



UNIVERSIDADE PARANAENSE

**TRATAMENTO DA SARNA DEMODÉICA CANINA PELA
DORAMECTINA, EM DOSES CALCUDAS POR EXTRAPOLAÇÃO
ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA**

REGIANE PEREIRA BAPTISTA DA SILVA

UMUARAMA, 2008



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
Mestrado em Ciência Animal

**TRATAMENTO DA SARNA DEMODÉCICA CANINA PELA
DORAMECTINA, EM DOSES CALCUDAS POR EXTRAPOLAÇÃO
ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA**

REGIANE PEREIRA BAPTISTA DA SILVA

JOSÉ RICARDO PACHALY

Dissertação apresentada a Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

UMUARAMA - PR

SETEMBRO DE 2008

S586u Silva, Regiane Pereira Baptista da
Uso da doramectina, em dose calculadas por extrapolação
alométrica, no tratamento de demodicose em cães
domésticos /
Regiane Pereira Baptista da Silva. – Umuarama:
Universidade
Paranaense - UNIPAR, 2008.
800 f.

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo Pachaly.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Paranaense -
UNIPAR.

1. Cão. 2. Sarna demodécica. 3. Demodex. 4. Lactonas
macrocíclicas. 5. Doramectina. 6. Extrapolação alométrica. I.
Universidade Paranaense – UNIPAR. II. Título.

Bibliotecária Responsável
Inês Gemelli
CRB 9/966

Dedico este trabalho a meu pai Wilson Baptista da Silva a meu filho Ricardo G. Baptista Rosella e ao meu companheiro Salviano Tramontin Belettini, pois me ajudaram e apoiaram durante minha jornada de estudo, e na elaboração desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

A todos os professores, que me ensinaram tudo o que sei, com sua sabedoria, paciência e amor ao que fazem.

A meu orientador José Ricardo Pachaly, que recebe seus orientados com muita dedicação e carinho onde tenho grande gratidão pois, e responsável pelo meu crescimento didático e espiritual. Obrigado!

Ao coordenador de mestrado Aristeu Vieira da Silva pela sua ajuda e atenção durante toda a jornada deste mestrado

Aos meus amigos de turma

Eduardo Lucacin

Susiana Galli

Simone Cabral Pupo

Pedro R. A. C. Marchan

Salviano Tramontin Belettini

Elaine Yae Yamashita Sugauara

Sonia

Fernanda Almeida Costa

Joil Moreira Marques

Ricardo de Melo Germano

Andréia Saab

Pelos momentos de alegria, companheirismo e experiência vividas que estarão sempre guardados em nossas lembranças



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

Mestrado em Ciência Animal

SILVA, B. P, REGIANE. TRATAMENTO DA SARNA DEMODÉCICA CANINA PELA DORAMECTINA, EM DOSES CALCUDAS POR EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA. DISSERTAÇÃO (MESTRADO) MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL. UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR, 2008, 77p.

RESUMO

A sarna demodéica canina, também chamada de demodicose canina ou demodicidose canina, é uma das dermatopatias mais comumente encontradas na clínica veterinária, e em sua forma generalizada é uma das mais sérias enfermidades encontradas nos cães. O tratamento pode ser insatisfatório e frustrante, fazendo com que ao longo dos anos, muitos cães tenham sofrido eutanásia, tanto em função de ineficácia dos tratamentos acaricidas, quanto de consecutivas recidivas. Atualmente, depois de mais de 20 anos de primazia do ectocida tópico amitraz como droga de eleição para tratamento de cães parasitados pelo *Demodex canis*, uma nova classe de fármacos vem ganhando a confiança dos clínicos e revolucionando conceitos terapêuticos. As lactonas macrocíclicas (LM) dividem-se em milbemicinas como milbemicina oxima e moxidectina, e em avermectinas, como ivermectina, doramectina e abamectina. Algumas das LM apresentam grande potencial, e há grande quantidade de relatos positivos sobre seu emprego. Entretanto, a falta de padronização para realização dos estudos sobre o sucesso de seu uso limita a recomendação de um protocolo em definitivo, de forma que alguns ainda indicam opção primária pelo uso de amitraz, para só depois lançar mão de uma das LM, tomando o cuidado de informar ao proprietário sobre os possíveis efeitos colaterais, duração e custo do tratamento. Novos estudos e novas estratégias para delineamento de protocolos terapêuticos,

como o emprego de cálculos de extrapolação alométrica podem contribuir grandemente para que essa linha de trabalho continue a evoluir, trazendo os esperados benefícios para médicos veterinários, clientes e pacientes. Neste estudo, 15 cães portadores de sarna demodécica, sendo sete (46,33%) da forma localizada (DL) e oito (53,66%) da forma generalizada (DG), foram tratados semanalmente com doramectina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, usando como modelo a dose indicada para um bovino de 500 kg (200 mcg/kg). Os animais eram oito machos (53,33%) e sete fêmeas (46,66%), com idades entre três e 60 ($20,3 \pm 17,4$) meses e pesando entre 2,8 e 45,5 ($16,6 \pm 13,56$) kg no momento do diagnóstico de sarna demodécica e administração da primeira dose do fármaco. O número de semanas de tratamento variou entre quatro e 15 ($8,33 \pm 3,72$), sendo de cinco a 15 ($10,5 \pm 3,30$) semanas nos pacientes portadores de DG (n=8) e apenas de quatro a sete ($5,85 \pm 2,68$) semanas nos portadores de DL (n=7). A diferença entre o número de semanas de tratamento entre portadores de DG e DL foi muito significativa ($p=0,0019$). A imobilidade dos ácaros ao exame microscópico, primeiro indício da negatificação laboratorial e da cura clínica ocorreu entre uma e 13 ($6,33 \pm 3,72$) semanas após o início do tratamento com doramectina, sendo de $8,50 \pm 3,30$ semanas para os portadores de DG e apenas de $3,85 \pm 2,68$ semanas para portadores de DL. A diferença entre o número de semanas de tratamento entre portadores de DG e DL foi muito significativa ($p=0,0019$). A doramectina mostrou ser extremamente eficiente no tratamento de sarna demodécica localizada e generalizada canina, quando empregada semanalmente por via subcutânea, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, pois todos os animais tratados apresentaram recuperação plena ao final do tratamento, sem apresentar quaisquer efeitos colaterais dignos de nota.

Palavras-chave: Cão. Sarna demodécica. Demodex. Lactonas macrocíclicas. Doramectina. Extrapolação alométrica.



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

Mestrado em Ciência Animal

SILVA, B. P, REGIANE. TREATING CANINE DEMODICOSIS WITH ALLOMETRICALLY SCALED DOSAGES OF DORAMECTIN. DISSERTAÇÃO DE (MESTRADO) MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL. UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR, 2008, 77P.

ABSTRACT

Demodicosis, also called demodectic mange, is one of the most common dermatologic diseases in veterinary practice, and its generalized presentation is one of the most severe diseases of dogs. Therapy may be unsatisfactory and frustrating, causing the euthanasia of a lot of dogs during the years, because of acaricid inefficacy and consecutive recurrences. Nowadays, after more than 20 years of primacy of the topical ectocide amitraz as drug of choice for demodicosis, a new class of systemic drugs is winning confidence of practitioners as a revolution in therapeutic concepts. The macrocyclic lactones are divided in mylbemicins as mylbemicin oxime and moxydectin, and avermectins as ivermectin, doramectin e abamectin. Some of them have great potential and there are a lot of positive reports about their using. However, the lack of patterns for the study of their therapeutic success still limits the indication of definitive protocols, leading some clinicians to indicate the amitraz as first option, using the macrocyclic lactones at a later time. New studies and strategies in designing therapeutic protocols, as the use of allometric scaling calculations, may contribute decisively for the evolution of this working line, leading to benefits for veterinarians, clients, and patients. In this study there were treated 15 dogs with demodicosis, being seven (46.33%) with the localized form of the disease, and eight (53.66%) with the generalized form. They received weekly injections of allometrically scaled dosages of doramectina, using as model the bovine indication of 200 mcg/kg. They were eight (53.33%) males and seven (46.66%) females, aging from three to 60 (20.3 ± 17.4) months and weighing between

2.8 and 45.5 (16.6 ± 13.56) in the time of diagnostic of the disease and first administration of the drug. The number of treatment weeks ranged between four and 15 (8.33 ± 3.72), being five to 15 (10.5 ± 3.30) weeks in the generalized demodicosis patients ($n=8$) and only four to seven (5.85 ± 2.68) weeks in the localized demodicosis patients ($n=7$). The difference between number of treatment weeks between generalized and localized demodicosis patients was highly significant ($p=0.0019$). Parasite immobility in microscopic examination, first indication of laboratorial negativity and clinical cure occurred between one and 13 (6.33 ± 3.72) weeks after the beginning of treatment with doramectin, being of 8.50 ± 3.30 weeks for the generalized patients and only 3.85 ± 2.68 weeks for the localized demodicosis patients. The difference between the number of treatment weeks between generalized and localized demodicosis patients was highly significant ($p=0.0019$). All the treated animals presented full recovering with no side effects. So, doramectin showed to be extremely efficient in the treatment of localized and generalized canine demodicosis, when used weekly by subcutaneous route, in dosages calculated by interspecific allometric scaling.

Key-words: Dog. Demodicosis mange. Demodex. Macrocyclic lactones. Doramectin. Allometric scaling.

SUMÁRIO

Capítulo 1

TRATAMENTO DA SARNA DEMODÉCICA CANINA PELA DORAMECTINA,
EM DOSES CALCUDAS POR EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA
INTERESPECÍFICA.....11

Capítulo 2

SARNA DEMODÉCICA CANINA E SUAS NOVAS PERSPECTIVAS DE
TRATAMENTO – REVISÃO.....45

TRATAMENTO DA SARNA DEMODÉCICA CANINA PELA DORAMECTINA, EM DOSES CALCULADAS POR EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA INTERESPECÍFICA¹

Regiane Pereira Baptista da Silva
Salviano Tramontin Belettini
José Ricardo Pachaly

SILVA², R.P.B.; BELETTINI³, S.T.; PACHALY⁴, J.R. Tratamento da sarna demodécica canina pela doramectina, em doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica. *Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR*, X(X): p. XX-XX, 200X.

RESUMO: Neste estudo, 15 cães portadores de sarna demodécica, sendo sete (46,33%) da forma localizada (DL) e oito (53,66%) da forma generalizada (DG), foram tratados semanalmente com doramectina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, usando como modelo a dose indicada para um bovino de 500 kg (200 mcg/kg). Os animais eram oito machos (53,33%) e sete fêmeas (46,66%), com idades entre três e 60 (20,3±17,4) meses e pesando entre 2,8 e 45,5 (16,6±13,56) kg no momento do diagnóstico de sarna demodécica e administração da primeira dose do fármaco. O número de semanas de tratamento variou entre quatro e 15 (8,33±3,72), sendo de cinco a 15 (10,5±3,30) semanas nos pacientes portadores de DG (n=8) e apenas de quatro a sete (5,85±2,68) semanas nos portadores de DL (n=7). A diferença entre o número de semanas de tratamento entre portadores de DG e DL foi muito significativa (p=0,0019). A imobilidade dos ácaros ao exame microscópico, primeiro indício da negatificação laboratorial e da cura clínica ocorreu entre uma e 13 (6,33±3,72) semanas após o início do tratamento com doramectina, sendo de 8,50±3,30 semanas para os portadores de DG e apenas de 3,85±2,68 semanas para portadores de DL. A diferença entre o número de semanas de tratamento entre portadores de DG e DL foi muito significativa (p=0,0019). A doramectina mostrou ser extremamente eficiente no tratamento de sarna demodécica localizada e generalizada canina, quando empregada semanalmente por via subcutânea, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, pois todos os animais tratados apresentaram recuperação plena ao final do tratamento, sem apresentar quaisquer efeitos colaterais dignos de nota. **PALAVRAS-CHAVE:** Cão. Sarna demodécica. Demodex. Lactonas macrocíclicas. Doramectina. Extrapolação alométrica.

SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; PACHALY, J.R. Treating canine demodicosis with allometrically scaled dosages of doramectin. *Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR*, X(X): p. XX-XX, 200X.

¹ Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR.

² Médica Veterinária, Mestre pelo Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. Avenida Atlântica, 1302, CEP 87505250, Umuarama, PR, Brasil. E-mail: regivetnet@hotmail.com

³ Médico Veterinário, Mestre Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: salviano@unipar.br

⁴ Médico Veterinário, Mestre, Doutor. Professor Orientador. Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: pachaly@uol.com.br

ABSTRACT: In this study there were treated 15 dogs with demodicosis, being seven (46.33%) with the localized form of the disease, and eight (53.66%) with the generalized form. They received weekly injections of allometrically scaled dosages of doramectina, using as model the bovine indication of 200 mcg/kg. They were eight (53.33%) males and seven (46.66%) females, aging from three to 60 (20.3 ± 17.4) months and weighing between 2.8 and 45.5 (16.6 ± 13.56) in the time of diagnostic of the disease and first administration of the drug. The number of treatment weeks ranged between four and 15 (8.33 ± 3.72), being five to 15 (10.5 ± 3.30) weeks in the generalized demodicosis patients ($n=8$) and only four to seven (5.85 ± 2.68) weeks in the localized demodicosis patients ($n=7$). The difference between number of treatment weeks between generalized and localized demodicosis patients was highly significant ($p=0.0019$). Parasite immobility in microscopic examination, first indication of laboratorial negativity and clinical cure occurred between one and 13 (6.33 ± 3.72) weeks after the beginning of treatment with doramectin, being of 8.50 ± 3.30 weeks for the generalized patients and only 3.85 ± 2.68 weeks for the localized demodicosis patients. The difference between the number of treatment weeks between generalized and localized demodicosis patients was highly significant ($p=0.0019$). All the treated animals presented full recovering with no side effects. So, doramectin showed to be extremely efficient in the treatment of localized and generalized canine demodicosis, when used weekly by subcutaneous route, in dosages calculated by interspecific allometric scaling.

KEY WORDS: Dog. Demodectic mange. Demodex. Macrocyclic lactones. Doramectin, Allometric scaling.

SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; PACHALY, J.R. Tratamiento de la sarna demodécica en perros con doramectina, en dosis calculadas por extrapolación alométrica interespecífica. *Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR*, X(X): p. XX-XX, 200X.

RESUMEN:

Em este trabalho, 15 perros con sarna demodécica, siendo siete (46,33%) de la forma localizada (DL) y ocho (53,66%) de la forma generalizada (DG), fueron tratados semanalmente con doramectina, en dosis calculadas por extrapolación alométrica interespecífica, empleando como modelo la dosis indicada para un bóvido de 500 kg (200 mcg/kg). Los animales eran ocho machos (53,33%) y siete hembras (46,66%), con edad variando entre tres y 60 ($20,3\pm 17,4$) meses y pesando entre 2,8 e 45,5 ($16,6\pm 13,56$) kg en el momento del diagnóstico de la sarna demodécica y administración del primer dosis del fármaco. El número de semanas de tratamiento varió entre cuatro y 15 ($8,33\pm 3,72$), siendo de cinco a 15 ($10,5\pm 3,30$) semanas en los portadores de DG ($n=8$) y solamente de cuatro a siete ($5,85\pm 2,68$) semanas en los portadores de DL ($n=7$). La diferencia entre el número de semanas de tratamiento entre portadores de DG y DL fue muy significativa ($p=0,0019$). La inmovilidad de los ácaros al examen microscópico, primer indicativo de negatividad laboratorial y de cura clínica ocurrió entre una y 13 ($6,33\pm 3,72$) semanas después del inicio del tratamiento con doramectina, siendo de $8,50\pm 3,30$ semanas para los portadores de DG y solamente de $3,85\pm 2,68$ semanas para los portadores de DL. La diferencia entre el número de semanas de tratamiento entre portadores de DG y DL fue muy significativa ($p=0,0019$). La doramectina mostró ser extremadamente eficiente en el tratamiento de sarna demodécica localizada y generalizada

en perros, cuando empleada semanalmente por vía subcutánea, en dosis calculadas por extrapolación alométrica interespecífica, pues todos los animales tratados presentaron recuperación total al final del tratamiento, sin mostrar efectos colaterales.

PALABRAS-CLAVE: Perro. Sarna demodécica. Demodex. Lactonas macrocíclicas. Doramectina. Extrapolación alométrica.

Introdução

A sarna demodécica canina, causada pelo ácaro *Demodex canis*, e também chamada de demodicose canina ou demodicidose canina, é uma das dermatopatias mais comumente encontradas na clínica veterinária, sendo que sua forma generalizada é considerada uma das mais sérias enfermidades encontradas nos cães. O tratamento pode ser insatisfatório e frustrante, fazendo com que muitos cães sejam submetidos a eutanásia, tanto em função da pouca eficácia dos acaricidas disponíveis, quanto de consecutivas recidivas. Atualmente, depois de mais de 20 anos de primazia do ectocida tópico amitraz como droga de eleição para tratamento de cães parasitados pelo *Demodex canis*, uma nova classe de fármacos de ação sistêmica vem ganhando a confiança dos clínicos e revolucionando conceitos terapêuticos. As lactonas macrocíclicas (LM) dividem-se em milbemicinas como milbemicina oxima e moxidectina, e em avermectinas, como ivermectina, doramectina e abamectina. Algumas delas apresentam grande potencial, e há grande quantidade de relatos positivos sobre seu emprego. Entretanto, a falta de padronização para estudos sobre seu sucesso terapêutico limita a recomendação de protocolos definitivos, e alguns clínicos ainda optam inicialmente pelo amitraz, para só depois lançar mão de uma das lactonas macrocíclicas. Novos estudos e novas estratégias para delineamento de protocolos terapêuticos, como o emprego de cálculos de extrapolação alométrica, podem contribuir grandemente para

que essa linha de trabalho continue a evoluir, trazendo os esperados benefícios para médicos veterinários, clientes e pacientes.

Neste trabalho, são discutidos os resultados da avaliação experimental da eficiência da doramectina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, no tratamento de cães portadores das formas localizada e generalizada da sarna demodécica.

