

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

DISSERTAÇÃO

**Remissão da Demodicose Canina após o Tratamento com a
Doramectina em Diferentes Protocolos**

Fabírcia Ferreira e Ferreira

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS CLÍNICAS – CLÍNICA E CIRURGIA DOS
ANIMAIS

REMISSÃO DA DEMODIOSE CANINA APÓS O TRATAMENTO COM A
DORAMECTINA EM DIFERENTES PROTOCOLOS

FABRÍCIA FERREIRA E FERREIRA

Sob a orientação do Professor

Julio Israel Fernandes

Projeto de Dissertação submetido como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ

Marco, 2016

636.7089602

52

Ferreira, Fabrícia Ferreira e, 1984-

F383r

T

Remissão da demodicose canina após o tratamento com a doramectina em diferentes protocolos / Fabrícia Ferreira e Ferreira - 2016.

65 f.: il.

Orientador: Julio Israel Fernandes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Ciências Clínicas - Clínica e Cirurgia dos Animais.

Bibliografia: f. 56-60.

1. Cão - Doenças - Tratamento - Teses. 2. Cão - Parasito - Teses. 3. Parasitologia veterinária - Teses. 4. Dermatologia veterinária - Teses. 5. Pele - Inflamação - Teses. I. Fernandes, Julio Israel, 1979-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Ciências Clínicas - Clínica e Cirurgia dos Animais. III. Título.

” Se você vencer a sua mente, você pode vencer tudo. ”

Sri Ravi Shakar

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

FABRÍCIA FERREIRA E FERREIRA

Projeto de Dissertação submetido como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 23/03/2016

Julio Israel Fernandes (Doutor UFRRJ)

Isabella Vilhena Ferreira Martins (Doutora UFES)

Regina H. Ruckert Ramadilha (Doutora UFRRJ)

BIOGRAFIA

Fabília Ferreira e Ferreira, filha de Regina Ferreira e Ferreira e Djalma da Costa Ferreira, nascida em 25 de dezembro de 1984, na cidade de Niterói, Rio de Janeiro. Coursou o ensino Fundamental e Médio Colégio Salesiano de Santa Rosa, na cidade de Niterói, Rio de Janeiro. Em 2005 ingressou no curso de Médica Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), concluindo em 2011. Durante esse período foi estagiária na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, monitora de Clínica Médica I, ambas atividades sob orientação da Profa. Regina Ruckert Ramadilha no Setor de Dermatologia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFRRJ. Em 2012 ingressou para Residência no Hospital Veterinário da UFRRJ no setor de Dermatologia de Pequenos Animais também sob a orientação da Profa. Regina Ruckert Ramadilha, concluindo o Programa Prático de Aprendizagem em fevereiro de 2014. Em março de 2014 foi selecionada e ingressou no Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, sob a orientação do Prof. Julio Israel Fernandes, na área de concentração Ciências Clínicas, em nível de Mestrado, na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço com o coração a minha mãe Regina, ao meu pai Djalma e a minha irmã Livia pelo apoio incondicional, palavras de incentivos e orações que com certeza, contribuíram muito para que eu conseguisse a força necessária para chegar ao fim de mais esta etapa em minha vida.

Ao Daniel, meu companheiro, parceiro para todos os momentos e inclusive nesta etapa, onde estive ao meu lado com muita paciência me apoiando sempre. Obrigada por todo amor e carinho.

Ao meu orientador, Prof. Julio Israel Fernandes pela confiança, por ter me aceitado como sua orientada no mestrado, se aventurando comigo em busca de novos conhecimentos.

A todos que do Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da UFRRJ, em especial aos residentes Natalia Lores, Thiago Gomes e a Médica Veterinária Mariana Bezerra, por todo o apoio durante o acompanhamento dos animais.

Agradeço também aos estagiários bolsistas Carolina Moraes, Daniele Cavalcanti e a Taciana Lopes hoje residente do HVPA pela ajuda no atendimento e avaliação dos animais. Pela amizade, companheirismo durante esta caminhada.

Aos meus amigos: José Ricardo Carvalho, Jessica Algayer, Gabriele Costa, Thiago Costa, André Peixoto agradeço pelo apoio, pelos momentos de descontração, pela amizade, aprendizado e torcida, pois sem dúvida, contribuíram muito nesta trajetória.

A Profa. Regina Ramadilha, a minha inspiração na dermatologia, obrigada por todos os conselhos, todos os aprendizados e pela confiança nessa trajetória.

Ao Prof. Fabio Scott e todos que integram o Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ, pelo apoio para realização do projeto.

Agradeço a todas as pessoas e, não foram poucas, que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

FERREIRA, Fabrícia Ferreira. **Remissão da Demodicose Canina após o Tratamento com a Doramectina em Diferentes Protocolos** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2016.

Demodicose canina é uma doença inflamatória da pele, frequentemente diagnosticada nos consultórios veterinários, causada pela proliferação de ácaros da espécie *Demodex* sp. Nos últimos anos, importantes descobertas sobre a doença foram reportadas, principalmente os aspectos relacionados ao tratamento, com a inserção de novas moléculas ou novos esquemas de tratamento. A doramectina é uma lactona macrocíclica que vem sendo usada de forma empírica por médicos veterinários, que a utilizam por diferentes vias, doses e intervalos na sua administração, com resultados heterogêneos. O objetivo do estudo foi avaliar a utilização da doramectina no tratamento da demodicose generalizada em cães. Dos 46 animais diagnosticados com a doença, 20 foram selecionados e divididos em três grupos experimentais: grupo I – tratado com doramectina dose de 600 mcg/kg semanalmente por via oral, grupo II – tratado na dose de 300 mcg/ kg por via oral a cada 3 dias e o grupo III – tratado na dose de 600 mcg/kg a cada 7 dias por via subcutânea. Os animais foram tratados até a obtenção de três raspados negativos consecutivos com pelo menos 15 dias de intervalo entre eles (cura parasitológica). Os dias necessários para obtenção da cura parasitológica foram 105, 82 e 100 de acordo com os grupos assinalados e as respectivas eficácias ao tratamento foram 75, 100 e 83%. A doramectina demonstrou ser eficaz no tratamento da demodicose generalizada em cães independente da dose, via e intervalo de sua administração. Entretanto, os melhores resultados obtidos foram observados no grupo tratado com a dose de 300 mcg/ kg por via oral a cada 3 dias. Não foram reportadas quaisquer reações adversas com a utilização da lactona macrocíclica.

Palavras Chaves: Cães, *Demodex canis*, Demodicose, Lactona Macrocíclica.

ABSTRACT

FERREIRA, Fabrícia Ferreira e. **Remission of Canine Demodicosis after Treatment with Different Protocols of Doramectin**. Dissertation (Master of Science in Veterinary Medicine, Veterinary Science). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2016.

Canine demodicosis is an inflammatory skin disease, frequently diagnosed in veterinary clinics, caused by the proliferation of mites of the species *Demodex* sp. In recent years, important findings about the disease have been reported, mainly aspects related to treatment, with the insertion of new molecules or new treatment regimens. Doramectin is a macrocyclic lactone that has been used empirically by veterinarians, who use different routes, doses and intervals in its administration, with no homogeneous results. This study aimed to evaluate the use of doramectin in the treatment of dogs affected by the generalized form of demodicosis. Of the forty-six dogs diagnosed with the disease during the study, 20 were selected for the study and divided into three groups: Group I – treated with doramectin at a dose of 600 mcg/kg once a week orally, group II – treated at a dose of 300 mcg/kg orally every 3 days and group III – treated at a dose of 600 mcg/kg every 7 days subcutaneously. The animals were treated until three consecutive negative skin scrapings were obtained, with intervals of at least fifteen days between them (parasitological cure). The days required to obtain the parasitological cure were 105, 82 and 100 according to the indicated groups; and their treatment efficiencies were 75, 100 and 83%, respectively. Doramectin was effective in treating generalized demodectic mange in dogs, regardless of the dose, route and interval of administration. However, the best results were obtained in the group treated at a dose of 300 mcg/kg orally every 3 days. There were no reported adverse reactions with the use of macrocyclic lactone.

Keywords: Dogs, *Demodex canis*, Demodicosis, Macrocyclic lactone.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1.	Etiologia e Morfologia	2
2.2.	Ciclo Biológico - Transmissão.....	4
2.3.	Fisopatogenia	5
2.3.1.	Influência genética	6
2.3.2.	Influência imunológica	6
2.3.3.	Influência celular	7
2.4.	Sinais Clínicos e Classificação da Doença.....	8
2.4.1.	Segundo a distribuição das lesões.....	8
2.4.2.	Segundo a faixa etária	10
2.5.	Diagnóstico	10
2.5.1.	Raspado cutâneo profundo.....	11
2.5.2.	Tricograma	11
2.5.3.	Impressão de fita de acetato	12
2.5.4.	Biópsia de pele	13
2.5.5.	Outros meios de diagnóstico.....	13
2.6.	Tratamento	14
2.6.1.	Amitraz	15
2.6.2.	Lactonas Macrocíclicas.....	16
2.6.2.1.	Ivermectina	18
2.6.2.2.	Milbemicina Oxima	19
2.6.2.3.	Moxidectina	20
2.6.2.4.	Doramectina	21
2.6.3.	Fluralaner	23
3.	METODOLOGIA	24
3.1.	Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA).....	24
3.2.	Localização do Experimento e Seleção dos Animais	24
3.3.	Resenha e Anamnese	24
3.4.	Critérios de Seleção dos Animais	25
3.5.	Diagnóstico e Exame Clínico dos Animais	25

3.5.1.	Exame parasitológico de raspado cutâneo profundo	25
3.5.2.	Exame citológico	25
3.5.3.	Coleta de sangue (hemograma e perfis hepático e renal).....	26
3.5.4	Avaliação das lesões cutâneas.....	26
3.6.	Delineamento Experimental.....	26
3.7.	Tratamentos Complementares	27
3.8.	Acompanhamento Clínico	27
3.9.	Análise da Eficácia.....	28
3.10.	Avaliação da Segurança	28
3.11.	Análise Estatística.....	28
4.	RESULTADOS.....	29
5.	DISCUSSÃO	48
6.	CONCLUSÕES	55
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
8.	ANEXOS	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formato do corpo vermiforme e sua divisão..	2
Figura 2. Formas evolutivas do ácaro <i>Demodex canis</i> : ovo, larva, ninfa, adulto..	5
Figura 3. Hiperemia, hipotricose e edema em um Bulldog Francês de cinco meses de idade apresentando sarna demodécica generalizada.....	10
Figura 4. Visualização de várias formas evolutivas do ácaro <i>Demodex canis</i> no exame de fita de acetato	14
Figura 5. Classificação das lactonas macrocíclicas..	17
Figura 6. Estrutura da molécula de ivermectina.....	19
Figura 7. Estrutura da molécula de doramectina.....	22
Figura 8. Porcentagem de animais divididos por gênero, atendidos no período de março de 2104 a janeiro 2016 no setor de dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com sarna demodécica.....	30
Figura 9. Porcentagem das diferentes raças, atendidas no período de março de 2104 a janeiro 2016 no setor de dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com sarna demodécica.....	30
Figura 10: Porcentagem da doença juvenil e adulta dos animais atendidos no período de março de 2104 a janeiro 2016 no setor de dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com sarna demodécica.	31
Figura 11. Cadela Sem Raça Definida (SRD) pertence ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 600 mcg/kg a cada sete dias por via oral. A) Dia 0 e B) Dia + 45.....	35
Figura 12. Cadela da raça Bulldog Francês pertence ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 300 mcg/kg a cada três dias por via oral. A) Notar a Hipotricose, Disqueratose, Discromia, hiperemia no dia 0; B) Melhora clínica do animal no dia +45.....	37

Figura 13. Cadela da raça Shih-tzu pertence ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 600 mcg/kg a cada três sete por via subcutânea. Notar áreas de alopecia, hipotricose, crostas no dia 0 (A) e a melhora no animal com apenas área de hipotricose e hiperpigmentação no dia + 45 (B).....38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das espécies do gênero <i>Demodex</i> com relação a descrição morfológica e localização em cães.....	4
Tabela 2. Diferentes Lactonas Macroclílicas empregadas no tratamento da demodicose canina.....	18
Tabela 3. Relação das características dos cães com sarna demodéica empregados nos diferentes protocolos da Doramectina.....	29
Tabela 4. Relação os animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 600mcg/kg, a cada 7 dias, por via oral.....	32
Tabela 5. Relação dos animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 300mcg, a cada 3 dias, por via oral.....	33
Tabela 6. Relação dos animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 600mcg, a cada 7 dias, por via subcutânea.....	33
Tabela 7. Apresentação resumida de todos os grupos experimentais referente aos dias para obtenção do primeiro raspado negativo, dias para alta clínica, animais que apresentaram recidiva e o total de dias sem recidivas dos cães nos diferentes grupos experimentais.....	34
Tabela 8. Avaliação clínica das lesões mais identificadas nos animais tratados com solução Doramectina a 1%.....	36

Tabela 9. Médias e desvios padrões das contagens de hemácias (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	38
Tabela 10. Médias e desvios padrões das contagens de hematócrito (%) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	39
Tabela 11. Médias e desvios padrões dos valores de VCM (fL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	39
Tabela 12. Médias e desvios padrões dos valores de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	40
Tabela 13. Médias e desvios padrões das contagens de leucócitos totais (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	40
Tabela 14. Médias e desvios padrões das contagens de segmentados (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	41
Tabela 15. Médias e desvios padrões das contagens de linfócitos (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	42
Tabela 16. Médias e desvios padrões das contagens de monócitos (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	42
Tabela 17. Médias e desvios padrões das contagens de eosinófilos (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	43
Tabela 18. Médias e desvios padrões das contagens de plaquetas (céls/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....	43
Tabela 19. Médias e desvios padrões do valor de proteína total, (g/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.dos animais.....	44

Tabela 20. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas de ALT (U/L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....45

Tabela 21. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas de fosfatase alcalina (U/L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....45

Tabela 22. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas da uréia (mg/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....46

Tabela 23. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas da creatinina (mg/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.....46

1. INTRODUÇÃO

A sarna demodécica é uma doença parasitária causada pela excessiva proliferação do ácaro *Demodex* spp. comensal da pele e habitante natural de folículo piloso e glândulas sebáceas de cães e gatos. Os animais adquirem os ácaros após o nascimento, pois estes são transmitidos das mães aos filhotes nas primeiras horas da amamentação. Além disso, uma deficiência imunológica também deve ser herdada para o aparecimento das lesões (GORTEL, 2006).

A doença pode ser classificada pela da faixa etária, em juvenil ou adulto, e ainda ser classificada de acordo com a distribuição das lesões em localizada ou generalizada, quando se considera o número de lesões que o paciente apresenta. Na forma localizada, dita como auto limitante, o animal possui até quatro lesões e reserva um bom prognóstico. Já na forma generalizada se observa o acometimento de 50% ou mais do corpo do animal, sendo uma forma mais grave, e neste caso será necessário uso de medicamentos parasiticidas e, muitas vezes tratamento para as infecções secundárias concomitantes (GORTEL, 2006; LEITÃO & LEITÃO, 2008).

A sarna demodécica canina apresenta uma grande variedade de sinais clínicos, tais como alopecia, descamação, eritema e prurido variável. O método de diagnóstico preconizado é o raspado cutâneo profundo que identifica os animais positivos com a presença dos ácaros. Exames alternativos são descritos, tais como o tricograma, impressão em fita adesiva, citologia e em alguns casos a biópsia de pele.

No tratamento de animais com a sarna demodécica muitos fármacos têm sido utilizados, entre elas o amitraz, o único aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) e as lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas) empregadas em protocolos variados (MILLER et al., 2013).

Apesar de amplo e farto material bibliográfico sobre o tratamento da demodicose canina, poucos estudos clínicos randomizados são descritos, apresentando diferentes metodologias que abordam o tratamento e o acompanhamento dos animais.

A doramectina é um fármaco do grupo das avermectinas que vem sendo utilizada no tratamento da demodicose canina, com diferentes protocolos, doses e vias de administração que não permitem comparação com outras lactonas ou grupos diferentes de fármacos (LANGE et al., 2010).

O objetivo do trabalho foi avaliar a remissão da demodicose canina após o tratamento com a doramectina administrada por via oral e parenteral (subcutânea) em cães e pesquisar a ocorrência de possíveis efeitos colaterais sistêmicos e/ou cutâneos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Etiologia e morfologia

Segundo Foreyt (2001), os ácaros do gênero *Demodex* pertencem à família Demodicidae, ordem Acarina, classe Arachnida, filo Arthropoda. Esses ácaros são comensais normais da pele do cão e de outras espécies (FOURIE et al., 2007).

Sarna demodécica, demodicose, demodiciose ou demodicidose são os nomes dados à infestação parasitária causada pela excessiva proliferação dos ácaros do gênero *Demodex*, e a espécie mais encontrada e reconhecida em cães é *Demodex canis* (NUTTING, 1976; GUIMARAES et al., 2001; MUELLER, 2004; MILLER et al., 2013).

Habitante natural da pele, os ácaros estão localizados nos folículos pilosos e raramente nas glândulas sebáceas, onde se alimentam de sebo, células e detritos epidérmicos. Também podem ser encontrados em locais fora do habitual como linfonodos, parede intestinal, baço, rim, fígado, bexiga, pulmão, tireoide (carreados através da linfa e do sangue), urina e fezes. Essas localizações atípicas são normalmente observadas em animais imunossuprimidos e com alta infestação. Contudo, os ácaros encontrados em locais extra cutâneos não apresentam risco ao animal, pois estão mortos e degenerados (NUTTING & DESCH, 1978; LARSSON, 1989; MILLER et al., 2013).

