

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LAURA BARBOSA DOS SANTOS

FISIOPATOGENIA DA DEMODICIDOSE CANINA

PORTO ALEGRE

2018/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

FISIOPATOLOGIA DA DEMODICIDOSE CANINA

Autor: Laura Barbosa dos Santos

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médico Veterinário

Orientador: Prof. Daniel Guimarães Gerardi

PORTO ALEGRE

2018/1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família por todo amor e apoio que sempre recebi, por sempre acreditar em mim e me encorajar a realizar meus sonhos.

Á Franciele Corrêa que me acompanha desde o início da graduação não somente como colega, mas como uma grande amiga com quem tive o prazer de dividir bons momentos e também pude contar nas dificuldades e percalços ao longo do curso.

Á Cristiane Deon por todo apoio ao longo da graduação e em especial na realização do trabalho de conclusão.

Ao professor Daniel Gerardi pela orientação na realização deste trabalho e também pelas excelentes aulas de dermatologia ministradas na disciplina Medicina de Pequenos Animais.

RESUMO

A demodicidose canina é uma dermatopatia parasitária bastante frequente na clínica de pequenos animais. A doença ocorre devido a uma proliferação excessiva do ácaro *Demodex canis*, transmitido da fêmea canina para seus filhotes nos primeiros dias de vida. Clinicamente a doença é classificada conforme a idade do surgimento das lesões e também de acordo com a distribuição destas pelo corpo do animal. No desenvolvimento da doença interferem diversos fatores que condicionam um desequilíbrio na população dos ácaros demodéticos na pele do hospedeiro. A patogênese exata da demodicidose canina ainda permanece desconhecida, porém desordens de caráter imunológico apresentam papel significativo no desenvolvimento da dermatopatia. Sabendo da importância clínica da demodicidose canina e do fato de os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença clínica não serem completamente conhecidos, o presente trabalho visa trazer as informações existentes sobre o assunto até o presente momento e também trazer as principais abordagens terapêuticas adotadas no tratamento da demodicidose canina.

Palavras-chave: demodicidose canina, *demodex canis*, fisiopatogenia

ABSTRACT

Canine demodicosis is a parasitic dermatopathy quite common in the small animal clinic. The disease occurs due to an overgrowth of the *Demodex canis* mite, transmitted from the female canine to its pups in the first days of life. Clinically the disease is classified according to the age of onset of the lesions and also according to the distribution of these lesions by the body of the animal. In the development of the disease they interfere with several factors that condition an imbalance in the population of demodetic mites in the skin of the host. The exact pathogenesis of canine demodicosis is still unknown, but immunological disorders play a significant role in the development of dermatopathy. Knowing the clinical importance of canine demodicosis and the fact that the mechanisms involved in the physiopathology of the clinical disease are not fully known, the present work aims to bring the existing information about the subject up to the present moment and also to bring the main therapeutic approaches adopted in the treatment of canine demodicosis.

Keywords: canine demodicosis, *demodex canis* mites, physiopathology

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ETIOLOGIA DA DEMODICIDOSE CANINA.....	10
3 TRANSMISSÃO	11
4 CLASSIFICAÇÃO.....	12
4.1 Demodicidose canina juvenil.....	12
4.2 Demodicidose canina adulta	12
4.3 Demodicidose canina localizada	13
4.4 Demodicidose canina generalizada.....	13
4.5 Pododermatite demodética	14
5 DIAGNÓSTICO.....	15
5.1 Exame parasitológico de raspado cutâneo	15
5.2 Tricograma	15
5.3 Impressão em fita de acetato	16
5.4 Histopatológico	16
5.5 Diagnóstico diferencial.....	16
6 FISOPATOLOGIA DA DEMODICIDOSE CANINA	18
6.1 Genética da demodicidose canina	18
6.2 Imunopatogenia	19
6.2.1 Resposta imune humoral	19
6.2.2 Resposta imune celular	19
7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DEMODICIDOSE CANINA	21
7.1 Terapia da demodicidose canina localizada.....	21
7.2 Terapia da demodicidose canina generalizada	22
7.2.1 Tratamento da piodermite bacteriana secundária	22

7.3 Terapia atiparasitária	23
7.3.1 Terapia tópica.....	23
7.3.2 Terapia sistêmica.....	24
7.3.2.1 Ivermectina	25
7.3.2.2 Doramectina.....	25
7.3.2.3 Milbemicina oxima	26
7.3.2.4 Moxidectina.....	26
7.4 Novos fármacos utilizados	26
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A demodicidose canina é uma dermatopatia parasitária bastante frequente na clínica de pequenos animais. A doença ocorre devido a uma proliferação excessiva do ácaro *Demodex canis*, comensal da pele dos cães, transmitido da fêmea canina para seus filhotes nos primeiros dias de vida (GROSS et al., 2005; LARSSON e LUCAS, 2016; MILLER et al., 2012). No desenvolvimento da doença interferem diversos fatores que condicionam um desequilíbrio na população dos ácaros demodéticos na pele do hospedeiro. Clinicamente a doença é classificada conforme a idade do surgimento das lesões como juvenil ou adulta e também de acordo com a abrangência das lesões em localizada ou generalizada (LARSSON e LUCAS, 2016).