Revisão da Literatura

Patogênese

Ainda não se conhece inteiramente a patogênese da demodicose (GHUBASH, 2006; HARGIS; GINN, 2007), mas a idade é fator preponderante. São identificadas duas apresentações clínicas da doença, a Demodicose Localizada (DL) e a Demodicose Generalizada (DG) (NUTTING; DESCH, 1978; HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996; NAYAK et al., 1997; PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), sendo que a DL, representando cerca de 90% dos casos, acomete animais de até 18 meses de idade (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996; NAYAK et al., 1997; PARADIS, 1998). A raça também tem influência epizootiológica, sendo que segundo Scott; Miller; Griffin (2001) e Zivicnajak (2005), a enfermidade é mais freqüente em cães de raça pura, especialmente os de pelagem curta, apesar de poder afetar todos os tipos de cão (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HENFREY, 1990; KWOCKHA, 1994)

Fatores como nutrição inadequada, estresse, endoparasitoses e diversas enfermidades debilitantes, imunossupressão medicamentosa e as alterações endócrinas femininas durante o ciclo estral também são listados como contribuintes para o desencadeamento da enfermidade (BARRAGRY, 1994; NAYAK et al., 1997; MUELLER; BETTENAY, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

A patogênese da forma juvenil da DG ainda não está completamente esclarecida, e não se encontra nenhuma anormalidade na imunidade inespecífica (SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974; SCOTT; SCHULTZ; BAKER, 1976) e humoral (KRAWIEC; GAAFAR, 1980; CORBETT et al., 1975), apesar de muitos estudos já terem relatado anomalias na imunidade celular (HIRSH et al., 1975; SCOTT; SCHULTZ; BAKER, 1976; MOJZISOVA et al., 1998; BARRIGA et al., 1992; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996).

De acordo com Lemarie; Hosgood; Foil (1996) e Mueller (2004), a forma juvenil é mais influenciada por estresse, fatores genéticos, nutricionais e raciais. Já a forma adulta pode ser desencadeada por imunossupressão, distúrbios nutricionais, parasitismo intenso e enfermidades sistêmicas que alterem a resposta imune, incluindo fatores como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismos espontâneo ou iatrogênico exógeno, diabetes melito, neoplasias, leishmaniose, distúrbios auto-imunes, além de corticoterapia ou quimioterapia, existindo também processos idiopáticos sem causa específica de imunossupressão (GUAGUÈRE, 1991; MILLER et al., 1993; DUCLOS; JEFFERS; SHANLEY, 1994; MUELLER; BETTENAY, 1995; MEDLEAU; RAKICH, 1996; MUELLER; BETTENAY, 1999; PARADIS, 1999; MOZOS et al., 1999; RENVIER; GUILLOT, 2000)

No folículo piloso comprometido a resposta imunológica contra o *D. canis* na parede folicular pode ocorrer por reação linfocitária contra ceratinócitos portadores de

antígenos próprios alterados ou de antígenos do próprio ácaro, bem como por foliculite mural linfocitária reativa ao ácaro (CASWELL et al., 1997; HARGIS; GINN, 2007). A demodicose é caracterizada por reação de hipersensibilidade tardia, encontrando-se linfócitos T CD3+ (CASWELL et al., 1995) e CD8+ citotóxicos, à semelhança do que se observa em dermatites de contato (TIZARD, 2000). Na DG se observam características clínicas de imunodeficiência, como infecções bacterianas oportunistas moderadas, persistentes e recorrentes, de difícil tratamento (EDERSEN, 1999; LINDER et al., 2000).

Sinais Clínicos

São reconhecidos dois tipos de demodicose, a demodicose localizada (DL) e a demodicose generalizada (DG), sendo curso e prognóstico bastante diversos (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985). Quanto à idade dos pacientes, a demodicose pode ser separada em forma juvenil e forma adulta, de acordo com o surgimento dos primeiros sinais clínicos (GHUBASH, 2006). A forma juvenil ocorre entre três e seis meses (PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Dos seis aos 12 meses ocorre resolução espontânea das lesões, sendo que a partir dos dois anos, as lesões podem recrudescer, iniciando-se a forma adulta da doença (WOLBERG, 1998).

As lesões típicas da DL são manchas eritematosas e alopecicas na cabeça e/ou membros torácicos. Pode haver prurido e descamação fina (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), e ocorre recuperação espontânea na maioria dos pacientes (KWOCHKA, 1993; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Não existe uma definição universalmente aceita para a diferenciação entre DL e DG (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), sendo que Mueller (2004) considera indicativos de DG o

envolvimento de toda uma região do corpo, a existência de mais de cinco áreas focais e/ou o envolvimento das patas.

A DG é uma das doenças caninas mais severas (WILKINSON; HARVEY, 1998), iniciando como progressão da DL, entre três e dezoito meses de idade e se evidenciando como DG adulta, após os dois anos de idade (PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). As características clínicas da DG são bastante variáveis (HARVEY; McKEEVER, 2004) e as lesões são incômodas e se encontram presentes em mais de cinco áreas de alopecia focal, especialmente na cabeça, membros e tronco, podendo também envolver todo o corpo, sendo que inicialmente se observa alopecia generalizada, e a seguir eritema, descamação, crostas e tamponamento folicular, bem como hiperpigmentação (YAGER; SCOTT, 1992; KWOCHKA, 1994; BOWMAN, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Muitas vezes as extremidades dos membros são intensamente atingidas, na forma conhecida como pododemodicose (BOWMAN, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), doença interdigital e digital crônica que freqüentemente é acompanhada por piodermite e se caracteriza por espessamento cutâneo, hiperpigmentação, tumefação das patas e presença de pústulas interdigitais que ulceram e drenam material sero-sanguinolento, com exsudação, hemorragia e formação de crostas (QUINN et al., 1997; HARVEY; McKEEVER, 2004).

As lesões vistas na DG são variáveis e podem incluir comedos e pápulas foliculares. Os pacientes mais gravemente afetados apresentam foliculite profunda e furunculose, com severa exsudação hemorrágica e crostas espessas, sendo que a demarcação entre as áreas afetadas e a pele normal é abrupta, sendo comum se observar linfadenopatia (MUELLER, 2004). A ação do ácaro permite que a microbiota normal se torne patogênica, sendo que o agente Gram positivo mais comum, presente em 90% dos casos, é o *Staphylococcus intermedius*, mas também ocorrem Gram-negativos como

Pseudomonas spp. *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli* (GARFIELD; REEDY, 1992; WILKINSON; HARVEY, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HERNI et al., 2006). As infecções secundárias são mais comuns nos casos que abrangem mais que 50% da área cutânea (BOURDEAU et al., 2000), e em mais da metade dos casos ocorrem piodermites profundas com presença de crostas, ulceração e esxudação (BARRAGRY, 1994; MEDLEAU; HNILICA, 2003; HARVEY; McKEEVER, 2004).

Em alguns cães ocorre apenas pododermatite, provocando dor e edema, que são especialmente importantes em pacientes de maior porte (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), e em certos casos a demodicose canina pode também causar otite externa (BROCKIS, 1994; KNOTTENBELT, 1994). Quadros de demodicose pustular caracterizados por edema, pápulas, pústulas, furunculose com secreção hemo-purulenta e comprometimento sistêmico são conseqüências das infecções oportunistas (SOULSBY, 1982; ROY; GHOSH; SEN, 1992; WOLBERG, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Nesses casos pode se observar prurido, devido a reação de hipersensibilidade, bem como odor desagradável e degradação cutânea (BOWMAN, 1999). Linfadenopatia é um achado comum na DG (WOLBERG, 1998), observando-se ainda febre, letargia e anorexia (QUINN et al., 1997; BOWMAN, 1999; MEDLEAU; HNILICA, 2003), e mesmo morte por septicemia (YAGER; SCOTT, 1992; QUINN et al., 1997).

Diagnóstico

A técnica de escolha para o diagnóstico da demodicose é o exame parasitológico de material colhido por raspagem cutânea profunda (MUELLER, 2000; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), que apresenta fácil execução, baixo custo e alta sensibilidade (BOND, 1996). Segundo Bensignor (2003), a pele afetada deve ser

raspada na direção dos pêlos, até que se observe sangramento capilar, sendo recomendável comprimir a pele durante a raspagem, para expulsar os ácaros dos folículos pilosos, sendo que as lesões nas patas e na face são mais difíceis de raspar. As raspagens devem ser executadas especialmente nas áreas de transição entre pele saudável e lesões, e onde há comedos, abrangendo em no mínimo três a seis sítios diferentes (BOND, 1996; SHIPSTONE, 2000). A área raspada deve ser pressionada até ocorrer pequena hemorragia capilar, pois isso comprova que o material obtido provém de região profunda da derme, com expulsão dos ácaros dos folículos pilosos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; BOND, 1996). O material colhido deve ser colocado em lâmina de vidro com uma gota de parafina líquida, óleo mineral, glicerina ou hidróxido de potássio a 10 %, e coberto por lamínula (BOND, 1996). Para facilitar a visualização dos ácaros, o condensador deve ser parcialmente fechado, pois a alta incidência de luz pode dificultar a observação (GHUBASH, 2006). Recomenda-se microscopia com objetiva de 10X, para visualização de todos os estágios evolutivos do parasito e determinação da relação entre ácaros vivos e mortos. Durante o tratamento, redução de mais de 75% no número de ovos e aumento de 75% no número de ácaros mortos sugerem bom prognóstico (SHIPSTONE, 2000; HENDRIX, 1997; BOURDEAU et al., 2000; BURROWS, 2000). Uma vez que o achado de um ácaro isolado pode refletir somente colonização normal da pele. Bond (1996) e Renvier e Guillot (2000) indicam que a confirmação do diagnóstico seja estabelecida quando o exame microscópico mostrar cinco ou mais ácaros por campo, sendo que mesmo após três raspagens negativas, podem ocorrer recidivas em cães adultos (GHUBASH, 2006).

Bensignor (2003) relatou que a sensibilidade da técnica de raspagem é de 100% em casos de DG, enquanto tricograma e biópsia seguida de histopatologia apresentaram resultados próximos a 40%. Obviamente o tricograma auxilia nos casos suspeitos de

dermatofitose e a histopatologia pode ter valor complementar (QUINN et al., 1997) quando a pele estiver muito espessada ou enrugada, e nas lesões podais crônicas, situações em que os ácaros podem estar localizados muito profundamente que as raspagens podem resultar em falso-negativos (HARVEY; McKEEVER, 2004; BOND, 1996).

A realização de biópsia cutânea pode ser necessária para confirmação histopatológica em alguns pacientes (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; BETTENAY; MUELLER, 2003). Sendo parte da microbiota cutânea normal, o *Demodex* spp. pode ser encontrado em raspagens ou biopsias cutâneas de animais saudáveis (HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988). Na avaliação de cães com dermatopatia, mesmo a presença de pequenos números de ácaros tem valor significativo, e pode ser necessário realizar muitas raspagens, tricogramas ou biópsias (MUELLER, 2004). As características histopatológicas da demodicose são uma dermatite nodular e/ou foliculite e furunculose, com ácaros *Demodex* em localização intrafolicular, além de perifoliculite com infiltração linfo-plasmocítica e pequeno número de eosinófilos e mastócitos (SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974; YAGER; SCOTT, 1992; MUELLER, 2004). As lesões microscópicas de DG podem variar em função da presença e da extensão da infecção bacteriana secundária e da ocorrência de piodermite profunda. O folículo piloso é ocupado por grandes números de ácaros (YAGER; SCOTT, 1992), sendo que lesões crônicas severas consistem de fibrose dérmica com obliteração de estruturas anexas (HARGIS; GINN, 2007) e foliculite linfocítica mural, com infiltrado de linfócitos T (CASWELL, 1995). A infecção bacteriana pode gerar foliculite supurativa com infiltração de neutrófilos, ocorrendo também reação granulomatosa (QUINN et al., 1997). Em alguns pacientes pode haver presença de granulomas perifoliculares

circundando fragmentos de ácaros (CROSS; IHRKE; WALDER, 1992; YAGER; WILCOCK, 1994).

Tratamento

DL e DG devem ser consideradas como duas entidades patológicas distintas, exigindo avaliação clínica e tratamento diferente (MILLER et al., 1995; MUELLER; BETTENAY, 1995; LEMARIE, 1996; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). As possibilidades de cura são maiores quando controladas as causas primárias da imunossupressão em animais adultos (MERCHANT, 1994), sendo que o insucesso terapêutico se deve, basicamente, à tríade composta por localização profunda dos ácaros, imunocomprometimento e piodermites secundárias (BARRAGRY, 1994). Os tratamentos mais usados atualmente são o amitraz e as lactonas macrocíclicas (MUELLER, 2004).

O amitraz é um acaricida/inseticida da família da formamidina, e foi o primeiro produto licenciado para tratamento de DG, constituindo um passo significativo na terapia, e permanecendo por mais de 20 anos como padrão terapêutico (LEMARIE, 1996; MEDLEAU; RISTIC; MCELVEEN, 1996; GHUBASH, 2006). É um agonista de receptores adrenérgicos α_2 , inibidor da mono-amino-oxidase (MAO) e da síntese de prostaglandinas (PARADIS, 1999; HUGNET et al., 1996), de uso tópico.

A eficácia do tratamento com amitraz apresenta grande variação, em função das diferentes formas de emprego, sendo que a literatura informa percentuais de sucesso variando entre 60 e 86% (MEDLEAU; WILLEMSE, 1995; MULLER, 1983), 0 a 92% (KWOCHKA; KUNKLE; O'NEILL, 1985) e 0 a 100% (MUELLER, 2004). Em estudos com acompanhamento de 12 meses (CHEN, 1995; MULLER, 1983; HAMANN; WEDELL; BAUER, 1997; MEDLEAU; WILLEMSE, 1995; SCOTT;

MILLER; GRIFFIN, 1995), ocorreu recidiva diagnosticada por raspagens cutâneas em 29 de 254 cães (11%). Os efeitos adversos observados no tratamento com amitraz foram depressão (KWOCHKA; KUNKLE; FOIL, 1985; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995) sonolência (MULLER, 1983; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993), ataxia (KWOCHKA; KUNKLE; FOIL, 1985), polifagia/polidipsia (KWOCHKA; KUNKLE; FOIL, 1985), vômito/diarréia (HUGNET et al., 2001; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993), além de eritema generalizado, descamação e odor desagradável (HUGNET et al., 2001).

Ao longo de duas décadas de uso do amitraz no tratamento da DG foi possível observar indícios de resistência parasitária, sendo que provavelmente a seleção de ácaros resistentes decorreu do uso incorreto aplicação do produto (BURROWS, 2000). Segundo Santarém (2007), o longo período e o custo do tratamento, além da dificuldade de aplicação das rinsagens, acabam por levar muitos proprietários ao abandono do protocolo terapêutico. Assim, como consequência da resistência e dos inconvenientes da utilização do amitraz, moléculas com ação sistêmica passaram a ser testadas (MERCHANT, 1994), destacando-se as lactonas macrocíclicas (MUELLER, 2004, SANTARÉM, 2007).

Nos últimos anos, o tratamento das dermatopatias parasitárias em cães passou por avanços consideráveis, especialmente pelo emprego do grupo de drogas denominadas lactonas macrocíclicas, que são agentes antiparasitários de amplo espectro e uso sistêmico produzidos de forma fermentativa por vários actinomicetos (MUELLER, 2004). As LM são produtos da fermentação por vários actinomicetos do gênero *Streptomyces*, e se dividem em milbemicinas (milbemicina oxima e moxidectina) e avermectinas (ivermectina, doramectina e abamectina).

Os primeiros estudos sugeriam que as LM atuavam somente na modulação da neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), mas atualmente

sabe-se que as LM se ligam seletivamente aos canais de cálcio mediados por glutamato, pelos quais têm grande afinidade, potencializando-os ou ativando-os diretamente, resultando em aumento da permeabilidade celular aos íons cloro e causando bloqueio neuromuscular, que resulta em paralisia e morte do parasito. Interagem também com sítios GABA (ácido gama-amino-butírico) nos terminais nervosos pré-sinápticos, estimulando este neurotransmissor inibitório (MUELLER, 2004; ALMEIDA; AYRES, 2006; SARTOR; SANTARÉM, 2006). O parasito suscetível fica paralisado, sendo desalojado ou morto (ALMEIDA; AYRES, 2006; SARTOR; SANTARÉM, 2006). Uma série de nematódeos, insetos e aracnídeos é suscetível a esse modo de ação, mas cestódeos e trematódeos não são afetados, por não empregarem GABA na neurotransmissão (PAUL et al., 1985; SARTOR; SANTARÉM, 2006).

A segurança de tais drogas para os mamíferos se deve ao fato desse táxon não apresentar canais de cloro mediados por glutamato no sistema nervoso periférico, mas tão somente no SNC. Da mesma forma, nos mamíferos, o GABA é um neurotransmissor do SNC, e tais drogas não atravessam a barreira hematoencefálica (ROWLEY, 1988; CAMPBELL; FISHER; STAPLEY, 1983; HOPKINS; MARCELLA; STRECKER, 1990, MUELLER, 2004). Teoricamente, porém, pode haver risco se produtos como a ivermectina forem empregados em pacientes com distúrbios do SNC. Da mesma forma, já foram relatados diversos casos de intoxicação fatal por ivermectina em cães, usualmente Collies, Border Collies, Pastores de Shetland e mestiços dessas raças (HOUSTON; PARENT; MATUSHEK, 1987; PARADIS, 1998; SASAKI et al., 1990). Aparentemente, tal reação idiossincrática é decorrente do cruzamento da barreira hematoencefálica pela ivermectina, em tais animais (ALMEIDA; AYRES, 2006).