Os ácaros do gênero *Demodex* apresentam o corpo em forma alongada, e são divididos em três porções distintas (tagmas): gnathosoma, podosoma e opisthosoma (Figura 1). As proporções de tamanho e corpo descrevem um leve dimorfismo sexual. Os aparelhos bucais são complexos e trato gastrointestinal é rudimentar e desprovido de ânus (IZDEBSKA, 2009; LANCEY, 2011).

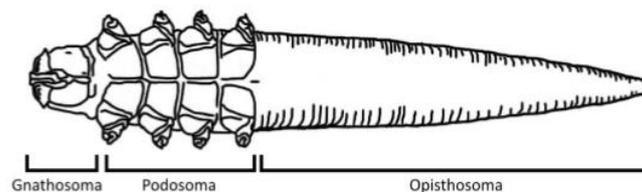


Figura 1. Formato do corpo vermiforme e sua divisão.

Fonte: RAVERA, 2015 Apud HIRST, 1919.

Segundo Guimarães et al., (2001), os ácaros do gênero *Demodex* apresentam de 0,1 a 0,4 μm de comprimento total, demonstrando redução de seu tamanho quando comparados com maioria dos outros gêneros prostigmatídeos. Menores palpos e número de cerdas, além de diminuição dos apêndices externos, são aspectos gerais que os tornam bem adaptados a viverem restritos em seu habitat.

Como dito anteriormente, *D. canis* é a espécie mais comum encontrada nos cães, mas já foram descritas outras espécies. Com aproximadamente metade do tamanho de *D. canis*, *Demodex cornei*, medindo entre 120 e 139 μm é outra espécie que pode ser encontrada juntamente com *D. canis* parasitando os mesmos animais. Esses ácaros são mais frequentemente encontrados no estrato córneo. A real prevalência é incerta, uma vez que possa ser negligenciado ao exame diagnóstico pela associação com *D. canis* (GORTTEL, 2006; FOURIE et al., 2007; MILLER et al., 2013).

Enquanto *D. cornei* tem aproximadamente metade do tamanho de *D. canis*, outra espécie, o *Demodex injai* é o maior ácaro do gênero, medindo aproximadamente 330 a 371 μm . Essa espécie é reportada parasitando principalmente a região dorsal do tronco dos animais e através de exames histopatológicos, foi encontrado não só nos folículos pilosos, como também nas glândulas sebáceas (GORTTEL, 2006; FOURIE et al., 2007; MILLER et al., 2013). Um resumo da descrição morfológica de cada espécie e sua localização em cães pode ser encontrada na tabela 1.

Tabela 1. Comparação das espécies do gênero *Demodex* com relação a descrição morfológica e localização em cães.

Espécie	Tamanho (μm)		Observações
	Machos	Fêmeas	
<i>Demodex canis</i>	168	224	Habitante do folículo piloso. É a espécie mais encontrada
<i>Demodex injai</i>	361	334	Pode ser encontrado nas glândulas sebáceas e está associado à dermatite seborreica e otite ceruminosa bilateral
<i>Demodex cornei</i>	120,8	139,4	Habitante do estrato córneo. Associado à dermatite pruriginosa generalizada

Fonte: Delayte, 2002; Gortel, 2006; Fourie et al., 2007.

Vale ressaltar que as medidas de tamanho dos ácaros variaram dependendo dos trabalhos consultados. Com o desenvolvimento de ferramentas moleculares para o diagnóstico e classificação taxonômica desses parasitos, a princípio, o *D. cornei* é uma

variante morfológica do o *D. canis* e o *D. injai* uma nova espécie. Porém, os trabalhos direcionam para a importância de novos estudos para uma melhor classificação das espécies (ROJAS et al., 2012).

Os felinos também podem ser parasitados por ácaros do gênero *Demodex*, porém a demodicose é considerada rara nessa espécie. Já foram descritas três espécies: *Demodex gatoi*, *Demodex cati* (SCOTT et al., 2001) e uma terceira espécie ainda não denominada, maior que *D. gatoi* e menor que *D. cati* (RAVERA, 2015).

2.2. Ciclo biológico – Transmissão

O ciclo biológico do ácaro *Demodex* sp. envolve os seguintes estágios evolutivos: ovo fusiforme, larva com seis patas, ninfa com oito patas e adulto macho e fêmea também com oito patas (Figura 2) (MUELLER, 2004; MILLER et al., 2013).

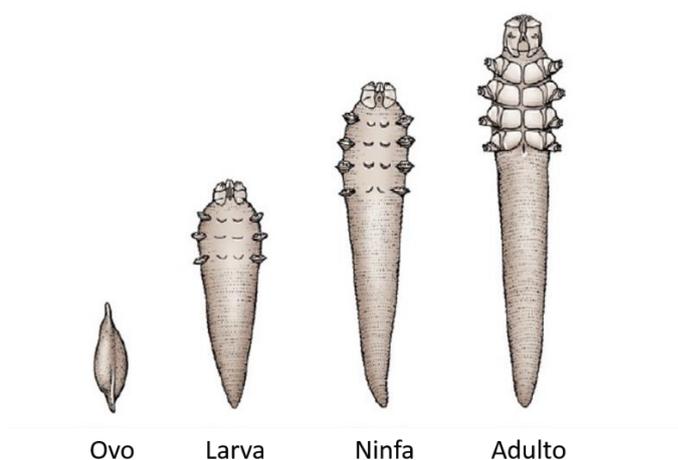


Figura 2. Formas evolutivas do ácaro *Demodex canis*: ovo, larva, ninfa, adulto. Fonte: Muller & Kirk's, Small Animal Dermatology, 2013.

O ciclo evolutivo ocorre inteiramente no hospedeiro e apresenta duração de 18 a 35 dias. Cada fêmea deposita aproximadamente de 20 a 24 ovos no folículo piloso. Através do fluxo de sebo, as larvas e ninfas são carreadas para o óstio do folículo onde irão atingir a maturidade. Ocasionalmente, para expandir seu território ou passar para outro hospedeiro o ácaro pode usar esta migração da superfície da pele (MASON et al., 1996; GUIMARÃES et al., 2001; MARCONDES, 2001).

Os ácaros *D. canis* são transmitidos aos filhotes pelas suas mães nas primeiras horas de vida através do contato direto da pele do focinho, da região das mamas e vulva. Essa transmissão pode se estender por até dois ou três dias seguintes, com exceção apenas das condições experimentais (LEITÃO & LEITÃO, 2008).

Tanto as fêmeas com lesões clínicas, quanto às sem alterações são capazes de transmitir os ácaros às suas crias. As partes do corpo do neonato em maior contato íntimo com a cadela durante a amamentação são a cabeça e os membros anteriores, e são nestas áreas que os parasitos primeiramente aparecem. Estarão livres do parasitismo, os filhotes natimortos, bem como aqueles retirados por meio de cesariana e que não forem submetidos ao aleitamento natural (SCOTT et al., 2001).

Existe a possibilidade de ocorrer transferência de ácaros para cães adultos normais em consequência de contato prolongado e contínuo com um cão com sarna demodécica generalizada ou através da aplicação de soluções carregadas de ácaros à sua pele, mas a doença progressiva não ocorre. Todas as lesões que ocorrem resolvem-se espontaneamente (SCOTT et al., 2001).

2.3. Fisiopatogenia

Muitos aspectos da patogênese da sarna demodécica ainda permanecem desconhecidos, apesar de sua grande prevalência e potencial gravidade dos quadros clínicos (FERRER, 2014). A microbiota cutânea canina é normalmente composta pelo ácaro *D. canis*, transmitidos nas primeiras horas de vida para os animais (MILLER et al., 2013).

Por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, recentemente foi confirmado que pequenas quantidades destes ácaros habitam a pele de cães saudáveis (RAVERA et al., 2011). Foi considerada improvável a hipótese de que as diferenças na virulência de *D. canis* poderiam estar implicadas no desenvolvimento da demodicose canina, pois em cachorros da mesma ninhada sujeitos às mesmas populações de ácaros, uns desenvolvem a doença e outros mantêm-se normais. Contudo, atualmente considera-se que a predisposição hereditária e a imunossupressão das células T específicas estão envolvidas na proliferação excessiva de *D. canis* (MILLER et al., 2013).

2.3.1. Influência Genética

É sabido que existe uma predisposição genética para o desenvolvimento da demodicose generalizada. Entretanto, o defeito primário que desencadeia a doença permanece desconhecido (FERRER et al., 2014). Uma herança recessiva autossômica, provavelmente ligada a linfócitos T específicos ao ácaro, já foi proposta em diversos canis e esta pode ser passada aos cães tanto pelas fêmeas quanto pelos machos reprodutores (SCOTT et al., 2001; GORTEL, 2006).

Há vários aspectos que podem comprovar essa teoria, como por exemplo: a doença é mais comum em raças puras, ocorre com maior incidência em certas raças em detrimento de outras, surge repetidamente em ninhadas diferentes dos mesmos progenitores, e ainda, a possibilidade de reduzir ou mesmo erradicar a doença em canis de criação que não façam a reprodução dos animais afetados (MILLER, 1995; MULLER, 2012).

As raças consideradas predispostas são o Shar Pei, West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Bulldog Inglês, Boston Terrier, Dogue Alemão, Weimaraner, Airedale Terrier, Malamute do Alasca e Galgo Afegão (MILLER et al., 2013). Estudos realizados em canis de Collies e Beagles sugeriram um modo de transmissão hereditária autossômica recessiva (SCOTT et al., 2001).

2.3.2. Influência Imunológica

O fato de alguns animais manifestarem a doença, ou seja, aumentarem a quantidade de ácaros de forma drástica na pele em algumas situações imunossupressoras já foi descrito. Nesse sentido, várias associações de enfermidades com a demodicose são reportadas, desencadeando fatores de imunossupressão (FERRER et al., 2014).

Alguns fatores imunossupressores relatados: endoparasitismo, desnutrição, parto, doenças infecciosas como a leishmaniose, neoplasias (principalmente o linfoma), tratamentos imunossupressores e doenças endócrinas, tais como o hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo e diabetes (GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; FERRER et al., 2014).

Apesar de tudo, a imunossupressão por si só não explica a maioria dos casos da demodicose. Se os cães mais jovens acometidos pela forma generalizada estivessem imunodeprimidos, deveriam desenvolver doenças virais, pneumonias ou infecções sistêmicas, o que não se verifica. O mesmo acontece na maior parte dos casos de cães adultos com neoplasias ou outra das condições acima mencionadas, que apesar de terem o sistema imunitário comprometido, não desenvolvem demodicose (MILLER et al., 2013)

2.3.3. Influência Celular

Embora pareça que o sistema imune é crucial para manter o número de ácaros baixo em animais normais, a contribuição do sistema imune no desenvolvimento da doença ainda permanece desconhecido (GORTEL, 2006). O sistema imune do hospedeiro detecta e tolera a presença dos ácaros. Sabe-se que a imunidade humoral permanece inalterada nos animais que apresentam demodicose generalizada (FERRER et al., 2014; MILLER et al., 2015).

Nota-se que os cães com demodicose crônica generalizada, os animais apresentam uma função diminuída das células T (GORTEL, 2006). Tendo em vista que estes cães raramente estão linfopênicos e não apresentam hipocelularidade das áreas de células T dos linfonodos e do baço, a deficiência parece estar mais relacionada à função do que ao número de linfócitos (SCOTT et al., 2001). Além disso, cães filhotes que apresentem a forma generalizada da doença não apresentam outros sinais associados à imunossupressão, direcionando o raciocínio para a presença de imunossupressão específica para *Demodex*.

Outros sinais de deficiência imunológica podem não ser observados nos animais afetados. Os cães que apresentam a forma generalizada da doença são classificados com um defeito específico grave, já os com o defeito menos acentuado, são os cães que não apresentam esta forma a não ser que ocorra outra condição imunossupressora (SCOTT et al., 2001).

O distúrbio imunodepressor induzido pelo parasito acarreta na demodicose clínica, no qual a imunodepressão é proporcional ao número de ácaros presentes. Considera-se que quando exista uma infecção bacteriana secundária agravando as lesões, somado a liberação de fatores imunodepressores a desregulação imune cutânea é acentuada (SARIDOMICHELAKIS et al., 2007).

2.4. Sinais Clínicos e Classificação da Doença

2.4.1. Segundo a distribuição das lesões

A demodicose classicamente subdivide-se em duas principais formas clínicas: localizada e generalizada. Como não existem padrões uniformes na literatura veterinária para esta diferenciação, alguns dos critérios mais comuns aceitos para classificar a demodicose como generalizada são: o animal em que se observa o acometimento de uma região corpórea inteira, mais de cinco áreas focais e/ou acometimento dos membros (MUELLER, 2004).

Já Ghubash (2006), descreve a demodicose como generalizada, quando o cão apresenta mais de cinco lesões localizadas, duas ou mais extremidades, ou lesões em uma região inteira do corpo. A forma clinica localizada é reconhecida com até quatro lesões que apresentem 2,5 cm de comprimento (MUELLER et al., 2012). Em 2013, Miller et al., descreveram a forma generalizada como doze ou mais lesões de pele e a forma localizada quando um canino apresenta até seis lesões cutâneas.

A demodicose localizada pode ser observada com mais frequência em cães jovens, com menos de um ano de idade. As lesões são classificadas por pequenas e médias áreas alopecicas, porém, descamação, crostas, comedos, eritema e prurido variável também podem ser notadas. Piodermite superficial secundária, em alguns casos podem estar presentes (GORTEL, 2006; MILLER et al., 2013).

Estas lesões são geralmente localizadas em face, cabeça e patas dianteiras. As lesões localizadas podem desaparecer espontaneamente ou evoluir para a forma generalizada. A otite externa é considerada dentro da apresentação localizada. A forma localizada raramente se repete (GORTEL, 2006; MILLER et al., 2013). Já na demodicose generalizada, as lesões são semelhantes aos da forma localizada, mas estas se encontram mais numerosas e graves (Figura 3). Geralmente as infecções bacterianas secundárias estão presentes e as principais lesões são pápulas, pústulas, erosões e úlceras. Foliculite e furunculose se manifestam com a presença de prurido e dor intensa (LEITÃO & LEITÃO, 2008).

A demodicose poderá ser classificada como fatal caso cães cheguem a este estágio e podem ser observados os seguintes sinais clínicos linfadenomegalia, letargia,

febre, anorexia e até sepse (LEMARIE et al., 1996; MULLER et al., 2012). Em alguns casos, um significativo edema interdigital pode ser observado ou pode ainda ser a única manifestação clínica observada (MULLER, 2004).



Figura 3. Eritema, hipotricose e edema em um Bulldog Francês de cinco meses de idade apresentando sarna demodécica generalizada. Fonte: Acervo pessoal.

A pododemodicose é uma classificação da demodicose onde as lesões estão confinadas as patas, embora alguns cães apresentem uma maior população de ácaros na pele clinicamente normal (MILLER et al., 2013). Contudo, deve-se sempre investigar o histórico para saber se o cão já foi tratado da forma generalizada da infestação, restando lesões apenas nos membros, ou se esta foi realmente a única área afetada do corpo.

Outros sinais clínicos que também podem estar presentes em cães com pododemodicose são dor e edema principalmente em cães de raças grandes e gigantes. Em Sheepdogs ingleses a pododemodicose pode ser observada, sem lesões generalizadas aparentes (LEMARIE, 1996; SCOTT et al., 2001). A infecção bacteriana

secundária na totalidade dos quadros é um fator de complicação no tratamento (MILLER et al., 2013).

A infestação por ácaros *Demodex* limitada às orelhas, raramente é observada em cães (MILLER et al., 2013). No geral, está associada a otite externa ceruminosa e esta apresentação clínica pode ser considerada como uma forma localizada da doença (GORTEL, 2006; MILLER et al., 2013). Essa apresentação associada à otite externa ceruminosa está mais associada ao ácaro *D. injai* (FOURIE et al., 2007).

2.4.2. Segundo a faixa etária

A classificação da demodicose segundo a faixa etária é dividida em juvenil e adulta. No quadro juvenil, as primeiras manifestações ocorrem nos animais até 12 meses de idade para as raças pequenas e médias, e para animais grandes e gigantes até 18 meses de idade (LEMARIE, 1996). Já nos animais adultos, alguns autores descrevem a forma clínica quando a parasitose aparece em cães com mais de dois anos de idade, enquanto outros só consideram o aparecimento após quatro anos de idade (DUCLOS et al., 1994; SCOTT et al., 2001).

Para se estabelecer a evolução e o aparecimento da doença clínica, independente do critério adotado, deve-se realizar a anamnese e um histórico completo de todos os animais afetados com mais de um ano de idade. Assim, poderá ser determinado se o quadro da sarna demodécica no cão adulto é inicial ou se não foi previamente diagnosticado tendo início no cão jovem (LEMARIE, 1996).

2.5. Diagnóstico

Para se estabelecer o diagnóstico da demodicose, o ácaro *D. canis* (ovo, larva, ninfa e adultos) deve ser encontrado através de exames que utilizam a microscopia ótica. Por ser habitante normal de cães, quando encontrado, em cães saudáveis, o achado do ácaro não deve ser ignorado. Porém, mais exames em locais adicionais para a confirmação do diagnóstico são necessários (MILLER et al., 2013).

