

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO IVERMECTIN/PIRANTEL NA
PREVENÇÃO DA DIROFILARIOSE E CONTROLE DE
NEMATÓDEOS INTESTINAIS EM CÃES**

MARIA CRISTINA NOBRE E CASTRO

1994

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA VETERINÁRIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO IVERMECTIN/PIRANTEL NA PREVENÇÃO DA
DIROFILARIOSE E CONTROLE DE NEMATÓDEOS INTESTINAIS EM CÃES

MARIA CRISTINA NOBRE E CASTRO

Sob a orientação da Professora REGINA HELENA RUCKERT RAMADINHA

Tese submetida como requisito parcial para
obtenção do grau de Magister of Scientiae
em Patologia Veterinária, Área de concentração
em Clínica Médica Veterinária.

Itaguaí, RJ

1994

TÍTULO DA TESE

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO IVERMECTIN/PIRANTEL NA PREVENÇÃO
DA DIROFILARIOSE E CONTROLE DE NEMATÓDEOS INTESTINAIS EM
CÃES

AUTORA

MARIA CRISTINA NOBRE E CASTRO

Tese aprovada em: 01 / 07 / 1994.

R. S. Ramalho

R. S. Ramalho

João de Deus

Aos meus pais, **Mauro e Marília**,
pela presença sempre forte, carinhosa
e essencial para o meu *ser*.

A **Rober**,
por tudo que representa em minha vida.

À amiga Professora ***Norma Vollmer Labarthe***
pelo incentivo sempre presente em meu
caminho, da monitoria ao magistério.

AGRADECIMENTO

À Professora ***Regina Helena Ruckert Ramadinha*** pela orientação e amizade durante o curso de Pós-Graduação.

Ao Dr. ***João Batista da Cruz*** pela amizade e auxílio na realização deste trabalho.

A ***Merck-Sharp e Dohme Farmacêutica e Veterinária Ltda*** pelo apoio.

À Professora ***Ana Maria Barros Soares*** pela compreensão e incentivo durante esses poucos anos de trabalho.

À amiga ***Simone Lúcia Colombo Luvisário*** pela contribuição essencial no levantamento bibliográfico.

Às ex-alunas ***Eliane Lima Pacheco e Maria de Lourdes Gonçalves Ferreira*** pela contribuição na realização dos exames laboratoriais

À ***Ednéa Pinheiro da Silva*** pela dedicação e paciência na digitação deste trabalho.

Às ***bibliotecárias da Universidade Federal Fluminense*** pelo auxílio prestado.

A ***todos*** que colaboraram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho.

BIOGRAFIA

Maria Cristina Nobre e Castro, filha de Mauro Carrano e Castro e Marília Nobre e Castro, nasceu a 05 de maio de 1963 na cidade de Petrópolis, Estado do Rio de Janeiro.

Ingressou no Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense no 1º semestre de 1984 concluindo-o no 1º semestre de 1988.

Nos anos de 1989 e 1990, foi Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.

No 1º semestre de 1991, ingressou no Curso de Pós-Graduação em Patologia Veterinária - área de concentração - Clínica Médica - a nível de Mestrado na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Desde outubro de 1991 é professora auxiliar, concursada, na disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais da Universidade Federal Fluminense.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Dirofilariose	13
2.2	Nematódeos intestinais estudados	18
2.3	Ivermectin	22
2.4	Pirantel	31
2.5	Associação ivermectin/pirantel	35
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	Animais estudados	39
3.2	Local do experimento	41
3.3	Tratamento	41
3.4	Aceitabilidade	43
3.5	Acompanhamento dos animais	43
3.6	Medicações concomitantes	44
3.7	Avaliação da eficácia do produto na prevenção da Dirofilariose	44
3.8	Avaliação da eficácia do produto no controle de nematódeos intestinais	45
4	RESULTADOS	46
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÃO	57
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8	APÊNDICES	67
8.1	Apêndice 1: Formulário do Proprietário	68
8.2	Apêndice 2: Formulário de Observação Clínica	69
8.3	Apêndice 3: Formulário de Medicação Concomitante	70

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Listagem dos cães tratados: número, sexo, raça, idade, peso, comprimido administrado	40
QUADRO 2	Cães que não terminaram o experimento	47
QUADRO 3	Resultados dos Exames Pararasitológicos	49
QUADRO 4	Aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis	50
QUADRO 5	Observações clínicas registradas durante o tratamento com associação ivermectin/pirantel	51

RESUMO

Estudaram-se 102 cães negativos para *Dirofilaria immitis*, domiciliados no Estado do Rio de Janeiro, durante 10 meses, para a avaliação da eficácia, segurança e aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel na dosagem de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente para prevenção da Dirofilariose e controle dos principais nematódeos intestinais. Houve eficácia na prevenção da Dirofilariose, e no controle parasitário de *Toxocara* spp e *Ancylostoma* spp. Apenas 0,2% dos comprimidos mastigáveis foram recusados pelos cães, indicando ótima aceitabilidade. Foi reportado apenas um caso de reação adversa - vômitos, diarreia e febre - possivelmente associada a administração dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel.

ABSTRACT

Two hundred and two heartworm free dogs were studied in Rio de Janeiro state for ten months so that as to evaluate the efficacy, safety and acceptability of ivermectin (6 mcg/kg) plus pyrantel (5 mg/kg) chewable formulations in the prevention of *Dirofilariasis* and in the control of the main intestinal nematodes. The results showed efficacy in the *Dirofilariasis* prevention, and in the control of *Toxocara* spp and *Ancylostoma* spp. Only 0.2% of the chewables formulations were refused by the dogs which indicates the excellent acceptability of such medicine. Just a case of adverse reaction with vomiting, diarrhea and fever was observed possibly in association with the chewable fomulation of ivermectin/pyrantel.

1 INTRODUÇÃO

As infecções parasitárias estão entre as principais causas de doenças debilitantes no cão e ocasionalmente podem ser fatais, e dentre os nematódeos mais frequentes em nosso meio estão a *Dirofilaria immitis*; *Ancylostoma caninum* e *Toxocara canis*.

A infecção pelo verme cardíaco do cão, *D. immitis*, pode ser assintomática ou estar associada a sinais clínicos como tosse, intolerância ao exercício e outras manifestações de insuficiência cardíaca congestiva. Os parasitas intestinais *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp. são responsáveis por infecções que tanto podem ser assintomáticas quanto estarem associadas a sinais clínicos como diarreia, anemia, emagrecimento e letargia.

A importância desses parasitas aumenta quando se considera, além do cão, o homem, como hospedeiro. Todos eles podem causar infecções em seres humanos. A *D. immitis* pode causar granulomas pulmonares no homem, e *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp podem causar Larva migrans cutânea e Larva migrans visceral, respectivamente.

Para a prevenção e controle desses parasitas, existem diversos medicamentos anti-helmínticos e larvicidas, entre os quais se encontram pirantel e ivermectin.

O pirantel está aprovado para uso em cães desde 1977 e tem sido utilizado com eficiência e segurança no controle de *Ancylostoma* spp; e *Toxocara* spp. O ivermectin começou a ser utilizado no cão em 1987, visando a prevenção da Dirofilariose.

O presente trabalho tem como objetivos:

- 1) Avaliar a eficácia de uma formulação de ivermectin/pirantel em comprimidos mastigáveis na prevenção da Dirofilariose e no controle de nematódeos intestinais em cães, a campo.
- 2) Avaliar a segurança do uso dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel para cães.
- 3) Avaliar a aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel para cães.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 **Dirofilariose**

A Dirofilariose canina é uma infecção parasitária causada pelo nematoda *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) Railliet e Henry, 1911. São nematódeos finos, apresentam dimorfismo sexual e são vivíparos dando origem a larvas móveis de primeiro estágio denominadas microfilárias (Lok, 1988).

Esse filarídeo é transmitido por diversas espécies de mosquitos hematófagos como aqueles pertencentes aos gêneros *Culex*, *Aedes* e *Anopheles* (Bain e Chabaud, 1986).

A *D. immitis* tem distribuição cosmopolita em climas temperados e tropicais. (Knight, 1987).

Outras espécies, além do cão, podem ser acometidas pela Dirofilariose, como o felino doméstico, caninos selvagens, leão marinho, furão (Knight, 1983) e o homem (Yoshunura e Wescott, 1987).

Os vermes adultos de *D. immitis* residem primariamente nas artérias pulmonares, e são frequentemente encontrados no coração direito (Knight, 1987).

As fêmeas da *D. immitis* liberam microfíliarias diretamente na circulação sanguínea do hospedeiro definitivo (Knight, 1987). Durante o repasto sanguíneo os mosquitos fêmeas ingerem essas microfíliarias que sofrem duas mudas em um intervalo de aproximadamente 2 semanas, passando a larvas de terceiro estágio ou infectantes (Rawlings e Calvert, 1989). Enquanto o mosquito faz um segundo repasto sanguíneo, as larvas de 3º estágio saem ativamente e se localizam na pele do cão, penetrando através da ferida da picada, permanecendo no tecido subcutâneo por aproximadamente 3 dias (Abraham, 1988). Após 3 ou 4 dias, ocorre muda passando para larva de 4º estágio que inicia uma migração somática em direção ao tórax. A última muda ocorre 50 a 70 dias após a infecção para larva de 5º estágio. Esses adultos jovens apresentam grande capacidade de migração atingindo abdomen, tórax, cabeça, pescoço e penetrando na veia jugular e outras veias. Atingem o ventrículo direito e artérias pulmonares em 70 a 110 dias pós-infecção. Após 3 meses atingem a maturidade sexual e o ciclo se completa com a liberação de microfíliarias na circulação (Knight, 1987).

A *D. immitis* é o único filarídeo do cão que causa doença clínica significativa. Em áreas endêmicas a Dirofílariose é causa importante de doença cardíaca no cão. Infecções crônicas causam hipertensão pulmonar e poderão levar a insuficiência cardíaca congestiva direita (Knight, 1987).

A presença dos vermes adultos de *D. immitis* no ventrículo direito e artérias pulmonares leva a alteração no endotélio vascular (arterite vilosa) que facilita a agregação de plaquetas e leucócitos à área lesionada. Há aumento da permeabilidade as proteínas séricas e a água, levando a alteração pulmonar parenquimatosa (Rawlings e Calvert, 1989). As lesões endoteliais vão culminar com o aumento da

resistência pulmonar. A hipertensão pulmonar serve de estímulo para a dilatação e hipertrofia progressiva do coração direito (Lombard, 1987).

Dependendo da gravidade e evolução das lesões, os sinais clínicos podem variar desde o paciente assintomático até a manifestação de tosse crônica, perda de peso, mucosas pálidas, anemia e ascite em decorrência da insuficiência cardíaca congestiva direita (Atwell, 1988).

O tratamento para eliminação dos vermes adultos pode ser realizado com compostos arsenicais. A complicação mais relevante desse tratamento segundo Lombard (1987) é o risco de tromboembolismo devido aos fragmentos dos vermes adultos que são destruídos e carreados para as artérias pulmonares de menor calibre. Em decorrência dessa complicação, a restrição ao exercício durante algumas semanas após o tratamento é a medida mais importante a ser tomada (Knight, 1987).

Em alguns casos, o tratamento adulticida está contra indicado: cães muito velhos, cães que já apresentem sinais avançados de insuficiência cardíaca direita, e cães portadores de doenças como insuficiência renal e hepática (Dillon, 1988).

Para o diagnóstico da Dirofílaríose pode-se realizar a pesquisa de microfilárias presentes na circulação periférica e/ou pesquisa de antígenos de vermes adultos no plasma sanguíneo (Lombard, 1987). Para o diagnóstico através da pesquisa de microfilárias circulantes no sangue periférico, pode-se utilizar a técnica de Knott (1939), modificada por Newton e Wright (1956).