Doramectina

A doramectina é uma avermectina que foi testada com sucesso no tratamento da DG pela primeira vez por Pachaly (1999), e a seguir por Pachaly et al. (2001, 2004a) e Johnstone (2002). Pachaly et al. (2004b,c) empregaram também o produto no tratamento de sarna sarcóptica canina e sarna notoédrica felina. No Brasil, o produto comercial chama-se Dectomax®, e a doramectina é produzida a partir da fermentação por uma nova cepa de *Streptomyces avermitilis* desenvolvida por técnicas avançadas de engenharia genética, sendo que a biossíntese mutacional usada nessa seleção possibilitou que fossem produzidas novas moléculas de avermectina. A doramectina foi escolhida para produção industrial, dentre uma série de análogos, em função de seu perfil farmacocinético prolongado e sua alta potência contra nematódeos e artrópodes. Farmacologicamente, é um pó de tonalidade de branco para marrom, com fórmula molecular $C_{50}H_{74}O_{14}$ e peso molecular 899,14. Seu nome químico é 25-ciclohexil-5-0-demetil-25-de(1-metilpropil) avermectina A 1 a, sendo geralmente descrita como 25-ciclohexil avermectina B 1 (PFIZER, 1995). O produto comercial é uma solução de doramectina a 1% em um veículo não aquoso de óleo de gergelim e oleato de etila. É embalado em frascos de vidro âmbar, cor que previne a degradação do produto, que como todos os outros compostos da classe das avermectinas e milbemicina, é lábil à luz ultravioleta. Em temperaturas acima de 15°C, é facilmente manipulável com seringas, sendo que a solução torna-se viscosa abaixo de 5°C (PFIZER, 1995). A dosagem recomendada para bovinos é de 200 mcg de doramectina por kg de peso, equivalente a 1,0 mL do produto para 50 kg de peso. Para bovinos, recomenda-se a administração por via subcutânea ou intramuscular, sendo o produto muito bem tolerado no local da injeção. A injeção é relativamente indolor e exames dos locais da aplicação mostram leves descolorações que desaparecem rapidamente (PFIZER, 1995).

Os dados compilados por Johnstone (2002) mostram que de 23 cães que receberam semanalmente 600 mcg/kg de doramectina por via SC, durante cinco a 23 semanas, dez animais foram curados, sete apresentaram recidiva após 1-24 meses (dois dos quais responderam positivamente a um novo tratamento com doramectina), e outros seis não foram acompanhados, mas nenhum desses pacientes apresentou quaisquer efeitos adversos.

Segundo Mueller (2004), mais investigações são necessárias para avaliar adequadamente a doramectina no tratamento da DG, e os resultados obtidos por Pachaly (1999) e por Pachaly et al. (2001, 2004a) se mostraram extremamente auspiciosos, com cura completa sem recidiva em mais de 95% dos casos, empregando durante seis a 12 semanas doses semanais calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, tendo como modelo a dose de 0,02g/kg indicada para um bovino de 500 kg.

No que diz respeito ao emprego da doramectina em raças que têm notória hipersensibilidade à ivermectina, Silva et al. (2007) realizaram administração experimental da doramectina em um Collie adulto, utilizando doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica, conforme proposto por Pachaly (1999) e por Pachaly et al. (2001, 2004a). Naquele caso, o fármaco foi administrado semanalmente durante cinco semanas, sendo as doses ajustadas também semanalmente, uma vez que houve expressivo ganho de peso à medida que o paciente recuperava, observando-se ausência de efeitos colaterais e excelente recuperação.

Extrapolação alométrica para cálculo de protocolos posológicos

Alometria é o estudo da maneira pela qual uma variável dependente (taxa metabólica), varia em relação a uma variável independente (massa corporal). Assim, nada mais é que é a representação matemática da consequência funcional da diferença

de massa entre os animais (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006). O propósito do método alométrico é a extrapolação das doses de drogas entre animais de forma e/ou tamanhos díspares, possibilitando o uso de dados farmacológicos obtidos em um animal modelo (animal para o qual o fármaco foi desenvolvido), para a farmacoterapia em um “animal alvo” (paciente em estudo) (SEDGWICK; POKRAS, 1988). A taxa metabólica basal (TMB) é o ponto fundamental para os cálculos de extrapolação alométrica destinados a estabelecer protocolos posológicos em medicina veterinária (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006).

Animais menores, de determinado grupo taxonômico, têm taxa metabólica mais alta que os maiores, e em função disso, são também diferentes dos maiores em muitas particularidades biológicas, como a velocidade de ocorrência de eventos fisiológicos. (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006). Como “os eventos farmacocinéticos referentes às drogas são essencialmente os mesmos, não importando espécie, idade ou porte do animal” (SEDGWICK; POKRAS, 1988), a TMB pode ser utilizada para calcular a dose de determinada droga para um animal, com base na dose estabelecida para outro, considerando e ajustando as diferenças metabólicas e taxonômicas entre eles (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006).

Convencionalmente, as doses de drogas são calculadas com base na massa corporal do paciente, e expressas de maneira unidimensional, como quantidade por unidade de massa (mg/Kg). Ao se trabalhar com indivíduos semelhantes àqueles que foram usados como base experimental na definição das doses, esse sistema é eficiente. Entretanto, quando existem grandes diferenças na massa e nas taxas metabólicas, como acontece quando se comparam animais com dezenas ou centenas de Kg de diferença, como cães e bovinos, por exemplo, as doses empregadas podem variar tremendamente (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006). De acordo com Pachaly (2006), o

método de extrapolação alométrica corrige esta distorção, empregando um sistema energético (tridimensional ou volumétrico), que permite calcular e expressar doses como quantidade por energia consumida pelo animal em situação de metabolismo basal (mg/Kcal). Portanto, é ainda mais preciso, seguro e eficiente que o sistema quadrático (mg/m²), e muitíssimo mais que o sistema linear (mg/Kg). Em essência, a comparação alométrica permite que se calculem dosagens e frequências de administração de drogas para indivíduos diferentes daqueles para os quais já se realizaram estudos farmacocinéticos, com base em suas necessidades energéticas.

Material e Método

Cães atendidos no Hospital Veterinário da UNIPAR, provenientes de Umuarama (Paraná, Brasil) e cidades próximas, portadores de enfermidades dermatológicas, foram avaliados por meios clínicos e laboratoriais com respeito à possibilidade de apresentarem ectoparasitoses causadas pelos ácaros *Demodex canis*. A avaliação clínica incluiu exame físico, anamnese e histórico médico, e a avaliação laboratorial consistiu do exame microscópico direto a fresco de material cutâneo colhido por meio de raspagem profunda da pele com lâmina de bisturi. Sendo constatada positividade para o ácaro, indicava-se o tratamento com doramectina, por meio de injeções subcutâneas administradas a cada sete dias, durante um período definido por meio de avaliação laboratorial periódica de acompanhamento.

Foram tratados com doramectina 15 cães de pelagem curta, sendo oito machos (53,33%) e sete fêmeas (46,66%), com idades entre três e 60 (20,3±17,4) meses e

pesando entre 2,8 e 45,5 ($16,6\pm 13,56$) kg no momento do diagnóstico de sarna demodécica e administração da primeira dose do fármaco.

Todos os animais eram pacientes da rotina do setor de clínica médica de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Paranaense – UNIPAR, e foram atendidos de acordo com as normas vigentes de bem-estar animal. Mediante autorização de seus proprietários para o tratamento, receberam doses semanais de doramectina, administradas por via subcutânea, em doses calculadas para suas massas corporais, por meio de extrapolação alométrica interespecífica.

A partir da dose de doramectina de 200 mcg/kg, recomendada para um bovino doméstico com peso de 500 kg (PFIZER, 1995), foram feitos cálculos de extrapolação alométrica interespecífica, de acordo com as indicações de Pachaly e Brito (2001) e Pachaly (2006). Tendo em vista a concentração 10 mg/mL do produto comercial Dectomax^{®5}, tais cálculos geraram tabelas referentes às doses em mL a administrar a cães domésticos pesando entre 3,0 e 49,5 kg (Quadros 1 e 2). Definiu-se a via subcutânea e o intervalo de administração semanal (sete dias ou 168 horas) com base nas indicações de PACHALY (1999) e PACHALY et al. (2004a) para a espécie canina. As doses eram reajustadas semanalmente, de acordo com a variação de peso apresentada pelos pacientes.

⁵ Dectomax, Laboratório Pzifer Ltda., Divisão de Saúde Animal, Guarulhos – SP.

Quadro 1 – Doses de doramectina a 1,0%, em mL, a administrar semanalmente, por via subcutânea, para tratamento de cães domésticos portadores de demodicose, pesando de 3,0 a 10,9 kg, a intervalos de 0,1 kg.

Peso (Kg)	Dose (mL)						
3,00	0,216	5,00	0,316	7,00	0,407	9,00	0,491
3,10	0,221	5,10	0,321	7,10	0,411	9,10	0,496
3,20	0,226	5,20	0,326	7,20	0,416	9,20	0,500
3,30	0,232	5,30	0,330	7,30	0,420	9,30	0,504
3,40	0,237	5,40	0,335	7,40	0,424	9,40	0,508
3,50	0,242	5,50	0,340	7,50	0,429	9,50	0,512
3,60	0,247	5,60	0,344	7,60	0,433	9,60	0,516
3,70	0,252	5,70	0,349	7,70	0,437	9,70	0,520
3,80	0,257	5,80	0,353	7,80	0,441	9,80	0,524
3,90	0,262	5,90	0,358	7,90	0,446	9,90	0,528
4,00	0,267	6,00	0,363	8,00	0,450	10,00	0,532
4,10	0,272	6,10	0,367	8,10	0,454	10,10	0,536
4,20	0,277	6,20	0,372	8,20	0,458	10,20	0,540
4,30	0,282	6,30	0,376	8,30	0,462	10,30	0,544
4,40	0,287	6,40	0,381	8,40	0,467	10,40	0,548
4,50	0,292	6,50	0,385	8,50	0,471	10,50	0,552
4,60	0,297	6,60	0,389	8,60	0,475	10,60	0,556
4,70	0,302	6,70	0,394	8,70	0,479	10,70	0,560
4,80	0,307	6,80	0,398	8,80	0,483	10,80	0,563
4,90	0,311	6,90	0,403	8,90	0,487	10,90	0,567

Quadro 2 – Doses de doramectina a 1,0%, em mL, a administrar semanalmente, por via subcutânea, para tratamento de cães domésticos portadores de demodicose, pesando de 10,0 a 49,5 kg, a intervalos de 0,5 kg.

Peso (Kg)	Dose (mL)						
10,00	0,532	20,00	0,894	30,00	1,212	40,00	1,504
10,50	0,552	20,50	0,911	30,50	1,227	40,50	1,518
11,00	0,571	21,00	0,928	31,00	1,242	41,00	1,532
11,50	0,591	21,50	0,944	31,50	1,257	41,50	1,546
12,00	0,610	22,00	0,961	32,00	1,272	42,00	1,560
12,50	0,629	22,50	0,977	32,50	1,287	42,50	1,574
13,00	0,647	23,00	0,993	33,00	1,302	43,00	1,588
13,50	0,666	23,50	1,009	33,50	1,317	43,50	1,602
14,00	0,684	24,00	1,025	34,00	1,332	44,00	1,616
14,50	0,703	24,50	1,041	34,50	1,346	44,50	1,629
15,00	0,721	25,00	1,057	35,00	1,361	45,00	1,643
15,50	0,739	25,50	1,073	35,50	1,375	45,50	1,657
16,00	0,757	26,00	1,089	36,00	1,390	46,00	1,670
16,50	0,774	26,50	1,105	36,50	1,404	46,50	1,684
17,00	0,792	27,00	1,120	37,00	1,419	47,00	1,698
17,50	0,809	27,50	1,136	37,50	1,433	47,50	1,711
18,00	0,826	28,00	1,151	38,00	1,447	48,00	1,725
18,50	0,844	28,50	1,167	38,50	1,462	48,50	1,738
19,00	0,861	29,00	1,182	39,00	1,476	49,00	1,752
19,50	0,878	29,50	1,197	39,50	1,490	49,50	1,765

Juntamente com as novas administrações de doramectina, cada paciente era semanalmente submetido a nova avaliação microscópica de material colhido por meio de raspagens cutâneas profundas com lâmina de bisturi, para avaliação da ausência ou presença de ácaros *Demodex* sp. móveis e/ou imóveis. Todos os animais medicados foram também clinicamente avaliados com respeito à recuperação e à eventual ocorrência de efeitos colaterais, sendo considerados plenamente curados após três raspagens cutâneas semanais consecutivamente negativas para o ácaro *Demodex canis*, período que compreendia as três últimas doses de doramectina. Doze meses após a finalização do tratamento, todos os cães foram novamente avaliados, visando detecção de eventuais recidivas.

Resultados e Discussão

Em sete animais (46,33%) diagnosticou-se sarna demodécica localizada, e outros oito (53,66%) apresentaram a forma generalizada da enfermidade.

Aplicando-se o teste *t* de Student observou-se que não houve diferença significativa quanto à idade em meses em relação ao tipo de demodicose, localizada (21,00±20,36 meses) ou generalizada (20,12±17,09 meses) ($t=0,0905$; $p=0,9292$).

Empregando-se o teste exato de Fisher, não se observou nenhuma diferença significativa entre o sexo dos pacientes e o tipo de demodicose, localizada (quatro fêmeas e três machos) ou generalizada (quatro fêmeas e quatro machos) ($p=1,0000$).

A imobilidade dos ácaros ao exame microscópico, primeiro indício da negatificação laboratorial e da cura clínica ocorreu entre uma e 13 (6,33±3,72) semanas após o início do tratamento com doramectina, sendo de 8,50±3,30 semanas para os portadores de DG e de 3,85±2,68 semanas para portadores de DL. Quanto ao tempo em semanas para achado de ácaros imóveis em relação ao tipo de demodicose, localizada (2,57±0,53 semanas) ou generalizada (5,25±1,17 semanas), a diferença foi significativa ($t=5,572$; $p<0,0001$).

Todos os animais apresentaram 100% de cura, sendo que para isso o número de semanas de tratamento variou entre quatro e 15 (8,33±3,72), sendo de cinco a 15 (10,5±3,30) semanas nos pacientes portadores de DG ($n = 8$) e de quatro a sete (5,85±2,68) semanas nos portadores de DL ($n = 7$). Houve diferença significativa entre o número de administrações de doramectina necessário para a cura clínica e o tipo de demodicose, localizada (5,86±2,54 administrações) ou generalizada (10,50±3,07 administrações) foi significativa ($t=3,159$; $p=0,0075$).

Com respeito à relação entre a dose total de doramectina (corrigida pelo peso médio) e o tipo de demodicose, localizada ($0,29 \pm 0,08$ mg) ou generalizada ($0,49 \pm 0,16$ mg), houve diferença significativa ($t=3,004$; $p=0,0102$).

A demodicose canina ainda é um enorme desafio na medicina canina, pois apesar de seu fácil diagnóstico laboratorial, e da existência de uma forma localizada, que em geral não precisa ser tratada, existe também a forma generalizada, que pode comprometer severamente o paciente estado físico do animal e mesmo levá-lo à morte (MUELLER, 2004; SANTARÉM, 2007). Seu tratamento não deve focar somente ácaros, mas também a eliminação de bactérias quando da presença de piodermite e celulite (PARADIS, 1999; MATHET, BENSIGNOR; SEGALT, 1996; MUELLER, 2004), empregando-se antibióticos por tempo prolongado (SHAW; FOSTER, 2000). O uso de corticosteróides é plenamente contra-indicado (LEMARIE, 1996; PARADIS, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; MUELLER, 2004; HARVEY; McKEEVER, 2004). O controle de cura com a realização de avaliação microscópica de material colhido por meio de raspagem cutânea profunda é fundamental na avaliação do sucesso da terapêutica instituída, pois a melhora clínica não pode servir como parâmetro para considerar se um cão está totalmente curado, e as recidivas podem ser mais graves, caso o proprietário decida desistir do tratamento (MUELLER, 2004; SANTARÉM, 2007).

As LM representam considerável evolução no tratamento, sendo usadas entusiasticamente por muitos pesquisadores. Entretanto, a falta de padronização para estudos sobre seu sucesso terapêutico limita a recomendação de protocolos definitivos, de forma que alguns ainda indicam opção primária pelo uso de amitraz, para só depois lançar mão de uma das LM, tomando o cuidado de informar ao proprietário sobre os possíveis efeitos colaterais, duração e custo do tratamento. Novos estudos e novas estratégias para delineamento de protocolos terapêuticos, como o emprego de cálculos

de extrapolação alométrica utilizado neste trabalho, podem contribuir grandemente para que essa linha de trabalho continue a evoluir, trazendo os esperados benefícios para médicos veterinários, clientes e pacientes.

Os resultados obtidos neste estudo são compatíveis com os dados preliminares mencionados por Pachaly (1999) e Pachaly et al. (2001, 2004a), para o uso de doramectina em doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica, doramectina, e mais alentadores que os mencionados pela literatura consultada, em relação a amitraz (ROY; GHOSH; SEN, 1992; LARSSON; OTSUKA, 2000; KWOCHKA; KUNKLE; FOIL, 1985; MEDLEAU; WILLEMSE, 1995; HUGNET et al., 1996; HUGNET et al., 2001; MULLER, 1983; FOLZ et al., 1985; DUCLOS; JEFFERS; SHANLEY, 1994; MURPHY, 1994), ivermectina (YATHIRAJ et al., 1991; UPENDRA; MURALIDHARA; YATHIRAJ, 1995 ; ROWLEY, 1988; RISTIC et al., 1995; PARADIS; LAPERRIERE, 1992; O'MALLEY, 1994; MUELLER; BETTENAY, 1999; MUELLER; HASTIE; BETTENAY, 1999; MEDLEAU; RISTIC; MCELVEEN, 1996; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993; GUAGUÈRE, 1998; DELAYTE et al., 2006), milbemicina (HOLM, 1998;2003; TRANQUILLI; PAUL; TODD, 1991; SASAKI et al., 1990; MUELLER; BETTENAY, 1995; MILLER et al., 1993;1995;2003; CARLOTTI et al., 1998), e moxidectina (Sushma et al., 2001; BURROWS, 1997; BENSIGNOR; CARLOTTI, 1998; e SANTARÉM, 2007. Também apresentam vantagens em relação à própria doramectina, quando empregada em doses não alométricas, como relatado por Johnstone (2002), que avaliando 23 cães que receberam semanalmente 600 mcg/kg de doramectina por via SC, observou que sete apresentaram recidiva após 1-24 meses.