A patogênese exata da demodicidose canina ainda permanece desconhecida, acredita-se que entre os fatores envolvidos estejam defeito genético, raça, idade, distúrbios imunológicos, alteração da estrutura bioquímica da pele e estado geral do animal (desordens sistêmicas concomitantes) (SCOTT et al., 2001). Entre estes, as desordens de caráter imunológico apresentam papel mais significativo (SINGH e DIMRI, 2014), principalmente se tratado da forma generalizada da doença.

Sabendo da importância clínica da demodicidose canina e do fato de os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença clínica não são completamente conhecidos, o presente trabalho visa trazer as informações existentes sobre o assunto até o presente momento. Também serão incluídas neste as principais abordagens terapêuticas adotadas atualmente no controle da demodicidose canina.

2 ETIOLOGIA DA DEMODICIDOSE CANINA

A demodicidose canina, também conhecida como sarna demodécica ou demodicose é uma dermatopatia parasitária decorrente da proliferação excessiva do ácaro *Demodex canis*, comensal da pele dos cães. (LARSSON e LUCAS, 2016). O início da proliferação acima do normal pode ser devido a fatores genéticos ou desordens imunológicas (MILLER et al., 2012).

O agente *Demodex canis* é um artrópode aracnídeo da ordem Acarina, subordem trombidiforme, família Demodecidae (FORTES, 1997). Trata-se de um parasita cutâneo obrigatório de corpo alongado, encontrado em baixo número nos folículos pilosos de cães saudáveis como parte da fauna normal do animal. Além do *Demodex canis*, encontrado na maioria dos casos de demodicidose canina (LARSSON e LUCAS, 2016), há relato de mais duas espécies de *Demodex* nos cães: *D. injai* e *D. cornei*. O *D. injai*, forma mais longa se comparado ao *D. canis*, habita os folículos pilosos e glândulas sebáceas, preferencialmente na região dorsal dos cães. Já o *D. cornei* apresenta aproximadamente metade do comprimento do *D. canis* e reside no estrato córneo ao invés do folículo piloso. (GROSS et al., 2005)

3 TRANSMISSÃO

O agente é transmitido por contato direto de tegumento entre a fêmea e seus filhotes nas primeiras horas de vida durante o aleitamento. O ácaro pode ser observado no fóliculo piloso dos filhotes cerca de 16 horas após o nascimento, principalmente na região do plano nasal. Filhotes nascidos por cesariana, abortados ou privados deste contato direto não apresentam o ácaro (LARSSON e LUCAS, 2016; MILLER et al., 2012; SCOTT et al., 2001).

4 CLASSIFICAÇÃO

A demodicidose canina (DC) pode ser classificada de acordo com a idade em que ocorrem as primeiras manifestações clínicas e ainda conforme a de distribuição das lesões pelo corpo do animal afetado (BENSIGNOR et al., 2014)

4.1 Demodicidose canina juvenil

No que diz respeito a idade de acometimento, a demodicidose é classificada como juvenil quando as primeiras lesões surgem até o 12º mês de idade para cães de pequeno, médio e grande porte e 18º meses para os cães de porte gigante (LARSSON e LUCAS, 2016). O quadro clínico de demodicidose canina geralmente se inicia antes do primeiro ano de vida dos cães. Desnutrição, endoparasitismo e debilidade podem contribuir para o comprometimento da imunidade dos animais jovens favorecendo a proliferação dos ácaros (MUELLER et al 2012). Caso não ocorra regressão espontânea das lesões ou o animal não receba tratamento adequado, este pode manter a dermatopatia na idade adulta.

4.2 Demodicidose canina adulta

A demodicidose canina de início somente na idade adulta é relativamente rara e na maioria das vezes ocorre entre os dois e cinco anos de idade, se perpetuando como doença crônica (LARSSON e LUCAS, 2016). Acredita-se que nestes casos os cães mantiveram a população de ácaros sob controle até esta idade quando por algum motivo a resistência do cão diminui possibilitando a proliferação intensa do agente. Quando o primodiagnóstico de demodicidose ocorre na idade adulta deve-se investigar a existência de doenças sistêmicas que possam causar imunossupressão ou diminuir a capacidade de controle da população do ácaro *D. canis* (MILLER et al., 2012).

Segundo a sua distribuição a DC pode ser classificada como localizada ou generalizada, podendo ainda aparecer como pododermatite demodética.