Cerca de 10 a 30% ou até mais, dependendo da área geográfica, dos casos de Dirofílaríose cursam amicrofilarêmicos. Nesses casos os testes sorológicos são importantes para o diagnóstico (Lombard, 1987). Os testes mais utilizados atualmente visam a pesquisa de antígenos de *D. immitis* no soro dos animais infectados. São utilizados os testes de imunoabsorção por ligações a enzimas para antígenos de vermes adultos - ELISA. Não foram relatadas reações cruzadas com

outros fílarídeos ou com parasitas intestinais. Os resultados falso-positivos parecem ser raros (Rawlings e Calvert, 1989).

A prevalência da Dirofílariose no Brasil tem sido reportada.

Em estudo realizado por Almeida (1981) foram utilizados 187 cães para avaliação da prevalência da Dirofílariose, sendo 115 cães domiciliados e 72 cães de rua. Foi observada uma prevalência de 8,33% de *D. immitis* nos cães de rua. No grupo de cães domiciliados a prevalência de microfílarias foi de 31,3%, sendo 27,82% de *D. immitis*.

Labarthe et al (1990) realizaram um estudo em que o objetivo foi avaliar a prevalência da Dirofílariose canina no Estado do Rio de Janeiro. Foram consideradas tanto a forma microfilarêmica quanto a forma amicrofilarêmica da Dirofílariose. Os pesquisadores coletaram 581 amostras de sangue de cães de diferentes regiões. Realizaram-se os exames de Knott modificado, e naqueles amicrofilarêmicos, pesquisa de antígenos do parasita adulto pelo teste de Elisa. Das 581 amostras, 82 revelaram-se microfilarêmicas (14,11%) e 42 amicrofilarêmicas (7,23%), mostrando que no Estado do Rio de Janeiro a prevalência dessa parasitose é de 21,34%. Ao compararem os resultados das formas oculta e microfilarêmica, observaram que há um grande número de animais acometidos pela forma oculta, e concluíram que esse fato dificulta sobremaneira a confirmação diagnóstica de rotina.

Em estudo realizado por Guerrero et al (1989) foi reportada a distribuição da *D. immitis* em algumas áreas da Europa e América do Sul. No Brasil foram compiladas 2.160 amostras de sangue de caninos que foram examinadas pela técnica de Knott modificada. Como resultado, foram obtidos 171 amostras positivas para microfílarias de *D. immitis* (7,92%). A prevalência mais alta foi encontrada no Estado do Rio de Janeiro (16%), sendo que em Santa Catarina (12%) e São Paulo

(8,8%) os resultados também foram relevantes. As menores prevalências foram encontradas em Mato Grosso (2%) e Rio Grande do Sul (1,1%).

Larsson (1990) realizou um estudo da prevalência de microfílias de *D. immitis* em cães do Estado de São Paulo, através dos testes da gota espessa e técnica de Knott modificada. Foram avaliadas 511 amostras de sangue de cães adultos. Dessas amostras 45 (8,8%) mostraram-se positivas para a presença de microfílias de *D. immitis*.

Souza (1992) encontrou uma prevalência de 25,35% para *D. immitis* em estudo realizado com 426 cães provenientes do Estado do Rio de Janeiro, dos quais 108 eram positivos no teste imunológico para detecção de antígenos circulantes de helmintos adultos de *D. immitis*.

A Dirofilariose no seu aspecto zoonótico tem-se tornado cada vez mais evidente nos últimos 30 anos (Knight, 1987). A Dirofilariose humana é um problema complexo de grande importância em saúde pública e medicina preventiva. Segundo Schneider et al (1986) no Brasil, especialmente em São Paulo e provavelmente em outras grandes cidades onde se nota o aumento do número de cães somados às condições de saneamento básico precárias que facilitam a proliferação dos mosquitos, são encontrados os ingredientes básicos necessários à perpetuação do ciclo biológico da Dirofilariose. Consequentemente, há grande possibilidade de transmissão dessa helmintíase ao homem.

Yoshimura et al (1989) também reportam o maior número de casos humanos em paralelo com o aumento da ocorrência da Dirofilariose canina

Segundo esses mesmos autores, a prevenção da infecção humana por *Dirofilaria immitis* depende do controle da doença nos cães; dos mosquitos vetores e dos reservatórios selvagens. Desses, o controle nos cães é o mais prático, e os veterinários exercem um papel fundamental.

2.2 Nematódeos intestinais estudados

Existem vários nematódeos que podem parasitar o trato intestinal de cães. Na presente revisão de literatura serão abordados apenas as espécies consideradas durante a pesquisa, ou sejam, *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp.

O *Toxocara canis* pertence à superfamília *Ascaridoidea*. São ascarídeos grandes de coloração amarelo-esbranquiçada (Georgi 1982).

O *Ancylostoma* spp são vermes robustos que se alimentam de sangue, pertencentes a superfamília *Ancylostomatoidea*. O ancilostomídeo mais comum no cão é o *Ancylostoma caninum*. As espécies *Ancylostoma braziliense*, *Uncinaria stenocephala* são menos comuns em cães e gatos, além de serem menos patogênicos (Sherding, 1989).

Os ovos de ancilostomídeos são eliminados nas fezes, contendo uma mórula com 4 a 16 células. Em condições ideais, à sombra e em terreno arenoso ou argiloso, desenvolvem-se em larvas de 1º estágio. Essas larvas eclodem e se alimentam de bactérias e restos fecais. Ocorrem 2 mudas com troca da cutícula, transformando-se em larvas de 3º estágio infectante. O tempo para evolução até a larva infectante varia com a temperatura: 22 dias à 15°C e 3 dias à 30°C (Dwight, 1992). Os cães podem se infectar através da ingestão de larvas infectantes ou pela penetração destas larvas através da pele (Georgi, 1982).

Após a infecção por via oral, as larvas de 3ºestágio penetram na mucosa do intestino delgado, evoluindo para o 4º estágio. Essas larvas retornam para a luz intestinal, completando seu desenvolvimento. Após a inoculação percutânea, as larvas migram através da pele, penetram na corrente sanguínea, chegando aos pulmões, onde se desenvolvem larvas maduras de 3º estágio. Fazem migração para

traquéia atingem a oro-faringe, e são deglutidas chegando ao intestino onde completam seu desenvolvimento. O período pré-patente é de 15 a 18 dias em filhotes; 15 a 20 dias em cães jovens, e 15 a 26 dias em cães adultos. Já foi comprovado que larvas de *Ancylostoma caninum* em hospedeiros paratênicos podem infectar cães, e, nesse caso, o período pré-patente é de 14-15 dias (Dwight, 1992). Pode ocorrer a transmissão através do leite da cadela para os filhotes e menos comumente através da placenta (Sherding, 1989).

A patogenicidade dos ancilostomídeos está relacionada diretamente com a capacidade sugadora de sangue. O mais patogênico é o *Ancylostoma caninum*. Cada verme adulto é capaz de sugar 0,01 ml a 0,2 ml diariamente. Em aproximadamente 10 a 15 dias após a infecção, a perda de sangue é bastante significativa e agravada pelas substâncias anticoagulantes produzidas pelos vermes adultos no intestino. Consequentemente, o animal vai apresentar quadro de anemia microcítica hipocrômica (Dwight, 1992).

Os sinais clínicos do cão parasitado com ancilostomídeos incluem: diarreia hemorrágica, mucosas pálidas, emagrecimento e desidratação (Sherding, 1989). Em filhotes severamente parasitados, poderá ocorrer hemorragia intestinal aguda e morte (Georgi, 1992). O mesmo autor cita que pode haver a ancilostomíase compensada crônica, onde o animal está aparentemente sadio. Entretanto, ocasionalmente, a interação hospedeiro-parasita é descompensada e o hospedeiro apresenta-se num estado semi-doentio crônico devido à anemia.

A infecção por *Toxocara* spp pode ocorrer por quatro diferentes vias: infecção pré-natal, infecção transmamária, infecção através da ingestão de ovos infectantes e infecção através da ingestão do hospedeiro paratênico (Georgi, 1982; Soulsby, 1982).

Descreve-se ainda três tipos de migração realizada pela larva do ascarídeo a partir da infecção: migração através do fígado e pulmão, migração na parede intestinal e migração tecidual somática (Sherding, 1989).

A infecção através da ingestão de ovos que contêm larvas infectantes de 2º estágio poderá ocorrer em animais de qualquer idade. Em cães jovens, de até 3 meses de idade, os ovos eclodem no intestino delgado e as larvas fazem a migração hepato-pulmonar. Fazem muda, passando a larva de 3º estágio, atingem a traquéia e orofaringe onde são deglutidas para chegarem a luz intestinal, onde fazem mais duas mudas atingindo a maturidade. As fêmeas liberam ovos nas fezes dos cães, completando o ciclo. (Urquhart, 1990). Em cães com mais de 3 meses de idade, existe uma resistência relacionada a idade que causa uma migração somática do *Toxocara canis*, a partir da eclosão da larva no intestino delgado. Essas larvas permanecem encistadas nos tecidos, como músculos, rins, olhos e cérebro, podendo ser reativadas na gestação, causando a infecção transplacentária e transmamária (Sherding, 1989). Os hospedeiros paratênicos como roedores ou aves podem ingerir ovos infectantes e as larvas de 2º estágio seguem para os tecidos onde permanecem encistadas. Ao serem ingeridos pelo cão, vão completar seu desenvolvimento que se limita ao trato intestinal (Urquhart, 1990).

Os sinais clínicos mais comumente observados nos animais severamente infectados incluem sensibilidade abdominal, apatia, pelos sem brilho, diarreia e retardo no crescimento dos filhotes. Em casos graves, observam-se vômitos contendo vermes e até obstrução intestinal devido a presença dos parasitas (Sherding, 1990).

As infecções por *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp têm grande importância para saúde pública. Ambas são zoonoses.

A Larva migrans cutânea ocorre quando larvas de nematódeos, que penetram pela pele, permanecem vagando entre epiderme e derme (Rey, 1991). O principal agente etiológico são as larvas de 3º estágio de *Ancylostoma braziliense*, porém as larvas de *Ancylostoma caninum* e *Uncinaria stenocephala* também podem estar envolvidas (Acha, 1986). Clinicamente, a lesão se apresenta como um cordão eritematoso, saliente, irregular e pruriginoso, podendo estar recoberto por vesículas (Rey, 1991). O controle dessa parasitose é bastante difícil, em vista da grande população de cães e gatos nos centros urbanos. Esse controle poderia ser alcançado se fosse feito um tratamento sistemático desses animais com ou sem exame parasitológico prévio (Acha, 1986; Rey, 1991).

A Larva migrans visceral é o termo utilizado para as infecções viscerais, extraintestinais, causadas principalmente por *Toxocara canis* (Woodruff, 1975). O homem se contamina ingerindo acidentalmente ovos de *Toxocara canis* que no intestino liberam as larvas que ganham a circulação sanguínea. Essas larvas poderão atingir o fígado e também coração e pulmões através dos vasos linfáticos. Nos capilares do fígado, e menos frequentemente dos pulmões, rins, olhos, miocárdio, cérebro e músculo esquelético, as larvas são retidas por reação inflamatória granulomatosa (Acha, 1986; Rey, 1991). Os sinais clínicos irão depender da localização dos granulomas. As medidas profiláticas recomendadas são semelhantes aquelas descritas para a Larva migrans cutânea.

2.3 Ivermectin

O ivermectin pertence a um grupo de drogas denominado avermectinas. São lactonas macrocíclicas, produtos da fermentação de um actinomiceto, *Streptomyces avermectiles*. O ivermectin é o 22-23 dihidro derivado da avermectina B₁ (Bennett 1986).

É ativo em dosagens extremamente pequenas contra uma grande variedade de parasitos nematódeos e artrópodes (Campbell et al, 1983).

O ácido gama - amino - butírico (GABA) é um neurotransmissor importante em vertebrados e invertebrados. Nos mamíferos, os neurônios mediados pelo GABA são encontrados apenas no sistema nervoso central; já nos artrópodes e nematódeos, tais nervos, regulam os músculos periféricos (Bennett, 1986).

O GABA faz a mediação da transmissão dos inter-neurônios para os neurônios motores em nematódeos e de neurônios motores para células musculares em artrópodes (ibid).