É importante ressaltar que neste estudo não foram observados quaisquer efeitos colaterais dignos de nota, como já relatado anteriormente por Pachaly (1999), Johnstone

(2002) e Pachaly et al. (2001, 2004a), e que quando avaliados 12 meses após o término do tratamento, nenhum dos 15 pacientes estudados apresentou quaisquer sinais de recidivas.

Conclusões

Neste estudo, a doramectina mostrou ser extremamente eficiente, quando empregada semanalmente por via subcutânea, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. Todos os 15 pacientes apresentaram recuperação plena ao final do tratamento, que variou entre quatro e sete semanas nos sete casos de demodicose localizada, e entre cinco e 15 semanas nos oito casos de demodicose generalizada, sendo digna de nota a ausência de efeitos colaterais durante o tratamento, bem como de recidivas, 12 meses após o término do mesmo.

Agradecimentos

Ao Instituto de Pesquisa, Estudos e Ambiência Científica da Universidade Paranaense (IPEAC – UNIPAR), pela concessão de apoio financeiro para a execução deste projeto de pesquisa.

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.C.C. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 535-550.
- ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A. Endoparasitocidas e ectoparasitocidas. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 437-476.
- BAKER, B.B.; STANNARD, A.A.; YASKULSKI, S.G.; HIRSH, D.C. Evaluation of topical application of runnel solution for generalized demodicosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 168, p. 1105-1107, 1976.
- BARRAGRY, T.B. Demodectic mange (Demodicosis). In: BARRAGRY, T.B. **Veterinary drug therapy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. p. 385-399.
- BARRIGA, O.O.; AL-KHALIDI, N.W.; MARTIN, S.; WYMAN, M. Evidence of immunosuppression by **Demodex Canis**. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 32, p. 37-46, 1992.
- BENSIGNOR, E.; CARLOTTI, D. Moxidectine in the treatment of generalized demodicosis in dogs. A pilot study: 8 cases. In: Kwochka, K. W. Willemse, T., Von Tscharnher. C. eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth-Heinemann, Oxford, p. 5-554, 1998.
- BENSIGNOR, E. Comparasion de trois techniques diagnostiques de démodécie à **Demodex canis** chez le chien. **Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 38, p. 167-171, 2003.
- BETTENAY, S.V.; MUELLER, R.S. Skin scraping and skin biopsies. In: Ettinger, S. Feldman, E., eds. **Textbook of small animal internal medicine**. W. B. Saunders, Philadelphia, 2003: in press.
- BOND, R. Raspado de piel en el diagnóstico de las enfermedades cutáneas del perro y del gato. **Waltham Focus**, v. 6, p. 30-31, 1996.
- BOURDEAU, P.; GUAGUÈRE, E.; CARLOTTI, D-N.; LE LOURAN, F.; MARTIGNONI, L. Characteristics of generalized canine demodicosis and parasitological study on 103 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 26, 2000.
- BOWMAN, D.D. Arthropods. In: BOWMAN, D. D. **Georgi's parasitology for veterinarians**. 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 1-78.

- BROCKIS, D.C. Otitis externa due to *Demodex canis*. **Veterinary Record**, v. 135, p. 464, 1994.
- BURROWS, A. Evaluation of the clinical efficacy of two different doses of moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in the dog. **Proceedings of the Science Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists Sydney**. American Academy of Veterinary Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology, 1997.
- BURROWS, A. K. Generalized demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, p. 244-246, 2000.
- CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, E.Q. Ivermectin – a potent new antiparasitic agent. **Science**. v. 221, p. 8-823, 1983.
- CARLOTTI, D.N.; BOURDEAU, P.; GUAGUÈRE, E.; FOUGERON, J.; FONTAINE, J.; FAUVEL, E.; BADUEL-MATIGNONI, L. Therapy of generalized demodicosis with variable oral doses of milbemycin oxime in 88 dogs. In: Kwochka, K. W., Willemsse, T., Von Tscharner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann. Oxford, p. 4-583, 1998.
- CASWELL, J.L.; YAGER, J.A.; FERRER, L.; WEIR, J.A.M. Canine demodicosis: a re-examination of the histologic lesions and description of the immunophenotype of infiltrating cells. **Veterinary Dermatology**, v. 6, p. 9-19, 1995.
- CASWELL, J.L.; YAGER, J.A.; PARKER, W.M.; MOORE, P.F. A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. **Veterinary Pathology**, v. 34, p. 279-287, 1997.
- CHEN, C.A. A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a Chihuahua dog. **Veterinary Dermatology**, v. 6, p. 227-229, 1995.
- CORBETT, R.; BANKS, K.; HINRICHS, D.; BELL T. Cellular immune responsiveness in dogs with demodectic mange. **Transplantation Proceedings**. v. 7, p. 9-557, 1975.
- CROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. **Veterinary Dermatopathology A Macroscopic and Microscopic Evaluation of Canine and Feline Skin Disease**. Mosby, St. Louis, MO, p. 143-6, 1992.
- DELAYTE, E.H.; OTSUKA, M.; LARSSON, C.E.; CASTRO, R.C.C. Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicidose canina generalizada. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 1, p. 31-38, 2006.

- DUCLOS, D.; JEFFERS, J.G.; SHANLEY, K.J. Prognosis for treatment of generalized demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 204, p. 616-619, 1994.
- FOLZ, S.D.; HENKE, C.L.; KAKUK, T.J.; RECTOR, D.L.; CONDER, G.A. Long-term use of amitraz in treating chronic generalized demodicosis. **Modern Veterinary Practice**, v. 66, p. 241-3, 1985.
- GARFIELD, R.A.; REEDY, L.M. The use of oral milbemycin oxima (Interceptor) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v. 3, p. 231, 1992.
- GHUBASH, R. Parasitic miticidal therapy. **Clinical Techniques in Small Practice**. v. 21, p. 123-144, 2006.
- GUAGUÈRE, E. La démodécie du chien adulte: à propos de 22 cas. **Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 26, p. 411-419, 1991.
- GUAGUÈRE, E. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 388 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. In: Kwochka, K. W., Willemse, T., Von Tscharner, C., Eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann. Oxford, p. 4-453, 1998.
- HAMANN, F.; WEDELL, H.; BAUER, J. Zur Demodikose des Hundes. **Kleintierpraxis**, v. 42, p. 54-745, 1997.
- HARGIS, A.M.; GINN, P.E. The integument. In: McGAVIN, M.D.; ZACCHARY, J.F. **Pathologic basis of veterinary diseases**. 4. ed. Saint Louis: Mosby, 2007. p. 1107-1261.
- HARVEY, R.G.; McKEEVER, P.J. Dermatoses que se caracterizam por alopecia em placas: demodicose canina. In: HARVERY, R.G.; McKEEVER, P. J. **Manual colorido de dermatologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 206-209.
- HENDRIX, C.M. External parasites. In: PRATT, P. W. **Laboratory procedures for veterinary technicians**. 3. ed. Saint Louis: Mosby, 1997. p. 385-433.
- HENFREY, J.I. Canine demodicosis. **In Practice**, v. 12, p. 187-192, 1990.
- HENPF.; OLSCHESKI, C.; OLSCHESKI, C.H. Hat jeder hautgesunde Hund Demodexmilben? **Histologische Faulität**. Freie Universität Berlin, Berlin, p. 141, 1988.
- HERNI, J.A.; BOUCHER, J.F.; SKOGERBOE, T.L.; TARNACKI, S.; GAJEWSKI, K.D.; LINDEMAN, C.J. Comparison of the efficacy of cefpodoxime proxetil and cephalixin in treating bacterial pyoderma in dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, p. 85-93, 2006.

HIRSH, D.C.; BAKER, B.B.; WIGER, N.; YASKULSKI S.G.; OSBURN B.I. Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36, p. 5-1591, 1975.

HOLM, B. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis in the dog. A retrospective study of 40 cases (1993-1995). In: Kwochka, K. W., Willemse, T., Von Tscharner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann, Oxford, p. 3-582, 1998.

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

HOPKINS, K.D.; MARCELLA, K.L.; STRECKER, A.E. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 197, p.4-93, 1990.

HOUSTON, D.M.; PARENT, J.; MATUSHEK, K.J. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, p. 77-80, 1987.

HUGNET, C.; BURONFOSSE, F.; PINEAU, X.; CARDORÉ J.L.; LORGUE G.; BERNY P.J. Toxicity And kietics of amitraz in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, p. 10-1506, 1996.

HUGNET, C.; BRUCHON-HUGNET, C.; ROYER, H. BOURDOISEAU G. Efficacy of 1.25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 12, p. 89-92, 2001.

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

KAMBOJ, D.S.; SINGH, K.B.; AVTAR, S. Studies on the therapeutic efficacy of amitraz, deltamethrin and ivermectin on canine demodicosis. **Indian Veterinary Journal**, v. 70, p. 4-61, 1993.

KNOTTENBELT, M.K. Chronic otitis externa due to *Demodex canis* in a Tibetan Spaniel. **Veterinary Record**, v. 135, p. 10-409, 1994.

KRAWIEC, D.R.; GAAFAR, S.M. Studies of the immunology of canine demodicosis. **Journal of the American Hospital Association**, v. 16, p. 669-676, 1980.

KWOCHKA, K. W.; KUNKLE, G.A.; F. C. O'NEILL, F.C. The efficacy of amitraz for generalized demodicosis in dogs: a study of two concentrations and frequencies of application. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 7, p. 8-17, 1985.

KWOCHKA, K.W.; KUNKLE, G.A.; FOIL, C.O. The efficacy of amitraz for generalized demodicosis in dogs: a study of two concentrations and frequencies of application. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 7, p. 8-17, 1985.

KWOCHKA, K.W. Demodicosis. In: Griffin. C. E., Kwochka, K. W.; McDonald, K. M.; eds. **Current Veterinary Dermatology**. Mosby Year Book, St. Louis, MO, p. 72-84, 1993.

KWOCHKA, K.W. Demodicosis. In: GRIFIN, C.E.; KWOCHKA, K.W.; MACDONALD, J. M. **Enfermedades dermatológicas del perro e el gato**. Buenos Aires: Inter-Médica, 1994. p. 85-99.

LARSSON, C.E.; OTSUKA, M. Lack of efficacy of amitraz collars for the treatment of generalized demodicosis (GD). **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 44, 2000.

LEMARIE, S.L. Canine demodicosis. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 18, p. 354-368, 1996.

LEMARIE, S.L.; HOSGOOD, G.; FOIL, C.S. A retrospective study of juvenile- and adult-onset of generalized demodicosis in dogs (1986-1991). **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 3-10, 1996.

LINDER, K.E.; YAGER, J.A.; PARKER, W.M.; KUNKLE, G.A. Applications of the skin-xenograft-mouse model in veterinary dermatology research. modeling canine demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 6, 2000.

MATHET, J.L.; BENSIGNOR, E.; SEGAULT, P. La démodécie canine: actualités. **Recueil de Médecine Vétérinaire**, v. 172, p. 149-165, 1996.

MERCHANT, S.R. Advances in veterinary dermatology. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 16, p. 445-447, 1994.

MEDLEAU, L.; WILLEMSE, T. Efficacy of daily amitraz therapy for refractory generalized demodicosis in dog: two independent studies. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 31, p. 246-249, 1995.

MEDLEAU, L.; RAKICH, P.M. Doenças Dermatológicas In: LOREZ, M. D.; CORNELIUS, L. M.; FERGUSSON, D. C. **Terapêutica clínica em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 23-62.

MEDLEAU, L.; RISTIC, Z.; McELVEEN, D.R. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 209-212, 1996.

- MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A. Dermatites parasitárias. IN: MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003. p. 59-88.
- MILLER, W.H.; SCOTT, D.W.; CAYETTE, S.M.; BUERGER, R.G.; BAGLADI, M.S. Clinical efficacy of increased dosages of milbemycin oxime for treatment of generalized demodicosis in adult dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 207, p. 1581-1584, 1995.
- MILLER, W.H.; SCOTT, D.W.; WELLINGTON, J.R.; PANIC, R. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, p. 1426-1429, 1993; 2003.
- MOJZISOVA, J.; PAULIK, S.; BAJOVA, V.; BARANOVA, D.; HIPIKOVA, V. Studies on the immunology of canine demodicosis. In: Kwochka, K. W Willemse, T., Von Tscharnner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998.
- MOZOS, E.; PEREZ, J.; DAY, M.J.; LUCENA R.; GINEL P.J. Leishmaniosis and generalized and generalized demodicosis in three dogs: a clinico-pathological and immunohistochemical study. **Journal of Comparative Pathology** v. 120. P. 68-257, 1999.
- MUELLER, R.S.; BETTENAY, S.V. Milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 25, p. 122-126, 1995.
- MUELLER, R.S.; BETTENAY. S.V. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, p. 77-80, 1999.
- MUELLER, R.S.; HASTIE, K.; BETTENAY, S.V. Daily oral ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in 23 dogs. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 29, p. 132-136, 1999.
- MUELLER, R.S. **Dermatology for the Small Animal Practitioner**. Teton New Media, Jackson, FL, p. 21-30, 2000.
- MUELLER, R.S. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. **Veterinary Dermatology**, v. 15, p. 75-89, 2004.
- MULLER, G. H. Amitraz treatment of demodicosis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 435-441, 1983.
- MULLER, H.G.; KIRK, W.R.; SCOTT, W.D. Demodicose. **Dermatologia dos pequenos animais**. ed. Manole, São Paulo, 1985. p. 349-369.

- MURPHY, M.J. Toxin exposures in dogs and cats: pesticides and biotoxins. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 205, p. 414, 1994.
- NAYAK, D.C.; TRIPATHY, S.B.; DEY, P.C.; RAY, S.K.; MOHANTY, D.N.; PARIDA, G.S.; BISWAL, S., DAS, M. Prevalence of canine demodicosis in Orissa (India). **Veterinary Parasitology**, v. 73, p. 347-352, 1997.
- NUTTING, W.B.; DESCH, C.E. Demodex canis Redescription and Reevaluation. **Cornell Veterinarian**, v. 68, p. 49-139, 1978.
- O'MALLEY, K. Oral use of ivermectin in the treatment and prophylaxis of generalized canine demodicosis. **Canine Practice**, v. 19, p. 9-23, 1994.
- PACHALY, J.R. Emprego de doramectina no tratamento de demodicose em cães domésticos. In: I Congresso de Clínica Veterinária de Pequenos Animais do Mercosul, (1999, Foz Iguaçu). **Anais...**, Curitiba, 1999. p. 25.
- PACHALY, J.R., BRITO, H.F.V. Interespecific allometric scaling. In: FOWLER, M.E., CUBAS, Z.S. **Biology, medicine and surgery of south American wild animals**. Ames: Iowa university press, 2001. p. 475-481.
- PACHALY, J.R., Terapêutica por extrapolação alométrica. In: CUBAS, Z.S., SILVA, J.C.R., CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de animais selvagens – Medicina veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. p.1215-1223,.
- PACHALY, J.R.; NEVES, A. G.; BELETTINI, S. T.; ADAMI, S.C.; BOLSON, J.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; MÜNCHEN, L. Avaliação preliminar da eficiência da doramectina no tratamento de sarnas em cães domésticos. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 4, n. 2, p.247, 2001.
- PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of doramectin in the treatment of generalized demodicosis in domestic dogs (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 46, 2004.
- PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of doramectin in the treatment of sarcoptic mange in domestic dogs (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 47, 2004.
- PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of

doramectin in the treatment of notoedric mange in domestic cats (*Felis catus* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 48, 2004.

PARADIS, M. Ivermectin in small animal dermatology. Part II. Extralabel applications. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, p. 459-469, 1998. PARADIS, M.; PAGE, N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 9, p. 55-59, 1998.

PARADIS, M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. In: CAMPBELL, K.L. **Dermatology. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, p. 1425-1435, 1999.

PARADIS, M.; LAPERRIERE, E. Efficacy of daily ivermectin treatment in a dog with amitraz-resistant, generalized demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v.3, p.85-88, 1992.

PAUL, A.J., TRANQUILLI, W.J., SEWARD, R. TODD K.S.JR., DIPIETRO, J.A. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 68-251, 1985.

EDERSEN, N.C. A review of immunology diseases of the dog. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 69, p. 251-242, 1999.

PFIZER. Dectomax® - **Manual técnico**. Guarulhos: Pfizer. 1995.

QUINN, P.J.; DONNELLY, W.J.C.; CARTER, M.E.; MARKEY, B.K.J.; TORGERSON, P.R.; BREATHNACH, R.M.S. **Microbial and parasitic diseases of the dog and cat**. London: W.B. Saunders. 1997. 362 p.

RENVIER, C.; GUILLOT, J. Adult-onset demodicosis in dogs: a retrospective study on 28 caes. **Veterinary Dermatology**, v. 3, sup. 1, p. 49, 2000.

RISTIC, Z.; MEDLEAU, L.; PARADIS, M.; WHITE-WEITHERS, N.E. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, p. 10-1308, 1995.

ROWLEY, J. Ivermectin toxicity in two kittens. **Companion Animal Practice**, v. 2, 2-31, 1988.

ROY, S. GHOSH, R.C.; SEN, S.K. Therapeutic evaluation of amitraz against canine demodicosis. **Indian Veterinary Journal**, v. 69, p. 750-751, 1992.

SANTARÉM, V.A. Demodicose canina: revisão. *Clínica Veterinária (São Paulo)*, v. 69, p. 86-98, 2007.