O raspado cutâneo profundo é o exame com a maior sensibilidade para o diagnóstico da demodicose. Outros métodos também são utilizados com sucesso como o tricograma e a impressão em fita de acetato. Para casos em que os exames acima

citados forem negativos, a biópsia e o exame histopatológico podem ser utilizados (SARIDOMICHELAKIS, 2007; BATISTA & SCUCATO, 2008).

Por meio da técnica de PCR em tempo real, também pode ser confirmada a presença de ácaros *Demodex* sp. habitando a pele, inclusive de cães saudáveis (RAVERA et al., 2011; RAVERA, 2015).

Ressalta-se que os dados obtidos pela anamnese, como o início do quadro lesional, região corpórea acometida, resposta a terapias já utilizadas, predisposição familiar e até mesmo elementos fornecidos pela resenha do animal (raça, idade, tamanho do pelame) podem auxiliar bastante no diagnóstico desta parasitose (DELAYTE, 2002).

2.5.1. Exame Parasitológico de Raspado Cutâneo - EPRC

As áreas selecionadas para a coleta devem ser as de lesões primárias como pústulas e pápulas foliculares. A pele afetada deve ser firmemente comprimida para expulsar os ácaros de folículos pilosos, e os raspados de pele devem ser profundos e extensos. As lesões ulceradas devem ser evitadas, uma vez que apresentam uma menor carga de ácaros *Demodex* (MUELLER et al., 2012), assim como zonas muito frágeis, pois a hemorragia resultante pode tornar a interpretação dos resultados mais difícil. Áreas hiperqueratinizadas também são indesejadas pois a queratinização folicular dificulta a saída dos ácaros (SCOTT et al., 2001).

Em cães de pelo médio a longo pode ser necessário realizar tricotomia, com cuidado para minimizar a perda de material (MUELLER et al., 2012). O diagnóstico é considerado positivo se forem encontrados ácaros adultos ou uma elevada quantidade de formas imaturas (ovos, larvas e ninfas) em relação aos adultos (MILLER et al., 2013). A visualização de um só ácaro não é diagnóstico da demodicose. No entanto, como a probabilidade de encontrar ácaros nas raspagens profundas de cães saudáveis é baixa, apesar de serem comensais, a suspeita de demodicose aumenta, então devem ser realizadas raspagens adicionais (FONDATI et al., 2010; MUELLER et al., 2012).

2.5.2. Tricograma

Embora considerado um exame menos traumático devido a técnica para obtenção da amostra, este método pode ser negativo em cães ligeiramente afetados,

como resultado do baixo parasitismo (SARIDOMICHELAKIS et al., 2007) portanto nunca deve ser utilizado para excluir o diagnóstico da parasitose, nem como substituto das raspagens cutâneas profundas na monitorização do tratamento (GORTEL, 2006; MILLER et al., 2013). Uma indicação para a realização dessa técnica é a opção para a realização do raspado cutâneo, quando áreas acometidas são de difícil acesso, como as áreas perioculares e interdigitais (GORTEL, 2006).

No tricograma, os pelos são arrancados no sentido do seu crescimento, através de avulsão dígito-digital ou com o uso de uma pinça hemostática com pontas emborrachadas e colocados numa lâmina de microscópio com uma gota de óleo mineral, parafina líquida ou lactofenol. Para facilitar a visualização ao microscópio óptico deve-se cobrir o material com uma lamínula (MUELLER et al., 2012).

De modo a maximizar a probabilidade de encontrar os ácaros, devem ser selecionadas zonas com hiperqueratose superficial e folicular (MILLER et al., 2013) e colhidos cerca de 50 a 100 pelos (MUELLER et al., 2012).

2.5.3. Impressão de fita de acetato

Para a confecção do exame parasitológico de impressão em fita de acetato realiza-se uma compressão dígito-digital da pele lesionada e posterior decalque da face adesiva da fita sobre a área. A fita é aderida a lâmina de vidro para microscopia e observada com o auxílio de microscópio óptico (BATISTA & SCUCATO, 2008). Os critérios diagnósticos são os mesmos utilizados para outras técnicas, ou seja, a visualização de qualquer forma evolutiva do parasito (Figura 4).

Segundo Pereira et al. (2012), a impressão na fita de acetato é tão sensível quanto a raspagem profunda da pele para o diagnóstico da demodicose canina. Trata-se de um exame simples, seguro e menos traumático para o animal, podendo ser utilizado principalmente em lesões localizadas, em áreas sensíveis que não apresentam fácil acesso, tais como áreas interdigitais, região periorbital, comissura labial e especialmente em cães agressivos ou não cooperativos. Os mesmos autores relatam uma sensibilidade de 100% para o exame com a fita de acetato quando comparada ao raspado cutâneo profundo que apresentou 90% de sensibilidade. No entanto, um outro estudo realizado por Cury et al. (2013), no qual este método foi comparado ao tricograma, a sua sensibilidade foi mais baixa (75%). Assim, estudos adicionais são necessários para melhor determinar a sensibilidade desta técnica.



Figura 4. Visualização de várias formas evolutivas do ácaro *Demodex canis* no exame de fita de acetato. Fonte: Acervo pessoal.

2.5.4. Biópsia de pele

Quando os resultados dos exames de raspagens cutâneas profundas e o tricograma apresentarem-se negativos, pode ser necessário recorrer à biópsia de pele, e um fragmento deve ser coletado da área afetada para evidenciar a presença dos ácaros *Demodex* sp. (MUELLER et al., 2012). Isto ocorre particularmente na pododemodicose, em lesões crônicas que cursem com hiperqueratose ou fibrose e também quando há deposição excessiva de mucina, o que ocorre especialmente na raça Shar-Pei (GORTEL, 2006; MILLER et al., 2013).

A biópsia é igualmente útil nos casos de dermatopatias concomitantes, como calcinose cutânea ou linfoma cutâneo ou qualquer outra dermatopatia (GORTEL, 2006).

2.5.5. Outros meios de diagnóstico

A citologia é um método de diagnóstico que apresenta 99% de sensibilidade na visualização do *Demodex*. O procedimento começa por puncionar as pústulas, preferencialmente intactas, com uma agulha hipodérmica e em seguida, depositar o exsudado na lâmina de vidro. Antes de colocar a gota de parafina líquida ou óleo

mineral, deixar o conteúdo secar ligeiramente, mas sem manchar. Por fim, colocar uma lamínula e observar ao microscópio (SARIDOMICHELAKIS et al., 2007; MUELLER et al., 2012). Normalmente essa técnica gera mais desconforto e o número de ácaros encontrados é menor, quando comparado as demais técnicas descritas.

A técnica da citologia também pode ser utilizada para cães afetados que manifestarem linfadenomegalia, visto que eventualmente ácaros podem ser encontrados através da punção de linfonodos (MUELLER et al., 2012).

Uma outra técnica recente é o PCR em tempo real. Considerando os estudos já realizados sobre a prevalência de ácaros *Demodex* em cães saudáveis, esta foi a técnica que detectou um maior número de cães positivos, resultando numa prevalência de 17,6% (RAVERA et al., 2011; RAVERA, 2015).

2.6. Tratamento

A abordagem inicial do tratamento da demodicose é baseada nos sinais clínicos e na classificação da doença: localizada ou generalizada. O tratamento da forma localizada em geral não é realizado, pois em alguns animais pode ser observada remissão das lesões de forma espontânea no período de seis a oito semanas. Nesses cães, há indicação apenas de monitoração e, caso seja necessário, utilizam-se agentes antimicrobianos tais como mupirocina e peróxido de benzoíla (GORTEL, 2006).

Já para a demodicose generalizada o tratamento deve ser iniciado de forma precoce. Os tutores devem ser avisados que a terapia é longa com resultados variando de acordo com o fármaco utilizado e o estado do animal. Uma das principais causas de falhas terapêuticas é a interrupção precoce do tratamento, ou seja, sem a obtenção de no mínimo dois raspados cutâneos negativos para a presença de ácaros de *Demodex* sp. com intervalo de duas semanas (MUELLER et al., 2012). Ressalta-se ainda que na maioria dos casos de demodicose generalizada coexistem infecções cutâneas superficiais ou até mesmo profundas da pele e que terapias devem ser instituídas concomitantemente (GORTEL, 2006).

Para o tratamento da demodicose existem algumas alternativas terapêuticas nas quais compostos químicos podem ser administrados por via oral, tópico e parenteral. As moléculas são absorvidas e o princípio ativo levado diretamente pela corrente sanguínea, aos ácaros. Exceção para os fármacos de uso tópico visto que o efeito destes será diretamente sobre o ácaro (TAYLOR, 2001).

Um número limitado de produtos é licenciado para a utilização em cães portadores de demodicose. A administração frequentemente é trabalhosa, o custo do tratamento é elevado e alguns possuem diversos efeitos colaterais (MUELLER, 2004). O que acontece em muitos casos é a utilização de alguns acaricidas indicados para outras espécies extrapolando a indicação da bula (LANGE et al., 2010).

O tratamento inicial sempre deve ser realizado com apenas uma base farmacológica (monoterapia), diminuindo assim a possibilidade de reações adversas. Um exemplo é a combinação de lactonas macrocíclicas ao amitraz, ou a qualquer outra base, que deve ficar restrita apenas aos casos refratários (MUELLER et al., 2012).

A seguir serão listados os principais fármacos utilizados no tratamento da doença.

2.6.1. Amitraz

O amitraz, N'-(2,4-dimetilfenil)-N-[[2,4-dimetilfenil]imino]metil]-N metilmetanidamida, é um acaricida agonista α 2-adrenérgico da família das formidinas, que inibe as monoamina oxidases e a síntese de prostaglandinas. Foi o primeiro fármaco legalizado para o tratamento da demodicose generalizada em cães (MUELLER, 2004).

Deve ser aplicado de forma tópica após a diluição aquosa da emulsão comercial. Para que os resultados sejam maximizados, é imprescindível que os cães com pelo médio a longo, estejam tosados para permitir um melhor contato da solução de amitraz com a pele e a sua penetração nos folículos pilosos. As crostas devem ser removidas. Em alguns casos, devido à dor, pode ser necessário recorrer à sedação ou anestesia do paciente. Os agonistas α 2-adrenérgicos (como a xilazina e medetomidina) devem ser evitados devido à atividade sinérgica com o amitraz. Este procedimento deve ser repetido sempre que necessário ao longo do tratamento (MILLER et al., 2013).

A recomendação das concentrações de amitraz variam entre 0,025 % a 0,06% e a frequência de aplicação pode ir desde uma vez por semana até a cada 2 semanas (MUELLER et al., 2012). Os protocolos de tratamento aprovados variam de acordo com o país, sendo assim, é necessário que o clínico consulte as diretrizes do seu país.

Os efeitos adversos do amitraz são: prostração, sedação, sonolência, bradicardia, ataxia, diminuição da temperatura retal, hiperglicemia, polifagia, polidipsia, vômito e diarreia (MUELLER, 2004). Está contra indicado em cães diabéticos, por ser uma droga

hiperglicemiante devido a sua ação α 2-adrenérgica (DELAYTE, 2002; LARSSON & LUCAS, 2016). Um efeito sedativo transitório durante 12 a 24 horas pode ser observado em alguns cães após a aplicação. Alguns animais manifestam prurido, especialmente após a primeira aplicação, já reações alérgicas como urticária e edema são raras (MILLER et al., 2013). Nestes casos, a concentração de amitraz deve ser diminuída para metade ou um quarto da original (GHUBASH, 2006). Não foi testada a segurança a do produto em cães com menos de três meses de idade e tão pouco em cadelas prenhas e lactantes (LYNN, 2003).

2.6.2. Lactonas Macroclícas

As lactonas macroclícas utilizadas sistemicamente na terapêutica da sarna demodéica englobam as avermectinas (Ivermectina, Doramectina e Abamectina) e as milbemicinas (Milbemicina oxima e Moxidectina) (Figura 5). São agentes antiparasitários que resultam da fermentação de vários actinomicetos.

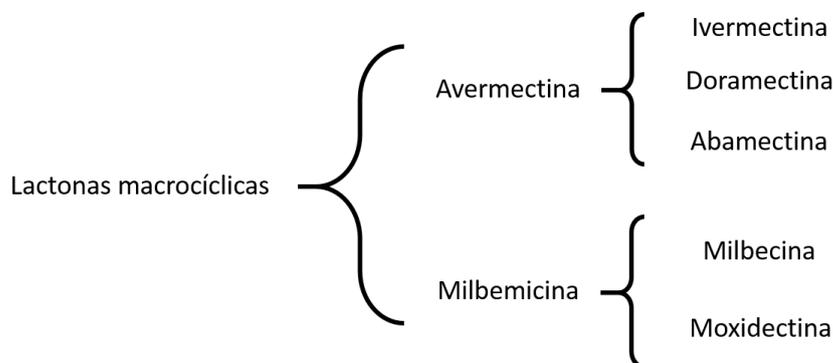


Figura 5. Classificação das lactonas macroclícas.

Estes fármacos ligam-se seletivamente e com elevada afinidade aos canais cloro-glutamato e ácido gama-amino-butírico (GABA) existentes nas junções neuromusculares dos artrópodes e os interneurônios e neurônios motores do cordão nervoso ventral de nematóides, o que resulta em um aumento da permeabilidade celular para os íons de cloreto e conseqüentemente um bloqueio neuromuscular. Este mecanismo que leva a paralisia e morte do parasito. Estes compostos têm uma elevada margem de segurança em mamíferos, pois o seu sistema nervoso periférico não possui

canais cloro-glutamato. Além disso, o GABA é um neurotransmissor central e estes fármacos não cruzam facilmente a barreira hematoencefálica (MUELLER, 2004).

Uma compilação de dados utilizando diferentes lactonas macrocíclicas está representada na tabela 2, que aborda a via de administração, tempo de uso e principais efeitos colaterais.

Tabela 2. Diferentes Lactonas Macrocíclicas empregadas no tratamento da demodicose canina.

Fármaco	Milbemicina	Ivermectina	Moxidectina	Doramectina
Dose	0,5 a 2,0 mg/kg/SID PO	0,3 a 0,6 mg/kg/SID PO	0,2 a 0,5 mg /kg 72/72h PO	0,6 mg/kg/7/7d SC - PO
Média da Eficácia	15 - 92%	68% - 89,70%	87%	72% - 94,80%
TCP*	9 semanas	21 semanas	18 semanas	7 semanas
Efeitos adversos	Reações neurológicas leves	Letargia, tremores, ataxia, sonolência, sialorréia	Vômito e anorexia	Ataxia e reação local
Referência	Holm, 2003 Miller et al., 2013	Miller, 2004 Delayte, 2006	Delayte, 2006	Hutt, 2015 Murayama et al., 2015

*Tempo para cura parasitológica** (Dois raspados negativos consecutivos)

As lactonas macrocíclicas apresentam algumas vantagens em relação ao amitraz como, por exemplo, a via de administração que é oral. O tratamento com este grupo farmacológico poder ser iniciado mesmo com a presença de piodermite secundária grave. Os banhos frequentes não interferem com a terapêutica, não há risco de sedação e tão pouco de efeitos secundários para o proprietário que administra o fármaco. Uma desvantagem, é que os efeitos secundários das avermectinas, apesar de raros, podem ser graves e não existem antídotos específicos. Em alguns casos o preço também pode ser uma desvantagem, principalmente em cães de grande porte (GORTEL, 2006).

2.6.2.1. Ivermectina

Comercialmente disponível, a ivermectina (figura 6) foi a primeira lactona macrocíclica desenvolvida (LYNN, 2003). Há muitos anos tem sido usada em todo o mundo como um agente parasiticida de amplo espectro. Seu uso em cães e gatos é aprovado pelo FDA somente para prevenção da dirofilariose, administradas mensalmente, nas doses de 6 e 24µg/kg (MUELLER, 2004). Na concentração 0,3 a 0,6 mg/kg/dia, pode ser utilizada para o tratamento da sarna demodécica (MUELLER, 2004; MUELLER et al., 2012).

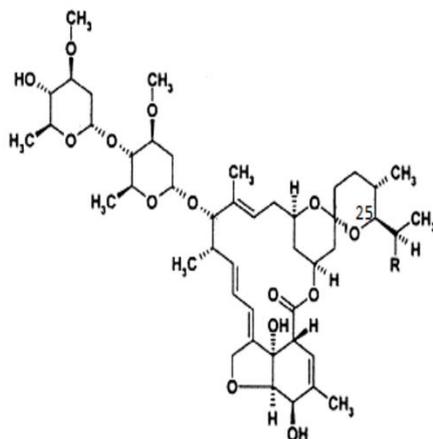


Figura 6. Estrutura da molécula de ivermectina.

Fonte: Shoop, 1995.

Devido aos potenciais efeitos adversos neurológicos em determinadas raças sensíveis, tais como letargia, tremores e ataxia, a ivermectina deve ser administrada com aumento gradual de doses ou interrompida para evitar complicações graves. Assim, deve-se começar por 0,05 mg/kg no 1º dia, aumentando para 0,1 mg/kg no 2º dia, 0,15 mg/kg no 3º dia, 0,2 mg/kg no 4º dia e por fim, 0,3 g/kg no 5º dia. Para aumentar mais a dose, é aconselhado um incremento de 0,1 mg/kg por dia. A ivermectina era administrada por via subcutânea na dose 0,4 mg/kg, no entanto, os resultados eram variáveis e inconsistentes (MUELLER et al., 2012).