4.3 Demodicidose canina localizada

A demodicidose canina é classificada como localizada quando se apresenta na forma de uma a cinco áreas alopecicas circunscritas de tamanhos variados, eritematosas, de aspecto macular, podendo haver descamação, comedos e crostas. (GROSS et al., 2005; LARSSON e LUCAS, 2016; SCOTT et al., 2001) As lesões se encontram frequentemente na cabeça, principalmente ao redor dos olhos e comissuras labiais, e extremidades dos membros torácicos (LARSSON e LUCAS, 2016). A DC localizada pode ainda apresentar-se somente nos canais auditivos causando uma otite externa ceruminosa. (SCOTT et al., 2001; MILLER et al., 2012; MUELLER et al., 2012).

4.4 Demodicidose canina generalizada

A demodicidose canina generalizada normalmente resulta da convergência de múltiplas áreas localizadas. Tais lesões coalescem cobrindo grandes áreas corporais, havendo acometimento de uma região corporal por completo ou de duas ou mais extremidades dos membros (LARISSON e LUCAS, 2016; MEDLEAU e HNILICA, 2006; MILLER et al., 2012). A pele acometida pode apresentar edema, eritema, seborreia, comedões, liquenificação, pústulas, erosiões, ulcerações ou crostas (MEDLEAU e HNILICA, 2006). É comum a ocorrência de piodermite secundária na DC generalizada, sendo evidenciadas pústulas que ao fistular drenam material piogênico, edema, foliculite profunda generalizada e furunculose, podendo ocorrer celulite nos casos mais graves (GROSS et al., 2005). Quando há piodermatite secundária o cão apresenta prurido, dor e também é possível observar linfadenomegalia generalizada (LARSSON e LUCAS, 2016).

4.5 Pododermatite demodética

A pododermatite demodética pode ocorrer como única apresentação da demodicose canina, juntamente com a forma generalizada da doença ou ainda como sequela de uma DC generalizada que não obteve resolução apenas nesta região (GROSS et al., 2005). As lesões estão limitadas as regiões palmoplantares, digital, interdigital e perunguial (LARSSON e LUCAS 2016) e edema interdigital exuberante é bastante característico (MUELLER et al, 2012). As regiões digital e interdigital são muito propensas a piodermite secundária. Em alguns cães a pododermatite demodética pode ser crônica e bastante resistente à terapia. (MILLER et al., 2012)

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demodicose canina é obtido através da demonstração microscópica de um número elevado de ácaros *Demodex canis* e suas formas imaturas (ovos, larvas ou ninfas).

5.1 Exame parasitológico de raspado cutâneo

O método de eleição é o exame parasitológico de raspado cutâneo. O raspado deve ser feito preferencialmente nas áreas alopécicas e eritematosas até a obtenção de sangramento capilar. Recomenda-se comprimir a pele previamente para superficializar os ácaros que se encontram no interior dos folículos pilosos. O material coletado deve ser colocado sobre uma lâmina de vidro com uma ou duas gotas de KOH a 10% e então coberto com uma lamínula e levado ao microscópio onde será possível observar o ácaro em diferentes estágios evolutivos. (LARISSON E LUCAS, 2016). É importante salientar que o achado de um único ácaro não permite diagnosticar demodicose canina uma vez que o agente é comensal da pele de cães hígdos (MILLER et al., 2012). O diagnóstico pode ser confirmado sempre que o animal apresentar manifestações clínicas compatíveis com demodicose e raspado cutâneo com cinco ou mais ácaros por campo (SANTARÉM, 2007). O raspado cutâneo pode também ser utilizado no monitoramento do animal a longo do tratamento.

5.2 Tricograma

O tricograma também pode ser utilizado para diagnóstico de demodicose. Pelos devem ser avulsionados em áreas de pele com hiperqueratose superficial e folicular. Em casos de alta infestação é possível observar grande quantidade de ácaros aprisionados junto a queratina dos pelos extraídos (MILLER et al., 2012). Este teste apresenta menor

sensibilidade que o raspado cutâneo, mas pode ser uma ferramenta útil para áreas de difícil realização de raspagem (LEITÃO E LEITÃO, 2008).

5.3 Impressão em fita de acetato

O método de impressão em fita de acetato é realizado através do posicionamento de um pedaço de fita adesiva de acetato sobre a lesão suspeita seguido de um pinçamento realizado com os dedos para externar os ácaros dos folículos pilosos. A fita adesiva é então retirada da pele e colocada sobre uma lâmina de vidro para ser observada no microscópio (LARSSON e LUCAS, 2016).

5.4 Histopatológico

A histopatologia pode ser realizada quando a pele estiver muito espessada ou enrugada, no caso de cães da raça Shar-Pei devido a mucinose inata, e nas lesões interdigitais da pododermatite demodética onde é difícil realizar o raspado cutâneo ou este pode resultar em falso-negativo (LARSSON e LUCAS, 2016; GROSS et al., 2005). Mesmo que não seja comprovada a presença do ácaro, a pele de cães com demodicidose canina apresenta padrões histopatológicos característicos como foliculite mural, dermatite nodular e/ou foliculite e furunculose supurativas (NESBITT e ACKERMAN, 1998; MILLER et al., 2012).