Nos nematódeos a acetilcolina envia sinais excitatórios dos interneurônios para os neurônios motores e o GABA envia sinais inibitórios. Os neurotransmissores excitatórios são responsáveis pelo influxo de ions sódio para as células pós-sinápticas, e os neurotransmissores inibitórios (GABA) pelo influxo de ions cloreto (Shaeffer e Tumer, 1989).

O ivermectin paraliza nematódeos e artrópodes através da estimulação da neurotransmissão mediada pelo GABA (Bennet, 1986). Não tem ação nos mamíferos, porque não atravessa a barreira hemato-encefalítica em concentrações suficientes para exercerem seus efeitos farmacológicos (Campbell et al, 1983).

O mecanismo de ação do ivermectin parece estar relacionado ou com uma ação agonista do GABA, ou como um estimulador da liberação do GABA nos terminais pré-sinápticos inibitórios (Shaeffer e Turner, 1989), ou ainda potencializando a ligação do GABA com seu receptor (Bennett, 1986). Consequentemente, na presença de ivermectin, os íons cloreto vão as células pós-sinápticas durante um tempo quando os íons sódio deveriam estar entrando. Esse fato causa uma carga elétrica negativa nas células pós-sinápticas de forma que o estímulo excitatório não é recebido pelos neurônios motores dos nematódeos. O resultado final é o bloqueio pós-sináptico da transmissão dos impulsos nervosos, levando a paralisia e morte (Bennett, 1986, Campbell, 1989).

Quando administrado a mamíferos, o ivermectin é absorvido para o sangue a partir do intestino dos animais tratados ou do local da aplicação parenteral. Em cães o pico de níveis séricos é alcançado em 3 horas após injeção subcutânea (Seward apud Campbell, 1987). O pico de concentração da droga no plasma de animais em que foi administrada a dosagem de 200 mcg/kg está na ordem de 0,01 a 0,05 mcg/ml. Pequena quantidade da droga absorvida é metabolizada no fígado, e a maior parte é eliminada nas fezes. A eliminação da droga é realizada mais rapidamente em cães que em outros animais. A meia vida plasmática do ivermectin após injeção intravenosa é de aproximadamente 2 dias em cães e 3 dias em ruminantes (Campbell, 1987).

As reações tóxicas associadas aos efeitos do ivermectin sobre a ação do GABA, em mamíferos, podem ficar inaparentes por 2 a 3 dias após o tratamento, e os sinais de toxicidade podem se desenvolver por vários dias.

Os estudos toxicológicos de 14 semanas de duração em ratos e cães não indicaram qualquer efeito adverso nas dosagens de 400 e 500 mcg/kg/dia respectivamente. Na dosagem de 800 mcg/kg/dia, ou acima, em ratos, encontrou-se

uma incidência baixa de esplenomegalia. Em cães 1000 mcg/kg/dia ou acima produziu midríase, entretanto, tremores, ataxia e anorexia só foram produzidos com dosagens de 2000 mcg/kg/dia (Lankas e Gordon, 1989).

Em um outro estudo, foi estabelecida a toxicidade aguda por via oral de ivermectin em cães nas dosagens de 5000 mcg, 10.000 mcg, 20.000 mcg, 40.000 mcg e 80.000 mcg/kg para grupos de dois machos e 2 fêmeas cada. O sinal mais indicativo de toxicidade nos cães foi midríase, ocorrendo em todas as dosagens. A incidência e duração da midríase era dose-dependente, com o efeito durando até vários dias em alguns cães. Sinais mais severos de intoxicação do sistema nervoso central, incluindo tremores e ataxia ocorreram nas doses de 10.000 mcg/kg e acima. Dois animais morreram entre 12 e 24h após o tratamento com 80.000 mcg/kg. Essas mortes foram precedidas por um estado comatoso dos animais (Lankas e Gordon, 1989). Baseando-se nesses estudos, os autores mencionados estipularam que a DL50 oral para cães é de 80.000 mcg/kg. Campbell et al (1983) referem-se a esse mesmo estudo relatando que não houve mortes até mesmo com a dosagem de 20.000 mcg/kg.

A segurança do uso de ivermectin em cadelas reprodutoras foi avaliada em dois estudos. Uma dose de 500 mcg/kg foi administrada a 14 cadeias nos dias 5, 15, 25 e 35 da gestação e a 15 cadelas nos dias 10, 20, 30 e 40 da gestação. Nenhum efeito teratogênico foi observado nos fetos de 48 dias dessas cadelas, tratadas repetidamente com ivermectin durante os primeiros 40 dias de gestação, e não houve qualquer efeito no estado reprodutivo das fêmeas gestantes (Robertson apud Pulliam e Preston, 1989).

Em um outro estudo sobre o assunto, cadelas foram tratadas com doses repetidas de ivermectin de 600 mcg/kg duas vezes com intervalo de 30 dias, antes do acasalamento, e depois nos dias 10, 25 e 45 da gestação. Nenhum efeito adverso

foi observado na reprodução dos cães tratados (Gilman apud Pulliam e Preston, 1989)

Daurio et al (1987) avaliaram o efeito do ivermectin sobre a espermatogênese, fertilidade e performance reprodutiva de 12 Beagles. Foram administrados 600 mcg/kg de ivermectin mensalmente durante oito meses, enquanto o grupo controle recebia água. Foi realizada coleta de sêmen a cada 3 dias desde 28 dias antes do tratamento até 83 dias depois, perfazendo um total de 38 coletas por animal. Cada cão cobriu duas fêmeas não tratadas. Avaliou-se o tamanho da ninhada, peso ao nascer, anormalidades dos filhotes e mortalidade. Essas observações foram semelhantes aquelas encontradas no grupo controle. Além da avaliação da ninhada, os cães reprodutores foram submetidos a eutanásia e necrópsia. Os testículos e epidídimo foram examinados microscopicamente. Nenhuma alteração foi encontrada.

Alguns cães da raça Collie apresentam reação adversa ao ivermectin, sendo que certos autores sugerem que haja uma idiossincrasia dessa raça (Pullian et al, 1985).

Em um estudo realizado por Paul et al (1987) foi administrado ivermectin na formulação de líquido oral para 14 Collies puros, sendo 12 de pelagem longa e 2 de pelagem curta. Todos receberam ivermectin, em tempos diferentes, nas dosagens de 100 e 200 mcg/kg. Três cães desenvolveram sinais clínicos leves de intoxicação como salivação, vômito, ataxia e tremores com 100 mcg/kg. Após a dosagem de 200 mcg/kg, 7 cães, incluindo 1 Collie de pelagem curta, apresentaram sinais de intoxicação grave, como ataques convulsivos e coma. Um novo desafio foi feito nos demais cães - nos que não apresentaram sinais graves de intoxicação - utilizando-se 600 mcg/kg de ivermectin. Não foram observados sinais de intoxicação graves nesses animais. Um último teste foi realizado nesses mesmos animais, utilizando-se

uma dosagem de 2.500 mcg/kg. Apenas 1 animal desenvolveu sinais de intoxicação. Esse estudo demonstra que a raça Collie, incluindo os de pelagem curta, apresentam um largo espectro de sensibilidade a intoxicação induzida pelo ivermectin

Em um outro estudo envolvendo a raça Collie, Fassler et al (1991) utilizaram 24 cães dessa raça já comprovadamente sensíveis aos efeitos tóxicos de altas doses de ivermectin. O objetivo do trabalho foi avaliar a sensibilidade desses animais quanto aos efeitos do tratamento mensal de ivermectin em comprimidos mastigáveis numa dosagem até 10 vezes superior aquela recomendada para a prevenção da *Dirofilariose*. Os Collies foram tratados três vezes com intervalo de 30 dias nas dosagens de 12, 36 ou 60 mcg/kg de ivermectin. Não foi observado qualquer sinal clínico ou neurológico característico de intoxicação durante o estudo. Esse estudo demonstra que o ivermectin pode ser utilizado repetidamente nas dosagens de até 60 mcg/kg - dez vezes a dosagem recomendada, sem que haja manifestação de sinais clínicos de intoxicação em Collies, sabidamente sensíveis a essa droga.

O tratamento de cães com ivermectin em baixa dosagem, previne a maturação da *Dirofilaria immitis*. No desenvolvimento da *D. immitis* no hospedeiro mamífero, o estágio mais precoce que possibilita uma intervenção terapêutica são as larvas de 3º estágio, porém são um alvo efêmero. Para que a droga seja eficaz contra esse estágio, é necessária a administração diária ou em dias alternados para a prevenção do desenvolvimento dos vermes, já que esse estágio dura apenas cerca de 2 dias. Entretanto o 4º estágio larval persiste a partir de 2 dias após a inoculação até 2 ou 3 meses, sendo portanto um alvo mais duradouro (Campbell, 1987).

Blair e Campbell (1980) estudaram a eficácia do ivermectin contra larvas de *D. immitis* em cães 31, 60 e 90 dias após a infecção experimental. Foram utilizados

19 cães sem raça definida, divididos em 3 grupos de 5 cães e 1 grupo de 4 cães. O grupo controle recebeu 0,1 ml de propileno glicol por kilo. Os animais tratados receberam por via oral 50 mcg/kg de ivermectin dissolvidos em igual volume de propileno glicol nos dias 31 (4 cães), 60 (5 cães) e 90 (5 cães) após a infecção com 50 larvas de *D. immitis*. Os cães foram sacrificados 182 dias após a infecção e submetidos a necrópsia. Nenhum dos cães tratados 31 e 60 dias após a infecção era portador de vermes de *D. immitis* no coração e/ou artérias pulmonares. Dos 5 cães tratados 90 dias após a infecção, 3 apresentavam pequeno número de vermes quando comparado ao grupo controle, e dois não apresentavam vermes. Esses resultados demonstraram que uma única dose oral de ivermectin de 50 mcg/kg foi efetiva na prevenção da Dirofilariose quando administrada mensal ou bimensalmente. Quando o tratamento foi administrado a cada 3 meses não conferiu proteção adequada.

Em um outro estudo Blair et al (1984) utilizaram 100 mcg/kg de ivermectin dois dias após a inoculação de 50 larvas de 3º estágio de *D. immitis* em furões. O mesmo experimento foi realizado em cães utilizando 50 mcg/kg de ivermectin um dia após a infecção. Nenhum verme foi encontrado no coração e pulmões dos cães e furões tratados, enquanto todos os cães do grupo controle apresentavam vermes de *D. immitis* à necrópsia.

Paul et al (1986) avaliaram a eficácia do ivermectin contra formas imaturas de *D. immitis* em cães 30 e 45 dias após a infecção experimental com 50 larvas infectantes. Foram utilizados 42 cães da raça Beagle separados em 6 grupos. O grupo 1 serviu de controle, e os grupos 2 a 5 receberam comprimidos de ivermectin nas dosagens de 0,3 mcg/kg; 1 mcg/kg; 2 mcg/kg e 3,3 mcg/kg 30 dias após a infecção induzida. O grupo 6 recebeu 2 mcg/kg de ivermectin 45 dias após a infecção. Os cães foram sacrificados e necropsiados 154 dias após o tratamento

Baseando-se no número de helmintos de *D. immitis* encontrados nos diferentes grupos, a eficácia na prevenção do desenvolvimento da Dirofilariose foi a seguinte: 0% (grupo 2); 53,2% (grupo 3); 97,2% (grupo 4); 98,1% (grupo 5) e 63,8% (grupo 6). Embora nenhuma das dosagens utilizadas nesse estudo tenha sido completamente eficaz na prevenção da Dirofilariose, alto grau de eficácia foi alcançado com as dosagens de 2 mcg/kg e 3,3 mcg/kg administrados 30 dias após a infecção.

Ohishi et al (1987 a) avaliaram a atividade larvicida do ivermectin sobre larvas de *D. immitis* 30 dias após a infecção experimental. A dose única oral de ivermectin que demonstrou atividade larvicida completa foi de, pelo menos, 3 mcg/kg. A administração do ivermectin na dosagem de 0,5, 1 e 2 mcg/kg apresentou atividade larvicida incompleta. Os autores também concluíram que para assegurar a prevenção da Dirofilariose as larvas deverão ser eliminadas até 2 meses após a infecção, utilizando-se a dosagem de 3 mcg/kg. A administração do ivermectin nessa dosagem 3 meses após a infecção foi ineficaz na eliminação das larvas de *D. immitis*.