Descrito mais frequentemente em Collies e raças de pastoreio, embora outras raças também possam ser afetadas, a sensibilidade em doses baixas e no início do curso de tratamento está associada com uma mutação do gene ABCB1-1 Δ (MDR-1). Antes da terapia com a ivermectina pode ser sensato identificar indivíduos com a mutação do gene MDR- 1, já que cães não pertencentes às raças predispostas também já foram relatados sob o feito da mutação do gene MDR-1, ou então, outros protocolos terapêuticos devem ser preferidos (MUELLER et al., 2012). Nos Estados Unidos há um teste para detecção da mutação no gene, infelizmente ainda não disponível no Brasil.

A taxa de sucesso do tratamento com esta lactona macrocíclica é de aproximadamente 85% e o tempo médio até a primeira raspagem cutânea negativa é cerca de 6,5 a 28 semanas, enquanto a duração média do tratamento varia entre 10 a 33 semanas (MUELLER, 2004).

2.6.2.2. Milbemicina Oxima

A milbemicina oxima é o produto resultante da fermentação de *Streptomyces hygroscopus aureolacrimosus* (MUELLER, 2004). Vários estudos relatam a utilização da milbemicina oxima no tratamento da sarna demodécica canina. Os protocolos variam com doses de 0,5 a 3,8 mg/kg/dia por até 30 semanas e apresentam, de uma forma geral, boa tolerância, mesmo por cães sensíveis a ivermectina (MUELLER, 2004).

Segundo Mueller et al. (2012), a dose recomendada para a milbemicina no tratamento da demodicose generalizada é de 1 a 2 mg/kg/dia por via oral. Os autores observaram eficácia reduzida quando utilizada em cães com o aparecimento das lesões na fase adulta. A principal vantagem do fármaco é ser melhor tolerado pelas raças sensíveis à ivermectina. Porém, a desvantagem da milbemicina oxima é o seu custo elevado (GORTEL, 2006).

A taxa de cura clínica situa-se entre 15 a 92%, dependendo da dose utilizada e idade do cão afetado (MILLER et al., 2013). O tempo necessário até obter raspados cutâneos negativos é de 8 a 26 semanas, sendo a duração do tratamento entre 12 a 30 semanas (MUELLER, 2004). Como demonstrado pelo estudo de Holm (2003), podem ser observados bons resultados com as doses mais baixas (0,5 a 1 mg/kg) em cães não tratados previamente. A taxa de recorrência é de aproximadamente 20% (MUELLER, 2004).

2.6.2.3. Moxidectina

Parasiticida de amplo espectro, a moxidectina é um produto da fermentação do actinomiceto *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* (SHOOP et al., 1995). Existem relatos na literatura do emprego da moxidectina no tratamento da sarna demodéica em cães, em diferentes protocolos terapêuticos. A apresentação comercialmente disponível para cães está associada à imidacloprida na concentração de 1%, desenvolvida na formulação “spot-on” (Advocate®).

Utilizando essa formulação, Heine et al (2005), ao empregarem a dose de 2,5mg/kg do produto obtiveram eficácia de 86,7% após quatro meses da utilização do produto. No estudo de Heine et al. (2005), foi registrado apenas um episódio de vômito em um total de 30 cães. O Advocate® pode ser recomendado para aplicação semanal nos casos de demodicose juvenil e formas ligeiras da doença. Se não for observada melhora clínica após as primeiras semanas, deve-se optar por outro tratamento (MUELLER et al., 2012).

Delayte (2002) e Sousa et al. (2004), utilizaram a formulação injetável por via oral nas doses de 0,5 a 1,0mg/kg a cada 72 horas e obtiveram eficácia superior a 90%. Nos estudos em que a moxidectina foi administrada com concentrações de 0,2 a 0,4 mg/kg/dia, foi concluído que, de 41 cães com a forma juvenil, 31 entraram em remissão após 8 a 14 semanas (7 foram perdidos durante o acompanhamento) e que, de 11 com demodicose adulta, 9 entraram em remissão após 8 a 16 semanas. Quanto aos efeitos secundários, 2 desenvolveram ataxia e um desenvolveu letargia, inapetência e vômito. São necessários mais estudos com períodos de acompanhamento clínico mais longos (MUELLER, 2004). Além dos efeitos secundários referidos, também podem surgir anorexia e estupor (SCOTT et al., 2001).

2.6.2.4. Doramectina

A Doramectina é derivada de uma mutação da cepa *Streptomyces avermitilis*. Quando comparada com a ivermectina, apresenta formulação oleosa e diferenças nas estruturas moleculares, que conferem maior disponibilidade, absorção mais lenta e ação

sendo a amostragem de 29 cães. Dois animais não apresentaram melhora e a frequência da administração do fármaco foi aumentada para duas vezes na semana, entretanto um animal desenvolveu efeitos colaterais como ataxia e a dose foi reduzida para 300mcg/kg duas vezes na semana.

Lange et al., (2010) realizaram um estudo de caráter retrospectivo e prospectivo de 2000 a 2008, no qual foram avaliados 41 animais com demodicose. Os autores observaram melhora do quadro lesional a partir da terceira aplicação de 600 mcg/kg de doramectina por via subcutânea a cada 7 dias, não relataram efeitos colaterais, e demonstraram que a doramectina foi eficaz na posologia por eles utilizada.

Em 2015, Hutt e colaboradores utilizaram doramectina na dose de 600 mcg/kg pela via subcutânea em 232 animais e obtiveram remissão dos sinais clínicos em 220 cães com dois raspados cutâneos negativos. A duração do tratamento dos animais variou de 4 a 20 semanas, sendo a média de 7,1 semanas. Os mesmos autores relataram recidiva de três animais um mês após a interrupção do tratamento e foi implementado novamente o mesmo tratamento, o que resultou em remissão, demonstrando que a doramectina foi útil e bem tolerada pelos animais do estudo.

2.6.3. Fluralaner

O fluralaner é um novo fármaco, inseticida e acaricida sistêmico de longa ação que vem sendo utilizado para o tratamento da sarna demodécica. Pertencente à família da isoxasolina, classe dos parasiticidas que inibem seletivamente os canais do ácido gama-aminobutírico e do L-glutamato cloro ligante dos artrópodes (GASSEL et al., 2014). Rohdich (2014) relata que o fármaco descrito, formulado na apresentação de comprimido mastigável foi administrado em dose única e demonstrou 99% de eficácia após 12 semanas do tratamento.

Em 2015, Fourier e colaboradores, realizaram um estudo comparativo do fluralaner com a formulação tópica de imidacloprida/moxidectina. Dezesesseis cães diagnosticados com a sarna demodécica foram divididos aleatoriamente em dois grupos: para um grupo, foram administrados comprimidos mastigáveis de fluralaner em uma única dose por via oral, enquanto que para o segundo grupo, foram realizadas três aplicações da formulação tópica com intervalos de 21 dias. Nenhum ácaro foi observado após 84 dias de tratamento no grupo da administração do fluralaner.

Segundo Walter et al. (2014), o fluralaner é seguro para cães prenhes, lactantes e reprodutoras, e com isso, é considerado um tratamento promissor, mas que ainda necessita de mais estudos, por se tratar de uma nova molécula.

3. METODOLOGIA

3.1. Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA)

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro com o número 04/2013 (Anexo 1) podendo ser executado dentro dos padrões de ética e bem-estar animal.

Os responsáveis pelos animais utilizados no presente estudo, assinaram um termo de livre esclarecido, onde foram informados sobre os objetivos e fins da pesquisa (Anexo 2).

3.2. Localização do Experimento e Seleção dos Animais

O experimento foi realizado no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HV-UFRRJ), Seropédica, RJ, utilizando os animais oriundos da rotina hospitalar que foram diagnosticados com sarna demodécica generalizada após a realização do exame parasitológico de raspado cutâneo profundo, realizado no mesmo setor. As amostras de sangue para análise da segurança e possíveis doenças concomitantes foram processadas no Setor de Análises Clínicas do Laboratório Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV).

3.3. Resenha e anamnese

Os responsáveis pelos cães atendidos foram entrevistados, e por meio de minuciosa anamnese, obteve-se o histórico geral dos animais. As fichas individuais foram preenchidas com informação sobre: sexo, idade (os animais foram classificados em dois grupos: jovens, com idades variando de zero a dezoito meses; e adultos com idade a partir de dezenove meses); raça e tamanho do pelame.

Outros dados também foram computados como manejo dos cães, antecedentes familiares, data de estabelecimento e evolução das lesões, recidiva da dermatopatia, observação de prurido no corpo e orelhas, associação das alterações dermatológicas ao

estro ou amamentação, utilização de ectoparasiticidas ou outras medicações além de outras enfermidades sistêmicas associadas, histórico vacinal e vermifugação (Anexo 3).

3.4. Critérios de seleção e exclusão dos animais

Foram utilizados cães machos e fêmeas, sendo excluídos os animais com idade inferior a três meses. Os animais selecionados apresentaram bom estado sanitário e nutricional, apresentando carteira de vacinação comprovando que os mesmos estavam vacinados. Não foram incluídos no estudo animais que foram medicados com qualquer produto endo ou ectoparasiticidas por um período de 60 dias anterior ao início do estudo, bem como cães das raças dolicocefalas.

Animais medicados com outros produtos parasiticidas, ou com qualquer medicação sem o consentimento do responsável clínico do projeto, bem como os animais que faltaram as consultas de acompanhamento foram descartados do estudo.

3.5. Diagnóstico e exame clínico dos animais

3.5.1. Exame parasitológico de raspado cutâneo profundo

Foi escolhida uma área com 1 cm² de pele afetada e lesão ativa para a confecção dos raspados cutâneos. A coleta foi realizada com compressão digito-digital para ajudar a expulsar os ácaros do interior dos folículos pilosos e com uma lâmina de bisturi sem corte, a pele foi escarificada até o surgimento de sangue. O material coletado foi colocado entre lâminas e lamínulas devidamente preenchidas com soro fisiológico e observado em microscopia óptica com aumento de 100x. Foi considerado positivo o achado de qualquer estágio evolutivo do parasito nos animais que apresentavam sinais clínicos dermatológicos compatíveis com demodicose.

3.5.2. Exame citológico

Foram realizadas avaliações citológicas das áreas ulceradas ou com presença de exsudato para pesquisa de infecções bacterianas secundárias. As lâminas depois de secas foram coradas com corante rápido (Panótico – Instant Prov) e posteriormente examinados sob microscopia óptica com aumento de até 1000x.

3.5.3. Coleta de sangue (Hemograma e Perfil hepático e renal)

Com o objetivo de avaliar possíveis alterações desencadeadas pelo uso constante da doramectina, foram realizados exames periódicos sanguíneos, com intervalo máximo de 30 dias, sempre antes da realização do raspado cutâneo profundo. Foram coletados 10 ml de sangue venoso, para realização de hemograma, perfil hepático (fosfatase alcalina, alamina aminotransferase (ALT), aspartato transferase (AST)) e renal (uréia, creatinina).

Os exames foram realizados em todos os animais até a obtenção da cura parasitológica, quando não foram mais observados ácaros no terceiro raspado cutâneo profundo consecutivo, tendo um intervalo de 15 dias entre eles, momento que houve interrupção do tratamento.

Qualquer anormalidade detectada nas avaliações laboratoriais acarretou a suspensão do tratamento e conseqüente retirada do animal do experimento. Todo suporte clínico seria dado ao animal para restabelecimento de sua saúde.

3.5.4 Avaliação das lesões cutâneas

As avaliações dermatológicas foram realizadas obedecendo aos critérios de Heine (2005), que classificou as principais lesões cutâneas (hipotricose, crostas, discromia, pápulas, pústulas e disqueratose) de acordo com sua intensidade em: 0 (ausente); (1) discreta; (2) intermediária; (3) severa.

3.6. Delineamento experimental

Foram tratados todos os animais diagnosticados com sarna demodécica no período de março de 2014 a março de 2015, cujos proprietários concordassem em participar da pesquisa e que se enquadravam nos critérios de inclusão. Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais abaixo, todos utilizando o produto comercial Dectomax[®], Pfizer LTDA.

- Grupo 1 – Foram tratados com Doramectina, a partir de solução injetável a 1% na dose de 600 mcg/kg, administrada a cada 7 dias, por via oral;
- Grupo 2 – Foram tratados com Doramectina a partir de solução injetável a 1% na dose de 300 mcg/kg, administrada a cada 3 dias, por via oral;
- Grupo 3 – Foram tratados com Doramectina a partir de solução injetável a 1% na dose de 600 mcg/kg, aplicado a cada 7 dias, por via subcutânea.

Os animais foram examinados e pesados no primeiro dia de tratamento e foram realizadas as avaliações clínicas de rotina e os raspados cutâneos. As medicações por via oral foram realizadas pelos tutores em suas residências. Já a medicação do grupo 3, em que havia a necessidade de aplicações por via subcutânea foram realizadas no Hospital Veterinário da UFRRJ.

A duração do tratamento foi o tempo necessário para obtenção de três exames parasitológicos de raspado cutâneos negativos. Além disso, os animais foram acompanhados por no mínimo 200 dias após a alta para constatação de possíveis recidivas. Ácaros encontrados mortos não representaram raspado negativo. Nos animais em que houve suspeita por parte do clínico responsável de ter ocorrido falha na administração do medicamento também foram retirados do experimento.

Os animais que não obtiveram melhora dos sinais clínicos após a utilização do produto, seria realizada a troca da terapia para o amitraz.

3.7. Tratamentos Complementares

Os animais que necessitaram de tratamento auxiliar foram medicados com antissépticos tópicos (peróxido de benzoíla 2,5%) através de banhos semanais e o uso de antibioticoterapia (cefalexina 30 mg/kg a cada 12 horas), até a negatificação da presença de bactérias nos exames citológicos.

3.8. Acompanhamento Clínico

O acompanhamento clínico ocorreu por meio da observação da involução das lesões e os exames parasitológicos de raspados cutâneos, realizados a cada 15 dias. Para maior controle das avaliações, a coleta e a leitura do material foi realizada sempre pela

mesma pessoa. Todos os animais foram fotografados e suas imagens arquivadas para posterior avaliação da involução da doença.

As avaliações laboratoriais foram realizadas a cada 30 dias durante o tratamento e no momento da cura clínica dos animais. Em todos os cães que não apresentaram cura clínica ao final do período experimental foram realizados banhos com amitraz 0,025% como segunda opção de tratamento.

3.9. Análise da Eficácia

Para análise da eficácia, foi utilizada a avaliação clínica e parasitológica dos animais antes e ao final do tratamento. Para cálculo da eficácia parasitológica foi utilizada a seguinte fórmula:

(Número de animais positivos antes do tratamento – Número de animais positivos depois do tratamento*) x 100 / Número de animais positivos antes do tratamento)

*365 dias após a alta parasitológica

3.10. Avaliação da Segurança

Para a avaliação da segurança entre os grupos experimentais os resultados dos exames de sangue dos dias 0, 30 e 60, foram registrados e tabulados. À medida que foram coletadas, as amostras foram encaminhadas ao laboratório para que fossem processadas.

Para avaliação da segurança do produto, foram realizados hemograma completo avaliando os seguintes índices hematológicos: hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de hemácias, permitindo a determinação dos índices hematimétricos, volume corpuscular médio (VCM), e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM); na leucometria: contagem total de leucócitos e leucometria específica; plaquetometria.

Nos exames bioquímicos foram avaliadas as atividades séricas das enzimas ALT (TGP), fosfatase alcalina, a concentração sérica de uréia e creatinina.

3.10. Análise Estatística

Na análise estatística dos valores hematológicos e bioquímicos e alguns parâmetros clínicos, foram avaliados quanto a sua distribuição (normal ou não) pelo teste de Shapiro Wilk. O método ANOVA foi empregado quando a distribuição dos dados era normal e optou-se pela realização do teste de Kruskall Wallis no caso de dados com distribuição anormal. A análise foi efetuada pelo programa estatístico computacional Bioestat 5.0. O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

Dentre o período de março de 2014 a março de 2015, foram atendidos 46 cães no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, diagnosticados com sarna demodécica, e registradas as seguintes características com relação a sexo, idade e raça (Tabela 3).

Tabela 3. Relação das características dos cães com demodicose atendidos no HV-UFRRJ submetidos aos diferentes protocolos com doramectina no período de março de 2014 a março de 2015.

Animal	Raça	Idade	Sexo	Animal	Raça	Idade	Sexo
1	York Shire	1 ano	M	24	SRD	6 meses	M
2	SRD	6 meses	F	25	Pit Bull	4 meses	F
3	SRD	4 meses	F	26	Golden	8 meses	F
4	SRD	12 anos	M	27	Pit Bull	4 meses	F
5	Pit Bull	7 meses	M	28	Teckel	15 anos	F
6	Pit Bull	5 meses	F	29	Labrador	8 anos	F
7	Chow-Chow	1 ano	F	30	Pequinês	14 anos	F
8	SRD	5 meses	F	31	Shih-tzu	10 meses	F
9	Shih-tzu	5 meses	F	32	York Shire	2 anos	M
10	Shih-tzu	1 ano	M	33	Chow-Chow	3 anos	M
11	Pit Bull	5 meses	M	34	Pit Bull	9 meses	M
12	Poodle	10 anos	M	35	SRD	9 anos	M
13	SRD	3 meses	F	36	Poodle	8 anos	M
14	SRD	3 meses	F	37	Beagle	2 anos	M
15	SRD	3 meses	F	38	Beagle	4 meses	F
16	Pit Bull	6 meses	F	39	SRD	4 meses	F
17	Shih-tzu	4 anos	F	40	Poodle	4 anos	M
18	SRD	4 meses	F	41	Maltes	5 anos	M
19	Maltes	6 anos	F	42	Bull Terrier	1 ano	M
20	Bulldog	6 meses	F	43	Labrador	3 anos	F
21	SRD	8 meses	F	44	Pit Bull	5 anos	M
22	Bulldog	5 meses	F	45	Bulldog	5 meses	F

SRD: sem raça definida; M: macho; F: fêmea

Com base nos dados relatados observou-se um número maior de fêmeas (63%) em relação aos machos (37%) (Figura 8).