5.5 Diagnóstico diferencial

Na maioria dos casos o raspado cutâneo evidencia a uma contagem elevada de ácaros permitindo diagnosticar a demodicidose canina (MILLER et al., 2012) Entre as principais afecções que se assemelham à DC estão: a piodermite bacteriana, dermatofitose, foliculite

profunda e furunculose, celulite juvenil, dermatomiosite, dermatite por contato, dermatite por presença de pulga, complexo pêfigo, lúpus eritematoso sistêmico (GROSS, 2005; MILLER et al., 2012; RODHES, 2005). A diferenciação pode ser realizada através da citologia de exsudado ou pelo raspado cutâneo (MILLER et al., 2012).

6 FISOPATOLOGIA DA DEMODICIDOSE CANINA

O fato de alguns cães conseguirem manter a população de *D. canis* sob controle enquanto outros não o conseguem e acabam desenvolvendo a dermatopatia é uma questão de grande interesse para os pesquisadores e médicos veterinários.

Diferença na virulência das cepas de Demodex foi sugerida como um fator desencadeante da doença, mas esta sugestão não se sustenta uma vez que filhotes de uma mesma ninhada são expostos a mesma cepa e apenas alguns filhotes desenvolvem a demodicidose e outros não (MILLER et al., 2012, LARSSON e LUCAS, 2016).

Vários fatores influenciam na suscetibilidade dos cães a demodicidose, entre eles estão a predisposição genética, raça, idade, distúrbios imunológicos, alteração da estrutura bioquímica da pele e estado geral do animal (desordens sistêmicas concomitantes) (SCOTT et al., 2001). Entre estes, os distúrbios imunológicos são considerados mais significativos (SINGH e DIMRI, 2014).

6.1 Genética da demodicidose canina

A predisposição genética para demodicidose se explica pela maior prevalência da doença em animais de raças puras. A remoção de animais com a manifestação clínica da doença da reprodução eliminou ou diminuiu consideravelmente a incidência da demodicidose em cães de raças puras (SCOTT et al., 2001). Um estudo conduzido em para análise da incidência da demodicidose em cães de criação das raças Beagle e Collie possibilitou a sugestão da existência de uma herança autossômica recessiva (SCOTT et al., 2001; GROSS et al. 2005), contudo estudos adicionais sobre o caráter genético da doença são necessários (FERRER et al., 2014).

6.2 Imunopatogenia

O sistema imunológico do hospedeiro é responsável pelo controle populacional do ácaro *D. canis* através de mecanismos inibitórios. Estudos demonstram que a quitina do ácaro pode ser reconhecida pelos receptores Toll-like (TLRs) , especialmente os TLR2 dos queratinócitos desencadeando uma resposta imune inata (FERRER et al.,2014). Pesquisas recentes sugerem que os ácaros podem estar regulando a expressão e função dos TLR para conseguir eludir o sistema imune dos cães e proliferar incessantemente (KUMARI et al., 2017).

6.2.1 Resposta imune humoral

Não há comprovação do envolvimento da resposta imune humoral na demodicidose canina (LARSSON e LUCAS, 2016). Por sua vez a resposta imune celular desempenha um papel importante na patogênese da demodicidose.

6.2.2 Resposta imune celular

A indução de demodicidose através da aplicação de soro antilinfocitário em cães demonstrou um envolvimento da imunodeficiência celular vinculado a ocorrência da doença (HEALEY e GAAFAR, 1977). Cães com DC generalizada apresentam uma resposta blastogênica linfocitária consideravelmente diminuída em comparação aos animais saudáveis (LARSSON e LUCAS, 2016).

As citocinas também desempenham um papel importante na regulação da resposta celular (TANI et al., 2002). Níveis elevados de interleucina 10 (IL-10) foram encontrados em cães acometidos por DC recorrente. A IL-10 é uma citocina supressora capaz de inibir a síntese de citocinas por T-helper 1, como a TGF- α , uma citocina pró-inflamatória e o INF- γ , responsável pela ativação dos macrófagos. Além disso a IL-10 também inibe indiretamente

a proliferação de linfócitos T CD4+ antígeno-específicas, inibindo assim a capacidade de apresentação de antígenos pelas células apresentadoras de antígenos profissionais (FELIX et al, 2012; SINGH e DIMRI, 2014). Cães com DC generalizada apresentam uma redução nas células que manifestam receptores para interleucina-2 (IL-2) e produção de (IL-2) igualmente diminuída (LARSSON e LUCAS, 2016; RHODES, 2005). Esta resposta a IL-2 reduzida somada ao aumento de IL-10 corroboram para a exaustão de células T descrito por Ferrer et al. (2014).