Em um outro estudo para estabelecer a dose recomendada para um programa profilático da infecção de *D. immitis*, foi avaliada a atividade larvicida do ivermectin na dosagem de 3 ou 6 mcg/kg contra larvas de 30 e 60 dias após infecção. Cada cão foi infectado com 111 a 122 larvas infectantes. Apenas um verme macho de *D. iminitis* foi encontrado em um dos seis cães que receberam 3 mcg/kg de ivermectin 30 dias após a infecção. Dos 6 cães que receberam 3 mcg/kg de ivermectin 60 dias após a infecção, três animais apresentavam vermes no coração e/ou pulmão. Nenhum verme foi encontrado nos cães que receberam ivermectin na dosagem de 6 mcg/kg 30 e 60 dias após a infecção. Os autores concluíram que o ivermectin na dosagem de 3 mcg/kg demonstra atividade larvicida incompleta

contra larvas de *D. immitis* de 30 e 60 dias após infecção, não sendo adequada para a prevenção da Dirofilariose. Concluíram ainda que na dosagem de 6 mcg/kg o ivermectin pode ser adequado para a prevenção da Dirofilariose quando for administrado mensalmente (Ohishi et al, 1987 b).

Ohishi et al (1988) realizaram um estudo avaliando a eficácia profilática do ivermectin como medicação mensal contra a infecção natural e induzida por *D. immitis*. Foram utilizados 35 cães sem raça definida. Esses animais foram divididos em 3 grupos: A, B e C. Todos os cães foram expostos a infecção natural de *D. immitis* através do mosquito durante 3 meses. Os cães do grupo A e B ainda foram inoculados com 30 larvas infectantes de *D. immitis*. Os cães do grupo A receberam ivermectin na dosagem de 6 mcg/kg por via oral a cada 30 dias durante 4 meses. Os cães do grupo B receberam placebo nos mesmos dias; e os cães do grupo C não foram tratados. Ao final do estudo todos os cães foram sacrificados e necropsiados. Uma média de 49,1 parasitas foram encontrados em todos os cães do grupo B, e 33,6 parasitas em média no grupo C. Nenhum parasita foi encontrado no coração e/ou pulmões dos cães do grupo A. Esses resultados demonstram, segundo os autores, que houve uma infecção natural severa nos cães desse estudo e que o ivermectin na dosagem de 6 mcg/kg utilizado mensalmente nos cães do grupo A foi eficaz na prevenção da Dirofilariose, além de não provocar qualquer efeito adverso.

Plue et al (1989) avaliaram a eficácia do ivermectin na prevenção das infecções induzidas por *D. immitis*. Foram utilizados dois tipos de formulações do ivermectin: comprimidos e comprimidos mastigáveis. Um total de 52 cães receberam o ivermectin na dosagem de 6 mcg/kg 30 dias após a infecção induzida com aproximadamente 50 larvas infectantes. Cinco meses após a infecção, os cães foram sacrificados e necropsiados. O tratamento com ivermectin foi 100% eficaz em prevenir o desenvolvimento da Dirofilariose, nas duas formulações.

Em uma outra fase do mesmo experimento, o autor verificou a aceitabilidade e segurança na utilização dos comprimidos mastigáveis de ivermectin. Foram utilizados 144 cães que receberam ivermectin na dosagem de 6 mcg/kg na formulação de comprimidos mastigáveis, durante 3 a 4 meses. Um grupo controle foi mantido em observação, sem receber qualquer medicação. Todos os cães eram negativos para *Dirofilariose*. As observações mais comuns foram vômito e diarreia. Essas reações foram menores entre os cães que receberam os comprimidos mastigáveis do que entre os cães do grupo controle. Consequentemente, os autores concluíram que tais reações não tiveram relação com o tratamento. Os cães desse experimento foram mantidos no controle usual para pulgas e carrapatos e receberam uma variedade de produtos utilizados para a saúde animal. Os autores não observaram qualquer reação adversa que fosse relacionada com o uso simultâneo desses produtos com os comprimidos mastigáveis de ivermectin. Apenas 4 cães rejeitaram o comprimido mastigável quando oferecido, indicando uma ótima palatabilidade.

Paul et al (1991) estudaram a eficácia do ivermectin na forma de comprimidos mastigáveis na prevenção da *Dirofilariose*. Foram utilizados 71 cães da raça Beagle, sabidamente negativos para *D. immitis*. Foi realizada a inoculação de 46 a 50 larvas infectantes em todos os cães. Os comprimidos mastigáveis de ivermectin foram administrados por via oral na dosagem de 6 mcg/kg, 30 dias após a inoculação das larvas em um grupo; 6 mcg/kg 45 dias após a inoculação das larvas infectantes em outro grupo; e ainda 2 mcg/kg de ivermectin 30 dias após a inoculação das larvas infectantes e o grupo controle permaneceu sem tratamento. Todos os cães do grupo controle apresentavam vermes de *D. immitis* à necrópsia 5 a 6 meses após a inoculação das larvas. A administração dos comprimidos mastigáveis 30 e 45 dias após a inoculação das larvas, na dosagem de 6 mcg/kg de

ivermectin foi 100% efetiva em prevenir o desenvolvimento da infecção por *D. immitis*. Na dosagem de 2 mcg/kg de ivermectin administrado 30 dias após a inoculação das larvas os autores não observaram eficácia na prevenção da infecção por *D. immitis*.

Soll et al (1991) realizaram um experimento à campo utilizando 413 cães negativos para Dirofilariose para avaliar a segurança, eficácia e aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis de ivermectin. A medicação foi administrada durante 6 a 18 meses, não sendo reportada qualquer reação adversa atribuída ao tratamento com ivermectin. Os comprimidos mastigáveis de ivermectin foram 100% efetivos na prevenção de Dirofilariose. Em relação à aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis, 98% foram consumidos rapidamente pelos cães, indicando ótima aceitabilidade. As observações clínicas mais comumente reportadas foram vômitos e diarreia, porém na maioria dos casos os autores estabeleceram a causa dessas reações, não tendo sido atribuídas ao uso do ivermectin.

2.4 Pirantel

O pirantel foi introduzido como anti-helmíntico de amplo espectro em 1966, inicialmente para uso contra parasitas gastro-intestinais em carneiros. Subsequentemente veio a ser utilizado em bovinos, suínos, equinos e em cães (Robertson, 1992).

O pirantel é um derivado do imidazotiazol. Sua fórmula química é 1, 4, 5, 6 - tetraidro - 1 - metil - 2 [trans - 2 (2 tienil) vinil] pirimidina. É preparado comercialmente como sal de tartarato ou pamoato. Após a administração oral a

droga é bem absorvida por suínos, cães e ratos. As concentrações plasmáticas no cão e suíno são máximas em 2 a 3 horas após a administração. A excreção urinária do pirantel é maior no cão e suíno, representando cerca de 40% da dose no primeiro, e 34% no segundo (ibid).

O pamoato de pirantel é fracamente solúvel em água, o que oferece a vantagem da reduzida absorção desse sal pelo estômago, permitindo que a droga atinja o intestino delgado e grosso onde exerce sua ação (Oga, 1982).

O pirantel é uma substância bloqueadora neuromuscular despolarizante e, provavelmente, destrói o parasito por produzir contínuas contrações musculares, levando à paralisia rígida (Georgi, 1982). A paralisia induzida nos parasitos é similar àquela provocada pela intoxicação por acetilcolina. O pirantel e seu análogo morantel, embora mais lento que a acetilcolina em iniciar a contratura, é 100 vezes mais potente que essa última (Robertson, 1992).

Geralmente os sais de pirantel são isentos de efeitos tóxicos, em todos os mamíferos, em doses de até cerca de 7 vezes a dose terapêutica. Cães em estudos de toxicidade crônica com pamoato de pirantel mostraram efeitos colaterais quando se administrou a droga em 50 mg/kg/dia ou mais durante 3 meses. Nenhum efeito adverso foi demonstrado quando a dose foi reduzida para 20 mg/kg/dia durante o mesmo período. Em cães a DL 50 oral aguda do pamoato de pirantel é maior que 690 mg/kg, ou seja, 138 vezes a dose terapêutica (Robertson, 1992).

A dose terapêutica utilizada em cães é de 5 mg/kg de pirantel base (Georgi, 1982).

O pirantel não é recomendado para uso em animais gravemente debilitados, presumivelmente porque sua ação farmacológica, isto é, propriedade nicotínica - símile é mais pronunciada nesses hospedeiros (Robertson, 1992).

Em experimento realizado por Lindquist (1975) foi avaliada a eficácia do pamoato de pirantel contra *Ancylostoma* spp, *Toxocara* spp, e *Toxascaris* spp em 11 cães. Os cães foram infectados com duas ou mais espécies de helmintos. Setenta e duas horas após o tratamento com pamoato de pirantel, os cães foram sacrificados. O pamoato de pirantel eliminou todos os *Ancylostoma* spp de 9 dos 11 cães tratados com uma eficácia de 99%. Seis dos 11 cães apresentavam *Toxocara* spp e a eficácia média do produto foi de 95%. Em 4 cães com *Toxocara* spp e *Ancylostoma* spp a eficácia média contra *Toxocara* spp foi de 96%, e em 5 cães que apresentavam *Toxascaris* spp e *Ancylostoma* spp, a eficácia contra *Toxascaris* spp foi de 93%. Apenas 3 cães estavam infectados com as três espécies e nesses animais a média de eficácia foi de 90%. Dois cães apresentavam *Trichuris vulpis*, e 6 cães apresentavam proglotes de *Dipylidium caninum*. Não há qualquer evidência da atividade da droga contra esses parasitas segundo os autores citados.

Em um outro estudo sobre o assunto, Todd et al (1975) realizaram experimento envolvendo 29 cães de vários pesos e idades que receberam uma suspensão de pamoato de pirantel na dosagem de 5 mg/kg. A necrópsia foi realizada 96 h após o tratamento e a eficácia do produto foi de 93,5% para *Uncinaria stenocephala*; 97,9% para *Ancylostoma caninum*; 99,5% para *Toxascaris leonina* e 100% para *Toxocara canis*. Não foram observados efeitos adversos à droga. O experimento não indicou eficácia do pamoato de pirantel na dosagem de 5 mg/kg contra *Trichuris* spp e *Taenia psiformis*.

Em estudo realizado por Klein et al (1978) foi avaliada a eficácia do pamoato de pirantel contra *Toxocara canis* e *Ancylostoma caninum* em cães. Foram utilizados 2 grupos. O Grupo 1, representado por 18 animais, sendo 14 com 6 semanas de idade; 3 com 4 meses e 1 animal com mais de 6 meses de idade. O Grupo 2 era constituído por 12 cães com mais de 6 meses de idade. Dos 30 animais

utilizados, 12 apresentavam infecções naturais por *A. caninum*; 3 apresentavam *T. canis* e 15 apresentavam infecção mista por *A. caninum* e *T. canis*. O pamoato de pirantel foi administrado na dosagem de 5 mg/kg e, após 4 dias, os animais foram necropsiados. Os resultados no Grupo 1 revelaram uma eficácia média de 98,3% para *A. caninum*, e 59% para *T. canis*. No Grupo 2, os resultados revelaram uma eficácia de 98,6% para *A. caninum* e 100% contra *T. canis*. O estudo mostra que o pamoato de pirantel é extremamente eficaz contra formas adultas e imaturas de *A. caninum* e formas adultas de *T. canis*, não tendo boa eficácia contra formas imaturas de *T. canis*. Não foi observado qualquer efeito adverso com a utilização da droga.