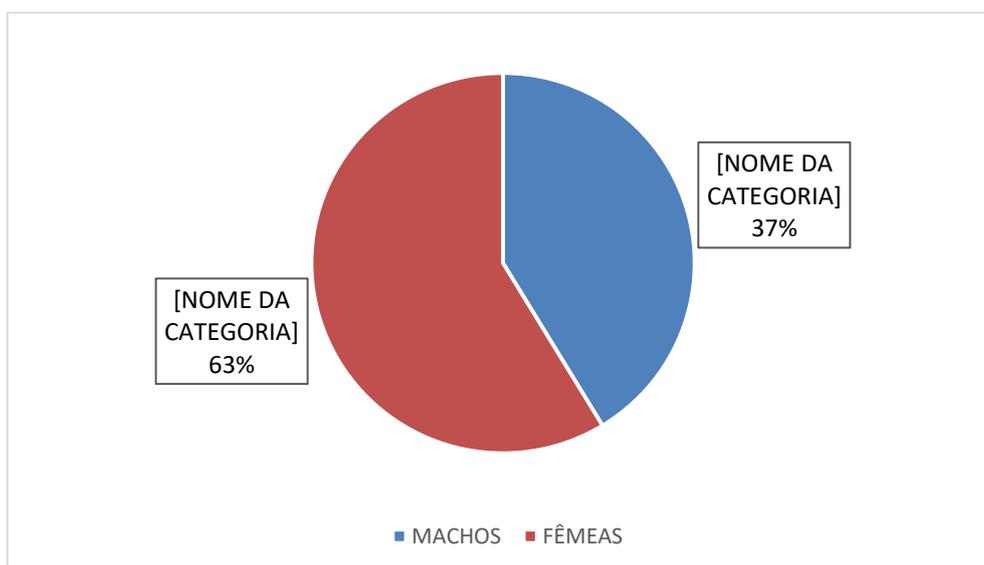


Figura 8. Porcentagem de animais divididos por gênero atendidos no período de março de 2014 a março de 2015 no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com demodicose.

Com relação às raças mais frequentes observou-se que 13 cães eram sem raça definida (SRD – 28%) e foram os mais acometidos. Nove cães das raças Pit Bull (19,5%), quatro eram Shih-tzu (8,7%), três eram Buldogue Francês e da raça Poodle (7%). Outras raças também foram positivas, conforme figura 9.

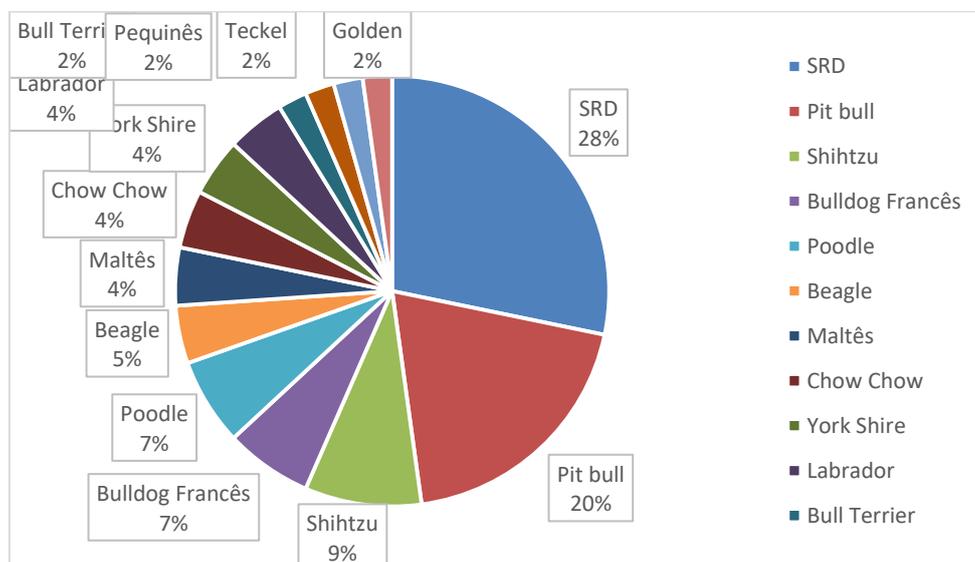


Figura 9. Porcentagem das diferentes raças, atendidas no período de março de 2014 a março de 2015 no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com demodicose.

Analisando a faixa etária dos animais atendidos no projeto, e a classificação da doença quanto a esse quesito, foi possível verificar maior frequência da sarna demodécica juvenil (65,2%) em relação à adulta (34,8%) (figura 10).

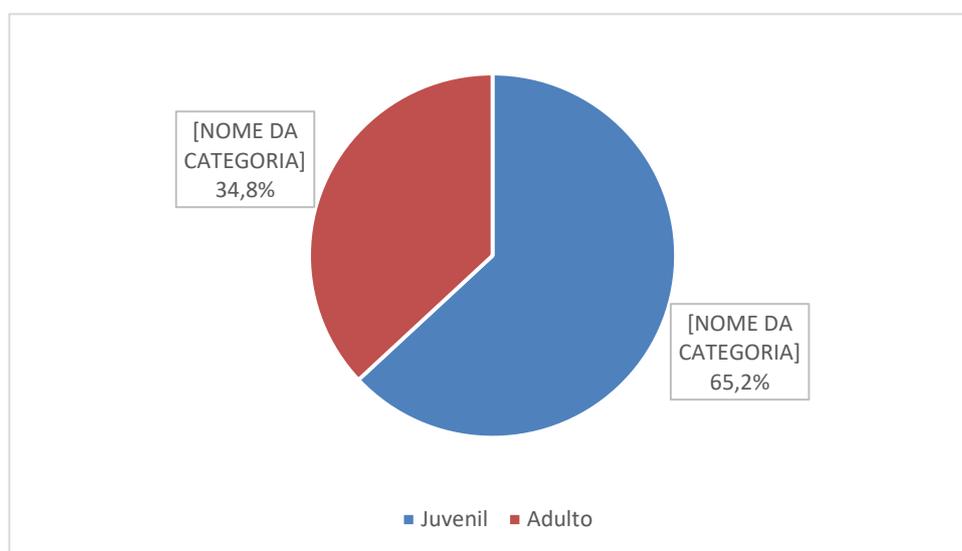


Figura 10. Porcentagem da doença juvenil e adulta dos animais atendidos no período de março de 2014 a março de 2015 no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com demodicose.

Dos 46 cães do atendimento (sexo, raças e idades variadas), distribuídos aleatoriamente nos 3 grupos experimentais, 26 animais foram excluídos do projeto, sendo que dez pertenciam ao grupo 1, seis animais ao grupo 2 e dez ao grupo 3 por não comparecerem regularmente as avaliações, por administração incorreta do medicamento proposto ou utilização de outro fármaco sem o consentimento do clínico responsável, causando uma descontinuidade no tratamento. Portanto, apenas 20 animais foram acompanhados até o final do delineamento proposto.

Os animais do grupo 1 foram tratados com doramectina na dose de 600 mcg/kg, a cada 7 dias, administrada por via oral, e corresponderam a 8 cães. A tabela 4 apresenta os animais, raça, idade, dias para obtenção do primeiro raspado negativo, dias para obtenção da alta clínica, dia em que foi constatada a recidiva e os dias sem recidiva até janeiro de 2016.

Tabela 4. Relação dos animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 600mcg/kg, a cada 7 dias, por via oral.

Animal	Raça	Idade	DOPRN	DOAC	DR	DSR
1	Pit Bull	5 meses	15	45	-	365
2	Pit Bull	6 meses	60	90	-	245
3	Shih-Tzu	4 anos	150	180	-	245
4	SRD	6 meses	75	105	120	
5	York Shire	1 ano	30	60	-	200
6	Poodle	9 anos	75	105	-	365
7	SRD	4 meses	105	135	255	
8	SRD	4 meses	60	90		365
Média			71	101		268

DOPRN - Dias para obtenção do primeiro raspado negativo; DOAC - Dias para obtenção da alta clínica; DR - Dia em que foi constatada recidiva; DSR - Dias sem recidivas

Ao observar os dados da tabela 4, pode-se concluir que o primeiro raspado negativo foi obtido com uma média de 71 dias e a alta clínica com uma média de 101 dias a partir do primeiro dia da aplicação da doramectina. Seis dos 8 animais deste grupo apresentaram piodermite e foram medicados com cefalexina 30 mg/kg por no mínimo 15 dias ou até a cura clínica da infecção bacteriana.

Neste grupo foi verificada a recidiva em dois animais, o primeiro animal apresentou recidiva no 120º dia após a cura parasitológica, já o segundo no 255º dia, tendo estes que retornar ao tratamento. Três animais apresentaram alta clínica e parasitológica completando os 365 dias após o terceiro raspado negativo. Três animais com 245, 245 e 200 dias estão em acompanhamento e não apresentaram recidivas.

O grupo 2, tratado com doramectina, a partir de solução injetável a 1% na dose de 300 mcg/kg, a cada 3 dias, também por via oral, contou com 06 animais. Na tabela 5 pode-se observar a identificação dos animais por número, raça, idade, dias para obtenção do primeiro raspado negativo, dias para obtenção da alta clínica, dia em que foi constatada a recidiva e os dias sem recidiva até janeiro de 2016.

O tempo médio entre o início do tratamento e a obtenção do primeiro raspado negativo, no grupo 2 foi de 48 dias e os dias necessários para obtenção da cura clínica foram 83 em média. Neste mesmo grupo, onde o de tratamento por via oral a cada 3 dias, um animal veio a óbito durante o período de acompanhamento. Os outros cinco

animais completaram os 365 dias de acompanhamento. Nenhum animal apresentou recidiva com esse protocolo de tratamento

Tabela 5. Relação dos animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 300mcg, a cada 3 dias, por via oral.

Animal	Raça	Idade	DOPRN	DOAC	DR	DSR
1	Bulldog	6 meses	60	105	-	365
2	Labrador	6 meses	45	75	-	365
3*	Bulldog	5 meses	75	105	-	280
4	Pit Bull	2 anos	45	90	-	365
5	Golden	8 meses	30	60	-	365
6	SRD	4 meses	30	60	-	365
Média			48	83	-	365

DOPRN - Dias para obtenção do primeiro raspado negativo; DOAC - Dias para obtenção da alta clínica; DR - Dia em que foi constatada recidiva; DSR - Dias sem recidivas; * Óbito

Já dos animais do grupo 3, tratados com doramectina, a partir de solução injetável a 1% na dose de 600mcg/kg, a cada 7 dias, administrados por via subcutânea, apenas um animal apresentou recidiva da doença. Os dados referentes ao acompanhamento dos animais podem ser visualizados na tabela 6.

Tabela 6. Relação dos animais, raças, idades e informações sobre o número de dias para obtenção do primeiro raspado negativo e cura clínica nos animais submetidos ao tratamento com solução injetável a 1% na dose de 600mcg, a cada 7 dias, por via subcutânea.

Animal	Raça	Idade	DOPRN	DOAC	DR	DSR
1	Pit Bull	9 meses	60	90	-	365
2	Shih Tzu	10 meses	45	75	255	
3	SRD	9 anos	90	120	-	270
4	Poodle	8 anos	75	120	-	365
5	York Shire	2 anos	75	105	-	300
6	Chow- Chow	3 anos	60	90	-	365
Média			67	100		320

DOPRN - Dias para obtenção do primeiro raspado negativo; DOAC - Dias para obtenção da alta clínica; DR - Dia em que foi constatada recidiva; DSR - Dias sem recidivas

Do início da aplicação de doramectina por via subcutânea uma vez por semana à constatação do primeiro raspado negativo e à alta clínica calculou-se uma média de 67

dias e 100 dias respectivamente. Um animal, após 255 dias de alta apresentou recidiva da doença.

Três caninos completaram os 365 dias livres de quaisquer recidivas e receberam alta. Um animal apresentou recidiva e voltou a receber o protocolo terapêutico, sem observação de nenhum efeito colateral e atualmente está bem clinicamente. Dois animais ainda estão em acompanhamento, ou seja, não foi possível sua observação até os 365 dias de alta, mas apresentam 270 e 300 dias após a obtenção do terceiro raspado negativo consecutivos.

O acompanhamento foi realizado até janeiro de 2016, período mínimo de observação de 200 dias, com monitoração dos animais que receberam alta parasitológica. Por se tratar apenas de acompanhamento após o período da alta clínica, cinco animais estão em observação. Todos os outros animais que apresentaram resultados clínicos e parasitológicos por mais de 365 dias também não apresentaram nenhuma recidiva. Para ficar mais claro a compreensão dos dados referentes aos dias necessários para obtenção de primeiros e terceiros raspados negativos, bem como a presença ou não de recidivas, a tabela 7 mostra um comparativo com todos os grupos experimentais.

Tabela 7. Apresentação resumida de todos os grupos experimentais referente aos dias para obtenção do primeiro raspado negativo, dias para alta clínica, animais que apresentaram recidiva, total de dias sem recidivas dos cães e eficácia nos diferentes grupos experimentais.

Grupos	DOPRN	DOAC	AR	DSR	Eficácia (%)
1	71	101	2	268	75
2	48	83	-	365	100
3	67	100	1	315	83

DOPRN - Dias para obtenção do primeiro raspado negativo; DOAC - Dias para obtenção da alta clínica; AR - Animais em que foram constatadas recidivas; DSR - Dias sem recidivas.

Grupo 1 – Dose de 600mcg/kg, a cada 7 dias, por via oral; Grupo 2 – Dose de 300mcg, a cada 3 dias, por via oral; Grupo 3 – Dose de 600mcg, a cada 7 dias, por via subcutânea

Para cálculo da eficácia, foram considerados animais positivos antes e depois do tratamento ao longo do período experimental, ou seja, 365 dias após a obtenção da alta parasitológica. Assim, a eficácia calculada para os grupos 1, 2 e 3 foram de 75, 100 e 83% respectivamente. A doramectina demonstrou ser eficaz no tratamento da sarna demodécica generalizada em cães independente da dose, via e intervalo da sua administração.

Os principais sinais clínicos apresentados pelos animais consultados no Hospital Veterinário foram hipotricose, eritema, hiperpigmentação, disqueratose, também pode ser observado infecção bacteriana secundária e como consequência prurido em um número muito pequeno de animais, caracterizado pela presença de pústulas.

No decorrer das avaliações realizadas, as lesões foram classificadas de acordo com a sua intensidade em: 0 (ausente); (1) discreta; (2) intermediária; (3) severa. Estes dados podem ser observados na tabela 8, onde se visualiza também a redução dos sinais clínicos com a evolução do tratamento.

Animais do grupo 1, medicados com doramectina na dose de 600mcg/kg, a cada 7 dias, por via oral, apresentaram melhora clínica já a partir do dia +15 da avaliação. Na maioria dos animais as lesões como pápulas e pústulas cicatrizaram em curto espaço de tempo (30 dias). Já as lesões indicativas de cronicidade como hipotricose e disqueratose levaram mais tempo para serem notadas, conforme pode ser observado na figura 11.

A discromia, foi caracterizada como a lesão mais observada neste grupo, descrita principalmente como hiperpigmentação ou eritema e em alguns momentos associadas na forma generalizada dos animais deste grupo de tratamento. Conforme demonstrado na tabela 8 as lesões pustulares não foram muito frequentes, já que muitos dos animais já haviam iniciado a antibioticoterapia prévia ao atendimento no experimento.



Figura 11. Cadela Sem Raça Definida (SRD) pertencente ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 600 mcg/kg a cada sete dias por via oral. A) Dia 0 e B) Dia + 45

Tabela 8. Avaliação clínica das lesões mais identificadas nos animais tratados com solução Doramectina a 1%.

Animal	Pápulas				Pústulas				Crostras				Disqueratose				Discromia				Hipotricose				
	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	Dia 0	Dia +15	Dia +30	Dia +45	
GRUPO 1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	1	0	0	
	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	1	0	2	1	0	0	
	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	3	3	2	2	2	2	1	1	
	4	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	3	2	1	0	2	2	1	1
	5	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	2	1	1	0
	6	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	2	2	0	0	1	1	1	1	1	1
	7	3	1	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	1	2	3	2	1
	8	3	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2	3	2	1
GRUPO 2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	1	3	3	1	1	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0	2	2	1	0	
	3	3	2	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1	0	0	3	3	1	1	
	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	3	3	2	1	
	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2	0	0	
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	3	2	1	1
GRUPO 3	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	3	2	2	1	
	2	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0	2	2	2	1	1	1	2	2	0	0	0	3	
	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	2	1	1	1	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	0	0	0	0	3	3	2	1	1	1	1	0	
	5	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	2	2	2	1	3	3	2	1
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1	0	0	1	1	1	1	2	1	1	0

Classificação da intensidade dos sinais clínicos nos grupos 1, 2 e 3 visualizados no decorrer do tratamento dos animais com demodicose atendidos no HV-UFRRJ.