- SARTOR, I.F.; SANTARÉM, V.A. Agentes empregados no controle de ectoparasitos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 567-583,
- SASAKI, Y.; KITAGAWA, H.; MURASE, S. et al. Susceptibility of rough-coated Collies to milbemycin oxime. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 52, p. 71-1269, 1990.
- SCOTT, D.W.; FARROW, B.R.H.; SCHULTZ, R. D. Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 10, p. 233-244, 1974.
- SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Parasitic skin diseases. In: SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller and Kirk's small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 2001. p. 423-516.
- SCOTT, D.W.; SCHULTZ, R.D.; BAKER, E.B. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 12 p. 13-203, 1976.
- SCOTT, D.W., MILLER, W.; GRIFFIN, C.E. **Small animal dermatology**, 5. ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1995.
- SEDGWICK, C.J.; POKRAS, M.A. Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling. In: American Animal Hospitals Association's 55th Annual Meeting, (1988). **Proceedings...** 1988. p. 156-161.
- SHAW, S.E.; FOSTER, A.P. Treatment of canine adult-onset demodicosis. **Australian Veterinary journal**. v. 78, p. 243-244, 2000.
- SHIPSTONE, M. Generalized demodicosis in dogs, clinical perspective. **Australian Veterinary Journal**. v. 78, p. 240-242, 2000.
- SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; ALBERTON, L.R.; MARCHAN, P.R.A.C.A.; ARNS, G.C.; AZZOLINI, F.; PACHALY, J.R. Emprego de doramectina em cão da raça Collie, com doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica – Relato de caso. In: VI Encontro de Iniciação Científica e Fórum de Pesquisa da UNIPAR, (2007, Umuarama). Anais..., Umuarama, 2007. p. 25.
- SOULSBY, E.J.L. Arthropods. In:_____. **Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals**, 7. ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1982. p. 359-504.
- SUSHMA, C.; KHAHRA, S. S.; NAURIYAL, D.C. Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs. **Indian Journal of Veterinary Medicine**, v. 21, p. 2- 91, 2001.

TIZARD, I.R. Immunity to parasites. In:_____. **Veterinary immunology: an introduction**. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 280-294.

TRANQUILLI, W.J.; PAUL. A.J.; TODD, K. S. JR. Assesment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in Collies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, p. 2-1170, 1991.

UPENDRA, H.A.; MURALIDHARA, A.; YATHIRAJ. S. Ivermectin toxicity in a dog. **Indian Journal of Veterinary Medicine**, v. 15, p. 52, 1995.

WILKINSON, G.T.; HARVEY, R.G. Doença parasitária: demodicose. In: WILKINSON, G.T.; HARVEY, R.G. **Atlas colorido de dermatologia dos pequenos animais - Guia para o diagnóstico**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 73-79.

WOLBERG, A.C. Canine demodicosis. In: Congress of the World Small Animal Veterinary Association. XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association. **Proceedings...** Tomo I. Buenos Aires, Argentina, 1998.

YAGER, J.A.; SCOTT, D.W. The skin and appendages. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press. v. 1, p. 531-737, 1992.

YAGER, J.A.; WILCOCK, B.P. **Colour atlas and text of surgical pathology of the cat and dog**. Wolfe, London, 1994. p. 92-3.

YATHIRAJ.; THIMMAPPA M.; JAVAGOPOLA P.N.R.S.; RAI. M. T.; REDDY, N. R. J. Treatment of demodicosis in canines with ivermectin. **Indian Veterinary Journal**, v. 68, p. 6-784, 1991.

ZIVICNAJAK, T.A restropective evaluation of efficacy in therapy for generalized canine demodicosis. **Veterinarski archiv**, v. 75, p. 303-310, 2005.

SARNA DEMODÉCICA CANINA E SUAS NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO – REVISÃO

Regiane Pereira Baptista da Silva
Salviano Tramontin Belettini
Rafael Feltrim Stel
Lisiane Almeida Martins
José Ricardo Pachaly

SILVA⁶, R.P.B.; BELETTINI⁷, S.T.; STEL⁸, R.F.; MARTINS⁹, L.A.; PACHALY¹⁰, J.R. Sarna demodécica canina e suas novas perspectivas de tratamento – Revisão. *Arq. Ciên. Vet. Zool.* UNIPAR, X(X): p. XX-XX, 200X.

RESUMO: A sarna demodécica canina, também chamada de demodicose canina ou demodicidose canina, é uma das dermatopatias mais comumente encontradas na clínica veterinária, e em sua forma generalizada é uma das mais sérias enfermidades encontradas nos cães. O tratamento pode ser insatisfatório e frustrante, fazendo com que muitos cães sejam submetidos a eutanásia, tanto em função da pouca eficácia dos acaricidas disponíveis, quanto de consecutivas recidivas. Atualmente, depois de mais de 20 anos de primazia do ectocida tópico amitraz como droga de eleição para tratamento de cães parasitados pelo *Demodex canis*, uma nova classe de fármacos de ação sistêmica vem ganhando a confiança dos clínicos e revolucionando conceitos terapêuticos. As lactonas macrocíclicas dividem-se em milbemicinas como milbemicina oxima e moxidectina, e em avermectinas, como ivermectina, doramectina e abamectina. Algumas delas apresentam grande potencial, e há grande quantidade de relatos positivos sobre seu emprego. Entretanto, a falta de padronização para estudos sobre seu sucesso terapêutico limita a recomendação de protocolos definitivos, de forma que alguns ainda indicam opção primária pelo uso de amitraz, para só depois lançar mão de uma das lactonas macrocíclicas. Novos estudos e novas estratégias para delineamento de protocolos terapêuticos, como o emprego de cálculos de extrapolação alométrica, podem contribuir grandemente para que essa linha de trabalho continue a evoluir, trazendo os esperados benefícios para médicos veterinários, clientes e pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Cão. Sarna demodécica. Demodex. Amitraz. Lactonas macrocíclicas. Avermectinas. Milbemicinas.

SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; STEL, R.F.; MARTINS, L.A.; PACHALY, J.R. Canine demodicosis and its new treatment perspectives – Review. *Arq. Ciên. Vet. Zool.* UNIPAR, X(X): p. XX-XX, 200X.

ABSTRACT: Demodicosis, also called demodectic mange, is one of the most common dermatologic diseases in veterinary practice, and its generalized presentation is one of the most severe diseases of dogs. Therapy may be unsatisfactory and frustrating,

⁶ Médica Veterinária, Mestre pelo Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. Avenida Atlântica, 1302, CEP 87505250, Umuarama, PR, Brasil. E-mail: regivetnet@hotmail.com

⁷ Médico Veterinário, Mestre pelo Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: salviano@unipar.br

⁸ Aluno do Curso de Medicina Veterinária e bolsista PIBIC da Universidade Paranaense – UNIPAR.

⁹ Médica Veterinária, Mestre, Doutora. Professora do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: lmartins@unipar.br

¹⁰ Médico Veterinário, Mestre, Doutor. Professor do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: pachaly@uol.com.br

causing the euthanasia of a lot of dogs because of acaricid inefficacy and consecutive recurrences. Nowadays, after more than 20 years of primacy of the topical ectocide amitraz as drug of choice for demodicosis, a new class of systemic drugs is winning confidence of practitioners as a revolution in therapeutic concepts. The macrocyclic lactones are divided in mylbemicins as mylbemicin oxime and moxydectin, and avermectins as ivermectin, doramectin e abamectin. Some of them have great potential and there are a lot of positive reports about their using. However, the lack of patterns for the study of their therapeutic success still limits the indication of definitive protocols, leading some clinicians to indicate the amitraz as first option, using the macrocyclic lactones at a later time. New studies and strategies in designing therapeutic protocols, as the use of allometric scaling calculations, may contribute decisively for the evolution of this working line, leading to benefits for veterinarians, clients, and patients.

KEY WORDS: Dog. Demodicosis. Demodex. Amitraz. Macrocyclic lactones. Avermectins. Mylbemicins.

SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; STEL, R.F.; MARTINS, L.A.; PACHALY, J.R. Sarna demodéica en perros y sus nuevas perspectivas de tratamiento – Revisión. *Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR*, X(X): p. XX-XX, 200X.

RESUMEN: La sarna demodéica, también llamada demodicosis, es una de las más comunes dermatopatías en la clínica veterinaria, y en su presentación generalizada, es una de las más serias enfermedades de los perros. El tratamiento puede ser insatisfactorio y frustrante, haciendo con que muchos perros sean sometidos a eutanasia, tanto por poca eficacia de los acaricidas disponibles, cuanto por consecutivas recidivas. Actualmente, después de más de 20 años de primacía del ectocida tóxico amitraz como droga de elección para tratamiento de perros parasitados por el *Demodex canis*, una nueva clase de fármacos de acción sistémica está ganando la confianza de dos clínicos y revolucionando conceptos terapéuticos. Las lactonas macrocíclicas se dividen en milbemicinas como milbemicina oxima y moxidectina, e en avermectinas, como ivermectina, doramectina y abamectina. Algunas de ellas presentan gran potencial, y existen muchos reportes positivos sobre su empleo. Entretanto, la falta de a falta de reglas para estudios sobre su eficacia terapéutica limita la recomendación de un protocolo definitivo, de manera que algunos aún indican opción primaria por el amitraz, para solamente después emplear las lactonas macrocíclicas. Nuevos estudios y nuevas estrategias para el proyecto de protocolos terapéuticos, como el empleo de la extrapolación alométrica pueden dar gran contribución para que esta línea de trabajo tenga más evolución, trayendo os esperados beneficios para médicos veterinarios, clientes y pacientes.

PALABRAS-CLAVE: Perro. Sarna demodéica. Demodex. Amitraz. Lactonas macrocíclicas. Avermectinas. Milbemicinas.

Introdução

As enfermidades parasitárias respondem por importante parcela dos problemas dermatológicos dos cães, especialmente em regiões quentes (WILKINSON; HARVEY, 1998), e seu tratamento deve ser baseado no diagnóstico etiológico, e no emprego de drogas que associem eficácia, facilidade de administração e segurança para os pacientes.

A demodicose canina, também chamada de sarna demodécica canina ou demodicidose canina, é uma das dermatopatias parasitárias mais comumente encontradas na clínica veterinária (NUTTING; DESCH, 1978; SISCHO et al., 1989), e na forma generalizada é uma das mais sérias enfermidades encontradas nos cães (GHUBASH, 2006; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; MUELLER, 2004; WILKINSON; HARVEY, 1998). De acordo com Miller et al. (1995), a demodicose generalizada é um dos grande desafio em dermatologia veterinária canina, uma vez que o tratamento pode ser insatisfatório e frustrante, fazendo com que muitos cães sejam submetidos a eutanásia, tanto em função da pouca eficácia dos acaricidas disponíveis, quanto de consecutivas recidivas

O *Demodex canis* é um artrópodo aracnídeo da Família Demodicidae, Subclasse Trombidiforme (SOULSBY, 1982; FOLEY, 1991), membro da microbiota cutânea normal no cão, que causa dermatopatias em algumas situações especiais, quando ocorre superpopulação (NUTTING; DESCH, 1978; HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988). Segundo Yager e Scott (1992) e Quinn et al. (1997), não trata-se de uma zoonose, e relatos brasileiros dão conta que o *D. canis* é o agente causal de 40,0 a 48,28% dos casos de sarna canina atendidos em hospitais universitários (BELLATO et al., 2003; SANTARÉM, 2007). Trata-se de um parasito cutâneo obrigatório cuja faixa térmica varia de 16 a 41°C, sendo que o parasito pode viver longe do hospedeiro por mais de 30 dias (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Seu corpo é alongado e dividido numa região anterior denominada o gnatossoma, na qual

se localiza a peça bucal formada por quelíceras em estilete acopladas a palpos triarticulares; uma região intermediária com quatro pares de patas curtas e grossas formadas triarticuladas e, finalmente, o opistossoma, parte caudal alongada com estriações anelares transversais (SOULSBY, 1982; CHEN, 1995; URQUHART et al., 1996; FORTES, 1997; BOWMAN, 1999). O ciclo vital envolve ovos fusiformes eclodindo em larvas com seis patas, mudando para ninfas de oito patas e, finalmente, maturando em adultos (NUTTING; DESCH, 1978).

A transmissão ocorre por contato direto da cadela com seus filhotes durante o período de amamentação (GAAFER; GREEVE, 1966; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), o que é confirmado pelo fato de filhotes abortados ou nascidos por meio de cesariana não albergarem esses ácaros (SAKO, 1964; SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974). A mãe geralmente não apresenta sinais clínicos, e em parte da população canina, o *Demodex* tem uma ocorrência "normal" em animais aparentemente saudáveis. Mais tarde somente alguns cães apresentarão sinais da doença, em função de superpopulação parasitária (NUTTING; DESCH, 1978; HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988), acreditando-se que isso seja devido a uma predisposição genética individual que causa inibição generalizada dos linfócitos T (SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974.; TIZARD, 2000), de forma que a pele dos cães portadores de demodicose é ecologicamente favorável à reprodução e crescimento dos parasitos. Não se demonstrou a possibilidade de transmissão experimental da enfermidade clínica de um cão infectado para um saudável, exceto em um único estudo (NAYAK et al., 1998).

Revisão da Literatura

Patogênese

Ainda não se conhece inteiramente a patogênese da demodicose (GHUBASH, 2006; HARGIS; GINN, 2007), mas a idade é fator preponderante. São identificadas duas apresentações clínicas da doença, a Demodicose Localizada (DL) e a Demodicose Generalizada (DG) que pode ocorrer na infância (Forma Juvenil) ou quando adulto (forma adulta) (NUTTING; DESCH, 1978; HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996; NAYAK et al., 1997; PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), sendo que a DL, representando cerca de 90% dos casos e acontece até os 18 meses de idade (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996; NAYAK et al., 1997; PARADIS, 1998). A raça também tem influência epizootiológica, sendo que segundo Scott; Miller; Griffin (2001) e Zivichajok (2005), a enfermidade é mais freqüente em cães de raça pura, especialmente os de pelagem curta, apesar de poder afetar todos os tipos de cão (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HENFREY, 1990; KWOCHKA, 1994)

Fatores como nutrição inadequada, estresse, endoparasitoses, enfermidades debilitantes, imunossupressão medicamentosa e as alterações endócrinas femininas durante o ciclo estral também são listados como contribuintes para o surgimento das lesões (BARRAGRY, 1994; NAYAK et al., 1997; MUELLER; BETTENAY, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

A patogênese da forma juvenil da DG ainda não foi esclarecida, e nos cães acometidos não se encontra nenhuma anormalidade na imunidade inespecífica (SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974; SCOTT; SCHULTZ; BAKER, 1976) e humoral (KRAWIEC; GAAFAR, 1980; CORBETT et al, 1975), apesar de muitos estudos já terem relatado anomalias na imunidade celular (HIRSH et al., 1975; SCOTT;

SCHULTZ; BAKER, 1976; MOJZISOVA et al., 1998; BARRIGA et al., 1992; LEMARIE; HOSGOOD; FOIL, 1996). De acordo com Lemarie; Hosgood; Foil (1996) e Mueller (2004), a forma juvenil é mais influenciada por estresse, fatores genéticos, nutricionais e raciais. Já a forma adulta pode ser desencadeada por imunossupressão, distúrbios nutricionais, parasitismo intenso e enfermidades sistêmicas que alterem a resposta imune, incluindo fatores como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismos espontâneo ou iatrogênico exógeno, diabetes melito, neoplasias, leishmaniose, distúrbios auto-imunes, além de corticoterapia ou quimioterapia, existindo também processos idiopáticos sem causa específica de imunossupressão (GUAGUÈRE, 1991; MILLER et al., 1993; DUCLOS; JEFFERS; SHANLEY, 1994; MUELLER; BETTENAY, 1995; MEDLEAU; RAKICH, 1996; MUELLER; BETTENAY, 1999; PARADIS, 1999; MOZOS et al., 1999; RENVIER; GUILLOT, 2000)

No folículo piloso comprometido a resposta imunológica contra o *D. canis* na parede folicular pode ocorrer por reação linfocitária contra ceratinócitos portadores de antígenos próprios alterados ou de antígenos do próprio ácaro, bem como por foliculite mural linfocitária reativa ao ácaro (CASWELL et al., 1997; HARGIS; GINN, 2007). A demodicose é caracterizada por reação de hipersensibilidade tardia, encontrando-se linfócitos T CD3+ (CASWELL et al., 1995) e CD8+ citotóxicos, à semelhança do que se observa em dermatites de contato (TIZARD, 2000). Na DG se observam características clínicas de imunodeficiência, como infecções bacterianas oportunistas moderadas, persistentes e recorrentes, de difícil tratamento (PEDERSEN, 1999; LINDER et al., 2000).

Aspectos Clínicos

São reconhecidos dois tipos de demodicose, a demodicose localizada (DL) e a demodicose generalizada (DG), sendo curso e prognóstico bastante diversos (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985). Quanto à idade dos pacientes, a demodicose pode ser separada em forma juvenil e forma adulta, de acordo com o surgimento dos primeiros sinais clínicos (GHUBASH, 2006). A forma juvenil ocorre entre três e seis meses (PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Dos seis aos 12 meses ocorre resolução espontânea das lesões, sendo que a partir dos dois anos, as lesões podem recrudescer, iniciando-se a forma adulta da doença (WOLBERG, 1998).

As lesões típicas da DL são manchas eritematosas e alopecias na cabeça e/ou membros torácicos. Pode haver prurido e descamação fina (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), e ocorre recuperação espontânea na maioria dos pacientes (KWOCHKA, 1993; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Não existe uma definição universalmente aceita para a diferenciação entre DL e DG (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), sendo que Mueller (2004) considera indicativos de DG o envolvimento de toda uma região do corpo, a existência de mais de cinco áreas focais e/ou o envolvimento das patas.

A DG é uma das doenças caninas mais severas (WILKINSON; HARVEY, 1998), iniciando como progressão da DL, entre três e dezoito meses de idade e se evidenciando como DG adulta, após os dois anos de idade (PARADIS, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). As características clínicas da DG são bastante variáveis (HARVEY; McKEEVER, 2004) e as lesões são incômodas e se encontram presentes em mais de cinco áreas de alopecia focal, especialmente na cabeça, membros e tronco, podendo também envolver todo o corpo, sendo que inicialmente se observa alopecia generalizada, e a seguir eritema, descamação, crostas e tamponamento folicular, bem como hiperpigmentação (YAGER; SCOTT, 1992; KWOCHKA, 1994; BOWMAN, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Muitas vezes as extremidades

dos membros são intensamente atingidas, na forma conhecida como pododemodicose (BOWMAN, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), doença interdigital e digital crônica que freqüentemente é acompanhada por piodermite e se caracteriza por espessamento cutâneo, hiperpigmentação, tumefação das patas e presença de pústulas interdigitais que ulceram e drenam material sero-sanguinolento, com exsudação, hemorragia e formação de crostas (QUINN et al., 1997; HARVEY; McKEEVER, 2004).