Os ácaros *D. canis* são capazes de induzir um aumento de TGF- β , imunossupressor que regula a proliferação de células do sistema imune (TANI et al., 2002) assim como podem aumentar a apoptose de leucócitos periféricos, facilitando sua proliferação no organismo hospedeiro (SINGH et al., 2011)

7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DEMODICIDOSE CANINA

A demodicidose deve ser tratada de maneira distinta de acordo com sua classificação como localizada ou generalizada, exigindo diferentes abordagens terapêuticas. O estado geral do cão, manejos nutricional, antiparasitário e nutricional devem ser avaliados com devida atenção. As chances de cura são mais elevadas quando as causas primárias que podem contribuir para a imunossupressão do paciente são tratadas (SANTARÉM, 2007).

7.1 Terapia da demodicidose canina localizada

A DC localizada é forma mais branda da dermatopatia, apresentando curso benigno e resolução espontânea em cerca de 90% dos casos (BELSIGNOR et al., 2014; MILLER et al., 2012; MUELLER et al., 2012; RODHES, 2005). Não há diferença na taxa de cura entre animais tratados e os que não receberam tratamento bem como não há comprovação de que tratar a DC localizada possa prevenir a evolução para forma generalizada (MILLER et al., 2012). Além disso, o uso de acaricidas indicados para tratamento da DC generalizada pode corroborar para o desenvolvimento de ácaros resistentes (BELSIGNOR et al., 2014).

Caso o médico veterinário opte por realizar algum tratamento este deve ser conservativo, como o uso xampus anti-seborreicos e uso tópico de antissépticos, promovendo a limpeza dos folículos pilosos (BELSIGNOR et al., 2014). É indicado o uso de clorexidine a 2%, esfregando a solução no sentido do crescimento do pelo (SANTARÉM, 2007). Produtos contendo rotenona ou peróxido de benzoíla também podem ser utilizados da mesma forma (MEDLEAU e HNILICA, 2006).

A DC localizada apresenta prognóstico favorável, sendo indispensável o acompanhamento do médico veterinário para observar a possível progressão para forma generalizada da doença. O acompanhamento é feito através da realização de exames de raspados cutâneos para contagem do número de ácaros adultos e formas imaturas. Espera-se que em 4 a 8 semanas haja redução das lesões acompanhada da redução do número de ácaros no exame de raspado cutâneo. Caso haja propagação das lesões e a contagem de ácaros se mantiver

alta, possivelmente esteja ocorrendo a progressão forma generalizada (MEDLEAU e HNILICA, 2006; MILLER et al., 2012).

7.2 Terapia da demodicose canina generalizada

Mesmo com uma melhora significativa no prognóstico da DC generalizada desde os anos 90, essa ainda é uma dermatopatia de difícil tratamento, desgastante e onerosa aos tutores (MILLER et al.,2012; SCOTT et al., 2001). A localização profunda do ácaro nos folículos pilosos juntamente com o quadro de imunossupressão e piodermite bacteriana secundária constituem a tríade responsável pelos insucessos terapêuticos (SANTARÉM, 2007; SILVA et al., 2008).

O tratamentdo da DC generalizada deve ser multimodal, além da utilização de acaricidas e necessário tratar a piodermite bacteriana secundária, frequentemente presente, endoparasitismo e doença sistêmica subjacente quanto diagnosticada. Desta forma se trna possível aumentar as chances de sucesso do tratamento (MILLER et al., 2012; MUELLER et al,2012).

7.2.1 Tratamento da piodermite bacteriana secundária

Quando constatada a presença de piodermite bacteriana secundária o mais adequado seria a realização de cultura e antibiograma para determinar o antibiótico mais adequado a ser utilizado. Caso não seja possível a realização da cultura bacteriana, uma citologia é essencial para identificar o tipo bacteriano (bastonete ou cocos) para auxiliar na escolha do antibiótico (LARSSON e LUCAS, 2016; MUELLER et al, 2012).

Recomenda-se a utilização de antibioticoterapia sistêmica e terapia antimicrobiana tópica para obtenção de melhores resultados terapêuticos. Cefalexina e enrofloxacina são as drogas mais comumente empregadas na terapia sistêmica por um período mínimo de 4 semanas, podendo chegar a 8 em casos de piodermite profunda. (LARSSON e LUCAS,

2016; MILLER et al., 2012). Xampus a base de clorexidine (3-4%) e o peróxido de benzoíla (2-3%) podem ser utilizados na terapia tópica contribuindo para o bem-estar geral do cão e auxiliando na remoção de crostas (LARSSON e LUCAS, 2016; MUELLER et al., 2012).