Já os animais do grupo 2, grupo em que não houve recidiva em nenhum dos animais do estudo, as lesões caracterizadas por discromia e hipotricose foram as mais observadas e responderam bem ao tratamento clínico. Apenas um animal fez uso de antibioticoterapia em virtude da presença de pústulas. A melhora dos animais pode ser exemplificada pela figura 12.

Na tabela 8 é possível verificar que as lesões caracterizadas como pápulas, pústulas e crostas não foram muito frequentes nos cães deste grupo. Estas alterações são compatíveis com o quadro de infecção bacteriana secundária, mas apenas um dos animais deste grupo fez uso de antibióticos durante o período experimental.

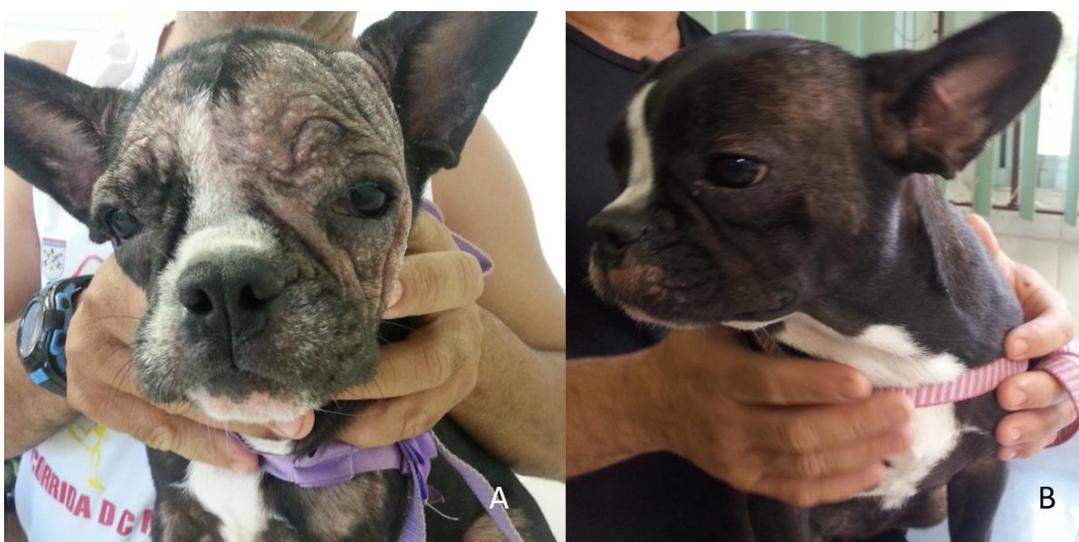


Figura 12. Cadela da raça Bulldog Francês pertence ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 300 mcg/kg a cada três dias por via oral. A) Notar a Hipotricose, Disqueratose, Discromia, hiperemia no dia 0; B) melhora clínica do animal no dia +45.

No grupo 3, a formação de crostas foi um dos principais sinais clínicos reportados, bem como os demais sinais característicos da doença em caráter crônico, ou seja, a presença de hipotricose e hiperpigmentação, na figura 13 podemos observar um quadro generalizado com muitas das lesões descritas acima. Apesar da recuperação de todos os animais tratados nesse grupo, houve um caso de recidiva, justamente no animal em que as lesões pioraram. Nos demais animais houve remissão completa dos sinais clínicos. Para efeitos comparativos foram padronizados os dias de avaliação após o tratamento. Sabe-se, entretanto, que lesões de pele, principalmente as caracterizadas por alopecia tendem a demorar mais tempo para recuperação completa.



Figura 13. Cadela da raça Shih-tzu pertencente ao grupo medicado com a solução de doramectina a 1% na dose de 600 mcg/kg a cada sete dias, por via subcutânea. Notar áreas de alopecia, hipotricose, crostas no dia 0 (A) e a melhora no animal com apenas área de hipotricose e hiperpigmentação no dia + 45 (B).

Em relação aos exames hematológicos, foram avaliados o eritrograma (dosagem de hemácias e hematócrito) e a avaliação dos índices hematimétricos (VCM e CHCM), e não se observou diferença significativa entre os grupos 1, 2 e 3.

As médias e os desvios padrões das contagens de hemácias (He) dos animais dos grupos 1, 2 e 3 nos dias 0, 30 e 60 estão registradas na tabela 9.

Respectivamente para esses dias experimentais, as médias do grupo 1 foram: 5,71; 6,10; 6,34; do grupo 2: 5,52; 5,98; 5,95 e do grupo 3: 6,25; 6,72; 7,00. Todas dentro do valor de normalidade onde os limites de valores de referência utilizados foram 5,0 a 10,0 10^6 cél/ μ L.

Tabela 9. Médias e desvios padrões das contagens de hemácias (cél/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	5,71 ^{Aa}	6,10 ^{Aa}	6,34 ^{Aa}
	DP	1,14	0,99	0,93
2	Média Ar	5,52 ^{Aa}	5,98 ^{Aa}	5,95 ^{Aa}
	DP	0,75	0,78	0,51
3	Média Ar	6,25 ^{Aa}	6,72 ^{Aa}	7,00 ^{Aa}
	DP	0,99	0,94	0,68

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Para os valores de hematócrito, as médias dos animais do grupo 1, 2 e 3 foram respectivamente grupo 1: 38,66; 41,36; 43,29; grupo 2: 37,30; 40,47; 40,53; grupo 3: 40,50; 44,12; 45,53. Todas dentro do valor de normalidade onde os limites de valores de referência utilizados foram 30,0 a 60,0 %. As médias e os desvios padrões das contagens de hematócrito dos animais dos grupos 1, 2 e 3 nos dias 0, 30 e 60 estão registradas na tabela 10.

Tabela 10. Médias e desvios padrões das contagens de hematócrito (%) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	38,66 ^{Aa}	41,36 ^{Aa}	43,29 ^{Aa}
	DP	7,62	5,91	6,17
2	Média Ar	37,30 ^{Aa}	40,47 ^{Aa}	40,53 ^{Aa}
	DP	6,28	5,29	3,41
3	Média Ar	40,50 ^{Aa}	44,12 ^{Aa}	45,53 ^{Aa}
	DP	7,00	6,34	5,09

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Os valores das médias dos índices hematimétricos VCM e CHCM dos animais dos grupos 1, 2 e 3 nos dias 0, 30 e 60 encontram-se nas tabelas 11 e 12 e foram respectivamente: grupo 1: 67,60; 68,18; 67,71; grupo 2: 67,50; 67,58; 68,07; grupo 3: 65,43; 65,75; 65,62 e grupo 1: 33,60; 33,71; 33,43; grupo 2: 33,27; 33,10; 33,63; grupo 3: 32,80; 32,78; 33,12. Todas dentro do valor de normalidade onde os limites de valores de referência utilizados para VCM foram 60,0 a 77 fL e CHCM foram de 30,0 a 36,0 g/dL.

Tabela 11. Médias e desvios padrões dos valores de VCM (fL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	67,55 ^{Aa}	68,18 ^{Aa}	67,71 ^{Aa}
	DP	3,12	3,53	2,12
2	Média Ar	67,50 ^{Aa}	67,58 ^{Aa}	68,07 ^{Aa}
	DP	2,60	1,82	2,22
3	Média Ar	65,43 ^{Aa}	65,75 ^{Aa}	65,62 ^{Aa}
	DP	4,54	4,38	3,46

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Tabela 12. Médias e desvios padrões dos valores de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	33,60 ^{Aa}	33,71 ^{Aa}	33,43 ^{Aa}
	DP	0,84	0,58	0,82
2	Média Ar	33,27 ^{Aa}	33,10 ^{Aa}	33,63 ^{Aa}
	DP	0,69	1,04	0,46
3	Média Ar	32,80 ^{Aa}	32,78 ^{Aa}	33,12 ^{Aa}
	DP	1,42	0,99	1,44

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Verificando as diferenças significativas entre as médias dos grupos experimentais, todos os animais apresentaram valores dentro da normalidade para os índices hematológicos acima avaliados.

As médias e os desvios padrões das contagens de leucócitos totais dos animais dos grupos 1, 2 e 3 nos dias 0, 30 e 60 estão registrados na tabela 13. Respectivamente para esses dias experimentais, as médias do grupo 1 foram: 13987,50; 12275,00; 12537,50; do grupo 2 foram: 12600,00; 11583,33; 12066,67 e do grupo 3 foram: 15333,33; 12866,67; 13416,67.

Tabela 13. Médias e desvios padrões das contagens de leucócitos totais (cél/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	13987,50 ^{Aa}	12275,00 ^{Aa}	12537,50 ^{Aa}
	DP	3680,23	3437,50	3066,38
2	Média Ar	12600,00 ^{Aa}	11583,33 ^{Aa}	12066,67 ^{Aa}
	DP	1460,14	2971,48	2073,32
3	Média Ar	15333,33 ^{Aa}	12866,67 ^{Aa}	13416,67 ^{Aa}
	DP	7932,38	4109,83	4169,13

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Não foram verificadas diferenças significativas entre as médias dos grupos 1, 2 e 3, sendo que os limites de valores de referência utilizados foram de 6000 a 17000 leucócitos/ μL .

Para a leucometria global as médias para os grupos 1, 2 e 3 apresentaram-se dentro da normalidade, mas na avaliação dos neutrófilos segmentados uma oscilação pode ser notada, onde nos dias 0, 30 e 60 as médias para o grupo 1 foram: 8842, 7685, 7872; grupo 2: 8088, 7262, 8504; grupo 3: 12028, 9748, 9593, como demonstrado na tabela 14.

Tabela 14. Médias e desvios padrões das contagens de neutrófilos segmentados (célis/ μL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	8842,63 ^{Aa}	7685,50 ^{Aa}	7872,88 ^{Aa}
	DP	2453,70	3389,52	2165,03
2	Média Ar	8088,00 ^{Aa}	7262,00 ^{Aa}	8504,50 ^{Aa}
	DP	1352,68	2418,62	2200,10
3	Média Ar	12028,83 ^{Aa}	9748,83 ^{Aa}	9593,33 ^{Aa}
	DP	5881,67	2843,16	3345,17

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Também não se observou diferença na contagem diferencial de leucócitos para algumas células, em especial para basófilos, mielócitos e metamielócitos, cujas médias tiveram valores nulos em todos os dias experimentais, mantendo-se dentro da normalidade.

As médias e os desvios padrões das contagens de linfócitos dos animais dos grupos 1, 2 e 3 nos dias 0, 30 e 60 encontram-se na tabela 15.

Respectivamente para esses dias experimentais, as médias de linfócitos do grupo 1 foram: 3491,00; 3196,00; 3206,13; do grupo 2 foram: 3155,67; 3029,67; 2865,83 e do grupo 3 foram: 1973,00; 1963,17; 2124,50.

Tabela 15. Médias e desvios padrões das contagens de linfócitos (cél/s/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	3491,13 ^{Aa}	3196,00 ^{Aa}	3206,13 ^{Aa}
	DP	1909,04	1321,84	1204,81
2	Média Ar	3155,67 ^{Aa}	3029,67 ^{Aa}	2865,83 ^{Aa}
	DP	1671,47	1181,54	1364,64
3	Média AR	1973,00 ^{Aa}	1963,17 ^{Aa}	2146,50 ^{Aa}
	DP	1895,53	1380,65	1211,14

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

As médias e os desvios padrões das contagens de monócitos dos animais dos grupos 1, 2 e 3, nos dias 0, 30 e 60 estão registrados na tabela 16. Respectivamente para esses dias experimentais, as médias do grupo 1 foram: 983,38; 835,13; 817,50; do grupo 2 foram: 822,33; 857,67; 715,83 e grupo 3 foram: 921,17; 618,83; 1046,00.

Tabela 16. Médias e desvios padrões das contagens de monócitos (cél/s/ μ L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	983,38 ^{Aa}	835,13 ^{Aa}	817,50 ^{Aa}
	DP	450,63	407,31	352,10
2	Média Ar	822,33 ^{Aa}	857,67 ^{Aa}	715,83 ^{Aa}
	DP	515,35	603,43	299,85
3	Média Ar	921,17 ^{Aa}	618,83 ^{Aa}	1046,00 ^{Aa}
	DP	474,16	367,11	495,73

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Nenhum animal apresentou valores fora dos limites de normalidade em nenhum dos grupos, para nenhum momento do estudo.

As médias e os desvios padrões das contagens de eosinófilos dos animais dos grupos 1, 2 e 3, nos dias 0, 30 e 60 estão registrados na tabela 17. Respectivamente para esses dias experimentais, as médias das contagens de eosinófilos do grupo 1 foram: 650,50; 558,38; 623,63; do grupo 2 foram: 512,67; 434,00; 307,17; e do grupo 3 foram: 410,33; 535,03; 630,83.

Tabela 17. Médias e desvios padrões das contagens de eosinófilos (cél_s/μL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	650,50 ^{Aa}	558,38 ^{Aa}	623,63 ^{Aa}
	DP	619,04	446,95	1314,78
2	Média Ar	512,67 ^{Aa}	434,00 ^{Aa}	307,17 ^{Aa}
	DP	287,25	445,73	317,74
3	Média Ar	410,33 ^{Aa}	535,83 ^{Aa}	630,83 ^{Aa}
	DP	436,19	375,95	545,04

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si (p > 0,05).

As médias e os desvios padrões das contagens de plaquetas dos animais dos grupos 1, 2 e 3, nos dias 0, 30 e 60 estão registrados na tabela 18.

Respectivamente para esses dias experimentais, as médias de plaquetas dos animais do grupo 1 foram: 332,375; 293,875; 296,125; grupo 2 foram: 283,000; 241,667; 227,667 e do grupo 3 foram: 308,667; 298,500; 283,500.

Tabela 18. Médias e desvios padrões das contagens de plaquetas (cél_s/μL) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	332375 ^{Aa}	293875 ^{Aa}	296125 ^{Aa}
	DP	157157	103972	87016
2	Média Ar	283000 ^{Aa}	241667 ^{Aa}	227667 ^{Aa}
	DP	132945	63140	90533
3	Média Ar	308667 ^{Aa}	298500 ^{Aa}	283500 ^{Aa}
	DP	175234	149447	117059

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si (p > 0,05).

As médias e os desvios padrões das concentrações de proteína plasmática total (PPT) dos animais dos grupos 1, 2 e 3, nos dias 0, 30 e 60 encontram-se registrados na tabela 19.

Respectivamente para esses dias experimentais, as médias de proteína plasmática total dos animais do grupo 1 foram: 7,15; 6,683; 6,73; do grupo 2 foram: 5,93; 6,13; 6,17 e do grupo 3 foram: 8,1; 7,90; 7,57.

Tabela 19. Médias e desvios padrões do valor de proteína total (g/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1% dos animais.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	7,15 ^{B a}	6,83 ^{Aa}	6,73 ^{A a}
	DP	0,92	1,03	0,75
2	Média Ar	5,93 ^{Aa}	6,13 ^{Aa}	6,17 ^{Aa}
	DP	1,01	0,64	0,43
3	Média Ar	8,10 ^{B a}	7,90 ^{Aa}	7,57 ^{Aa}
	DP	1,24	0,41	0,80

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa B} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

A análise estatística realizada no grupo 1 e 3 comparando-se os resultados com cada tempo durante o tratamento demonstrou ter ocorrido diferença entre o dia 0 e o dia experimental 60. Entretanto, não se relacionou este achado a nenhuma possível reação adversa que poderia ser atribuída ao uso do produto, pois não havia sido iniciado o tratamento no dia 0 da avaliação.

No exame bioquímico foram avaliadas as funções renais através das enzimas uréia e creatinina, e a função hepática através da fosfatase alcalina e ALT.

Segundo os limites de valores de referências utilizados para a função hepática que foram para ALT de 10 a 109 U/L e para fosfatase alcalina de 1,0 a 114,0 U/L, observa-se que os animais não apresentaram alterações conforme as médias nos dias 0, 30 e 60 dos grupos a seguir: grupo 1: 33,00; 34,00; 34,88; grupo 2: 30,33; 30,33; 38,67 e grupo 3: 43,33; 46,33; 49,67. Para fosfatase alcalina no grupo 1: 98,00; 97,00; 79,00; grupo 2: 107,17; 110,17; 102,50 e grupo 3: 64,17; 71,67; 82,17. Esses dados são observados respectivamente nas tabelas 20 e 21.

Tabela 20. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas de ALT (U/L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	33,00 ^{Aa}	34,00 ^{Aa}	34,88 ^{Aa}
	DP	19,27	10,31	11,23
2	Média Ar	30,33 ^{Aa}	30,33 ^{Aa}	38,67 ^{Aa}
	DP	7,53	12,96	14,00
3	Média Ar	43,33 ^{Aa}	46,33 ^{Aa}	49,67 ^{Aa}
	DP	22,42	23,00	29,47

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Tabela 21. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas de fosfatase alcalina (U/L) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	98 ^{Aa}	97 ^{Aa}	79 ^{Aa}
	DP	44,86	34,73	33,94
2	Média Ar	107,17 ^{Aa}	110,17 ^{Aa}	102,50 ^{Aa}
	DP	49,65	29,90	27,57
3	Média AR	64,17 ^{Aa}	71,67 ^{Aa}	82,17 ^{Aa}
	DP	38,59	61,77	56,87

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Não houve aumento nas taxas das enzimas hepáticas, com isso não foram verificadas diferenças significativas na comparação entre os grupos 1, 2 e 3.