Em estudo realizado por Jacobs et al (1990) avaliou-se a eficácia da combinação de pamoato de pirantel (5 mg/kg) e epsiprantel (5,5 mg/kg). O Epsiprantel é um cestocida potente, enquanto que o pamoato de pirantel é um anti-helmíntico com atividade contra ascarídeos e ancilostomídeos. A atividade dessa combinação medicamentosa contra *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Trichuris vulpis* e *Dipylidium caninum*, *Taenia hydatigena* e *Taenia psiformes* foi avaliada. O produto foi bem aceito e não provocou qualquer efeito colateral. Os percentuais de eficácia, baseando-se na contagem de parasitas após a morte dos animais, foi de *Taenia hydatigena* 100%; *Taenia psiformis* 100%; *Dipylidium caninum* 100%; *Toxocara canis* adulta 84%, *Toxascaris leonina* adulta 86,5%; *Toxascaris leonina* imatura 99,8%; *Uncinaria stenocephala* 99%; *Ancylostoma caninum* 92,70% e *Trichuris vulpis* 43,3%.

2.5 Associação ivermectin/pirantel

Alguns experimentos já foram realizados para avaliação da segurança e eficácia da associação do ivermectin com pamoato de pirantel

Clark et al (1992) realizaram um estudo para avaliar a farmacocinética do ivermectin isoladamente ou em combinação com pamoato de pirantel na formulação de comprimidos mastigáveis. A concentração plasmática máxima alcançada não foi alterada, sendo que houve apenas uma diferença no tempo gasto para alcançar o pico plasmático. Utilizando o ivermectin isoladamente o tempo gasto foi de 5,2h e com a associação com pamoato de pirantel foi de 7,6 h. Porém os autores concluem que essa diferença de aproximadamente 2 horas não interfere com a ação do ivermectin na prevenção da Dirofilariose já que a concentração plasmática máxima é alcançada.

Os mesmos autores relatam a segurança dos comprimidos mastigáveis de ivermectin e pamoato de pirantel para filhotes e em cães adultos da raça Beagle reprodutores. Nesse estudo foram utilizadas cinco vezes a dose recomendada, que é de 6 mcg/kg de ivermectin e 5 mg/kg de pirantel, durante 3 dias consecutivos. Não houve qualquer reação adversa atribuída ao tratamento. A mesma dose foi administrada aos cães machos e fêmeas antes do acasalamento e nas fêmeas durante a gestação e amamentação. Nenhum efeito adverso foi observado, assim como não houve interferência na performance reprodutiva ou fertilidade dos animais

Paul et al (1992) utilizaram 32 cães da raça Beagle para avaliar a eficácia dos comprimidos mastigáveis de ivermectin e pamoato de pirantel na prevenção da Dirofilariose. Todos os cães foram inoculados com 50 larvas infectantes de *D. immitis* 30 dias antes do tratamento, por via subcutânea. Os cães foram divididos em

grupos: grupo 1 serviu como controle; grupo 2 recebeu o comprimido mastigável de ivermectin e pirantel nas dosagens de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente e o grupo 3 recebeu apenas comprimido mastigável de pirantel (5 mg/kg). Após 150 dias da inoculação das larvas, os cães foram sacrificados e necropsiados. Nenhum verme de *D. immitis* foi encontrado nos cães tratados com a associação ivermectin e pamoato de pirantel (grupo 2). Todos os cães do grupo 1 e grupo 3 apresentavam vermes de *D. immitis* no coração e/ou pulmões. O autor conclui que o pirantel não interfere com a atividade do ivermectin na prevenção das infecções por *D. immitis* nas formulações de comprimidos mastigáveis.

Plue et al (1992) realizaram estudo para avaliação da eficácia, segurança e aceitabilidade do ivermectin, associado ao pamoato de pirantel em cães filhotes e adultos. O ivermectin foi administrado na dosagem de 6 mcg/kg e o pamoato de pirantel na dosagem de 5 mg/kg, mensalmente. Todos os cães estavam negativos para *D. immitis* no início do experimento, e 53 cães eram positivos para ovos de ancilostomídeos e/ou ascarídeos. Aproximadamente 5 meses após o início do tratamento, os exames foram repetidos. Nenhum cão apresentou Dirofilariose ao final do experimento, e apenas 1 cão apresentou ovos de ancilostomídeos e ascarídeos nas fezes. Os autores concluíram que a associação do ivermectin e pirantel é eficaz na prevenção da infecção por *D. immitis* e controle de nematódeos intestinais em cães. No mesmo experimento, as observações clínicas mais comumente relatadas foram vômitos (15%), diarreia (13%) e letargia (1%). A incidência dessas observações não foi diferente da incidência observada na população geral de cães durante períodos de tempo semelhantes. Uma variedade de medicamentos como analgésicos, antibióticos, anestésicos, vacinas e outros produtos foram utilizados nesses cães e nenhum efeito adverso foi relatado com o uso concomitante desses produtos com os comprimidos de ivermectin/pirantel.

Em estudo realizado por Dzimianski et al (1992) foi avaliada a eficácia dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel na prevenção da infecção por Dirofilariose e no tratamento das infecções por ascarídeos e ancilostomídeos em cães. Foram utilizados três grupos com 32 cães. O primeiro grupo foi inoculado com 50 larvas infectantes de *D. immitis* 30 dias antes do início do tratamento. O segundo grupo era constituído por filhotes com infecções naturais por *Toxocara canis*, e o terceiro grupo foi experimentalmente infectado com *Toxocara leonina*, *Uncinaria stenocephala* e *Ancylostoma caninum*. Em cada grupo os cães foram subdivididos e tratados com comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel, ivermectin e, pirantel. As dosagens utilizadas foram de 5 mg/kg de pirantel e 6 mcg/kg de ivermectin. Nenhum efeito adverso foi reportado durante o experimento. Todos os cães que receberam a associação ivermectin/pirantel ou o ivermectin isoladamente não desenvolveram a infecção por *D. immitis*, todos os cães que receberam apenas o pirantel apresentavam infecção por *D. immitis*. A associação ivermectin/pirantel reduziu a infecção por *T. canis*; *T. leonina*, *A. caninum* e *U. stenocephala* em 88%, 100%, 100% e 99% respectivamente. O pirantel isoladamente reduziu a infecção desses mesmos parasitas em 80%, 96%, 97%, 96% respectivamente. O ivermectin isoladamente reduziu a infecção por *A. caninum* em 80%, mas não foi eficaz no controle de *T. canis*, *T. leonina* e *U. stenocephala*. Os autores concluíram que a utilização da combinação de ivermectin/pirantel não prejudica a atuação dessas drogas isoladamente, podendo inclusive haver uma ação complementar quando utilizados em associação.

Pesquisando sobre o mesmo assunto Nolan et al (1992) verificaram a eficácia dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel no controle de *Uncinaria stenocephala* e *Ancylostoma caninum*. Foram utilizados 16 cães da raça Beagle que foram infectados com cápsulas contendo 300 larvas infectantes de

A. caninum e *U. stenocephala*. Os cães foram tratados com comprimidos contendo ivermectin e pirantel na dosagem de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente, 29 dias após a infecção. Os exames parasitológicos de fezes foram realizados no dia anterior ao tratamento e 4 a 7 dias após o tratamento. No 7º dia após o tratamento os cães foram sacrificados e necropsiados. Após o tratamento, apenas 3 dos 8 animais apresentavam ovos de parasitas nas fezes, enquanto todos os cães do grupo controle estavam parasitados. A eficácia da associação ivermectin/pirantel em reduzir a infecção por ancilostomídeos nesses animais foi de 99,6%. Nenhum efeito adverso relacionados à combinação das drogas foi observado durante o estudo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais estudados

Foram utilizados 102 animais livres de *Dirofilaria immitis*, de diversas raças, 43 machos e 59 fêmeas, cujo peso corpóreo variava entre 7 e 70 kg, idade entre 8 meses e 13 anos.

Cada cão foi identificado com um número, e não havia mais que 4 cães para um mesmo proprietário (Quadro 1)

Todos os cães foram pesados para cálculo da dose 2 semanas antes do início do experimento. Cães em fase de crescimento foram pesados para ajuste da dose.

Dos 102 animais que iniciaram o experimento, 86 completaram todo o programa, ou seja, 10 tratamentos. Quinze foram excluídos por diversas razões não relacionadas com o experimento, e 1 cão foi excluído após 4 meses de tratamento devido a manifestação de efeitos adversos possivelmente relacionados à droga.

Os cães que vieram a óbito durante a fase do experimento foram necropsiados para diagnóstico da causa mortis (Quadro 2).

Quadro 1 - Listagem dos cães tratados: número, sexo, raça, idade, peso, comprimido administrado.

Nº	Sexo	Raça	Idade **	Peso***	Comp. *	Nº	Sexo	Raça	Idade **	Peso***	Comp. *
1	M	Mestiço	1 a	6	A	52	M	Boxer	4 a	28	M
2	F	Mestiço	3 a	10	A	53	M	Mestiço	2 a	15	V
3	F	Poodle	3 a	4,5	A	54	F	Mestiço	2 a	10	A
4	M	Poodle	1 a	7	A	55	M	Pastor Alemão	1 1/2 a	32	M
5	M	Poodle	1 a	4	A	56	F	Pastor Alemão	1 1/2 a	30	M
6	F	Dachshund	8 a	7,5	A	57	M	Mestiço	2 a	25	M
7	M	Mestiço	1 a	25	M	58	M	Mestiço	2 1/2 a	35	M
8	M	Mestiço	1 a	15	V	59	F	Mestiço	4 a	25	M
9	F	Dobermann	6 a	21	V	60	M	Mestiço	1 a	22	V
10	F	Rottweiler	8 a	28	M	61	F	Mestiço	2 1/2 a	13	V
11	F	Dobermann	9 a	2	M	62	F	Rottweiler	7 a	35	M
12	F	Mestiço	6 a	6	A	63	F	Rottweiler	6 a	36	M
13	F	Husky Siberiano	1 1/2 a	16	V	64	F	Rottweiler	4 a	50	M e A
14	F	Beagle	6 a	15	V	65	M	Rottweiler	7 a	55	M e A
15	F	Husky Siberiano	11 a	11	A	66	M	Fila Brasileiro	8 m	37	M
16	F	Pointer	8 a	20	V	67	F	Dachshund	3 a	13	V
17	M	Pointer	8 a	34	M	68	F	Pastor Alemão	4 a	30	M
18	M	Mestiço	8 a	35	M	69	F	Mestiço	3 a	11	A
19	M	Mestiço	4 a	15	V	70	M	Mestiço	5 a	16	V
20	M	Mestiço	4 a	14	V	71	M	Boxer	1 a	31	M
21	F	Mestiço	2 a	20	V	72	M	Mestiço	2 a	42	M
22	F	Mestiço	5 a	31	M	73	M	Mestiço	2 a	24	M
23	F	Pointer	7 a	33	M	74	M	Mestiço	5 a	23	M
24	F	Boxer	4 a	18	V	75	F	Cocker Spaniel	8 a	18	V
25	M	Boxer	4 a	19	V	76	F	Cocker Spaniel	3 a	16	V
26	F	Dachshund	2 a	3	A	77	F	Cocker Spaniel	3 a	16	V
27	F	Mestiço	4 a	20	V	78	F	Dobermann	10 a	20	V
28	M	Beagle	3 a	13	V	79	F	Pastor Alemão	4 a	27	M
29	M	Fila Brasileiro	7 a	70	2 M	80	M	Fila Brasileiro	3 a	41	M
30	M	Pastor Alemão	8 a	60	V e M	81	F	Mestiço	1 a	10	A
31	M	Setter Irlandês	5 a	25	M	82	M	Cocker Spaniel	8 a	19	V
32	F	Fila Brasileiro	2 a	40	M	83	M	Mestiço	11 a	15	V
33	F	Fila Brasileiro	2 a	30	M	84	F	Mestiço	4 a	9	A
34	F	Fila Brasileiro	5 a	30	M	85	M	Pastor Alemão	4 a	28	M
35	F	Fila Brasileiro	2 a	45	M	86	F	Pincher	7 a	5	A
36	F	Fila Brasileiro	5 a	34	M	87	F	Pincher	2 a	4,5	A
37	F	Mestiço	6 a	11	A	88	F	Pincher	2 a	4,5	A
38	F	Pastor Alemão	3 a	28	M	89	F	Mestiço	4 a	11	A
39	M	Collie	6 a	19	V	90	F	Mestiço	3 a	5,5	A
40	F	Collie	7 a	19	V	91	F	Poodle	2 a	8	A
41	F	Collie	11 a	20	V	92	F	Mestiço	2 a	5	A
42	M	Pastor Canadense	2 a	43	M	93	M	Pastor Alemão	2 a	29	M
43	F	Pastor Canadense	4 a	35	M	94	F	Dobermann	2 a	32	M
44	F	Mestiço	5 a	9	A	95	M	Mestiço	3 a	9	A
45	M	Pastor Canadense	2 a	43	M	96	M	Poodle	4 a	10	A
46	M	Poodle	2 a	7	A	97	M	Pincher	2 a	6	A
47	F	Dogue Alemão	2 a	40	M	98	F	Pincher	4 a	6	A
48	M	Mestiço	6 a	8	A	99	F	Mestiço	1 a	32	M
49	F	Dobermann	1 a	25	M	100	F	Mestiço	13 a	8	A
50	M	Boxer	1 a	35	M	101	M	Mestiço	3 a	16	V
51	F	Mestiço	2 a	8	A	102	M	Pincher	2 a	8	A

