

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;- **Interferon imuno modulador para vírus, antigo e eficaz. Uma revisão bibliográfica e indicações de uso.** Revista Electrónica de Veterinaria REDVET ®, ISSN 1695-7504, Vol. V, nº 11, 11/2004. 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/n111104.html>**Compartilhando conhecimento:**

Publicado em

- **Red Vet – Malaga – Espanha ISSN 169 - 7504**

- Ivo Hellmeister CANAL
- Collaborator: Raoní Bertelli CANAL

INTERFERON -. (2004)

Resume:

The author proposes some practical new uses for the medication in the pet clinic like an immune modulator, in low and oral dosis. An old and efficient modulator with antitumor, antiproliferative and antiviral activity. A bibliography revision and new indication for low doses using

Uniterm : Interferon, Pet clinic, immune modulator, virus, antitumor, antiproliferative antiviral.

Interferon imuno modulador para vírus, antigo e eficaz.

Uma revisão bibliográfica e indicações de uso

Canal, Ivo Hellmeister e colaborador. (2004)

Introdução:

Foi em um curso de Atualização em Clínica Médica de Felinos, 2000, ministrado pelo Prof. Dr. Archivaldo Reche⁹, que pela primeira vez ouvi falar na utilização prática do Interferon humano em Medicina Veterinária. O uso ali proposto foi de dose muito baixa, 30 UI por gato ao dia, ou seja, um frasco de 3 milhões de unidades seriam capazes de tratar cem mil doses

para gatos, suficiente para doses diárias de quase trezentos gatos em um ano. É evidente que, tendo o medicamento à mão, procuramos novas indicações eletivas, até culminar no uso cotidiano deste medicamento para diversos usos, diversas espécies.

INF – Interferon

Trata-se de um carreador de interferência que pode transferir resistência viral a outras células susceptíveis a este e outros vírus⁷.

INF é um fator solúvel, protéico⁷, produzido a partir de infecções a vírus, apenas vivos¹⁴, com peso molecular ao redor de 20.000, contém 165 aminoácidos¹¹, produzidos por diversas células em resposta a infecções por diversos vírus⁶. Atravessa as barreiras celulares, é descoberto em fluidos de cultura de membrana corioalantóide de ave, previamente tratadas por vírus vivo de parainfluenza (1935⁷).

Sendo uma pequena proteína, se desnatura a temperaturas elevadas¹⁴, são absorvidos pelas mucosas, assim como o álcool e glicose, encontrados nos Fluidos extracelulares ⁴.

Os primeiros estudos se deram em membrana corioalantóides de ave (galinha). A existência do Interferon (INF) foi primeiramente reconhecida por que ele previne a multiplicação viral, infecções virais prévias evitam a multiplicação de vírus em infecção posterior, e esta é a base dos estudos até hoje¹⁴.

Remington e Merigan provaram que inibe o crescimento de Parasitos intra-celulares, portanto não apenas os vírus tem a capacidade de estimular a síntese de INF, mas também outros microrganismos e seus metabólicos, como Brucela , Clamydia, Ricketsias, Mycoplasma, protozoários, e fungos como Mycophage¹⁴.

Tem-se demonstrado muito o fenômeno de interferência vírica in vivo e in vitro entre distintos grupos virais, e a interferência é demonstrada quando uma segunda carga infectante não consegue se multiplicar em presença de INF. ⁶

De uma forma bem simplificada podemos, academicamente, subdividir a imunidade adquirida ou adaptativa em humoral e celular. A imunidade humoral tem como principal célula o Linfócito B e como fator solúvel mais importante o anticorpo ou imunoglobulina. A imunidade celular pode ser inespecífica e específica. A imunidade celular específica contra viroses é realizada por Linfócitos T citotóxicos que também são ativados por linfocinas. Na imunidade celular inespecífica atuam diversas células como macrófagos, monócitos e células "natural killers" (matadoras naturais), entre outras, e interferon e linfocinas como fatores solúveis. ¹ Os interferons são portanto componentes da imunidade adquirida celular inespecífica a vírus e parasitas intracelulares.