Na avaliação das enzimas renais a uréia se mostrou aumentada no grupo 3, nos dias 0, 30 e 60, no grupo 2 nos dias 30 e 60, e no grupo 1 dentro da normalidade. Foi possível observar valores acima da normalidade nesses dois grupos experimentais (2 e 3) durante o estudo, mas no momento seguinte, estes valores decrescem em uma oscilação aleatória. As médias para os grupos nos dias 0, 30 e 60 foram: grupo 1: 34,25; 36,00; 39,50; grupo 2: 37,00; 41,83; 41,17 e grupo 3: 47,33; 50,00; 50,67, sendo os valores limites de referência utilizados de 15 a 40 mg/dL. Registrados na tabela 22,

encontram-se os valores das média e desvios padrões da concentração enzimática da uréia.

Tabela 22. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas da uréia (mg/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	34,25 ^{Aa}	36,00 ^{Aa}	39,50 ^{Aa}
	DP	9,24	15,84	10,70
2	Média Ar	37,00 ^{Aa}	41,83 ^{Aa}	41,17 ^{Aa}
	DP	9,51	9,89	15,21
3	Média AR	47,33 ^{Aa}	50,00 ^{Aa}	50,67 ^{Aa}
	DP	11,55	25,92	10,15

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

As médias e os desvios padrões das concentrações séricas de creatinina dos animais dos grupos 1, 2 e 3, nos dias 0, 30 e 60 estão registrados na tabela 23 e na figura 28. Respectivamente para esses dias experimentais, as médias do grupo 1 foram: 0,89; 0,99; 0,95; do grupo 2 foram: 0,77; 0,92; 0,92; e do grupo 3 foram: 1,05; 1,22; 1,12.

Tabela 23. Médias e desvios padrões das atividades enzimáticas da creatinina (mg/dl) dos grupos experimentais tratados com solução de doramectina 1%.

GRUPO		Dias experimentais		
		0	30	60
1	Média Ar	0,89 ^{Aa}	0,99 ^{Aa}	0,95 ^{Aa}
	DP	0,27	0,29	0,13
2	Média Ar	0,77 ^{Aa}	0,92 ^{Aa}	0,92 ^{Aa}
	DP	0,15	0,08	0,16
3	Média Ar	1,05 ^{Aa}	1,22 ^{Aa}	1,12 ^{Aa}
	DP	0,37	0,43	0,31

Média Ar: média aritmética; DP: desvio padrão.

^{Aa} Letras minúsculas iguais entre médias da mesma coluna e letras maiúsculas entre médias na mesma linha não diferem significativamente entre si ($p > 0,05$).

Os resultados dos exames de sangue realizados a cada 30 dias durante o decorrer do tratamento foram avaliados quanto a alterações iniciais que pudessem evidenciar alguma enfermidade associada a sarna demodécica e, ainda ao longo do protocolo terapêutico para determinar possíveis consequências deste.

Não foi verificada diferenças significativas quanto ao momento de avaliação dos dias 0, 30 e 60 entre os grupos 1, 2 e 3, e também não diferiram estatisticamente dentro dos grupos na comparação entre os períodos determinados. Nenhum cão apresentou alterações nos exames sanguíneos realizados que fossem consideradas relacionadas aos tratamentos empregados.

5. DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, a técnica de referência e mais efetiva para o diagnóstico da demodicose é o raspado cutâneo profundo (SARIDOMICHELAKIS et al., 2007; MUELLER et al., 2012; MILLER et al., 2013). Com isso, neste estudo, o exame parasitológico de raspado cutâneo profundo foi o método de escolha para o diagnóstico. Foram realizados raspados cutâneos para o diagnóstico em todos os cães, no início do tratamento e a cada 15 dias nos retornos dos pacientes.

Segundo Delayte (2002), a realização de uma boa anamnese e um bom exame clínico é de grande valia no auxílio do diagnóstico desta dermatopatia, que é confirmado quando o Médico Veterinário efetua corretamente o exame de escolha para o diagnóstico desta parasitose, o raspado cutâneo profundo (MUELLER et al., 2012; MILLER et al., 2013). A partir desta informação, dos 46 animais atendidos, 13 cães já haviam sido consultados previamente por outros Médicos Veterinários do HV- UFRRJ, e o diagnóstico de demodicose canina foi realizado por meio do raspado cutâneo profundo, e a partir daí estes animais foram encaminhados para o estudo.

Em relação aos animais atendidos durante o período do estudo foi observado que 28% eram sem raça definida (SRD) e 72% foram representados por diferentes raças. Esta observação é corroborada por Delayte (2002), que também verificou frequência racial semelhante em seu trabalho, no qual afirma que no Brasil 24 a 32,5% dos animais acometidos com demodicose são SRD e 67,5 a 76% são de raça definida. A predominância racial é representada de maneira variável nas diferentes regiões do mundo, porém algumas raças merecem destaque: American Staffordshire Terrier, Bull Terrier, Shar-pei, West White Highland Terrier entre outras, como relatado por alguns autores. Estes confirmam não existir uma explicação aceitável para este fato, mas entre os animais de raça definida a doença ocorre principalmente devido aos cruzamentos fechados e nos sem raça definida, por cruzamento sem controle. (DELAYTE, 2002; MILLER et al., 2013).

Segundo Larsson e Lucas (2016), as raças mais frequentes acometidas com a doença no Brasil são: Boxer, Cocker, Dachshund, Lhasa Apso, Terriers brasileiros e Pit Bulls. No estudo executado, a raça Pit Bull representou 20 % dos casos, sendo a segunda mais frequente após os SRD, as outras raças acometidas e que merecem destaque são: Bulldog Francês, Poodle, Shih-tzu, Beagle, Maltês, Chow-Chow, Yorkshire, Labrador, Golden, Teckel, Pequinês, Bull Terrier. Os diferentes trabalhos

consultados mostram uma prevalência maior em animais de raça, possivelmente devido às características ligadas a hereditariedade e consanguinidade. A maior ocorrência em cães da raça Bulldog pode ser explicada pelo modismo da criação da raça nos dias atuais, que no passado era o Boxer, Teckel e Pit Bulls.

Segundo Larsson (1989) e Ghubash (2006), não se verifica predisposição sexual para os cães com o diagnóstico da demodicose, então ambos os sexos podem ser igualmente acometidos. Apesar deste fato, no presente estudo foi observada uma pequena diferença onde 63% dos cães atendidos eram fêmeas e 37 % machos, e como considera-se esta diferença não significativa, o resultado está de acordo com a literatura.

Com relação à faixa etária, no estudo executado foram observados 30 (65,2%) animais classificados como jovens, apresentando até 12 meses de idade e 16 cães (34,8%) como adultos. A idade variou de três meses a 15 anos, com uma média de 32 meses (2 anos e 6 meses). Corroborando com a literatura veterinária, os dados relacionados à faixa etária dos animais atendidos são semelhantes aos já descritos até então, onde a demodicose juvenil foi mais frequente do que a adulta (SCOTT et al., 2001; GHUBASH, 2006; MILLER et al., 2013).

Quanto à distribuição corpórea, esta dermatopatia parasitária pode ser dividida entre localizada e generalizada, mas somente cães com demodicose generalizada foram incluídos no estudo. A diferença entre as duas classificações está relacionada não apenas com a extensão do acometimento corporal, e sim com a distribuição das lesões que podem influenciar no prognóstico e na evolução de cada quadro clínico. Várias classificações podem ser encontradas na literatura quanto à distribuição corpórea generalizada. Neste estudo, as lesões localizaram-se principalmente em dorso, face e patas em grande parte dos 46 cães atendidos, este resultado possibilita enquadrar estes animais como portadores de demodicose generalizada, corroborando com os estudos de Mueller (2004) e Ghubash (2006). Quadros exclusivos como pododemodicose, otodemodicose e blefarodemodicose, como descrito por Delayte (2002), não foram observados.

No decorrer do quadro crônico, as principais lesões dermatológicas observadas foram: hiperpigmentação, eritema, hipotricose, pápulas e colaretes, conforme relatado em alguns trabalhos. Os sinais clínicos da demodicose normalmente são multifocais e abrangentes, podendo variar bastante e os mais observados são alopecia, descamação, eritema, hiperpigmentação e comedões (GORTTEL, 2006; LEITÃO & LEITÃO, 2008; LANGE, 2010).

No estudo realizado, alguns animais apresentaram infecção bacteriana secundária, e esta foi a principal causa de prurido. A literatura reporta prurido mínimo ou ausente na maioria dos animais acometidos pela parasitose. Esta infecção, assim como reportado por Scott et al., (2001), Gross et al., (2005) e Miller et al., (2013) causou em alguns animais a formação de pápulas, pústulas, furunculose, crostas, prurido e dor. Diferindo dos autores, neste estudo, nenhum dos animais apresentou celulite, o que é reportado como uma complicação frequente nos casos mais graves da demodicose canina.

O quadro de piodermite bacteriana concomitante pode ser observado em 12 cães no momento do diagnóstico da infestação pelo ácaro demodécico. Destes, 11 foram atendidos previamente por outros Médicos Veterinários do Hospital Veterinário da UFRRJ e já estavam em tratamento com a utilização de antibióticos previamente à sua inclusão no presente estudo.

Segundo Scott et al., (2001) e Miller et al., (2013), manifestação clínica de prurido é usualmente observada em infecções bacterianas secundárias à infestação parasitária por ácaros do gênero *Demodex* sp. No presente estudo, os animais com tais manifestações clínicas foram tratados com diferentes fármacos da classe dos anti-histamínicos. Como 60% dos cães (12 cães) apresentaram a associação da piodermite secundária à demodicose, foi necessário uso de antibioticoterapia nestes pacientes.

Nos cães com piodermite, a cultura e antibiograma são indicados para a identificação do agente bacteriano e fundamentar a escolha do melhor medicamento a ser prescrito para o tratamento. Nos casos em que a cultura bacteriana não possa ser realizada, a presença de bactérias no exame citológico irá determinar a administração ou não de antibióticos (MUELLER et al., 2012).

A principal bactéria contaminante é *Staphylococcus pseudintermedius* (MULLER, 2004). Ainda hoje, a cultura bacteriana só é recomendada nos casos em que seja observada falha terapêutica, ou que sejam visualizados bastonetes na citologia. A partir dessa importante observação na literatura e pela facilidade da execução do exame citológico no Setor de Dermatologia, não foram realizados exames de cultura e antibiograma no estudo. Mesmo assim, corroborando com os dados na literatura, todos os animais tratados apresentaram melhora clínica e citologia negativa nas consultas subsequentes, com o uso tópico de peróxido de benzoíla 2,5% e com a administração diária de cefalexina até a remissão da infecção bacteriana conforme metodologia proposta por Lange et al., (2010).

No presente estudo foi avaliada a mesma apresentação farmacológica da doramectina a 1 % em formulação líquida oleosa para aplicações injetáveis no subcutâneo e por via oral. Este é um medicamento desenvolvido para o uso em grandes animais, porém é utilizado em cães no momento, por não existir ainda uma formulação específica para os mesmos. Quanto às lactonas macrocíclicas, tanto a milbemicina quanto a moxidectina estão em falta no mercado veterinário, com a ressalva que a moxidectina também não tem indicação para uso em animais de companhia. Apesar de haver comercialmente disponível uma formulação em comprimidos com ivermectina, pela aplicação diária não é uma opção prática, quando comparada a outras lactonas. Mas, ressalta-se que é a única aprovada para uso em cães com essa finalidade. Vale lembrar que o fato de ser de administração diária gera um alto custo para os clientes. Outra opção é o amitraz, aprovado para uso em cães e gatos, mas que está em desuso devido aos graves efeitos colaterais, tanto nos animais quanto aos tutores, mas principalmente ao fato de ser mais dispendioso em relação ao emprego das lactonas.

Nos últimos anos, a doramectina tem sido testada para o tratamento da sarna demodécica em cães e gatos. Murayama et al., (2010), empregaram a formulação injetável de doramectina em cães, por via oral semanalmente, já Hutt et al., (2015) utilizaram aplicações semanais por via subcutânea na dose de 0,6 mg/kg em cães. Com isso os grupos experimentais foram determinados tentando aprimorar as descrições desses últimos estudos.

No grupo 1, o medicamento foi empregado por via oral na dose de 600 mcg/kg a cada 7 dias, e a remissão das lesões clínicas levou em média 15 semanas. Todos os animais apresentavam a forma generalizada da dermatopatia parasitária. Seis dos 8 animais deste grupo apresentaram piodermite bacteriana e foram medicados com cefalexina 30 mg/kg por no mínimo 15 dias ou até a cura clínica da infecção bacteriana. Durante os 365 dias de acompanhamento após a cura parasitológica, dois animais apresentaram recidiva das lesões e reiniciaram o tratamento com a doramectina.

Em 2010, Murayama e colaboradores utilizaram a mesma dosagem e via de aplicação da doramectina em 29 cães, dos quais 21 apresentavam a forma generalizada. A cura clínica foi descrita com média de 11 semanas. Os mesmos autores empregaram a formulação na apresentação localizada da doença. O trabalho aqui apresentado utilizou apenas animais com a forma generalizada, uma vez que animais com a apresentação localizada podem apresentar cura espontânea (GORTTEL, 2006). Ao analisar os dados apenas dos animais com a apresentação generalizada, Murayama e colaboradores (2010)

relatam eficácia de 62% nos animais submetidos ao tratamento. O resultado aqui apresentado é considerado melhor em relação aos relatados pelos autores, independente da dose e da via de aplicação, uma vez que a eficácia obtida no grupo 1 foi de 75%.

O segundo grupo experimental recebeu a dose fragmentada duas vezes na semana. Esse grupo apresentou os melhores resultados quando comparados ao grupo tratado por via oral semanal (75%) e quando comparado ao grupo três, medicado com doramectina por via subcutânea semanalmente, com eficácia de 83%. O medicamento por via oral administrado duas vezes por semana foi sugerido para minimizar possíveis efeitos adversos com a utilização da lactona macrocíclica. Entretanto, em nenhum dos grupos foi observado quaisquer efeitos adversos. Porém, esse grupo apresentou os melhores resultados nos seguintes parâmetros: tempo para obtenção do primeiro raspado negativo, tempo para alta parasitológica e ausência de animais que apresentaram recidiva. Não se conhece possíveis explicações para responder a essa diferença, sendo talvez necessários mais estudos, com mais animais por grupo.

Baseado nos experimentos anteriores, o grupo considerado controle foi o grupo 3, cujo os seis animais foram tratados com a doramectina na dose de 600 mcg/kg a cada sete dias através da via injetável subcutânea. A média de dias para obtenção do primeiro raspado negativo foi de 67 dias, e de 100 dias, para obtenção da alta parasitológica, que o presente estudo foi obtida a partir do terceiro raspado negativo consecutivo.

Os dados divergem dos apresentados por Hutt et al., (2015) que observaram um intervalo médio de 7 semanas para obtenção da cura parasitológica, com apenas dois raspados consecutivos para a determinação da cura parasitológica, mas a eficácia foi superior com média de 94,8%.

Após o último raspado cutâneo negativo, quando os animais não apresentavam mais lesões compatíveis com a sarna demodécica, ainda foram feitas revisões mensais por mais 12 meses, com o objetivo de seguir a premissa descrita por Scott et al., (2001) e Miller et al., (2013) de que não pode ser declarado totalmente curado o animal que apresentar retorno das lesões dentro do período de 365 dias. No presente estudo, os animais foram acompanhados pelo período acima descrito, e foram observadas falhas no tratamento de 3 animais, do grupo 1 e do grupo 2, em que o retorno das lesões ocorreu em 120, 255 e 255 dias respectivamente após o terceiro raspado negativo. Foram observadas recidivas em 15 % dos animais antes que estes completassem um ano da alta. Comparativamente, a manifestação de recidivas observada por Murayama (2010)

foi de 27%, ou seja, 8 de 29 animais com demodicose generalizada apresentaram retorno das lesões durante o ano de acompanhamento.

Outras lactonas macrocíclicas já foram utilizadas no tratamento da demodicose canina com elevada eficácia. Holm (2003) utilizando ivermectina em cães relata nove semanas como tempo médio para que os animais tratados no estudo apresentassem cura parasitológica. Já Delayte et al., (2006), que compararam duas lactonas, a ivermectina e a moxidectina, reportaram que o tempo médio para obtenção da cura parasitológica foi de 108 e 147 dias, resultados inferiores ao presente estudo. Vale ressaltar que a moxidectina é uma opção para uso em animais portadores da deficiência no gene MDR-1, mas que atualmente a comercialização do produto está indisponível.

A demodicose pode ser fatal (MUELLER et al., 2012; MILLER et al., 2013). Esta complicação pode ser observada na forma generalizada. Casos graves como descritos na literatura, não foram observados no presente estudo. Foi relatado um óbito, mas o animal já havia apresentado a cura parasitológica, ou seja, estava na fase de acompanhamento da doença, fase essa em que não há administração de nenhum fármaco. Por opção do proprietário, não foi realizada investigação “post-mortem” para elucidar a causa.