* Comprimidos: A= azul 68 mcg ivermectin, 58 mg pirantel; V= verde 136 mcg ivermectin, 117 mg pirantel; M= marrom 272 mg ivermectin, 234 mg pirantel - ** a = anos, m = meses - *** Peso em Kg

3.2 Local da Experimento

Os cães permaneceram em suas residências e foram tratados de maneira habitual por seus proprietários. Os cães eram domiciliados em diferentes regiões do Estado do Rio de Janeiro incluindo: Niterói (Icaraí - 7, São Francisco - 9, Pendotiba - 5); Rio de Janeiro (Baixada de Jacarepaguá - 22, Zona Sul - 10, Zona Norte - 18, Guaratiba - 4); Seropédica - 14; Itaboraí - 1; Nova Iguaçu - 9; Araruama - 1; Petrópolis - 2.

Os exames laboratoriais foram realizados na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e Universidade Federal Fluminense.

3.3 Tratamentos

Todos os cães receberam, mensalmente durante 10 meses, uma formulação em comprimidos mastigáveis contendo ivermectin e pirantel. As dosagens administradas eram de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente. Não foi formado grupo controle porque a pesquisa foi realizada com “animais de estimação”. Os proprietários não permitiriam deixar animais sem tratamento em uma área enzoótica para *Dirofilarirose* como a estudada.

As embalagens dos comprimidos mastigáveis eram apresentadas em 3 cores diferentes: azul, verde e marrom.

A cada cor da embalagem correspondia a comprimidos com diferentes concentrações de ivermectin e pirantel. Os comprimidos eram administrados de acordo com o peso do animal, da seguinte forma:

a) ate 11 kg: embalagem azul. Comprimidos de 68 mcg de ivermectin e 58 mg de pirantel

b) 12 a 22 kg: embalagem verde. Comprimidos de 136 mcg de ivermectin e 117 mg de pirantel

c) 23 a 45 kg: embalagem marrom. Comprimidos de 272 mcg de ivermectin e 234 mg de pirantel

Nas formulações de comprimidos o pirantel é encontrado na forma de sal de pamoato.

Cães que excederam 45 kg receberam as combinações apropriadas dos diferentes comprimidos.

No dia zero, cada animal recebeu seu 1º tratamento, sendo que esse dia não foi o mesmo para todos os animais.

Cada cão foi tratado mensalmente pelo proprietário que registrava data e hora da administração no Formulário do Proprietário (Apêndice 1).

O experimento foi iniciado durante o verão e teve duração de 10 meses visando a maior exposição possível dos animais aos agentes estudados.

3.4 Aceitabilidade

O proprietário registrava a aceitabilidade do comprimido mastigável em ficha própria (Apêndice 1) para cada administração mensal, respeitando a seguinte escala:

1. Aceitação imediata (consumo em até 10 minutos);
2. Aceitação com encorajamento e/ou tempo (consumo entre 10 e 20 minutos);
3. Consumido tardiamente (consumo no máximo em 3 dias);
4. Recusado (não consumido);

A avaliação da aceitabilidade foi realizada, considerando-se o número total de comprimidos administrados durante o experimento, ou seja, 941 comprimidos, incluindo os animais que não terminaram o experimento.

O grau de aceitabilidade foi obtido analisando-se o percentual de comprimidos aceitos nas diferentes categorias da escala supra-citada.

3.5 Acompanhamento dos Animais

Os cães foram cuidadosamente observados pelos proprietários durante a fase do experimento.

Qualquer alteração de comportamento ou reações clínicas observadas foram comunicadas ao pesquisador e registradas no Formulário de Observação do Proprietário (Apêndice 3).

A análise das observações clínicas foi realizada, considerando-se o percentual de animais acometidos. Foram considerados os 86 animais que terminaram o experimento, e o animal que foi excluído após o 4º tratamento devido a manifestação de reações adversas.

3.6 Medicções concomitantes

Durante o período de experimento, os cães receberam diversos medicamentos e produtos de higiene animal. Todos os produtos foram registrados em um Formulário do Proprietário de medicação concomitante (Apêndice 2).

3.7 Avaliação da eficácia do produto na prevenção da *Dirofilariose*

Foram realizados testes para detectar presença de *Dirofilaria immitis* em todos os cães antes do início da pesquisa, cinco meses depois do dia zero, e finalmente 7 a 14 dias após o último tratamento.

Os testes de *Dirofilariose* foram:

a) Pesquisa de microfilarias no sangue periférico utilizando-se a técnica de Knott (1939) modificada por Newton e Wright (1956)

b) Técnica para pesquisa de antígenos de *D. immitis* no plasma utilizando o teste CITE^R Semi-Quant^{tn} Agri Tech System (Courtney e Zeng, 1987). Tais ensaios

imunológicos têm como especificidade o uso de anticorpos monoclonais que reconhecem os antígenos dos vermes adultos de *D. immitis* na circulação.

Os exames realizados 5 meses depois do dia zero visaram verificar se os cães não se encontravam no período pré-patente da infecção na época em que foi iniciado o experimento.

Para avaliação final da eficácia do produto na prevenção da Dirofilariose consideraram-se os 86 cães que terminaram o experimento.

3.8 Avaliação da eficácia do produto no controle de nematódeos intestinais

Foram realizados exames parasitológicos de fezes para detectar a presença de ovos de parasitas intestinais 2 semanas antes do 1º tratamento, cinco meses depois e 7 a 14 dias após o último tratamento.

As amostras fecais foram examinadas utilizando-se a técnica de concentração por flutuação de ovos (Georgi, 1982).

Para avaliação do produto no controle de nematódeos intestinais foram considerados os 86 cães que terminaram o experimento.

O percentual de cães que deixaram de apresentar ovos de *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp nas fezes 5 meses após o início do experimento e 7 a 14 dias após o final do experimento, foi o parâmetro utilizado para avaliar o produto frente as nematodioses estudadas.

O resultado final foi calculado através da média dos resultados anteriores.

4 RESULTADOS

Dos 102 animais que iniciaram o experimento, 86 receberam o tratamento completo, ou seja, 10 comprimidos. Dos 16 cães restantes, 15 não completaram o experimento por razões não relacionadas com a pesquisa sendo: 1 fuga, 2 óbitos por atropelamento; 3 óbitos por Cinomose, 1 óbito por Osteosarcoma, 1 óbito por torção gástrica, 1 óbito por traumatismo devido a briga com outro animal e 6 desistências dos proprietários em colaborar com o experimento. O cão número 50 foi excluído do experimento após o 4º tratamento devido a manifestação constante de vômitos, diarreia e febre (Quadro 2).

Em relação ao número de tratamentos recebidos pelos que não terminaram o experimento, 6 receberam 8 tratamentos; 1 recebeu 7; 1 recebeu 5; 3 receberam 4; 2 receberam 3 e 3 receberam apenas 1 tratamento (Quadro 2).

Após 5 meses do início do experimento os testes para detectar microfilárias, assim como o teste para detectar antígenos de *D. immitis* permaneceram negativos, demonstrando que nenhum animal se encontrava no período de pré-patência da Dirofilariose no início do experimento.

Quadro 2: Cães que não terminaram o experimento.

Nº do cão	Nº de doses administradas	Justificativa
7	7	Fuga da residência
27	4	Óbito por atropelamento
32	3	Óbito por Cinomose
33	8	Óbito por Osteosarcoma
34	8	Óbito por Torção Gástrica
35	3	Óbito por Cinomose
36	1	Óbito por Cinomose
50	4	Apresentou vômitos, diarreia e febre
58	5	Proprietário desistiu
66	4	Proprietário desistiu
79	1	Óbito por atropelamento
89	8	Proprietário desistiu
90	8	Proprietário desistiu
91	8	Proprietário desistiu
92	8	Proprietário desistiu
100	1	Óbito por briga

Os mesmos testes realizados 7 a 14 dias após o último tratamento com os comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel também tiveram resultados negativos nos 86 animais. Esses dados revelam uma eficácia de 100% na prevenção da infecção por D. immitis no grupo de cães estudados.

Os exames parasitológicos de fezes dos animais que completaram os 10 tratamentos, no início do experimento, revelaram que 34 animais (Quadro 3) encontravam-se parasitados, representando 39,5% dos cães. Vinte e um cães apresentavam ovos de *Ancylostoma* spp; 3 apresentavam ovos de *Toxocara* spp; 10 apresentavam ovos de *Ancylostoma* spp e *Toxocara* spp.

Nos exames parasitológicos de fezes realizados 5 meses após o início do experimento foram encontrados ovos de *Ancylostoma* spp nas fezes de 4 animais (4,6%), consequentemente a eficácia no controle de *Ancylostoma* spp atingiu 95,4% dos animais. Nenhum animal se encontrava parasitado com *Toxocara* spp.

Os resultados dos exames parasitológicos de fezes realizados 7 a 14 dias após o último tratamento revelaram que 6 animais apresentavam ovos de parasitas nas fezes, o que representa 7% dos cães. Os seis cães apresentavam ovos de *Ancylostoma* spp. O controle de *Ancylostoma* spp atingiu 93% dos cães.

Nenhum animal se encontrava parasitado com *Toxocara* spp.

O percentual médio de controle de *Ancylostoma* spp foi de 94,2%.

Todos os demais cães do experimento apresentavam exames parasitológicos de fezes negativos na época da realização dos exames.

Quadro 3 Resultados dos exames parasitológicos dos cães que apresentaram ovos de parasitas nas fezes.

Identificação do cão	Antes do Tratamento		Após 5 meses		Após 7-14 dias do último Tratamento	
	Ancy	Toxoc	Ancy	Toxoc	Ancy	Toxoc
4	+	-	-	-	-	-
8	+	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-	-
15	-	+	-	-	-	-
28	+	-	-	-	-	-
29	+	-	-	-	-	-
40	-	+	-	-	+	-
48	+	-	-	-	-	-
52	+	-	-	-	-	-
54	+	-	-	-	-	-
68	+	-	-	-	-	-
69	+	-	-	-	-	-
73	+	+	-	-	+	-
74	+	+	-	-	+	-
75	+	+	-	-	-	-
76	-	+	-	-	-	-
77	+	+	-	-	-	-
78	+	-	-	-	-	-
80	+	-	+	-	-	-
81	+	+	-	-	-	-
82	+	+	-	-	-	-
83	+	+	+	-	-	-
84	+	+	-	-	-	-
85	+	-	-	-	-	-
86	+	-	-	-	-	-
87	+	-	-	-	-	-
88	+	-	-	-	-	-
94	+	-	+	-	+	-
95	+	+	-	-	-	-
96	+	+	-	-	-	-
97	+	-	-	-	+	-
98	+	-	+	-	+	-
99	+	-	-	-	-	-
102	+	-	-	-	-	-

Dos 941 comprimidos mastigáveis que foram administrados no decorrer da pesquisa, 863 (91,7%) tiveram aceitação imediata pelos cães; 63 (6,7%) foram aceitos com encorajamento em até 20 minutos; 13 (1,4%) comprimidos foram consumidos tardiamente (em até 3 dias) e 2 (0,2%) foram recusados pelo cão. (Quadro 4)

Quadro 4. Aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis.