7.3 Terapia atiparasitária

7.3.1 Terapia tópica

Banhos de amitraz têm sido utilizados há muito tempo no tratamento da DC generalizada. A concentração varia de 0,025 a 0,06% com frequência de uma semanal ou a cada 14 dias. A eficácia do tratamento com amitraz apresenta grande variação, podendo variar de 60 a 90%, aumentando com o uso de maiores concentrações e diminuição do intervalo entre aplicações.(LARSSON e LUCAS, 2016; LEITÃO e LEITÃO, 2008; MUELLER et al, 2012).

Para obtenção de melhores resultados com o uso de amitraz os animais de pelame médio ou longo devem ser tosados para facilitar o contato da solução com a pele e devem ser ministrados banhos com xampus anti-seborreicos e de ação antimicrobiana previamente as aplicações, bem como crostas devem ser removidas (LEITÃO e LEITÃO, 2008; MILLER et al., 2012; MEDLEU e HNILICA, 2006 MUELLER et al., 2012; SANTARÉM, 20007).

A diluição deve ser preparada imediatamente antes da aplicação, pois amitraz sofre degradação através da oxidação e ação dos raios ultravioleta (BENSIGNOR e GUAGUÈRE, 2005; LEITÃO E LEITÃO, 2008).

A aplicação deve ser feita em todo corpo do cão, sobre o pelame seco com o auxílio de uma esponja em um local bem arejado e à sombra. Deve-se utilizar luvas e evitar a ingestão da solução pelo animal. Os banhos devem ter uma duração aproximada de 15 minutos, a solução deve ser passada repetidas vezes pelo corpo do animal. A secagem deve ser ao ar livre sem auxílio de toalhas para enxugar, é importante evitar a exposição solar para não

aumentar a absorção da solução podendo levar a intoxicação.. (LARSSON e LUCAS, 2016; MILLER et al., 2012; MUELLER et al., 2012)

O amitraz pode causar um efeito sedativo transitório por 12 a 24 horas principalmente após a primeira aplicação (MILLER et al., 2012). Entre os efeitos colaterais mais frequentes estão sonolência, letargia, depressão, anorexia, vômitos e diarreia (MUELLER et al., 2012; RHODES, 2005). Intoxicações ou reações ais graves podem ser tratadas com cloridrato de ioimbina, atipamazole e demais medidas de suporte adequadas (MILLER et al., 2012; SILVA et al., 2008). Seres humanos podem desenvolver dermatite por contato, náuseas, dores de cabeça e dificuldade respiratória após a exposição ao amitraz (MILLER et al., 2012; RHODES, 2005).

Apesar de eficaz e seguro, o uso de banhos de amitraz é bastante laborioso e demanda bastante tempo, tanto para as aplicações quanto para obter a alta parasitológica, levando cerca de 16 a 18 semanas (LARSSON E LUCAS, 2016).

Com o passar dos anos da utilização do amitraz no tratamento da DC generalizada, os primeiros indicativos de intolerância pelos cães e resistência dos ácaros *D. canis* foram observados. Os principais fatores envolvidos na resistência dos ácaros possivelmente decorrem da aplicação incorreta do produto, erros de diluição, tempo insuficiente para sua ação, banhos entre as aplicações ou ainda uso do produto já degradado (LARSSON e LUCAS, 2016; SILVA et al., 2008). A dificuldade de aplicação dos banhos, o longo período de tratamento e seu custo levam muitos tutores a abandonar o protocolo terapêutico (SANTARÉM, 2007).

7.3.2 Terapia sistêmica

Algumas lactonas macrocíclicas, antiparasitários sistêmicos de amplo espectro, apresentam ação contra o ácaro *D. canis*. O uso destas drogas é recomendado em casos de resistência ao amitraz ou quando seu uso problemático para o tutor (LEITÃO e LEITÃO, 2008; SILVA et al, 2008). As Lactonas macrocíclicas mais empregadas no tratamento da demodicidose

canina são: ivermectina, doramectina, milbemicina oxima e moxidectina (BELSIGNOR e GUAGUÈRE, 2002; MUELLER et al., 2012; SILVA et al., 2008).

7.3.2.1 Ivermectina

A ivermectina tem sido utilizada na dose de 0,3-0,6 mg/kg via oral diariamente, demonstrando bons resultados (MUELLER et al., 2012; RHODES, 2005). Seu uso semanal na dosagem de 0,4 mg/kg via subcutânea apresentou resultados variáveis e inconstantes (MUELLER et al., 2012). Entre os efeitos adversos observados estão distúrbios neurológicos graves, letargia, midríase, efeitos idiossincráticos e até mesmo óbito. Cães da raça Collie e raças de pastores são mais comumente afetados (LARSSON e LUCAS, 2016; MUELLER et al., 2012; RODHES, 2005). Uma mutação no gene ABCB1 (MDR-1) foi identificada como responsável pela intolerância à ivermectina observada nestas raças (LARSSON e LUCAS, 2012; MUELLER et al., 2012).