Classificam-se as interferências em dois grupos: interferência por uma proteína celular induzida por vírus, o INF, e a que não é devida à presença de INF, mas sim à presença de vírus ou substâncias derivadas nas células, ou seja, imuno-competentes.

Lembramos que os INF não são restritos a vírus, ainda que apresentem especificidade celular restrita, ⁶

Dentro da resposta imune inata celular, fagócitos, na presença de anticorpos opsonicos, são considerados o mais eficiente mecanismo de defesa direta para eliminar patógenos bacterianos da glândula mamária, chegam rapidamente ao foco inflamatório. São recrutados pelos produtos de degradação bacteriana, pela liberação de citocinas (interleucina 1, fator de necrose de tumores α (TNF α), γ -interferon, fator ativador de plaquetas) e leucotrienos ³

O processamento, pelo sistema imunológico, de antígenos virais vivos apresenta algumas diferenças em relação a antígenos virais inativados ou mortos. Antígenos vivos, provenientes de infecção natural ou de vacinas vivas atenuadas, devido a sua replicação nas células infectadas, resultam na produção endógena de proteínas virais que são associadas à classe I do CPH (Complexo Principal de Histocompatibilidade). Desta forma a resposta imune celular é ativada através de linfócitos T com marcadores. Paralelamente estes antígenos também são associados à classe II do CPH ativando células que apresentam marcadores, com conseqüente ativação de Linfócitos B, levando ainda a uma resposta humoral com produção de anticorpo. ¹

O processamento de antígenos virais inativados, vírus morto ou partículas sem capacidade de replicação, produz proteínas solúveis que são associadas à classe II do CPH, resultando na produção de anticorpos. Entretanto, como os linfócitos TCD8 + não são ativados, não há resposta imune celular do tipo citotóxica. ¹ ou a produção de INF.

Macrófagos possuem um papel importante no desencadeamento e manutenção de reações inflamatórias através da liberação de mediadores inflamatórios. Há correlação entre aumento da fagocitose de partículas e a liberação da quimiocina KC e do óxido nítrico (NO), por macrófagos pré-estimulados in vitro com Interferon-g (INF-g). Macrófagos peritoniais de camundongos saudáveis incubados com partículas após o pré-tratamento com doses crescentes de INF-g, induziram de forma dose dependente, um significativo aumento da taxa de fagocitose⁵.

Trabalhos de Fernandes e Sampaio demonstram que o INF-g é capaz de aumentar a fagocitose, mas não a liberação de KC, de forma dose dependente, dissociando o aumento de fagocitose da produção da quimiocina KC. Os dados ainda sugerem que o aumento na fagocitose está relacionado a um aumento da expressão da molécula CD11b⁵.

INF age por competição com os receptores virais, não necessariamente ocupando totalmente estes receptores, mas o bastante para impedir a ligação partícula-célula. Quando uma célula é invadida por partículas, na síntese dos parasitas intracelulares neoformados, é que ocorre a síntese de INF, que é, então liberado no meio tissular "impermeabilizando" as outras células contra ataques destes e outros parasitas intracelulares. ⁷

Três importantes propriedades deste grupo são: ser muito pouco tóxicos,

elevadíssima especificidade de ação por peso de proteínas, sua larga atividade antiviral⁷.

Classificados em três diferentes classes, inicialmente denominadas de leucocitários, fibroblásticos e imune, pois se supunha que eram produzidos nestes sítios, mas hoje se sabe que muitas células são competentes para produzir os três tipos. Estas classes passaram a ser chamadas respectivamente de alpha, beta e gamma interferon. ⁴

Diferentes tipos de células de vertebrados apresentam a capacidade de produzir INF, inclusive fibroblastos e células epiteliais, tão bem quanto o sistema retículo endotelial, especialmente os linfócitos e macrófagos, e até mesmo células tumorais de diversas origens.⁷

Órgãos que se mostraram grandes sítios de produção são timo, baço, fígado e rim. In vitro, após infecção viral tem-se detectado INF entre 2 e 18 horas, dependendo do vírus infectante. ⁷

INF de diferentes espécies tem efeito de bloqueio viral in vivo e in vitro para, por exemplo, humanos, primatas, bovinos, suínos, coelho e cães⁷, mas o INF humano que age em macacos e coelhos, não age em galinhas e ratos.¹⁴ A farmacocinética¹¹ em animais (macaco, cão e camundongo) foi semelhante à observada em seres humanos.