As lesões vistas na DG são variáveis e podem incluir comedos e pápulas foliculares. Os pacientes mais gravemente afetados apresentam foliculite profunda e furunculose, com severa exsudação hemorrágica e crostas espessas, sendo que a demarcação entre as áreas afetadas e a pele normal é abrupta, sendo comum se observar linfadenopatia (MUELLER, 2004). A ação do ácaro permite que a microbiota normal se torne patogênica, sendo que o agente Gram positivo mais comum, presente em 90% dos casos, é o *Staphylococcus intermedius*, mas também ocorrem Gram-negativos como *Pseudomonas* spp. *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli* (GARFIELD; REEDY, 1992; WILKINSON; HARVEY, 1998; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HERNI et al., 2006). As infecções secundárias são mais comuns nos casos que abrangem mais que 50% da área cutânea (BOURDEAU et al., 2000), e em mais da metade dos casos ocorrem piodermites profundas com presença de crostas, ulceração e exsudação (BARRAGRY, 1994; MEDLEAU; HNILICA, 2003; HARVEY; McKEEVER, 2004).

Em alguns cães ocorre apenas pododermatite, provocando dor e edema, que são especialmente importantes em pacientes de maior porte (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), e em certos casos a demodicose canina pode também causar otite externa (BROCKIS, 1994; KNOTTENBELT, 1994). Quadros de demodicose pustular caracterizados por edema, pápulas, pústulas, furunculose com secreção hemopurulenta e comprometimento sistêmico são conseqüências das infecções oportunistas (SOULSBY, 1982; ROY, GHOSH; SEN, 1992; WOLBERG, 1998; SCOTT;

MILLER; GRIFFIN, 2001). Nesses casos pode se observar prurido, devido a reação de hipersensibilidade, bem como odor desagradável e degradação cutânea (BOWMAN, 1999). Linfadenopatia é um achado comum na DG (WOLBERG, 1998), observando-se ainda febre, letargia e anorexia (QUINN et al., 1997; BOWMAN, 1999; MEDLEAU; HNILICA, 2003), e mesmo morte por septicemia (YAGER; SCOTT, 1992; QUINN et al., 1997).

Diagnóstico

A técnica de escolha para o diagnóstico da demodicose é o exame parasitológico de material colhido por raspagem cutânea profunda (MUELLER, 2000; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), que apresenta fácil execução, baixo custo e alta sensibilidade (BOND, 1996). Segundo Bensignor (2003), a pele afetada deve ser raspada na direção dos pêlos, até que se observe sangramento capilar, sendo recomendável comprimir a pele durante a raspagem, para expulsar os ácaros dos folículos pilosos, sendo que as lesões nas patas e na face são mais difíceis de raspar. As raspagens devem ser executadas especialmente nas áreas de transição entre pele saudável e lesões, e onde há comedos, abrangendo em no mínimo três a seis sítios diferentes (BOND, 1996; SHIPSTONE, 2000). A área raspada deve ser pressionada até ocorrer pequena hemorragia capilar, pois isso comprova que o material obtido provém de região profunda da derme, com expulsão dos ácaros dos folículos pilosos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; BOND, 1996). O material colhido deve ser colocado em lâmina de vidro com uma gota de parafina líquida, óleo mineral, glicerina ou hidróxido de potássio a 10 %, e coberto por lamínula (BOND, 1996). Para facilitar a visualização dos ácaros, o condensador deve ser parcialmente fechado, pois a alta incidência de luz pode dificultar a observação (GHUBASH, 2006). Recomenda-se microscopia com objetiva de 10X, para visualização de todos os estágios evolutivos do

parasito e determinação da relação entre ácaros vivos e mortos. Durante o tratamento, redução de mais de 75% no número de ovos e aumento de 75% no número de ácaros mortos sugerem bom prognóstico (SHIPSTONE, 2000; HENDRIX, 1997; BOURDEAU et al., 2000; BURROWS, 2000). Uma vez que o achado de um ácaro isolado pode refletir somente colonização normal da pele. Bond (1996) e Renvier e Guillot (2000) indicam que a confirmação do diagnóstico seja estabelecida quando o exame microscópico mostrar cinco ou mais ácaros por campo, sendo que mesmo após três raspagens negativas, podem ocorrer recidivas em cães adultos (GHUBASH, 2006).

Bensignor (2003) relatou que a sensibilidade da técnica de raspagem é de 100% em casos de DG, enquanto tricograma e biópsia seguida de histopatologia apresentaram resultados próximos a 40%. Obviamente o tricograma auxilia nos casos suspeitos de dermatofitose e a histopatologia pode ter valor complementar (QUINN et al., 1997) quando a pele estiver muito espessada ou enrugada, e nas lesões podais crônicas, situações em que os ácaros podem estar localizados muito profundamente que as raspagens podem resultar em falso-negativos (HARVEY; McKEEVER, 2004; BOND, 1996).

A realização de biópsia cutânea pode ser necessária para confirmação histopatológica em alguns pacientes (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; BETTENAY; MUELLER, 2003). Sendo parte da microbiota cutânea normal, o *Demodex* spp. pode ser encontrado em raspagens ou biopsias cutâneas de animais saudáveis (HENPF; OLSCHESKI; OLSCHESKI, 1988). Na avaliação de cães com dermatopatia, mesmo a presença de pequenos números de ácaros tem valor significativo, e pode ser necessário realizar muitas raspagens, tricogramas ou biópsias (MUELLER, 2004). As características histopatológicas da demodicose são uma dermatite nodular e/ou foliculite e furunculose, com ácaros *Demodex* em localização intrafolicular, além de perifoliculite com infiltração linfo-plasmocítica e pequeno número de eosinófilos e mastócitos (SCOTT; FARROW; SCHULTZ, 1974; YAGER; SCOTT, 1992; MUELLER, 2004). As lesões microscópicas de DG podem variar em função da presença e da

extensão da infecção bacteriana secundária e da ocorrência de piodermite profunda. O folículo piloso é ocupado por grandes números de ácaros (YAGER; SCOTT, 1992), sendo que lesões crônicas severas consistem de fibrose dérmica com obliteração de estruturas anexas (HARGIS; GINN, 2007) e foliculite linfocítica mural, com infiltrado de linfócitos T (CASWELL, 1995). A infecção bacteriana pode gerar foliculite supurativa com infiltração de neutrófilos, ocorrendo também reação granulomatosa (QUINN et al., 1997). Em alguns pacientes pode haver presença de granulomas perifoliculares circundando fragmentos de ácaros (CROSS; IHRKE; WALDER, 1992; YAGER; WILCOCK, 1994).

Tratamento

DL e DG devem ser consideradas como duas entidades patológicas distintas, exigindo avaliação clínica e tratamento diferente (MILLER et al., 1995; MUELLER; BETTENAY, 1995; LEMARIE, 1996; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). As possibilidades de cura são maiores quando controladas as causas primárias da imunossupressão em animais adultos (MERCHANT, 1994), sendo que o insucesso terapêutico se deve, basicamente, à tríade composta por localização profunda dos ácaros, imunocomprometimento e piodermite secundária (BARRAGRY, 1994). Os tratamentos mais usados atualmente são o amitraz e as lactonas macrocíclicas (MUELLER, 2004).

Tratamento tópico com amitraz

O amitraz é um acaricida/inseticida da família da formamidina, e foi o primeiro produto licenciado para tratamento de DG, constituindo um passo significativo na

terapia, e permanecendo por mais de 20 anos como padrão terapêutico (LEMARIE, 1996; MEDLEAU; RISTIC; MCELVEEN, 1996; GHUBASH, 2006).

É um agonista de receptores adrenérgicos α_2 , inibidor da mono-aminoxidase (MAO) e da síntese de prostaglandinas (PARADIS, 1999; HUGNET et al., 1996) O uso é tópico, e para maximizar o contato com a pele, visando maior eficiência, é fundamental que cães de pelagem média e longa sejam tosados, e seja usado um xampu antibiótico para remover crostas e bactérias, antes da rinsagem com o amitraz (KWOCHKA, 1993; PARADIS, 1999). Esta rinsagem deve ser feita em ambiente arejado e o aplicador deve usar roupas protetoras, pois efeitos adversos como problemas respiratórios já foram observados em pessoas (MUELLER; BETTENAY, 1995; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Os cães não podem se molhar entre as aplicações, e os protocolos de tratamento variam de 0,025% a cada 14 dias até 1,25% semanalmente (FARMER; SEAWRIGHT, 1980; MULLER, 1983; SHIRK, 1983; BUSSIERAS; CHERMETTE, 1986; KNOTTENBELT, 1994; HAMANN; WEDELL; BAUER, 1997; HUGNET et al., 2001; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001), a cada 24, 48 ou 72 horas. Finalmente, Larsson e Otsuka (2000) informam sobre a ineficiência da utilização de coleiras impregnadas com amitraz a 9%.

A eficácia do tratamento com amitraz apresenta grande variação, em função das diferentes formas de emprego, sendo que a literatura informa percentuais de sucesso variando entre 60 e 86% (MEDLEAU; WILLEMSE, 1995; MULLER, 1983), 0 a 92% (KWOCHKA; KUNKLE; O'NEILL, 1985) e 0 a 100% (MUELLER, 2004). Em estudos com acompanhamento de 12 meses (CHEN, 1995; MULLER, 1983; HAMANN, WEDELL; BAUER, 1997; MEDLEAU; WILLEMSE, 1995; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1985), ocorreu recidiva diagnosticada por raspagens cutâneas em 29 de 254 cães (11%). Os efeitos adversos observados no tratamento com amitraz foram depressão (KWOCHKA; KUNKLE; O'NEILL, 1985; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1985) sonolência (MULLER, 1983; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993), ataxia (KWOCHKA;

KUNKLE; O'NEILL, 1985), polifagia/polidipsia (KWOCHKA; KUNKLE; O'NEILL, 1985), vômito/diarréia (HUGNET et al., 2001; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993), além de eritema generalizado, descamação e odor desagradável (HUGNET et al., 2001).

O amitraz tem toxicidade a partir de ingestão ou absorção cutânea, e por ser um agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, está associado a quadros de hipotensão, sedação midríase, hipotermia, bradicardia, ataxia, vasoconstrição, emese e diarréia (ANDRADE; SANTARÉM, 2002; MURPHY, 1994). O tratamento indicado em tais casos é o cloridrato de ioimbina, que desloca competitivamente o acaricida dos receptores, em associação a fluidoterapia parenteral, não havendo indicação para o uso de atropina (LEMARIE, 1996).

Ao longo de duas décadas de uso do amitraz no tratamento da DG foi possível observar indícios de resistência parasitária, sendo que provavelmente a seleção de ácaros resistentes decorreu do uso incorreto aplicação do produto (BURROWS, 2000). Segundo Santarém (2007), o longo período e o custo do tratamento, além da dificuldade de aplicação das rinsagens, acabam por levar muitos proprietários ao abandono do protocolo terapêutico. Assim, como conseqüência da resistência e dos inconvenientes da utilização do amitraz, moléculas com ação sistêmica passaram a ser testadas (MERCHANT, 1994), destacando-se as lactonas macrocíclicas (MUELLER, 2004; SANTARÉM, 2007).

Tratamento sistêmico com lactonas macrocíclicas (LM)

Nos últimos anos, o tratamento das dermatopatias parasitárias em cães passou por avanços consideráveis, especialmente pelo emprego do grupo de drogas denominadas lactonas macrocíclicas, que são agentes antiparasitários de amplo espectro e uso sistêmico produzidos de forma fermentativa por vários actinomicetos (MUELLER, 2004). As LM são produtos da fermentação por vários actinomicetos do gênero *Streptomyces*, e se dividem em milbemicinas (milbemicina oxima e moxidectina) e avermectinas (ivermectina, doramectina e abamectina).

Os primeiros estudos sugeriam que as LM atuavam somente na modulação da neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), mas atualmente sabe-se que as LM se ligam seletivamente aos canais de cálcio mediados por glutamato, pelos quais têm grande afinidade, potencializando-os ou ativando-os diretamente, resultando em aumento da permeabilidade celular aos íons cloro e causando bloqueio neuromuscular, que resulta em paralisia e morte do parasito. Interagem também com sítios GABA (ácido gama-amino-butírico) nos terminais nervosos pré-sinápticos, estimulando este neurotransmissor inibitório (MUELLER, 2004; ALMEIDA; AYRES, 2006; SARTOR; SANTARÉM, 2006). O parasito suscetível fica paralisado, sendo desalojado ou morto (ALMEIDA; AYRES, 2006; SARTOR; SANTARÉM, 2006). Uma série de nematódeos, insetos e aracnídeos é suscetível a esse modo de ação, mas cestódeos e trematódeos não são afetados, por não empregarem GABA na neurotransmissão (PAUL et al., 1985; SARTOR; SANTARÉM, 2006).

A segurança de tais drogas para os mamíferos se deve ao fato desse táxon não apresentar canais de cloro mediados por glutamato no sistema nervoso periférico, mas tão somente no SNC. Da mesma forma, nos mamíferos, o GABA é um neurotransmissor do SNC, e tais drogas não atravessam a barreira hematoencefálica (ROWLEY, 1988; CAMPBELL, FISHER; STAPLEY, 1983; HOPKINS, MARCELLA; STRECKER, 1990, MUELLER, 2004). Teoricamente, porém, pode haver risco se produtos como a ivermectina forem empregados em pacientes com distúrbios do SNC. Da mesma forma, já foram relatados diversos casos de intoxicação fatal por ivermectina em cães, usualmente Collies, Border Collies, Pastores de Shetland e mestiços dessas raças (HOUSTON; PARENT; MATUSHEK, 1987; PARADIS, 1998; SASAKI et al., 1990). Aparentemente, tal reação idiossincrática é decorrente do cruzamento da barreira hematoencefálica pela ivermectina, em tais animais (ALMEIDA; AYRES, 2006).

a) Milbemicinas

A milbemicina oxima (Interceptor®¹¹) é produto de fermentação por *Streptomyces hygroscopicus aureolacrimosus*, estando aprovada na maioria dos países somente para uso mensal na prevenção de dirofilariose e enteroparasitoses em cães, na dose de 0,5 mg/kg (MUELLER, 2004). Entretanto, Garfield e Reedy (1992), Miller et al. (1993, 2003), Miller et al. (1995), Mueller e Bettenay (1995), Carlotti et al. (1998), Holm (1998), Mueller e Bettenay (1999), Holm (2003), relatam seu uso, em doses de 0,5 a 3,8 mg/kg, para tratamento de DG em cães. O tempo para obtenção de raspagens negativas variou de oito a 26 semanas, e a duração dos tratamentos, de 12 a 30 semanas. Os estudos de Garfield e Reedy (1992), Mueller e Bettenay (1995) e Miller et al. (1995) mostraram correlação entre taxa de sucesso e doses mais elevadas, mas Holm (1998, 2003) relata alta taxa de sucesso com as doses mais baixas. A razão para isso é clara, sendo possível que haja relação com o perfil genético da população canina, ou na sensibilidade do *D. canis* à milbemicina oxima. Outra possível razão é que muitos cães dos outros estudos haviam sido submetidos a tratamentos convencionais anteriormente, sem sucesso, podendo assim representar uma amostra populacional diferente (GARFIELD; REEDY, 1992; MUELLER; BETTENAY, 1995; MILLER et al., 1993;2003). Como no tratamento com amitraz, menor taxa de sucesso foi observada na forma adulta da doença, e não se detectou nenhuma correlação entre raça, sexo e os resultados do tratamento (HOLM, 2003; MILLER et al., 1993,2003). Da mesma forma, a duração da doença antes do início do tratamento não foi correlacionada aos seus resultados (MILLER et al., 1995; MILLER et al., 1993;2003). Para Holm (2003), a duração média da doença antes do tratamento foi de 2,3 meses em cães que foram curados, e de 6,7 meses nos cães que não responderam completamente ao tratamento. Os poucos efeitos adversos foram estupor, ataxia e tremores, em dois cães tratados com 3,8 mg/kg/dia (MILLER et al., 1993;2003), além de emese e letargia (MUELLER; BETTENAY, 1995). A segurança de

¹¹ Interceptor®, Laboratório Novartis Brasil Saúde Animal, São Paulo – SP.

altas doses de milbemicina oxima foi testada por Tranquilli; Paul; Todd (1991) em cinco Collies sensíveis, tratados com 5,0 e 10,0 mg/kg. Na dose de 5,0 mg/kg dois animais tiveram depressão que se resolveu em 24 horas, e na dose de 10,0 mg/kg, todos os cinco animais apresentaram ataxia e depressão, também resolvida após 24 horas. Sasaki et al. (1990) avaliaram seis Collies e seis Shiba-Inus, sem observar efeitos adversos, com doses diárias de 2,5 mg/kg por 10 dias. Tais achados comprovam a alta margem de segurança da milbemicina oxima (MUELLER, 2004). Entretanto, ocasionalmente pacientes sensíveis podem desenvolver efeitos adversos neurológicos, especialmente em doses mais altas, indicando-se monitorização apropriada e treinamento adequado dos clientes (MUELLER, 2004).