Escala de aceitabilidade *	Nº de comprimidos	%
1	863	91,7
2	63	6,7
3	13	1,4
4	2	0,2

- * 1 - aceitação imediata
- 2 - aceitação com encorajamento
- 3 - consumido tardiamente
- 4 - recusado

Os dois episódios de recusa em ingerir o comprimido ocorreram com o cão número 48 que apresentava dificuldade de mastigação como consequência de uma fratura de mandíbula.

Diversas observações clínicas foram relatadas pelos proprietários durante o experimento (Quadro 5).

Quadro 5. Observações clínicas e diagnósticos realizados durante o tratamento com os comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel.

Observações Clínicas	Nº de Cães acometidos	%
Diarréia	15	17,4
Vômito	7	8,1
Letargia	6	7
Parto	10	11,6
Dermatite Alérgica	5	5,8
Traumatismo	4	4,6
Conjuntivite	4	4,6
Otite	3	3,5
Cinomose	3	3,5
Pneumonia	2	2,3
Escabiose	2	2,3
Foliculite	1	1,1
Abscesso	1	1,1
Osteosarcoma	1	1,1
Tosse	1	1,1
Papilomatose	1	1,1
Pseudociese	1	1,1
Endometrite	1	1,1
Disúria	1	1,1
Hematúria	1	1,1
Dispnéia	1	1,1
Miase	1	1,1
Seborréia	1	1,1
Vaginite	1	1,1
Torsão Gástrica	1	1,1
Febre de origem desconhecida	1	1,1
Orquectomia	1	1,1
Tártaro dentário	1	1,1

As observações clínicas mais comumente reportadas foram diarréia (17,4%); vômito (8,1%) e letargia (7%).

O cão número 50 apresentou vômitos, diarréia e febre 24 a 48 horas após a administração do comprimido nas 4 vezes em que recebeu a medicação. Outras observações clínicas reportadas e diagnósticos realizados durante o experimento

incluem: traumatismos e dermatoses de várias etiologias, conjuntivite, otite, pneumonia dentre outras

Durante a fase do experimento, 10 cadelas foram cobertas e 60 filhotes nasceram. A gestação das cadelas foi acompanhada pelos proprietários. Os filhotes foram observados pelos proprietários até a época do desmame e todos apresentavam-se bem. Apenas uma cadela, que foi acasalada sem o conhecimento do proprietário, apresentou problemas, havendo abortado. O proprietário relatou que devido ao aumento de peso apresentado pela cadela, foi submetida a rigorosa dieta alimentar.

Diversos medicamentos e produtos de higiene animal foram utilizados em vários cães durante o experimento. As medicações foram administradas pelos proprietários e/ou prescritas pelo Veterinário. Dentre os medicamentos utilizados, encontram-se: xampus, sabonete e talcos de diversos tipos, vacinas, antibióticos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos, corticosteróides, tranquilizantes e anestésicos, antagonistas dos receptores H_2 , anti-térmicos, vitaminas, anti-micóticos, anti-helmínticos (praziquantel), produtos homeopáticos e outros.

Os cães número 39, 40 e 41 (Quadro 1) da raça Collie receberam os 10 tratamentos e não apresentaram qualquer manifestação de efeito adverso.

5 DISCUSSÃO

A Dirofilariose e o parasitismo por nematódeos intestinais são patologias que acometem os cães podendo causar sérios danos a saúde do animal conforme citam Knight (1987), Lombard (1987), Atwell (1988), Rawlings e Calvert (1989), Georgi (1982), Sherding (1982), Dwight (1992). Essas patologias se constituem, também, em um problema de saúde pública uma vez que são zoonoses segundo Acha (1986), Schneider et al (1986), Yoshimura e Wescott (1987) e Rey (1991).

Essas observações vêm corroborar a necessidade de um esquema profilático para Dirofilariose assim como o controle dos nematódeos intestinais em cães.

Considerando-se que 20 a 25% dos cães do Estado do Rio de Janeiro são portadores de *Dirofilaria immitis*, conforme relatam Labarthe (1990) e Souza (1992), a eficácia de 100% na prevenção da infecção de *D. immitis* em cães obtida nessa pesquisa é bastante relevante no que se refere ao controle dessa parasitose. Resultados semelhantes foram demonstrados por Ohishi et al (1987 b); Ohishi et al (1988); Plue et al (1989); Paul et al (1991); Soll et al (1991). Utilizando-se a associação ivermectin/pirantel na dosagem de 6 mcg/kg e 5 mg/kg, respectivamente Paul et al (1992); Plue et al (1992) e Dzimianski et al (1992) também referem 100% de eficácia na prevenção da Dirofilariose.

A utilização mensal do pirantel na dosagem de 5 mg/kg nas formulações em comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel foi eficaz no controle de nematódeos intestinais nos cães estudados. Os resultados dos exames parasitológico de fezes realizados no início do experimento revelaram a natureza endêmica da nematodiose nesses cães. Os exames realizados 5 meses após o início do experimento revelaram que apenas 4 animais apresentavam-se parasitados com *Ancylostoma* spp. No controle desse parasita a eficiência atingiu 95,4% dos cães. Houve uma eficiência de 100% no controle de *Toxocara* spp uma vez que nenhum animal encontrava-se parasitado por esse nematóide. Os mesmos exames, realizados 7 a 14 dias após o último tratamento, revelaram que 6 animais apresentavam *Ancylostoma* spp, e nenhum animal estava parasitado com *Toxocara* spp. Esses dados reforçam a eficiência de controle de *Toxocara* spp em 100% dos animais. O controle de *Ancylostoma* spp foi eficiente em 93% dos cães ao final do experimento. Possivelmente houve reinfecção desses animais durante os meses de experimento. Considerando-se a média dos resultados obtidos nos exames parasitológicos de fezes 5 meses após o início do experimento e 7 a 14 dias após o final, em relação aos animais parasitados por *Ancylostoma* spp, a média do controle desse nematódeo foi de 94,2%. Os dados obtidos na presente pesquisa, no atinente ao controle dos nematódeos intestinais em cães, são próximos àqueles obtidos por Tood et al (1975) que encontraram eficácia de 97,9% para *Ancylostoma* spp e 100% para *Toxocara* spp; Jacobs et al (1990) que referem eficácia de 84% para *Toxocara* spp e 92,70% para *Ancylostoma* spp e Dzimianski et al (1992) que encontraram eficácia de 88% para *Toxocara* spp e 100% para *Ancylostoma* spp.

Foram administrados 941 comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel durante o experimento. No que se refere aos resultados obtidos em relação a aceitabilidade desses comprimidos (Quadro 4) observou-se que 98,4% foram

consumidos imediatamente ou com encorajamento. Apenas 2 comprimidos foram recusados pelo cão, porém esse fato é perfeitamente explicado devido à dificuldade de mastigação do animal em decorrência a uma fratura de mandíbula. Esses dados revelam a ótima aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel, concordando com os trabalhos de Plue et al (1989), Soll et al (1991) e Plue et al (1992).

As observações clínicas registradas nos cães tratados e consubstanciadas no quadro 5 revelam que os sinais clínicos observados com maiores frequências foram diarreia (17,4%), vômito (8,1%) e letargia (7%). Essas observações são condizentes com aquelas referidas por Plue et al (1989) Soll et al (1991) e Plue et al (1992). Conforme descrevem Plue et al (1992) essas observações - vômito, diarreia e letargia - tiveram frequência semelhante aquelas registradas na população geral de cães em intervalo de tempo até mesmo menor. Por essa razão, tais reações não foram relacionadas com a administração dos comprimidos. Exceção deve ser feita ao cão número 50 que foi excluído do experimento por apresentar vômitos, diarreia e febre entre 24 e 48 h após a administração dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel. Não foi possível encontrar qualquer justificativa para tais reações, a não ser uma reação de idiossincrasia.

No concernente à utilização de medicamentos e produtos de higiene animal em associação com os comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel, não foi observada qualquer reação adversa nos animais estudados. Esses resultados concordam com as pesquisas de Plue et al (1989) e Plue et al (1992).

Durante o experimento, foram registrados 10 partos com o nascimento de 60 filhotes. Apenas uma cadela foi acasalada sem o conhecimento do proprietário e conseqüentemente não recebeu os cuidados necessários para uma gestação saudável, resultando no abortamento. Os demais filhotes foram acompanhados até a época do

desmame. Não foi observado qualquer interferência em relação à fertilidade dessas cadelas. Esses resultados reforçam as observações de Robertson e Gilman apud Pulliam et al (1989).

A segurança da utilização do ivermectin associado ao pirantel na dosagem de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente para cães da raça Collie também foi reiterada com a realização desse experimento. Três cães dessa raça foram tratados, recebendo mensalmente os comprimidos. Nenhum efeito adverso foi reportado nesses cães, resultados esses que concordam com os trabalhos de Paul et al (1987) e Fassler et al (1991).

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos através da metodologia empregada na presente pesquisa, utilizando-se a associação ivermectin/pirantel na dosagem de 6 mcg/kg e 5 mg/kg respectivamente, permitiram chegar às conclusões descritas a seguir:

6.1 Todos os 86 cães que concluíram os 10 meses de tratamento permaneceram negativos para Dirofilariose, indicando que os comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel foram efetivos na prevenção da Dirofilariose.

6.2 Dos 31 cães parasitados por *Ancylostoma* spp no início do experimento, apenas 6 apresentaram ovos de parasitas nas fezes ao final da pesquisa.

6.3 Ao final do experimento nenhum animal apresentou ovos de *Toxocara* spp nas fezes.

6.4 O grau de aceitabilidade dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel foi de 91,7% com aceitação imediata; 6.7% com encorajamento; 1,4% consumidos tardiamente e apenas 0,2% recusados.

6.5 Foi registrado apenas um caso de reação adversa possivelmente associado à administração do comprimido mastigável de ivermectin/pirantel.

6.6 O uso concomitante dos comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel com outras drogas não foi associado a qualquer efeito adverso na saúde dos animais.

6.7 Cães da raça Collie não apresentaram qualquer efeito adverso ao medicamento na formulação de comprimidos mastigáveis de ivermectin/pirantel.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

ABRAHAM, D. Biology of Dirofilaria immitis. In: BOREHAM, P.F.; ATWELL R.B. Dirofilariasis. Florida: CRC Press, 1988. 249 p. cap. 2, p.29-46.

ACHA, P.N. ; SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2 ed. Washington: Organização Panamericana de la Salud, 1986. 988 p.

ATWELL, R. B. Clinical signs and diagnosis of canine Dirofilariasis. In: BOREHAM, P. F. ; ATWEEL, R.B. Dirofilariasis. Florida: CRC Press, 1988. 249 p. cap. 4, p. 61-81.

ALMEIDA, G.I.G. Reavaliação da filariose canina no Rio de Janeiro. Itaguaí: 1981. 79 p. Dissertação (Mestrado em Patologia Veterinária) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

BAIN, O. & CHABAUD, A.G. Atlas de larves infestantes de Filaires. Trop. Med. Parasit., v. 3, p. 301-340. 1986.

¹ De acordo com : Associação Brasileira de Normas Técnicas. NB 66. Referências Bibliográficas. Rio de Janeiro, 1989 - 19 p.

