllo degli equilibri idrico ed elettrolitico. L'induzione della diuresi attraverso una fluidoterapia aggressiva può favorire l'eliminazione dei metaboliti delle sostanze tossiche, ma va effettuata badando a non indurre un edema polmonare iatrogeno.

## CONCLUSIONI

È prevedibile che, con un adeguato trattamento, gli animali colpiti da una moderata intossicazione da piretrine e piretroidi si riprendano senza eccessive difficoltà. Inoltre, poiché non vengono indotte lesioni tissutali residue, ci si può aspettare un superamento completo dell'intossicazione. Tuttavia, si possono avere casi di morte<sup>13</sup> e, dal momento che nel gatto l'intossicazione è più frequente che negli altri animali domestici, è probabilmente indispensabile attuare una terapia appropriata.

In genere, si ritiene che nei felini non esista alcuna alternativa soddisfacente alle piretrine ed ai piretroidi come insetticidi. Di conseguenza, questi composti continuano ad essere usati per il controllo delle ectoparassitosi di questi animali. È necessario però fornire caso per caso al proprietario le opportune indicazioni sull'uso di questi prodotti, dopo aver attentamente considerato la formulazione di quello che si intende impiegare, l'età e lo stato di salute del paziente e le probabilità che il cliente rispetti gli appropriati protocolli terapeutici prescritti.

## Ringraziamenti

*L'autore è grato a Jodie Katz, DVM, per l'assistenza nella preparazione del presente lavoro.*

## Note sull'autore

*Il Dr. Whitem, che è Diplomate of the American College of Veterinary Clinical Pharmacology, è affiliato al Department of Veterinary Clinical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand.*

## Bibliografia

1. Valentine WM: Pyrethrin and pyrethroid insecticides. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(2):375-382, 1990.
2. Ray DE: Pesticides derived from plants and other organisms, in Hayes WJ, Laws ER (eds): *Handbook of Pesticide Toxicology*. New York, Academic Press, 1991, pp 585-636.
3. Vijverberg HPM, de Weille JR: The interaction of pyrethroids with voltage-dependent Na channels. *Neurotoxicology* 6:23-34, 1985.
4. Lombet A, Mourre C, Lazdunski M: Interaction of insecticides of the pyrethroid family with specific binding sites on the voltage-dependent sodium channel from mammalian brain. *Brain Res* 459:45-53, 1988.
5. Chinn K, Narashi T: Temperature-dependent subconducting states and kinetics of deltamethrin-modified sodium channels of neuroblastoma cells. *Pflugers Arch* 43:571-579, 1989.
6. Jacques Y, Romey G, Cavey MT, et al: Interaction of pyrethroids with the Na<sup>+</sup> channel in mammalian neuronal cells in culture. *Biochim Biophys Acta* 600:882-897, 1980.
7. Narahashi T: Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids. *Neurotoxicology* 6:3-12, 1985.
8. van den Bercken J, Akkermann LMA, Van der Zalm JJ: DDT-like action of allethrin in the sensory nervous system of *Xenopus laevis*. *Europ J Pharmacol* 21:95-106, 1973.
9. Lawrence LJ, Gee KW, Yamamura HI: Interactions of pyrethroid insecticides with chloride ionophore-associated binding sites. *Neurotoxicology* 6:87-98, 1985.
10. Crofton KM, Reiter LW, Mailman RB: Pyrethroid insecticides and radioligand displacement from GABA receptor chloride ionophore complex. *Toxicol Lett* 35:183-190, 1987.
11. Bloomquist JR, Adams PM, Soderlund DM: Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polycycloalkane and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology* 7:11-20, 1986.
12. Devaud LL, Szot P, Murray TF: PK11195 antagonism of pyrethroid-induced proconvulsant activity. *Eur J Pharmacol* 121:269-273, 1986.
13. Whitem T, Katz JM: Pyrethrin and pyrethroid insecticide toxicity in cats: A retrospective case study (abstr). *Proc 9th Ann Vet Med Forum Am Coll Vet Intern Med*:890, 1991.
14. Leahey JP (ed): *The Pyrethroid Insecticides*. London, Taylor & Francis, 1985.
15. Cassida JE, Kimmel EC, Elliott M, Janes NF: Oxidative metabolism of pyrethrins in mammals. *Nature* 230:326-327, 1971.
16. Lawrence LJ, Casida JE: Pyrethroid toxicology: Mouse intra-cerebral structure-toxicity relationships. *Pestic Biochem Physiol* 18:9-14, 1982.
17. Beasley VR, Dorman DC, Fikes JD: Pyrethrum (pyrethrins) and pyrethroids, in Beasley VR (ed): *A Systems Affected Approach to Veterinary Toxicology*. Champaign, IL, Illinois Animal Poison Information Center, 1990, pp 111-116.
18. Marei AEM, Ruzo LO, Casida JE: Analysis and persistence of permethrin, cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate in the fat and brain of treated rats. *J Agri Food Chem* 30:558-562, 1982.
19. Whitem T: Unpublished data, Department of Veterinary Clinical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand.
20. Dorman DC, Buck WB, Trammel HL, et al: Fenvalerate/ N,N-diethyl-m-toluamide (Deet) toxicosis in two cats. *JAVMA* 196(1):100-102, 1990.
21. Dorman DC, Beasley VR: Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol* 33(3):238-243, 1991.
22. Greene CE, Braund KG: Diseases of the brain, in Ettinger SJ (ed): *textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 578-623.
23. Oortgiesen M, van Kleef RG, Vijverberg HP: Block of deltamethrin-modified sodium current in cultured mouse neuroblastoma cells: Local anesthetics as potential antidotes. *Brain Res* 518(1-2): 11-18, 1990.