Para uma substância ser chamada de INF deve responder positivamente a alguns quesitos⁷:

- **Exercer efeito bloqueador em diferentes grupos de vírus não correlacionados imunologicamente;**
- **Ter atividade celular de interferência demonstrável nos processos de síntese de proteína e RNA;**
- **Diferir das atividades de interferência imunomediadas por vírus morto ou modificado;**
- **Muito baixa toxicidade;**
- **Perda da atividade após tratamento com enzimas proteolíticas;**
- **Relativa especificidade espécie específica;**
- **Serem neutralizados por atividade específica de anticorpos anti INF;**
- **Atividade biológica muito elevada.**

Células não infectadas tratadas com INF se tornam resistentes a infecções virais. Este mecanismo de defesa natural dos Hospedeiros pode ser ativado em infecções virais tanto no Homem, como em animais eliminando a infecção na porta de entrada, reduzindo a viremia, abaixando a carga infectante viral nos locais das lesões, protegendo os órgãos alvo das infecções, e até promovendo a cobertura total destas.⁷

A capacidade de bloqueio antiviral oferece a este grupo características ímpares como quimioterápicos anti-virais. Diferente dos hormônios, pode ser produzido por diferentes tipos de células, e não tem especificidade por tecidos alvo, diferente das imunoglobulinas tem largo espectro de ação, inclusive em vírus sem qualquer tipo de imunidade cruzada. Diferente dos desinfetantes não atuam no parasito, mas sim no

hospedeiro, estimulando uma resistência orgânica por diversos mecanismos celulares de bloqueio de receptores⁷.

Um detalhe importante é que alguns vírus são mais hábeis em se livrar do bloqueio de receptores dos INF que outros, sendo que os Adenovírus são pouco sensíveis à interferência dos INF. ⁷

Por muitos anos teve seu uso restrito pela dificuldade de produção, mas em 1980 pode ser largamente sintetizado pela engenharia genética. ⁴

Desde a descoberta de que vírus causam tumores, e com a descoberta do Sarcomavirus por Peyton Rous, e estudos em animais de diversas espécies, ficou determinado que existe correlação direta de causa entre os tumores e os vírus, além de outros fatores, como influencias genéticas e alimentares, que comumente se associam em parte à presença de vírus nas neoplasias, mas não se tem certo se estes vírus causam a formação de INF mas sim que são bloqueados por eles. ¹⁴

Indicações

Alpha interferon já está aprovado para o tratamento da leucemia e Hepatite C pela FDA -USA-Food and Drogas Administration- aos 25 de fevereiro de 1991, assim como ser efetivo contra a hepatite B crônica, a maior causa de câncer e cirrose hepática conhecida. Também utilizado para o tratamento de doenças genitais e alguns raros cânceres ósseos, da AIDS (Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida), Sarcoma de Kaposi ⁴

Schering-Plough Corporation of Kenilworth, N.J., aprovou a produção de um interferon registrando o nome de Intron-A, aprovado para combater a Hepatite⁴.

Sprays nasais contendo alpha interferon confere alguma proteção contra resfriados causados por rinoviroses. ⁴

Na Medicina Veterinária utiliza-se nas vias injetáveis, oral ou tópica, na clínica de animais domésticos e de espécies selvagens. Tem efeito evidenciado em processos infecciosos como infecções por vírus, ou bactérias, parasitas com protozoários, erlichioses, leishmanioses, tanto profilática como curativamente.