Murayama et al., (2010) e Hutt et al., (2015) evidenciaram efeitos neurológicos, como ataxia nos cães de seus respectivos estudos. Divergindo dos autores citados, a doramectina utilizada nos diferentes protocolos experimentais neste trabalho demonstrou ser segura, pois não promoveu nenhuma reação adversa. Da mesma forma Lange et al., (2010) não observaram efeitos adversos em 41 animais submetidos ao tratamento com doramectina.

Com o intuito de acompanhar possíveis efeitos adversos após o uso da doramectina, os animais foram acompanhados no próprio setor, durante o período de tratamento e a obtenção da cura parasitológica. Durante as revisões / consultas, todos os animais passaram por exame físico completo, além do acompanhamento laboratorial, conforme metodologia proposta. Esse trabalho foi pioneiro em realizar a avaliação laboratorial com o uso contínuo do medicamento, uma vez que, embora a doramectina tenha sido utilizada em diferentes protocolos para a demodicose canina, nenhum trabalho utilizou dados hematológicos / bioquímicos durante o acompanhamento dos animais.

Para a avaliação de possíveis efeitos adversos desencadeados pela administração de doramectina entre os grupos experimentais, foram realizados exames laboratoriais de

hemograma e bioquímica sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), além da mensuração sérica de uréia e creatinina, nos dias 0, 30 e 60 após o tratamento, datas escolhidas para padronizar e possibilitar a análise dos dados.

No estudo não foram observadas alterações significativas em parâmetros hematológicos ou enzimáticos. Estes resultados estão em concordância com Miller et al., (2013) que citam que em cães jovens os testes laboratoriais normalmente não apresentam anormalidades consistentes. Ressalta-se que o trabalho realizado por Miller et al., (2013) apenas realizou análise laboratorial no momento do diagnóstico, não realizando o acompanhamento dos animais nos tratamentos realizados.

Apenas um discreto aumento da uréia sérica foi observado nos animais do grupo 3 nos dias experimentais 0, 30 e 60 e nos do grupo 2 nos dias 30 e 60. Segundo Bush (2004) o aumento da uréia pode ser decorrente do efeito do metabolismo do nitrogênio, associado a fatores alimentares como qualidade da ração, tipo de proteína, quantidade de proteína e deficiência de carboidratos, entre outros fatores. Apenas concentrações acima de 100 a 120 mg/dL são consideradas clinicamente significantes e aumentos discretos não são necessariamente resultantes de uma insuficiência renal. Além disso, os valores de creatinina sérica não estiveram acima do limite de normalidade em nenhum momento do estudo, o que permite descartar possíveis alterações em função renal, pois a avaliação da creatinina é o parâmetro mais fidedigno para esta função (BUSH, 2004).

De uma forma geral, a grande vantagem dos protocolos testados com a solução de doramectina a 1% neste estudo está relacionada a não constatação de efeitos adversos, tais como vômito e sinais neurológicos, como descrito por outros autores, e ser indolor às aplicações subcutâneas, além de ser um medicamento financeiramente viável aos proprietários.

6. CONCLUSÃO

- A doramectina empregada nas doses e vias: 600 mcg/kg a cada 7 dias por via oral, 300 mcg/kg a cada 3 dias, por via oral e 600 mcg/kg a cada 7 dias por via subcutânea foi eficaz no tratamento da sarna demodécica canina, com eficácia de 75, 100 e 83% respectivamente.
- Independente do protocolo utilizado, nenhum animal apresentou quaisquer efeitos adversos desencadeados pela utilização da doramectina.
- A falta de estudos padronizados dificulta a comparação dos diferentes métodos de avaliação.
- A participação dos tutores é fundamental para o acompanhamento do tratamento. Aproximadamente 50% dos animais foram excluídos do experimento por diferentes razões, mas todas dependentes dos tutores.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, L. M.; SCUCATO, F. H. Eficácia da impressão em fita adesiva no diagnóstico da demodicose canina. *Nosso Clínico*, v. 11, n. 61, p. 12-14, 2008.

BUSH, B. M. Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais. São Paulo: ROCA LTDA, 2004.

CURY, G. M. M.; PEREIRA, S. T.; BOTONI, L. S.; PEREIRA, R. D. DE O.; TELLES, T. DA C.; FERREIRA, A. P.; COSTA-VAL, A. P. Diagnosis of canine demodicosis: comparative study between hair plucking and adhesive tape tests. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*, v. 20, n. 3, p. 137–139, 2013.

DELAYTE, E. H. *Contribuição ao estudo do diagnóstico e do tratamento da demodicose canina generalizada*. 2002. 119f. São Paulo: USP (Dissertação, Mestrado em Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia), 2002.

DELAYTE, E. H.; OTSUKA, M. LARSSON, C. E.; CASTRO, R. C. C. Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicose canina generalizada. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 58, n. 1, p. 31-38, 2006.

DUCLOS, D. D.; JEFFERS, J. G.; SHANLEY, K. J. Prognosis for treatment of adult onset demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v. 204, n. 4, p. 616-619, 1994.

FERRER, L.; RAVERA, I.; SILBERMANYR, K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, v. 25, n. 5, p. 247-e65, 2014.

FONDATI, A.; DE LUCIA, M.; FURIANI, N.; MONACO, M.; ORDEIX, L.; SCARAMPELLA, F. Prevalence of Demodex canis- positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Veterinary Dermatology*, v. 12, n. 2, p. 146-151, 2010.

FOREYT, W. J. *Veterinary Parasitology Reference Manual* (5th ed.). Iowa: Blackwell Publishing. 2001.

FOURIE, L. J.; KOK, D. J.; PLESSIS, A. du; RUGG, D. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 150, n. 3, p. 268-274, 2007.

FOURIE, J. J.; LIEBENBERG, J.E.; HORAK, I.G.; TAENZLER, J.; HECKEROTH, A.R.; FRENAIS, R. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto TM) or topically applied imidacloprid/moxidectina (Advocate) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites Vectors*, n. 8, p. 187, 2015.

GASSEL, M.; WOLF, N.; NOACK, S.; WILLIAMS, H. ILG, T. The novel isoxazoline actoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid-and L-glutamate-gated chloride channels of insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry Molecular and Biology*, v.45, p.111-124, 2014.

GHUBASH, R. Parasitic miticidal therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 21, n. 3, p.135–144, 2006.

GORTEL, K. Update on canine demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v. 36, n. 1, p. 229-241, 2006.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. (2005). *Skin Diseases of the Dog and Cat - Clinical and Histopathological Diagnosis* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Publishing.

GUIMARÃES, J. H.; TUCCI, E. C.; BARROS-BATTESTI, D. M. *Ectoparasitos de importância veterinária*. (1th ed.), São Paulo: Plêiade/FAPESP, 218p, 2001.

HEINE, J.; KRIEGER, K.; DUMONT, P.; HELLMANN, K. Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2,5% spot on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research*, v. 97, n. 1, p. S89-S96, 2005.

HIRST, S. Studies on Acari. No. 1. The genus Demodex, Owen. British Museum of Natural History, 1919.

HOLM, B. R. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology*, v. 14, n. 4, p. 189–195, 2003.

HUTT, C.J.; PRIOR, C.I; SHIPSTONE, M.A. Treatment of canine generalized demodicosis using weekly injections of doramectin in 232 cases in the USA (2002 - 2012). *Veterinary Dermatology*, v. 26, n. 5, p. 345-e73, 2015.

IZDEBSKA J. N. Selected aspects of adaptations to the parasitism of hair follicle mites (*Acari, Demodecidae*) from hoofed mammals. *European Bison Conservation Newsletter*, v. 2, p. 80-88, 2009.

JOHNSTONE, I. P. Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis. *Australian Veterinary Practitioner*, v. 32, n. 3, p. 98-103, 2002.

LACEY N.; NÍ RAGHALLAIGH S.; POWELL F. C. *Demodex* mites commensals, parasites or mutualistic organisms. *Dermatology* (Basel), v 222, p. 128–30, 2011.

- LANGE, M.; BORTOLOTTI, G.; LARSON, C.E. Avaliação da eficácia da doramectina na terapia da demodicose generalizada canina: estudo retro e prospective de 41 casos. *Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de estimação*, v. 26, n. 8, p. 396-404, 2010.
- LARSSON, C. E. Dermatologia veterinária. II. Demodicose. *Comunicação Científica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v. 13, n. 1, p. 19-27, 1989.
- LEITÃO, J. P. A.; LEITÃO, J. P. A. Demodicose canina. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v 103, p 135–149.
- LEMARIE, S. L. Canine demodicosis. *The Compendium*, v. 18, n. 4, p. 354-368, 1996.
- LUCAS, R.; CALABRIA, K. C.; PALUMBO, M. I. P.In:LARSSON, C. E.; LUCAS, R.: *Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária*. São Caetano do Sul: Interbook, 2016.p.389.
- LYNN, R. C. Antiparasitic drugs. In: BOWMAN, D. *Georgi's Parasitology for Veterinarians*. 8 ed. Saint Louis: Saunders, p. 422, 2003.
- MARCONDES, C. B. *Entomologia Médica e Veterinária*. (1th ed). São Paulo: Editora Atheneu, 2001, p. 432.
- MASON, I. S.; MASON, K. V.; LLOYD, D. H. A review of the biology of canine skin with respect to the commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malasseziapachydermatis*. *Veterinary Dermatology*, v. 7, n. 3, p. 119-132, 1996.
- MILLER, W. H. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII Smal Animal Practice* (12th ed.). USA: W.B. Saunders Company. (1995).
- MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L., 2013. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. (7th ed). Missouri: Elsevier.
- MUELLER, R. S. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology*, v. 15, n. 1, p. 75-89, 2004.
- MUELLER, R. S.; BENSIGNOR, E.; FERRER, L.; HOLM, B.; LEMARIE, S.; PARADIS, M.; & SHIPSTONE, M. A. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology*, v. 23, n. 2, p. 86-96, 2012.

MURAYAMA, N.; SHIBATA, K.; NAGATA, M. Efficacy of weeckly oral doramectin treatment in canine demodicosis. Short communications. *Veterinary Record*, v.167, n. 1, p. 63-64, 2010.

NUTTING, W. B. Hair follicle mites (*Demodex* spp.) of medical and veterinary concern. *Cornell Veterinary*, v. 66, n.2, p. 214-231, 1976.

NUTTING, W. B.; DESCH, C. E. *Demodex canis*. Redescription and reevaluation. *Cornel Veterinary*, v. 68, n.2, p. 139-149, 1978.

PEREIRA, A. V.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D.; CAMPOS, M. P.; FERREIRA, A. M.. Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian Veterinary Journal*, v. 90, n.11, p. 448-450, 2012.

RAVERA, I.; ALTET, L.; FRANCINO, O.; BARDAGÍ, M.; SÁNCHEZ, A.; FERRER, L. Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitology Research*, v. 108, n. 2, p. 305–308, 2011.

RAVERA, I. Deconstructing canine demodicosis.2015.132f. Tese (Doutorado em Medicina e Cirurgia Animal) – Universidade Autonoma de Barcelona, Espanha.2015.

ROHDICH, N.; ROEPKE, R.K.A.; ZSCHIESCHE, E. A randomized, blinded controlled and multiecntred field study comparing the efficacy and safety of Bravecto (fluralaner) against Frontline (Fipronil)in flea and tick infested dogs. *Parasites & Vectors*, v.7, p.83,2014.

ROJAS, M.; RIAZZO, C.; CALLEJÓN, R.; GUEVARA, D. & CUTILLAS, C. Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitology Research*, v. 111, p. 2165-2172, 2012.

SARIDOMICHELAKIS, M. N.; KOUTINAS, A. F.; FARMAKI, R.; LEONTIDES, L. S.; KASABALIS, D. Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, v. 18, n.2, p. 138-141, 2007.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. *Muller & Kirk`s Small Animal Dermatology*. (6th.ed), Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001, 1528 p.

SHOOP, W. L.; MROZIK, H.; FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins andmilbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology*. v. 59, n. 2, p. 139-156, 1995.

SOUSA, M. G.; GERARDI, D. G.; DINIZ, P. P. V. P.; HIGA, A. C.; TESHIMA, E.;

FERREIRA, L. S.; TINUCCI-COSTA, M.; CAMACHO, A. A.; CARVALHO, M. B. Uso da moxidectina como terapia única na demodicose canina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. v. 26, n. 1, p. 17-20, 2004.

TAYLOR, M. A. Recent developments in ectoparasiticides. *The Veterinary Journal*, v. 161, n. 3, p. 253-268, 2001.

WALTHER, F.M.; ALLAN, M.J.; ROEPKE, R.K.A.; NUERBERGER, M.C. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasites & Vectors*, v.7, p.87, 2014.

YAS-NATAN, E.; SHAMIR, M.; KLEINBART, S.; AROCH, I. Doramectin toxicity in a collie. *Veterinary Record*, v. 153, n. 23, p. 718-720, 2003.

Anexo 1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
BR 465, Km 7 – Centro – Seropédica – Rio de Janeiro – CEP: 23.890-000
Telefone: (21) 2682-3051 – E-mail: ceua_iv.ufrrj@gmail.com

Seropédica 12 de fevereiro de 2014

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que foi aprovado o protocolo de número 004/2013 intitulado “**Avaliação da segurança e eficácia da Doramectina no tratamento da Demodicose canina.**” encaminhado pelo Professor (a) do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Julio Israel Fernandes. Informamos que foi aprovado em reunião ordinária da CEUA-IV realizada no dia 12 de fevereiro de 2014, após avaliação do plenário da referida Comissão.

Fabio Barbour Scott
Coordenador CEUA-IV

Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coodenador CEUA-IV

Anexo 2



Termo de consentimento do proprietário

Eu, _____, portador do CPF _____ e RG _____, estou permitindo a participação do meu animal em um estudo denominado **Avaliação da eficácia e segurança da Doramectina na Demodicose Canina**, cujos objetivos são: detectar possíveis efeitos colaterais causados pela utilização da Doramectina; acompanhar o período de cura clínica nos animais medicados; acompanhar o período de possíveis recidivas nos animais; relatar os principais sinais clínicos da demodicose canina nos animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Estou ciente de que o meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado de que posso recusar a participação do meu animal no estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que recebendo o meu animal.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com o meu animal.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do meu animal.

Seropédica, _____

Proprietário

Veterinário

Anexo 3



Hospital Veterinário

FICHA DERMATOLOGICA

Data: ___/___/___ Ficha nº _____ Nome: _____ Espécie: (C)(F)Raça: _____

Proprietário: _____ Tel: _____

Sexo: (F) (M) Idade: _____ Pelagem (tipo/cor): _____ Porte (P) (M) (G) (GI)

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____ E-mail: _____

Anamnese: _____ **Peso:** _____

Queixa Principal _____ Início: _____

Histórico: _____

Prurido? (sim) (não) _____

Tratamentos prévios (S) (N) Qual? _____

Houve melhora? _____

Medicação atual: (N) (S) Qual? _____

Alimentação: Ração () Comida caseira () _____ Ingestão hídrica: _____

Fezes: _____ Urina _____

Comportamento: Agitado () Prostrado () Agressivo () Outro () _____

Ectoparasitas: Pulgas () Carrapatos () Piolhos () Míase () Preventivos (N) (S) _____ Frequência: _____

Vacinação (Em dia) (Atrasada) (Nunca foi vacinado) _____

Vermifugação (em dia) (atrasado) _____

Estado Geral: Bom () Razoável () Ruim ()

Parâmetros Vitais: FC _____ FR _____ T°C _____ Mucosas _____ TPC _____

Aspecto reprodutivo: Castração (N) (S) motivo: _____

Fêmeas: Frequência dosaios: _____ Pseudociese (N) (S) frequência: _____

Gestação (N) (S) _____ Abortos (N) (S) _____ Filhotes (N) (S) _____

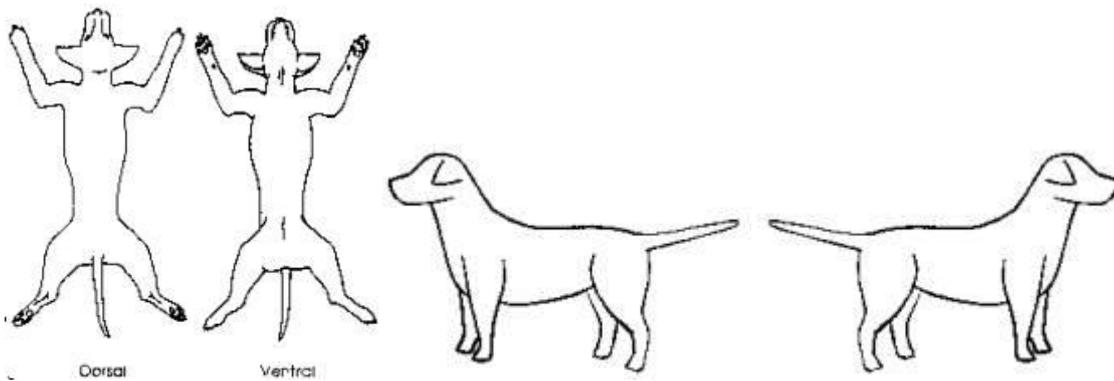
Exame Dermatológico:

Principais lesões:

	Ausente	Discreta	Intermediária	Severa
Pápulas				
Pústulas				
Crostras				
Discromia				
Seborreia				

Outras: _____

Intensidade do aparecimento: : 0 (ausente); (1) discreta; (2) intermediária; (3) severa.



Exames complementares:

Raspado _____

Tricograma _____

Citologia _____

Biópsia _____

Sangue _____

Outros _____

Prescrição: _____