- BENNETT, D.G. Clinical pharmacology of ivermectin. JAVMA, v. 189, n.1, p. 100-104, 1986.
- BLAIR, L. S.; CAMPBELL, W.C. Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis larvae in dogs. 31, 60 and 90 days after infection. An. J. Vet. Res., v. 41, n.12, p. 2108, 1980.
- BLAIR, L.S.; EWANCIW, D.V. Efficacy of ivermectin against third stage Dirofilaria immitis larvae in ferrets and dogs. Res. Vet. Sci., n. 33, p. 386-387, 1982.
- CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, G. et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. Science, v. 221, p. 823-828, 1983.
- CAMPBELL, W.C. Ivermectin and Heartworm. Sem. Vet. Med. Surg. (Small an), v. 2, n.1, p. 48-55, 1987.
- CLARCK, J.N.; PULLIAM, J.D.; DAURIO, C.P. Safety and pharmacokinetics of ivermectin in combination with pyrantel in dogs. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 92, 1992, Austin, Proceedings... Batavia: American Heartworm Society, 1992. 319 p. p. 193-196.
- COURTNEY, C.H. e ZENG, Q.Y. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. JAAHA, v. 23, p. 387-390, 1987.
- DAURIO, C.P.; GILMAN, M.R.; PULLIAM, J.A. et al. Reproductive evaluation of male Beagles and the safety of ivermectin. Am. J. Vet. Res., v. 48, n. 12, p. 1755-1760, 1987.
- DILLON, R. Diagnosis and pretreatment assesment of heartworm disease. Expo. Encore Vet. Tech, Synbiotics corp, p. 1-8, 1988.

DWIGHT, D.B. Ancilostomídeos de cães e gatos. Rev. Clin. Cães e Gatos, n.39, p. 4-10, 1992.

DZIMIANSKI, M.T.; ROBERTSON, E.L.; McTIER, T.L.; et al. Prevention of Heartworm Infection and Treatment of Ascarid and Hookworm infections in dogs using a chewable formulation of ivermectin plus pyrantel pamoate. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 92, 1992, Austin, Proceedings... Batavia: American Heartworm Society, 1992. 319 p., p. 201-204.

FASSLER, P.E.; TRANQUILLI, W.J.; PAUL, A.J.; et al. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin sensitive Collies. JAVMA, v. 199, n.4, p. 457-460, 1991.

GEORGI, J.R. Parasitologia Veterinária. 3 ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1982. 353 p.

GUERREIRO, J.; GENCHI, C.; VEZZONI, A. et al. Distribution of Dirofilaria immitis in selected areas of Europe and South America. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 89, 1989, Charleston, Proceedings ... Washington: American Heartworm Society, 1989. 251 p., p. 13-18.

JACOBS, D. E.; FISHER, M.A.; PILKINGTON, J.G. et al. Evaluation of the efficacy of epsiprantel/pyrantel combination against gastrointestinal helminths of dogs. J. Small. An. Pract, v. 31, n.2, p. 59-63, 1990.

KLEIN, J.B.; BRADLEY, R.E.; CONWAY, D.P. Antielmíntic efficacy of pyrantel pamoate against the roundworm, Toxocara canis, and the hookworm, Ancylostoma caninum, in dogs. Vet. Med. Small an. Clin., v. 73, n. 8, p.1011-1013, 1978.

KNIGHT, D.H. Heartworm Disease. In: ETTINGER, S.J. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of dogs and cats. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. 2260 p. 1097-1124.

- KNIGHT, D.H. Heartworm Infection. Vet. Clin. Of North. Am.: small An., Pract. v. 17, n. 6, p. 1463-1517, 1987.
- KNOTT, J. A method for making microfilarial surveys on dog blood. Trans. Roy.Soc. Trop. Med. Hyg. n. 33, p. 191-196, 1939.
- LABARTHE, N.V.; PEREIRA, N.R.; SOARES, A.M. et al. Dirofilariose canina Estado o Rio de Janeiro: prevalência das formas oculta e microfilarêmica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 13, 1990, Gramado, Anais ... Porto Alegre: ANCLIVEPA, 1990. 31 p. p.16.
- LANKAS, G.R.; GORDON, L.R. Toxicology. In: CAMPBELL, W.C. Ivermectin and Abamectin. New York: Springer - Verlag, 1989. 363 p. Cap. 6, p. 89-112.
- LARSSON, M.H.M.A. Prevalência de microfíliarias de Dirofilaria immitis em cães do Estado de São Paulo. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., v. 27, n. 2, p. 183-186, 1990.
- LINDQUIST, W.D. Drug evaluation of pyrantel pamoate against Ancylostoma Toxocara, and Toxascaris em eleven dogs. Am. J. Vet. Res., v. 36, n.9, p. 1387-1389, 1975.
- LOK, J.B. Dirofilaria sp: Taxonomy and Distribution. In: BOREHAM, P.F.; ATWELL, R.B. Dirofilariasis. Florida: CRC Press, 1988, 249 p., cap. 1, p. 1-28.
- LOMBARD, C.W. Heartworm Disease. In: BONAGURA, J.D., (Ed.) Cardiology. New York; Churchill Livingstone, 1987, 331 p., cap. 9, p. 275-299.

- NEWTON, W.L. e WRIGHT, W.H. The occurrence of a dog filariid other than Dirofilaria immitis in the United States. The J. of Parasitol., v. 42, p. 246-256, 1956.
- NOLAN, T.J.; HAWDON, J.M. LONGHOFFER, S.L. et al Efficacy of an ivermectin/pyrantel pamoate chewable formulation against the canine hookworms, Uncinaria stenocephala and Ancylostoma caninum. Vet. Parasitol, n. 41, v. 2, p. 121-125, 1992.
- OGA, S. Medicamentos utilizados em parasitoses intestinais. In: ZANINE, A.C.; OGA, S. Farmacologia aplicada. 2 ed. São Paulo, Atheneu, 1992. 670 p. Cap. 35, p. 547-558.
- OHISHI, I.; KATAE, H.; HAYASAKI, M. et al. Prophylatic activity of ivermectin against Dirofilaria immitis infection in dogs: Larvicidal activity of ivermectin against D. immitis larvae 30 days after infection. Jpn. J. Vet. Sci., v. 49, n. 1, p. 115-120, 1987 a.
- OHISHI, I.; KATAE, H.; HAYASAKI, M. et al. Prophylatic activity of ivermectin against Dirofilaria immitis infection in dogs: establishment of effective dose and administration schedule. Jpn. J. Vet. Sci., v. 49, n. 3, p. 439-447, 1987 b.
- OHISHI, I.; KATAE, H.; HAYASAKI, M. et al. Semifield study on prophylatic efficacy of ivermectin by intermittent medication against Dirofilaria immitis in dogs. Jpn. J. Vet.Sci., v. 50, n.1, p. 125-130, 1988.
- PAUL, A.J.; TODD, K.S.; SUNDBERG, J.P. et al. Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. Am. J. Vet. Res., v. 47, n. 4, p. 883-884, 1986.
- PAUL, A.J.; TRANQUILLI, W.J.; SEWARD, R.L. et al. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. Am. J. Vet. Res., v. 48, n. 4, p. 684-685, 1987.

- PAUL, A.J.; TODD, K.S.; ACRE, K.E. et al. Efficacy of ivermectin chewable tablets and two new ivermectin tablet formulations against Dirofilaria immitis larval in dogs. Am. J. Vet. Res., v. 52, n. 11, p. 1922-1923, 1991.
- PAUL, A.J.; TODD, K.S.; WALLACE, D.H. et al. Efficacy of a chewable formulation containing ivermectin and pyrantel pamoate against the development of Dirofilaria immitis in dogs 30 days post-infection. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 92, 1992, Austin, Proceedings..., Batavia: American Heartworm Society, 1992. 319 p., 197-199.
- PLUE, R.E.; ACRE, K.E.; COLEMAN, M.W. et al. Efficacy and Field safety of two new ivermectin formulations for the prevention of canine Heartworm Disease. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 89, 1989, Charleston. Proceedings... Washington: American Heartworm Society, 1989. 251 p., 103-106.
- PLUE, R.E.; JERNIGAN, A.D.; ACRE, K.E. et al. Field efficacy, safety, and acceptability of ivermectin plus pyrantel in growing and adult dogs. In: HEARTWORM SYMPOSIUM, 92, 1992, Austin, Proceedings..., Batavia: American Heartworm Society, 1992. 319 p. p. 205-208.
- PULLIAM, J.D.; SEWARD, R.L.; HENRY, R.T. et al. Investigating ivermectin toxicity in Collies. Vet. Med., v. 80, n. 6, p. 33-40, 1985.
- PULLIAM, J.D.; PRESTON, J.M. Safety of ivermectin in target animals. In: CAMPBELL, W.C. Ivermectin and Abamectin. New York, Springer-Verlag, 1989. 363 p. cap. 10, p. 149-161.
- RAWLINGS, C.A.; CALVERT, C.A.; Heartworm Disease. In: ETTINGER, S.J. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of dogs and cats. 3 ed. Phyladelphia: W.B. Saunders, 1989, 2399 p., cap. 80, p. 1163-1184.
- REY, L. Parasitologia - parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 731 p.

- ROBERTSON, E.L. Drogas usadas contra nematóides. In: BOOTH, N.H.; Mc DONALD, L.E. Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992. 997 p. cap. 55, p. 711-749.
- SHAEFFER, J.M.; TURNER, M.J. Mode of action of ivermectin. In: CAMPBELL, W.C. Ivermectin and Abamectin. New York: Springer-Verlag, 1989. 363 p. cap. 5, p. 73-87.
- SHERDING, R.G. Diseases of the small Bowel. In: ETTINGER, S.J. Textbook of veterinary internal medicine, diseases of the dog and cat. 3 ed. Phyladelphia. W.B. Saunders, 1989. 2399 p. cap. 86, p. 1323-1396.
- SHNEIDER, C.A.; MIRRA, A.P.; JUSTO, F.A. et al. Dirofilariose pulmonar humana: relato de um caso e revisão de literatura. Acta Oncol. Bras. v. 6, n.3, p. 125-130, 1986.
- SOLL, M.D.; PLUE, R.E.; ALVA, R. et al. Field safety, efficacy and acceptability of ivermectin in chewable formulation for dogs. Can. Pract., v. 16, n. 3, p. 5-8, 1991.
- SOULSBY, E.J.L. Helminths, Arthropods & Protozoa of domesticated animals. 6. ed. Philadelphia. Lea e Febiger. 1982. 824 p.
- SOUZA, S. S.H.V.C. Diagnóstico da Dirofilariosis através da detecção de antígenos circulantes em cães no Estado do Rio de Janeiro. Itaguaí, 1992, 87 p. Dissertação (Mestrado em Patologia Veterinária) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
- TODD, A.C.; CROWLEY, J.; SCHOLL, P. et al. Critical tests with pyrantel pamoate against internal parasites in dogs. Vet. Med. Small An. Clin. v. 70, p. 936-938, 1975.

WOODRUFF, A.W. Toxocara canis and other nematodes transmitted from dogs to men. Br. Vet. J., n. 131, v. 6, p. 627-632, 1975.

URQUHART, G.M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J.L. et al. Parasitologia Veterinária. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1990. 306 p.

YOSHIMURA, E.K; WESCOTT, R.B. Canine Heartworm disease: a zoonosis of concern. Comp. small anim. v. 11, n. 5, p. 575-578, 1989.

8 APÊNDICES

Nº do Cão _____

Apêndice 1

FORMULÁRIO DO PROPRIETÁRIO

Proprietário _____

Data e hora do tratamento mensal	Escore de Aceitação	Comentários Iniciais
1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____
4. _____	_____	_____
5. _____	_____	_____
6. _____	_____	_____
7. _____	_____	_____
8. _____	_____	_____
9. _____	_____	_____
10. _____	_____	_____

Escore: 1 aceitação imediata (dentro de 10 minutos)

2 consumido com encorajamento e/ou tempo (máximo: 20 minutos)

3 consumido tardiamente

4 recusado - não consumido

Favor anotar se a medicação é administrada com alimentação.

Favor anotar se a medicação é administrada manualmente.

Assinatura: _____

Data: _____

Nº do Cão _____

Apêndice 2

FORMULÁRIO DE MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Proprietário _____

Datas de administração de outros produtos ¹	Tipo do Produto (coleira, shampoo, etc).	Nome comercial	Base química ou fabricante
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

¹ Controle de pulgas e carrapatos, vacinas, vermífugos e outros.

Assinatura: _____ Data: _____

Nº do Cão _____

Apêndice 3

FORMULÁRIO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA

Proprietário _____

Da ta e hora da reação	Data e hora do último tratamento mensal	Observação e resultado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Assinatura: _____

Data: _____