A dose que aqui recomendamos, tanto para canídeos ou felídeos, ou espécimes diversas ou selvagens: primatas, bovídeos, suínos, coelho, camundongos⁷, é a de 10 UI por quilograma de paciente, via oral, diariamente, de forma ininterrupta na crise, ou, nos casos de fornecimento contínuo durante a vida do paciente, como casos de AIDS-F Síndrome de Imuno Deficiência Adquirida Viral Felina, semana sim, semana não, para aqueles que temem a medicação contínua, embora a tenhamos utilizado com sucesso. Lembramos que a literatura mostra que o INF humano não age sobre galinhas e ratos¹⁴

Para se chegar ao valor da diluição inicial que utilizamos, se aplica diluições seriadas, e, contrariando a informação de bula, congelando-se as doses e diluições iniciais em

frascos de vidro em freezer, -10 a -15 °C.

Toma-se, inicialmente, a partir de um frasco de 1 ml de 3 milhões de UI, um quarto do volume, ou seja, 0,25 ml, o que dá uma dose de 750 mil UI. Dilui-se este em 250 ml de soro salino estéril. Envase em frascos de vidro separados, estéreis de 1 ml por frasco, contendo 3 mil UI de Interferon cada frasco.

Outra forma é pegar o produto, 3 milhões UI, e diluir em mais 9 ml de soro salino estéril, homogeneizar e separe em 10 doses de 1 ml cada dose, em pequenos vidros. Ai você terá 300 mil UI por dose de 1ml . Congelar em freezer (-15 a -10°C). Tome uma das doses da diluição acima de 1 ml, já diluída 1:10, e dilua em 100 ml de soro salino estéril. Homogeneíze. Desta forma você terá 300 mil UI em 100 ml, ou seja, 3 mil por ml.

Separe esta segunda diluição em 100 frascos de 1ml contendo 3 mil UI por ml. Congele em freezer (-15 a -10°C) as 100 doses. Esta será a sua diluição mãe: 1 ml com 3 mil UI de interferon.

Quando o clínico precisar utilizar o Interferon, irá pegar do freezer uma alíquota destas, de 3 mil UI, e diluirá na dose específica para um cliente, no volume de acordo à fórmula: 300 ml/PV (onde PV é a massa corpórea do paciente), e volume dose de 1 ml para este paciente, sempre.

Então, para um gato padrão de 3 kg, se calcula $300\text{ml}/3\text{kg} = 100 \text{ ml}$, de soro, restando uma dose de 30 UI por ml, sendo 1 ml a dose para o gato.

Para um cão de 10 kg, utilizaremos $300\text{ml}/10\text{kg}$, o que resultará em 30 ml de diluição, dando uma dose por ml de 100 UI/ml, exatamente 1 ml para nosso paciente.

Para um macaco de 3,7 kg, diluiremos $300/3,7$, resultando aproximado de em 80 ml, para um sagüi de 200 gramas, $300/0,2 = 1,5$ litros. Manteremos sempre este cálculo , para facilitar, com uma dose de 1 ml por paciente.

Coloque esta última diluição em frasco estéril, de vidro, e mantenha em geladeira por 2 meses, sendo que após este período deve ser descartada e renovada a partir das concentrações congeladas.

Os sintomas são de melhora geral, marcadamente no apetite, estenia. Não existem contra indicação, nestas doses, e a ajuda é inestimável...

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 3 milhões UI custa no Brasil cerca de US\$ 20, quantidade suficiente para tratar dez mil gatos, ou seja, quase zero. 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, e com efeito evidente.

Em nossa clínica, há cerca de 3 anos, estamos utilizando fartamente do Interferon para muitos os eventos. É uma medicação útil em muitos procedimentos sem contra indicação conhecida nas dosagens aqui preconizadas, é indicado por nós em uso contínuo e ininterrupto nos eventos profiláticos e terapêuticos das viroses, intoxicações e neoplasias, podendo ser associado ao Levamisol. - Vide Levamisol, vermífugo e imunomodulador antigo e eficaz, do mesmo autor (2004), a disposição na Internet em <http://www.polivet-itapetininga.vet.br>.