A moxidectina (Cydectin®¹²) é outra milbemicina que foi avaliada no tratamento de DG. Sushma; Khahra; Nauriyal (2001) administraram uma a quatro doses de moxidectina por via SC, em dose de 200 mcg/kg, em intervalos de sete ou 14 dias, a 26 cães divididos em diferentes grupos. A taxa de sucesso variou de 33 a 100%, sem relato de efeitos adversos, e sem menção a período de acompanhamento pós-tratamento Bensignor e Carlotti (1998), Wagner e Wendlberger (2000) e Burrows (1997) avaliaram o uso oral diário de 200 a 400 mcg/kg de moxidectina em 52 cães com DG, sendo 41 da forma juvenil e 11 da forma adulta. Wagner e Wendlberger (2000) e Burrows (1997) empregaram o sistema de aumento gradual da dose, também proposto para ivermectina por Mueller e Bettenay (1999). Trinta e um animais (76%) com a forma juvenil apresentaram remissão em 8-14 semanas, sendo que em três deles o tratamento foi interrompido, pois dois desenvolveram ataxia e um apresentou letargia, inapetência e emese. Burrows (1997) considerou curados apenas os cães que apresentaram remissão durante 12 meses de acompanhamento pós-tratamento. Wagner e Wendlberger (2000) não acompanharam os pacientes após o tratamento, e Bensignor e Carlotti (1998) relatam acompanhamento de três a 12 meses. Finalmente, Delayte et al. (2006) relatam sucesso de 87% no tratamento de DG com o uso oral de

¹² Cydectin®, Laboratório Fort Dodge Saúde Animal, São Paulo – SP.

moxidectina a cada 72 horas, na dose de 500 mcg/kg, por mais de 100 dias, com 37,5% de efeitos colaterais e 13% de recidivas. Como a moxidectina é uma lactona macrocíclica e tem o mesmo modo de ação das outras drogas do grupo, as boas taxas de sucesso e os raros efeitos adversos não causam surpresa. Entretanto, são necessários mais estudos, com maior período de acompanhamento pós-tratamento, para identificar os benefícios e desvantagens potenciais dessa droga.

b) Avermectinas

As avermectinas foram originalmente produzidas como endectocidas para uso em bovinos, e tal indicação ainda concentra a enorme maioria dos produtos comercialmente disponíveis no Brasil, apesar de já se encontrarem apresentações para uso canino (no controle de dirofilariose) e humano (também como endectocida). Para uso bovino a apresentação clássica é injetável, em solução a 1%, com a indicação posológica de 200 mcg/kg.

A ivermectina é produto de fermentação por *Streptomyces avermitilis*, e no Brasil o produto originalmente comercializado denomina-se Ivomec®¹³, existindo dezenas de similares. O fármaco é liberado para uso em pequenos animais, nos EUA, na prevenção de dirofilariose, na dose mensal de 6,0 mg/kg. Entretanto, é amplamente utilizado para tratamento contra endo e ectoparasitos, em doses de 200 a 400 mcg/kg, a cada sete ou 14 dias (STENZENBERGER; GOTHE, 1999; MANCHON; RUIZ DE YBANEZ ; ALONSO, 1998; CAMPOS PEREIRA, 1996; BENSIGNOR, 1996; MANSFIELD; SCHAD, 1992). Sua utilidade no tratamento da DG foi relatada inicialmente em meados dos anos 80 do século XX (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995), e nas últimas duas décadas foram publicados vários artigos avaliando diferentes doses e protocolos (MUELLER; BETTENAY, 1999; FONDATI, 1996; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993; GUAGUÈRE, 1996; PARADIS; PAGE, 1998; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; MEDLEAU; RISTIC;

¹³ Ivomec, Laboratório Merial Saúde Animal, Campinas – SP.

MCELVEEN, 1996; RISTIC et al., 1995; PARADIS; LAPERRIERE, 1992),(SUSHMA; KHAHRA; NAURIYAL, 2001; TAPP; MUSE; ROSENKRANTZ, 1998; YATHIRAJ et al., 1991; GUAGUÈRE, 1998). Um protocolo inicial usando ivermectina por via SC semanalmente não demonstrou grande eficácia (0 a 54%) (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995; KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993; SUSHMA; KHAHRA; NAURIYAL, 2001; YATHIRAJ et al., 1991), sendo que no primeiro estudo usando esse protocolo, apenas um dos quatro cães tratados manteve remissão por mais de 12 meses (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995), e os outros estudos (KAMBOJ; SINGH; AVTAR, 1993; SUSHMA; KHAHRA; NAURIYAL, 2001; YATHIRAJ et al., 1991) não informaram o período de acompanhamento pós-tratamento. Esses resultados, portanto, devem ser interpretados cautelosamente, até mesmo por que $\frac{1}{4}$ dos cães com DG usando ivermectina oral (GUAGUÈRE, 1998) apresentaram recidiva nos primeiros 12 meses. Para avaliar se a formulação bovina tópica poderia ser usada, 12 cães com DG crônica receberam três vezes por semana, durante três a seis meses, 0,5 mg/kg da solução *pour-on* a 0,5% (PARADIS; PAGE, 1998). Apenas dois cães tiveram raspagens cutâneas negativas três a cinco meses após o tratamento, e um deles apresentou recidiva após dois meses. O uso oral diário de 300 a 600 mcg/kg de ivermectina para tratamento de DG em cães foi avaliado por Mueller; Hastie; Bettenay (1999), Fondati (1996), Guaguère (1996), Saridomichelakis et al. (1999), Medleau; Ristic; McElveen (1996), Ristic et al. (1995) e Guaguère (1998), totalizando 120 pacientes. A duração média até a primeira raspagem negativa variou de 6,5 a 28 semanas, e a duração geral do tratamento foi de 10 a 33 semanas. A taxa de sucesso com uso diário de 300 mcg/kg (MUELLER; HASTIE; BETTENAY, 1999) foi equivalente ao uso diário de 600 mcg/kg (GUAGUÈRE, 1996; RISTIC et al., 1995), mas foi menor que no uso diário de 350 mcg/kg (FONDATI, 1996), e ainda menor usando 450 mcg/kg (MEDLEAU; RISTIC; MCELVEEN, 1996). DELAYTE et al. (2006) relatam sucesso de 89,7% no tratamento de DG com o uso diário oral de ivermectina, na dose de 600 mcg/kg, por mais de 100 dias, com 16,1% de efeitos colaterais e 10,3% de recidivas.

Observa-se que doses mais altas (GUAGUÈRE, 1996) não resultam em menor tempo para cura, em comparação com doses menores (MUELLER; BETTENAY, 1999). Tapp; Muse; Rosenkrantz (1998) avaliaram o tratamento com ivermectina a 450-600 mcg/kg, em dias alternados, em 12 cães, sendo que 10 responderam positivamente, mas os períodos de acompanhamento pós-tratamento variaram de 4,5 a 15 meses. Em todos esses estudos os efeitos adversos, incluindo letargia, ataxia, midríase e edema localizado, foram raros e só ocorreram após 10 semanas de tratamento (MUELLER; BETTENAY, 1999; GUAGUÈRE, 1996; YATHIRAJ et al., 1991). Efeitos adversos severos da ivermectina já foram relatados em cães e gatos (MUELLER; BETTENAY, 1999; UPENDRA; MURALIDHARA; YATHIRAJ, 1995; LEWIS; MERCHANT; NEER, 1994; HOPKINS; MARCELLA; STRECKER, 1990; ROWLEY, 1988; HOUSTON, PARENT; MATUSHEK, 1987). Collies são especialmente sensíveis, sendo que segundo Paul; Tranquilli; Seward (1987) sete de 14 animais tratados com 200 mcg/kg apresentaram graves distúrbios. Entretanto, quadros tóxicos agudos severos podem ocorrer em indivíduos de qualquer raça, e Mueller e Bettenay (1999) recomendam aumento gradual da dose administrada durante os primeiros dias de tratamento (50, 100, 200 e 300 mcg/kg), para identificar animais sensíveis. Segundo Lo et al. (1985), em função de sua meia vida relativamente longa, as concentrações séricas da ivermectina administrada diariamente continuam a se elevar durante semanas antes de atingir equilíbrio, em níveis muito mais altos que no tratamento semanal. Assim, há possibilidade de toxicidade crônica acumulativa em tratamentos prolongados com uso diário de ivermectina (MUELLER, 2004).

A doramectina é outra avermectina que foi testada com sucesso no tratamento da DG pela primeira vez por Pachaly (1999), e a seguir por Pachaly et al. (2001, 2004a) e Johnstone (2002). Pachaly et al. (2004b,c) empregaram também o produto no tratamento de sarna sarcóptica canina e sarna notoédrica felina. No Brasil, o

produto comercial chama-se Dectomax®¹⁴, e a doramectina é produzida a partir da fermentação por uma nova cepa de *Streptomyces avermitilis* desenvolvida por técnicas avançadas de engenharia genética, sendo que a biossíntese mutacional usada nessa seleção possibilitou que fossem produzidas novas moléculas de avermectina. A doramectina foi escolhida para produção industrial, dentre uma série de análogos, em função de seu perfil farmacocinético prolongado e sua alta potência contra nematódeos e artrópodes. Farmacologicamente, é um pó de tonalidade de branco para marrom, com fórmula molecular C₅₀H₇₄O₁₄ e peso molecular 899,14. Seu nome químico é 25-ciclohexil-5-0-demetil-25-de(1-metilpropil) avermectina A 1 a, sendo geralmente descrita como 25-ciclohexil avermectina B 1 (PFIZER, 1995). O produto comercial é uma solução de doramectina a 1% em um veículo não aquoso de óleo de gergelim e oleato de etila. É embalado em frascos de vidro âmbar, cor que previne a degradação do produto, que como todos os outros compostos da classe das avermectinas e milbemicina, é lábil à luz ultravioleta. Em temperaturas acima de 15°C, é facilmente manipulável com seringas, sendo que a solução torna-se viscosa abaixo de 5°C (PFIZER, 1995). A dosagem recomendada para bovinos é de 200 mcg de doramectina por kg de peso, equivalente a 1,0 mL do produto para 50 kg de peso. Para bovinos, recomenda-se a administração por via subcutânea ou intramuscular, sendo o produto muito bem tolerado no local da injeção. A injeção é relativamente indolor e exames dos locais da aplicação mostram leves descolorações que desaparecem rapidamente (PFIZER, 1995). Os dados compilados por Johnstone (2002) mostram que de 23 cães que receberam semanalmente 600 mcg/kg de doramectina por via SC, durante cinco a 23 semanas, dez animais foram curados, sete apresentaram recidiva após 1-24 meses (dois dos quais responderam positivamente a um novo tratamento com doramectina), e outros seis não foram acompanhados, mas nenhum desses pacientes apresentou quaisquer efeitos adversos. Segundo Mueller (2004), mais investigações são necessárias para avaliar adequadamente a

¹⁴ Dectomax, Laboratório Pfizer Ltda., Divisão de Saúde Animal, Guarulhos – SP.

doramectina no tratamento da DG, e os resultados obtidos por Pachaly (1999) e por Pachaly et al. (2001, 2004a) se mostraram extremamente auspiciosos, com cura completa sem recidiva em mais de 95% dos casos, empregando durante seis a 12 semanas doses semanais calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica, tendo como modelo a dose de 0,02g/kg indicada para um bovino de 500 kg. No que diz respeito ao emprego da doramectina em raças que têm notória hipersensibilidade à ivermectina, Silva et al. (2007) realizaram administração experimental da doramectina em um Collie adulto, utilizando doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica, conforme proposto por Pachaly (1999) e por Pachaly et al. (2001, 2004a). Naquele caso, o fármaco foi administrado semanalmente durante cinco semanas, sendo as doses ajustadas também semanalmente, uma vez que houve expressivo ganho de peso à medida que o paciente recuperava, observando-se ausência de efeitos colaterais e excelente recuperação.

Considerações Finais

A demodicose canina ainda é um enorme desafio na medicina canina, pois apesar de seu fácil diagnóstico laboratorial, e da existência de uma forma localizada, que em geral não precisa ser tratada, existe também a forma generalizada, que pode comprometer severamente o paciente estado físico do animal e mesmo levá-lo à morte (MUELLER, 2004; SANTARÉM, 2007). Seu tratamento não deve focar somente ácaros, mas também a eliminação de bactérias quando da presença de piodermite e celulite (PARADIS, 1999; MATHET; BENSIGNOR; SEGALT, 1996; MUELLER, 2004), empregando-se antibióticos por tempo prolongado (SHAW; FOSTER, 2000). O uso de corticosteróides é plenamente contra-indicado (LEMARIE, 1996; PARADIS, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; MUELLER, 2004; HARVEY; McKEEVER, 2004). O controle de cura com a realização de avaliação microscópica de material

colhido por meio de raspagem cutânea profunda é fundamental na avaliação do sucesso da terapêutica instituída, pois a melhora clínica não pode servir como parâmetro para considerar se um cão está totalmente curado, e as recidivas podem ser mais graves, caso o proprietário decida desistir do tratamento (MUELLER, 2004; SANTARÉM, 2007).

As LM representam considerável evolução no tratamento, sendo usadas entusiasticamente por muitos pesquisadores. Entretanto, a falta de padronização para estudos sobre seu sucesso terapêutico limita a recomendação de protocolos definitivos, de forma que alguns ainda indicam opção primária pelo uso de amitraz, para só depois lançar mão de uma das LM, tomando o cuidado de informar ao proprietário sobre os possíveis efeitos colaterais, duração e custo do tratamento. Novos estudos e novas estratégias para delineamento de protocolos terapêuticos, como o emprego de cálculos de extrapolação alométrica, podem contribuir grandemente para que essa linha de trabalho continue a evoluir, trazendo os esperados benefícios para médicos veterinários, clientes e pacientes.

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.C.C. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 535-550.
- ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A. Endoparasitocidas e ectoparasitocidas. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 437-476.
- BARRAGRY, T.B. Demodectic mange (Demodicosis). In: BARRAGRY, T.B. **Veterinary drug therapy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. p. 385-399.
- BARRIGA, O.O.; AL-KHALIDI, N.W.; MARTIN, S.; WYMAN, M. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 32, p. 37-46, 1992.
- BELLATO, V.; SARTOR, A.A.; SOUZA, A.P.; RAMOS, B.C. Ectoparasitoses em caninos no do município de Lages, Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria**. v. 12, p. 95-98, 2003.
- BENSIGNOR, E. Dermatite feline a *Otodectes cynotis* **Le Point Vétérinaire**. v. 28, p. 7-85, 1996.
- BENSIGNOR, E.; CARLOTTI, D. Moxidectine in the treatment of generalized demodicosis in dogs. A pilot study: 8 cases. In: Kwochka, K. W. Willemse, T., Von Tschanner. C, Eds. **Advances in veterinary dermatology**. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998. p. 5-554.
- BENSIGNOR, E. Comparasion de trois techniques diagnostiques de démodécie à *Demodex canis* chez le chien. **Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 38, p. 167-171, 2003.
- BETTENAY, S.V.; MUELLER, R.S. Skin scraping and skin biopsies. In: Ettinger, S. Feldman, E., eds. **Textbook of small animal internal medicine**. W. B. Saunders, Philadelphia, 2003: in press.
- BOND, R. Raspado de piel en el diagnóstico de las enfermedades cutáneas del perro y del gato. **Waltham Focus**, v. 6, p. 30-31, 1996.
- BOURDEAU, P.; GUAGUÈRE, E.; CARLOTTI, D-N.; LE LOURAN, F.; MARTIGNONI, L. Characteristics of generalized canine demodicosis and parasitological study on 103 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 26, 2000.
- BOWMAN, D.D. Arthropods. In: BOWMAN, D.D. **Georgi's parasitology for veterinarians**. 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 1-78.
- BROCKIS, D.C. Otitis externa due to *Demodex canis*. **Veterinary Record**.1994: 135:464.

BURROWS, A. Evaluation of the clinical efficacy of two different doses of moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in the dog. **Proceedings of the Science Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists Sydney**. American Academy of Veterinary Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology, 1997.

BURROWS, A. K. Generalized demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. **Australian Veterinary Journal**. v. 78, p. 244-246, 2000.

CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, E.Q. Ivermectin – a potent new antiparasitic agent. **Science**. v. 221, p. 8-823, 1983.

CAMPOS PEREIRA, M.D., De Campos Pereira, M. the cat fur mit (*Lynxacarus radovskyi*) in Brazil. **Feline Practice**. v. 24, p. 6-24, 1996.

CARLOTTI, D. N.; BOURDEAU, P.; GUAGUÈRE, E.; FOUGERON, J.; FONTAINE, J.; FAUVEL, E.; BADUEL-MATIGNONI, L. Therapy of generalized demodicosis with variable oral doses of milbemycin oxime in 88 dogs. In: Kwochka, K. W., Willemsse, T., Von Tscharner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann. Oxford, p. 4-583, 1998.

CASWELL, J. L.; YAGER, J. A.; FERRER, L.; WEIR, J. A. M. Canine demodicosis: a re-examination of the histologic lesions and description of the immunophenotype of infiltrating cells. **Veterinary Dermatology**, v. 6, p. 9-19, 1995.

CASWELL, J.L.; YAGER, J.A.; PARKER, W.M.; MOORE, P.F. A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. **Veterinary Pathology**, v. 34, p. 279-287, 1997.

CHEN, C.A. A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a Chihuahua dog. **Veterinary Dermatology**, v. 6, p. 227-229, 1995.

CORBETT, R.; BANKS, K.; HINRICHS, D.; BELL T. Cellular immune responsiveness in dogs with demodectic mange. **Transplantation Proceedings**. v. 7, p. 9-557, 1975.

CROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. **Veterinary Dermatopathology A Macroscopic and Microscopic Evaluation of Canine and Feline Skin Disease**. Mosby, St. Louis, MO, p. 143-6, 1992.

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.; JEFFERS, J.G.; SHANLEY, K.J. Prognosis for treatment of generalized demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 204, p. 616-619, 1994.