7.3.2.2 Doramectina

Aplicações subcutâneas de doramectina na dosagem de 0,6 mg/kg semanalmente têm se mostrado eficazes no tratamento da demodicidose canina. (LARSSON e LUCAS, 2016; MILLER et al, 2012; MUELLER e al., 2012). Estudos onde a doramectina foi administrada por via oral, na dosagem de 0,5 mg/kg semanalmente e duas vezes na semana demonstram alta eficácia (LARSSON e LUCAS, 2016). Esta lactona macrocíclica também não é recomendada para cães da raça Collie e pastores em função da mutação no gene ABCB1 (MDR-1) (LARSSON e LUCAS, 20106; MUELLER et al., 2012).

7.3.2.3 Milbemicina oxima

A milbemicina oxima se mostrou uma opção eficaz para o tratamento da demodicidose canina, sendo considerada relativamente segura para uso em raças sensíveis a ivermectina. (BELSIGNOR et al., 2014; LARSSON e LUCAS, 2016) Este fármaco tem sido prescrito na dose de 1 a 2 mg/kg diariamente por via oral, demonstrando eficácia em torno de 85% dos casos, porém uma menor eficácia foi observada nos casos de DC adulta (LARSSON e LUCAS, 2016; MUELLER et al., 2012; RHODES, 2005). Como contraponto a milbemicina oxima apresenta um custo elevado, tornando tratamento oneroso para o tutor (BELSIGNOR et al., 2014; LARSSON e LUCAS, 2016).

7.3.2.4 Moxidectina

A moxidectina tem sido utilizada nas doses de 0,2 a 0,4 mg/kg diariamente demonstrando eficácia semelhante a encontrada no uso da ivermectina (LARSSON et al, 2016; MILLER et al., 2012; MUELLE et al., 2012). Entre os efeitos colaterais relatados estão letargia, anorexia, vômito e ataxia (LARSSON e LUCAS, 2016; MILLER et al, 2012). Atualmente a moxidectina também está disponível para tratamento na forma de spot-on na formulação de 2,5% combinado com imidaclopride a 10% (Advocate®), esta formulação mostrou melhores resultados quando utilizada semanalmente do que duas vezes ao mês, conforme indicado pelo laboratório fabricante (BELSIGNOR et al., 2014; MUELLER et al., 2012).

7.4 Novos fármacos utilizados

Recentemente acaricidas da classe das isoxazolininas tem sido empregada no tratamento da demodicidose canina. Sua alta eficácia demonstrada em estudos somada a baixa ocorrência de efeitos colaterais, e sua vantajosa apresentação em de doses únicas na forma de comprimidos mastigáveis torna o uso destes fármacos uma opção terapêutica promissora.

Entre os fármacos desta classe utilizados recentemente estão o afloxalaner, fluralaner e sarolaner.

No estudo conduzido por Beugnet et al. (2016), foi realizada a comparação da eficácia do afloxalaner (Nexgard) ,pertencente a classe das isoxazolinias, com o uso da combinação de imidaclopride e moxidectina (Advocate®) na terapia da DC generalizada. Os cães foram divididos em dois grupos: grupo 1 onde os cães receberam a combinação de imidaclopride a 10% e moxidectina a 2,5% (Advocate®) topicamente, e o grupo 2 no qual foi administrado afloxalaner na dosagem de 2,5 mg/kg (Nexgard). Os tratamentos foram feitos nos dias 0, 14, 28 e 56. As avaliações clínicas foram realizadas nos dias 2, 28, 56 e 84. Os animais do grupo 2 apresentaram contagem de ácaros significativamente menor em todas as avaliações. Os resultados obtidos demonstraram uma rápida diminuição na contagem dos ácaros acompanhada de melhora clínica significativa obtida no tratamento com afloxalaner, demonstrando que esta pode ser uma opção eficaz e de fácil administração para o tratamento da demodicidose canina.

Fourie et al. (2015) obteve ótimos resultados ao comparar a eficácia do fluralaner (Bravecto™) com o uso do Advocate®. Ambos os fármacos demonstraram alta eficácia no tratamento da demodicidose , porém ao final do período de estudo os animais que receberam Advocate® não apresentaram contagem de ácaros zerada após o período de tratamento como constatado nos animais tratados com fluralaner.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da demodicidose canina continua sendo um dos maiores desafios na dermatologia veterinária. A forma generalizada da dermatopatia é a manifestação mais severa da doença, seu tratamento pode ser bastante difícil, prolongado e oneroso. As principais abordagens terapêuticas da demodicidose incluem o uso tópico de amitraz ou a administração sistêmica de lactonas macrocíclicas. Atualmente uma nova classe de acaricidas tem sido empregada no tratamento da demodicidose demonstrando eficácia elevada, facilidade de administração e período de tratamento menor em comparação com os outros tratamentos. A patogênese exata da doença ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que desordens de caráter imunológico desempenham um papel significativo no desenvolvimento da doença. Uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia pode auxiliar no gerenciamento da doença e desenvolvimento de novas estratégias para sua prevenção e controle.