Alguns detalhes e indicações específicos:

- Deve ser aplicado em doses ao dia. Seu efeito evidencia-se na cronicidade. Doses únicas serão de pouco ou nenhum efeito.
- Nas vacinações com vacina VIVA, o INF é CONTRAINDICADO, pois dificulta a penetração da partícula viral nas células.
- Para vacinas que não necessitem de penetração intracelular, vírus morto, não terá efeito nocivo.
- **Pediatria:** O Interferon pode ser utilizado para pacientes de origem não conhecida, nos primeiros dias de terapia, e a preparação deste para ser antecedida ao programa de vacinação.
- **Verminose:** Os vermes provocam uma imunossupressão adquirida. O Interferon pode ajudar na profilaxia prévia contra as doenças virais e tóxicas reduzindo a sensibilidade celular.
- **Geriatrics:** Sabemos que o metabolismo imune do geriatra é, por definição, suprimido, o que tornam evidentes os ganhos neste setor.
- **Oncologia:** Inclusive na medicina humana o INF já se evidenciou para esta especialidade.
- **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 INF. Precisar administrar um antibiótico, certamente é, ou porque nosso paciente foi exposto a microorganismos 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 infecto-contagiosas virais:** Todas estas são imunodependentes. 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 !!!
- Nas doses recomendadas, até a presente data, não houve quaisquer sinais de intoxicação ou efeito-colateral que tenhamos notado com este produto, que recomendamos largamente.

Estas são apenas algumas das principais aplicações que atualmente damos ao INF –Interferon-

Para quaisquer dúvidas, deixamos aqui nosso endereço na Internet, sediada em <Http://www.polivet-Itapetininga.vet.br>, e-mail polivet@polivet-itapetininga.vet.br e

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) .

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.polivet-itapetininga.vet.br/cardiovet.htm](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)

RAONI BERTELLI 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)

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

[Retorna ao início da página](#)

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

-Bibliografia de referência:

1. **ALTIERI, Amauri A. –(2003) Rinotraqueíte Infecciosa Bovina (lbr): Epidemiologia, Imunologia E Imunoprofilaxia – Atualizações Técnicas Pfizer (46)**
2. **CANAL, I.H. e colaboradores (2004) – Textos técnicos e artigos publicados em Congressos e Revistas nacionais e exterior. Http://www.polivet-itapetininga.vet.br**
3. **CORRÊA, Inivaldo Unesp-Jaboticabal Imunologia Da Glândula Mamária Dos Bovinos (2001)**
4. **Deutsches Hepatitis C Forum e.V., Mailbox 13 31, D-49783 Lingen (Ems), Germany**
5. **Fernandes, B., Henriques, M.G.M.O., Sampaio, A.L.F. - Efeitos Dointerferon-G Na Fagocitose E Na Produção De Mediadores Inflamatórios Por Macrófagos**
6. **MERCHANT, A. & PACKER, R.A.(1975) – Bacteriologia Y Virologia Veterinárias.**
7. **PFEFFER, L.M. (1987) – Mechanisms of Interferon Acts.**
8. **QUINTOS, L. A. V. - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad Autónoma de México**
9. **RECHE, A. (2000) Clínica Felina**
10. **REMINGTON, J.S. & MERIGAN, T.C. (1968) Science**
11. **Roferon® - Interferon alpha 2-A – Agente antiviral e antineoplásico – Infdormações de bula.**
12. **ROVERE, R.L. and ALCOBA, A. Therapeutic options in canine bladder tumors. Arch. med. vet., 2002, vol.34, no.1, p.1-12. ISSN 0301-732X.**
13. **Tilg H Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University Hospital, Innsbruck, Austria. Journal: Gastroenterology 112: 1017-1021 (1997)**
14. **TYRREL, D.A.J. (1976)– Interferon and Its Clinical Potencial**
15. **Zanini - Oga - Farmacologia Aplicada - 1979**