- FARMER, H.; SEAWRIGHT, A.A. The use of amitraz (N1-(2,4-dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl)imino)-meth]-N-methylmethanimidamide) in demodicosis in dogs. **Australian Veterinary Journal**. v. 56, p. 41-537, 1980.
- FOLEY, R. H. Parasitic mites of dogs and cats. **Compendium on Continuing Education: Small Animal**, v. 13, p. 783-801, 1991.
- FONDATI, A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 99-104, 1996.
- GAAFER, S.; GREEVE, J. Natural transmission of *Demodex canis* in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.148, p. 1043, 1966.
- GARFIELD, R.A.; REEDY, L.M. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v. 3, p. 231, 1992.
- GHUBASH, R. Parasitic miticidal therapy. **Clinical Techniques in Small Practice**. v. 21, p. 123-144, 2006.
- GUAGUÈRE, E. La démodécie du chien adulte: à propos de 22 cas. **Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 26, p. 411-419, 1991.
- GUAGUÈRE, E. traitement de la démodécie généralisée du chien par l'ivermectine: à propos de 20 cas. **Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 31, p. 33-40, 1996.
- GUAGUÈRE, E. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 388 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. In: Kwochka, K. W., Willemsse, T., Von Tscharnen. C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann. Oxford, p. 4-453, 1998.
- HAMANN, F.; WEDELL, H.; BAUER, J. Zur Demodikose des Hundes. **Kleintierpraxis**, v. 42, p. 54-745, 1997.
- HARGIS, A.M.; GINN, P.E. The integument. In: McGAVIN, M. D.; ZACCHARY, J. F. **Pathologic basis of veterinary diseases**. 4. ed. Saint Louis: Mosby, 2007. p. 1107-1261.
- HARVEY, R.G.; McKEEVER, P.J. Dermatoses que se caracterizam por alopecia em placas: demodicose canina. In: HARVERY, R. G.; McKEEVER, P. J. **Manual colorido de dermatologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 206-209.
- HENDRIX, C.M. External parasites. In: PRATT, P. W. **Laboratory procedures for veterinary technicians**. 3. ed. Saint Louis: Mosby, 1997. p. 385-433.
- HENFREY, J.I. Canine demodicosis. **In Practice**, v. 12, p. 187-192, 1990.
- HENPF.; OLSCHESKI, C.; OLSCHESKI, C.H. Hat jeder hautgesunde Hund Demodexmilben? **Histologische Faulität**. Freie Universität Berlin, Berlin, p.141, 1988.

HERNI, J.A.; BOUCHER, J.F.; SKOGERBOE, T.L.; TARNACKI, S.; GAJEWSKI, K.D.; LINDEMAN, C.J. Comparison of the efficacy of cefpodoxime proxetil and cephalexin in treating bacterial pyoderma in dogs. **International journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, p. 85-93, 2006.

HIRSH, D.C.; BAKER, B.B.; WIGER, N.; YASKULSKI S.G.; OSBURN B.I. Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36 p. 5-1591, 1975.

HOLM, B. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis in the dog. A retrospective study of 40 cases (1993-1995). In: Kwochka, K. W., Willemse, T., Von Tscharner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth Heinemann, Oxford. p. 3-582, 1998.

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

HOPKINS, K.D.; MARCELLA, K.L.; STRECKER, A.E. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 197, p. 4-93, 1990.

HOUSTON, D.M.; PARENT, J.; MATUSHEK, K.J. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, p. 77-80, 1987.

HUGNET, C.; BRUCHON-HUGNET, C.; ROYER, H. BOURDOISEAU G. Efficacy of 1.25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 12 p. 89-92, 2001.

HUGNET, C.; BURONFOSSE, F.; PINEAU, X.; CARDORÉ J.L.; LORGUE G.; BERNY P.J. Toxicity And kietics of amitraz in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, p. 10-1506, 1996.

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

KAMBOJ, D.S.; SINGH, K. B.; AVTAR, S. Studies on the therapeutic efficacy of amitraz, deltamethrin and ivermectin on canine demodicosis. **Indian Veterinary Journal**, v. 70, p. 4-61, 1993.

KNOTTENBELT, M.K. Chronic otitis externa due to *Demodex canis* in a Tibetan Spaniel. **Veterinary Record**, v. 135, p. 10-409, 1994.

KRAISS, A., GOTHE, R. Demodikosetherapie mit Muramyl dipeptide und Amitraz **Kleintierpraxis**, v. 28, p. 9-30, 1993.

KRAWIEC, D. R.; GAAFAR, S. M. Studies of the immunology of canine demodicosis. **Journal of the American Hospital Association**, v. 16, p. 669-676, 1980.

KWOCHKA, K. W.; KUNKLE, G.A.; F. C. O'NEILL, F.C. The efficacy of amitraz for generalized demodicosis in dogs: a study of two concentrations and frequencies of

- application. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 7, p. 8-17, 1985.
- KWOCHKA, K.W. Demodicosis. In: Griffin. C. E., Kwochka, K. W.; McDonald, K. M.; eds. **Current Veterinary Dermatology**. Mosby Year Book, St, St. Louis, MO, p. 72-84, 1993.
- KWOCHKA, K.W. Demodicosis. In: GRIFIN, C.E.; KWOCHKA, K.W.; MACDONALD, J. M. **Enfermedades dermatológicas del perro e el gato**. Buenos Aires: Inter-Médica, 1994. p. 85-99.
- LARSSON, C.E.; OTSUKA, M. Lack of efficacy of amitraz collars for the treatment of generalized demodicosis (GD). **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 44, 2000.
- LEMARIE, S.L. Canine demodicosis. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 18, p. 354-368, 1996.
- LEMARIE, S.L.; HOSGOOD, G.; FOIL, C.S. A retrospective study of juvenile- and adult-onset of generalized demodicosis in dogs (1986-1991). **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 3-10, 1996.
- LEWIS, D.T.; MERCHANT, S.R.; NEER, M. Ivermectin toxicosis in a kitten. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 205, p. 6-584, 1994.
- LINDER, K.E.; YAGER, J.A.; PARKER, W.M.; KUNKLE, G.A. Applications of the skin-xenograft-mouse model in veterinary dermatology research. modeling canine demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v. 11, sup. 1, p. 6, 2000.
- LO, P.K.A.; FINK, D.W.; WILLIAMS, J.B.; BLODINGER j. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9 p. 68-251, 1985.
- MANCHON, M.; RUIZ DE YBANEZ, R.; ALONSO, F.D. Intestinal myiasis in a dog. **Veterinary Record**, v.143 p. 80-479, 1998.
- MANSFIELD. L.S.; SCHAD. G.A. Ivermectin treatment of naturally acquired and experimentally induced *Stroglyoides stercoralis* infections in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 201 p. 30-726, 1992.
- MATHET, J.L.; BENSIGNOR, E.; SEGALTY, P. La démodécie canine: actualités. **Recueil de Médecine Vétérinaire**, v. 172, p. 149-165, 1996.
- MEDLEAU, L.; WILLEMSE, T. Efficacy of daily amitraz therapy for refractory generalized demodicosis in dog: two independent studies. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 31, p. 246-249, 1995.
- MEDLEAU, L.; RAKICH, P.M. Doenças Dermatológicas In: LOREZ, M. D.; CORNELIUS, L. M.; FERGUSSON, D. C. **Terapêutica clínica em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 23-62.

- MEDLEAU, L.; RISTIC, Z.; McELVEEN, D.R. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 209-212, 1996.
- MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A. Dermatites parasitárias. IN: MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003. p. 59-88.
- MERCHANT, S.R. Advances in veterinary dermatology. **Compendium on Continuing Education: Practicing Veterinarian**, v. 16, p. 445-447, 1994.
- MILLER, W.H.; SCOTT, D.W.; CAYETTE, S.M.; BUERGER, R.G.; BAGLADI, M.S. Clinical efficacy of increased dosages of milbemycin oxime for treatment of generalized demodicosis in adult dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 207, p. 1581-1584, 1995.
- MILLER, W.H.; SCOTT, D.W.; WELLINGTON, J.R.; PANIC, R. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, p. 1426-1429, 1993; 2003.
- MOJZISOVA, J.; PAULIK, S.; BAJOVA, V.; BARANOVA, D.; HIPIKOVA, V. Studies on the immunology of canine demodicosis. In: Kwochka, K. W Willemse, T., Von Tscharnner, C., eds. **Advances in Veterinary Dermatology**. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998.
- MOZOS, E.; PEREZ, J.; DAY, M.J.; LUCENA R.; GINEL P.J. Leishmaniosis and generalized and generalized demodicosis in three dogs: a clinico-pathological and immunohistochemical study. **Journal of Comparative Pathology**, v. 120 p. 68-257, 1999.
- MUELLER, R.S.; BETTENAY, S.V. Milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 25, p. 122-126, 1995.
- MUELLER, R.S.; BETTENAY, S.V. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 3, p. 80-577, 1999.
- MUELLER, R.S.; HASTIE, K.; BETTENAY, S.V. Daily oral ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in 23 dogs. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 29, p. 132-136, 1999.
- MUELLER, R.S. **Dermatology for the Small Animal Practitioner**. Teton New Media, Jackson, FL, p. 21-30, 2000.
- MUELLER, R.S. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. **Veterinary Dermatology**, v. 15, p. 75-89, 2004.
- MULLER, G. H. Amitraz treatment of demodicosis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 435-441, 1983.
- MULLER, H.G.; KIRK, W.R.; SCOTT, W.D. Demodicose. **Dermatologia dos pequenos animais**. ed. Manole, São Paulo, 1985. p. 349-369.

MURPHY, M.J. Toxin exposures in dogs and cats: pesticides and biotoxins. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 205, p. 414, 1994.

NAYAK, D.C.; TRIPATHY, S.B.; DEY, P.C.; RAY, S.K.; MOHANTY, D.N.; PARIDA, G.S.; BISWAL, S., DAS, M. Prevalence of canine demodicosis in Orissa (India). **Veterinary Parasitology**, v. 73, p. 347-352, 1997.

NAYAK, D C.; TRIPATHY, S.B.; DEY, P.C.; BISWAL, S.; PARIDA, G.S. Therapeutic efficacy of some homeopathic preparations against experimentally produced demodicosis in canines. **Indian Veterinary Journal**, v. 75, p. 4-342, 1998.

NUTTING, W.B.; DESCH, C.E. **Demodex Canis Redescription and Reevaluation**. Cornell Veterinarian. v. 68, p.49-139,1978.

PACHALY, J.R. Emprego de doramectina no tratamento de demodicose em cães domésticos. In: I Congresso de Clínica Veterinária de Pequenos Animais do Mercosul, (1999, Foz Iguaçu). **Anais...**, Curitiba, 1999. p. 25.

PACHALY, J.R.; NEVES, A. G.; BELETTINI, S. T.; ADAMI, S.C.; BOLSON, J.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; MÜNCHEN, L. Avaliação preliminar da eficiência da doramectina no tratamento de sarnas em cães domésticos. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 4, n. 2, p. 247, 2001.

PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of doramectin in the treatment of generalized demodicosis in domestic dogs (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 46, 2004.

PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of doramectin in the treatment of sarcoptic mange in domestic dogs (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 47, 2004.

PACHALY, J.R.; ZAFANELLI, M.C.G.; LAGO, E.; ACCO, A.; CIFFONI, E.M.G.; SILVA, A.V.; ALMOSNY, N.R.P. Evaluation of allometrically scaled doses of doramectin in the treatment of notoedric mange in domestic cats (*Felis catus* Linnaeus, 1758). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, Suplemento 2, p. 48, 2004.

PARADIS, M. Ivermectin in small animal dermatology. Part II. Extralabel applications. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, p. 459-469, 1998.

PARADIS, M.; PAGE, N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 9, p. 55-59, 1998.

PARADIS, M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. In: CAMPBELL, K.L. *Dermatology. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 29, p. 1425-1435, 1999.

PARADIS, M.; LAPERRIERE, E. Efficacy of daily ivermectin treatment in a dog with amitraz-resistant, generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*, v.3, p.85-88, 1992.

PAUL, A.J., TRANQUILLI, W.J., SEWARD, R. TODD K.S.JR., DIPIETRO, J.A. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. *Veterinary Research Communications*, v. 9, p. 68-251, 1985.

PAUL, A.J.; TRANQUILLI W.J.; SEWARD, R.L. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am. J. Vet. Res.*, v.48, p. 684-685, 1987.

PEDERSEN, N.C. A review of immunology diseases of the dog. *Veterinary immunology and immunopathology*. v. 69, p. 251-242, 1999.

PFIZER. Dectomax® - **Manual técnico**. Guarulhos: Pfizer. 1995.

QUINN, P.J.; DONNELLY, W.J.C.; CARTER, M.E.; MARKEY, B.K.J.; TORGERSON, P.R.; BREATHNACH, R.M.S. **Microbial and parasitic diseases of the dog and cat**. London: W.B. Saunders. 1997. 362p.

RENVIER, C.; GUILLOT, J. Adult-onset demodicosis in dogs: a retrospective study on 28 caes. *Veterinary Dermatology*, v. 3, sup. 1, p. 49, 2000.

RISTIC, Z.; MEDLEAU, L.; PARADIS, M.; WHITE-WEITHERS, N.E. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 207, p. 10-1308, 1995.

ROWLEY, J. Ivermectin toxicity in two kittens. *Companion Animal Practice*, v. 2, p. 2-31, 1988.

ROY, S. GHOSH, R.C.; SEN, S.K. Therapeutic evaluation of amitraz against canine demodicosis. *Indian Veterinary Journal*, v. 69, p. 750-751, 1992.

SAKO, S. Studies on canine demodicosis: examination of the oral-internal infection, intrauterine infection and infection throught the respiratory tract. *Japanese Journal of Parasitology*, v. 11, p.499, 1964.

SANTARÉM, V.A. Demodicose canina: revisão. *Clínica Veterinária (São Paulo)*, v. 69, p. 86-98, 2007.

SARIDOMICHELAKIS, M.; KOUTINAS. A.; PAPADOGIANNAKIS, E.; PAPAZACHARIADOU, M.; LIAPI, M.; TRAKAS D. Adult-onset demodicosis in two dogs duie to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal os Small Animal Prattice*, v. 40, p. 32-529, 1999.

- SARTOR, I.F.; SANTARÉM, V.A. Agentes empregados no controle de ectoparasitos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 567-583.
- SASAKI, Y.; KITAGAWA, H.; MURASE, S.; ISHIHARAK, K. Susceptibility of rough-coated Collies to milbemycin oxime. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 52, p. 17-1269, 1990.
- SCOTT, D.W.; FARROW, B.R.H.; SCHULTZ, R.D. Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 10, p. 233-244, 1974.
- SCOTT, D.W.; SCHULTZ, R. D.; BAKER, E. B. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 12 p. 13-203, 1976.
- SCOTT, D.W.; WALTON, D. K. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.21, p. 41-535, 1985.
- SCOTT, D.W., MILLER, W. & GRIFFIN, C.E. **Small animal dermatology**, 5. ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1995.
- SCOTT, D.W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Parasitic skin diseases. In: SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller and Kirk's small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. p. 423-516.
- SHAW, S. E.; FOSTER, A. P. Treatment of canine adult-onset demodicosis. **Australian Veterinary Journal**. v. 78, p. 243-244, 2000.
- SHIPSTONE, M. Gneralized demodicosis in dogs, clinical perspective. **Australian Veterinary Journal**. v. 78, p. 240-242, 2000.
- SHIRK, M. E. the efficacy of amitraz in treatment for demodectic mange: a field study. **Veterinary Medicine: Small Animal Clinics**, v. 78, p. 1059-1062, 1983.
- SILVA, R.P.B.; BELETTINI, S.T.; ALBERTON, L.R.; MARCHAN, P.R.A.C.A.; ARNS, G.C.; AZZOLINI, F.; PACHALY, J.R. Emprego de doramectina em cão da raça Collie, com doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica – Relato de caso. In: 6° Encontro de Iniciação Científica e Fórum de Pesquisa da UNIPAR, (2007, Umuarama). **Anais...**, Umuarama, 2007. p. 25.
- SISCHO, W. M.; IHRKE, P. J.; FRANTI, C.E. Regional distribution of tem common skin diseases in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 195, p. 6-752, 1989.
- SOULSBY, E. J. L. Arthropods. In: SOULSBY, E. J. L. **Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals**, 7. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982. p. 359-504.

- STENZENBERGER, R.; GOTHE, R. Zur adultiziden und mikrofilariiden Therapie natuerlich mit Dirofilaria immitis infizierter Hunde mit Immiticide R bzw. **Ivermectin. Tierärztliche Praxis**, v. 27, p. 8-104, 1999.
- SUSHMA, C.; KHAHRA, S. S.; NAURIYAL, D.C. Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs. **Indian Journal of Veterinary Medicine**, v. 21, p. 2-91, 2001.
- TAPP, T.; MUSE, R.; ROSENKRANTZ, W. S. Efficacy of alternate day oral ivermectin in the treatment of generalized demodicosis. 12th Annual meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology. American College of Veterinary Dermatology, San Antonio. **Proceedings...** Australian College of Veterinary Scientists. SYDNEY, 1998 p. 25.
- TIZARD, I. R. Immunity to parasites. In: TIZARD, I. R. **Veterinary immunology: an introduction**. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 280-294.
- TRANQUILLI, W. J.; PAUL. A. J.; TODD, K. S. JR. Assessement of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in Collies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, p. 2-1170, 1991.
- UPENDRA, H. A.; MURALIDHARA, A.; YATHIRAJ. S. Ivermectin toxicity in a dog. **Indian Journal of Veterinary Medicine**, v. 15, p. 52, 1995.
- URQUHART, G. M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J. L.; DUNN, A. M.; JENNINGS, F. W. **Parasitologia veterinária**, 2. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996. p. 89-97.
- WAGNER, R.; WENDLBERGER, U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. **Veterinary Parasitology**, v. 93, p. 149-158, 2000.
- WILKINSON, G. T.; HARVEY, R. G. Doença parasitária: demodicose. In: WILKINSON, G. T.; HARVEY, R. G. **Atlas colorido de dermatologia dos pequenos animais - Guia para o diagnóstico**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 73-79.
- WOLBERG, A. C. Canine demodicosis. In: Congress of the World Small Animal Veterinary Association. XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association. **Proceedings...** Tomo I. Buenos Aires, Argentina, 1998.
- YAGER, J. A.; SCOTT, D. W. The skin and appendages. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. San Diego: Academic Press, 1992. p. 531-737.
- YAGER, J. A.; WILCOCK, B. P. **Colour Atlas and Text of Surgical Pathology of the Cat and Dog**. Wolfe, London, 1994, p. 3-92.
- YATHIRAJ.; THIMMAPPA M.; JAVAGOPOLA P.N.R.S.; RAI. M. T.; REDDY, N. R. J. Treatment of demodicosis in canines with ivermectin. **Indian Veterinary Journal**, v. 68, p. 6-784, 1991.

ZIVICNAJOK, T. A restropective evaluation of efficacy in therapy for generalized canine demodicosis. **Veterinarski Archiv**, v. 75, p. 303-310, 2005.