REFERÊNCIAS

- BEUGNET, F.; HALOS, L.; LARSEN, D.; VOS, C. **Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis**, Parasite journal, 2016
- BENSIGNOR, E.; GERMAIN, P. A.; GARDINI, F. **Guide pratique de dermatologie du chien et du chat - Conduite à tenir face à une démodécie**, 2.ed. MED'COM, Paris, p. 271-276, 2014
- BENSIGNOR, E.; GUAGUÈRE, E. **Terapêutica Dermatológica do cão**, 1.ed., ROCCA, São Paulo, p. 231-239, 2005
- FELIX, A. O. C.; GUIOT, E. G.; STEIN, M.; FELIX, S. R.; SILVA, E. F.; NOBRE, M. O. **Comparison of systemic interleukin 10 concebtrations in healthy dogs and those suffering from recurring and first Demodex canis infestation**, Vet. Parasitol. 2012
- FERRER, L.; RAVERA, I.; SILBERMAYR, K.; **Immunology and pathogenesis of canine demodicosis** , Veterinary Dermatology, 2014
- FORTES, E. **Parasitologia Veterinária** 3.ed., São Paulo, p. 617-620, 1997
- GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. e AFFOLTER, V. K. **Chapter 17 – Pustular and nodular diseases with adnexal destruction. Canine Demodicosis. In: Skin Diseases of the Dog and Cat – Clinical and histopathologic diagnosis**. 2.ed., Blackwell Publishing, p. 442-447, 2005
- HEALEY, M. C.; GAAFAR, S. M. **Immunodeficiency in canine demodetic mange. I. Experimental production of lesions using antilymphocyte serum**, Veterinary Parasitology, 3 121-131, 1977
- KUMARI, P.; NIGAM, R.; CHOUNDHURY, S.; SINGH, S. K.; YAAV. B.; KUMAR, D.; GARG, S. K. **Roles of the TLRs in canine demodicosis**, 2017

- LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa – Dermatologia Veterinária** 1.ed. São Paulo, p.369-391, 2016
- LEITÃO, J. P. A.; LEITÃO, J. P. A. **Demodicose canina - revisão** Revista Portuguesa de Ciências veterinárias v. 103 (567-568), p. 135-149, 2008
- MEDLEAU, L.; HNILICA, A. Chapter 5 – **Parasitic skin disorders. In: Small Animal Dermatology – A Color Atlas and Therapeutic Guide.** 2.ed., Saunders Elsevier; p.102-108, 2006
- MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**, 7.ed. Missouri: Elsevier. p. 304-313, 2012
- MUELLER, R. S.; BELSIGNOR, E.; FERRER, L.; HOLM, B.; LEMARIE, S.; PARADIS, M.; SHIPSTONE, M. A. **Treatment of demodicosis in dog: 2011 clinical practice guideline**, Veterinary Dermatology, v.23, p.86-e21, 2012
- NESBITT, G. H.; ACKERMAN, L. J. Chapter 6 - **Canine Demodectic Mange. In: Canine and Feline Dermatology – Diagnosis and treatment.** 1st Edition, Veterinary Learning Systems (New York), 181-185, 1998
- RHODES, K. H. **Dermatologia de pequenos animais – Consulta em 5 minutos**, Capítulo 26 Demodicose, Revinter, Rio de Janeiro, p. 203-209, 2005
- SANTARÉM, V. A. **Demodicose canina: revisão. Clínica Veterinária (São Paulo)**, v. 69, p. 86-98, 2007
- SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Parasitic skin diseases, In: **Muller and Kirk's small animal dermatology**, 6.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 423-516, 2001
- SILVA, R. P. B.; BRLRTTINI, D. T.; DTEL, R. F.; MSRTINS, L. A.; PACHALY, J. R. **Sarna demodécica canina e suas novas perspectivas de tratamento - revisão.** Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar, Umuarama, v. 11, n. 2, p. 139-151, jul./dez., 2008
- SINGH, S. K.; DIMRI, U. **The immuno-pathological conversions of canine demodicosis**, Vet Dermatol. Jun 2014

SINGH, S. K.; DIMRI, U.; SHARMA, M. C.; SWARUP, D.; SHARMA, B.; PANDEY, H. O.; KUMARI, P. **The role of apoptosis in immunosuppression of dogs with demodicosis**, *Veterinary Immunology and Immunopathology* v.144, p. 487-492, 2011

TANI, K.; MORIMOTO, M.; HAYASHI, T.; INOKUMA, H.; OHNISHI, T.; HAYASHIYA, S.; NOMURA, T.; UNE, S.; NAKAICHI, M.; TAURA, Y. **Evaluation of cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from dogs with canine demodicosis**, *Journal Veterinary Medicine, Sci.*64, p. 513-518, 2002