

Tratamento da demodicose canina com o uso de Afoxolaner (Nexgard®) – Relato de caso

Treatment of canine demodicosis with the use of Afoxolaner (Nexgard®) - Case report

GASPAR, A.; ARAUJO, M.M.A.G; MACHADO, T.V; BERTOZZI, T.V.M.

mairamontalvao@gmail.com

Hospital Veterinário Animaniacs

Palavras-chave: demodicose, cão, afloxolaner

Introdução

Demodex spp são ácaros comensais normais da pele do cães que parasitam as glândulas sebáceas ligadas aos folículos pilosos. Em situações que favorecem sua proliferação, são capazes de desencadear uma doença conhecida como demodicose canina ou sarna demodécica. Demodicose canina (DC) é uma doença inflamatória parasitária da pele que pode ser classificada como localizada ou generalizada de acordo com a extensão de suas lesões. A forma generalizada crônica é uma doença frustrante e de difícil tratamento (MEDLEAU & RISTIC, 2000; MUELLER, 2004). A demodicose é uma doença comum da pele do cão e apesar de uma série de estudos que avaliaram a sua patogênese e opções terapêuticas, o tratamento da DC ainda é muito debatido (MUELLER et al., 2012).

Apesar da prevalência e potencial gravidade da demodicose canina, muitos aspectos da sua patogênese permanecem ainda desconhecidos (RAVERA et al., 2013). Sabe-se que esses ácaros fazem parte da fauna normal da pele e condutos auditivos dos cães, estimando-se que 30 a 80% da população canina é portadora assintomática destes ácaros (NESBITT & ACKERMAN, 1998). Recentemente, foi demonstrado pela técnica PCR em tempo real que, embora em pequenas quantidades, tais ácaros habitam a pele de cães saudáveis (RAVERA et al., 2013). Assim, o agente etiológico não é o único responsável pelo desenvolvimento da doença, caracterizando-se por ser uma doença

multifatorial envolvendo fatores genéticos, imunológicos, parasitários, bacterianos, ecológicos cutâneos e ambientais (VERDE, 2005).

A transmissão de *Demodex canis* ocorre por contato direto da mãe com a ninhada durante os seus primeiros 2 a 3 dias de vida. Os ácaros colonizam primeiro a face dos cães e podem ser demonstrados nos folículos pilosos por volta das 16 horas de vida. Sabe-se que não ocorre transmissão intra-uterina pois se as crias nascerem por cesariana e forem separadas da mãe, não são encontrados parasitas nos filhotes (Miller et al., 2013). Estes ácaros não sobrevivem fora do hospedeiro (Wall & Shearer, 2001) e a sua transferência experimental não resulta em doença. Deste modo, a demodicose não é considerada contagiosa para outros animais, nem uma zoonose (Nesbitt & Ackerman, 1998).

O manejo da DC continua a ser um dos principais desafios na dermatologia veterinária pois, em muitos casos, tem um curso imprevisível. A doença é altamente prevalente em certas raças de cães podendo ser tão grave que leva a eutanásia dos cães afetados (PLANT et al, 2010; DUCLOS et al, 1994).

Revisão de Literatura

Demodicose é uma importante dermatopatia inflamatória provocada pela proliferação excessiva de *Demodex spp.*, que são ácaros que fazem parte da microflora comensal do folículo piloso canino (MILLER et al.,2013). Três tipos morfológicos desses ácaros são descritos em cães, *Demodex canis*, *Demodex injai* e *Demodex cornei* e sua diferenciação ocorre por meio do comprimento do opisthosoma, sendo médio, longo e curto respectivamente (SASTRE, et al., 2012).

Filhotes adquirem os ácaros nos primeiros dias de vida através do contato direto com a pele da mãe (MUELLER, et al., 2012). Assume-se que a imunossupressão ou um defeito no sistema imunológico da pele permite que aos ácaros se proliferarem nos folículos pilosos, o que resulta em sinais clínicos (GREVE & GAAFAR, 1966). Em cães jovens, uma forma autossômica recessiva da susceptibilidade é suspeita (GORTTEL, 1966; SCOTT et al., 2013), enquanto em cães adultos, uma disfunção autoimune

levando à proliferação de ácaros foi atribuída a doenças e/ou uso de drogas imunossupressoras subjacentes (SCOTT et al., 1976).

Em animais jovens, endoparasitismo (PLANT, et al., 2011), desnutrição e debilidade podem levar a um estado imunocomprometido que favorece a proliferação de ácaros e desenvolvimento a doença. Nos animais adultos, quimioterapia, neoplasias, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo, são exemplos de doenças que podem suprimir o sistema imune para desencadear a proliferação dos ácaros (DUCLOS et al.,1994; MILLER et al.,1993).

A demodicose canina pode ser localizada ou generalizada (SCOTT et al.,2001). Segundo Mueller et al (2012), a demodicose localizada consiste em até quatro lesões de até 2,5 cm de diâmetro. A forma localizada tem prognóstico bom e muitos casos tem remissão espontânea, em contrapartida a forma generalizada pode ser grave e fatal, não existindo relatos de cães com cura espontânea (BRUZINSKA-SCHMIDHALTER & NETT-METTLER, 2011).

Os sinais clínicos podem variar entre alopecia, eritema leve, comedos, descamação em cães pouco afetados, múltiplos focos de alopecia, pápulas e pústulas em casos moderados até furunculose com escamas, crostas, exsudação e úlceração em formas mais avançadas. As lesões geralmente se iniciam no rosto e patas de membros torácicos podendo progredir para o corpo. A demodicose generalizada pode estar associada a linfadenopatia, letargia e febre e frequentemente está acompanhada de infecção bacteriana secundária. Particularmente em cães maiores, a demodicose em patas está associada a edema interdigital podendo ser extremamente dolorosa (MUELLER et al.,2012).

O diagnóstico de escolha para a demodicose canina é o raspado profundo de pele. Diversos raspados na pele afetada são realizados no sentido do crescimento do pelo e a pele deve ser espremida durante ou entre os raspados para extrair os ácaros do folículo piloso para a superfície. A utilização de uma gota de óleo mineral na amostragem ou na pele pode ser útil, visto que o material adere melhor ao instrumento (BECO, et al., 2007; MUELLER & BETTENAY, 2010). Entre outras formas diagnósticas estão os tricogramas, utilizados particularmente em áreas difíceis de raspar como regiões perioculares e interdigitais; biópsia de pele, em certos locais do corpo como patas ou em raças específicas como os Shar-peis e a utilização de fita adesiva de

acetato em casos em que a quantidade de ácaros é abundante (MUELLER et al., 2012). A utilização de fita adesiva de acetato para a recolha de ácaros é o método menos traumático e doloroso. Recentemente Pereira et.al (2012), comparou as raspagens profundas com a utilização das fitas adesivas de acetato, obtendo uma sensibilidade de 100% para o método da fita adesiva e de 90% para as raspagens profundas. No entanto, Cury et al (2013), comparou o tricograma e a fita adesiva, sendo sua sensibilidade mais baixa (75%). Estudos adicionais são necessários para melhor determinar a sensibilidade desta técnica.

O tratamento da DC em muitos casos é frustrante pois muitas vezes seu curso é imprevisível. Embora a maioria dos casos de doença localizada resolvem espontaneamente, a maioria dos casos de demodicose generalizada requerem o uso de acaricidas agressivos e terapia de suporte (HUGNET et al. 2001)

O tratamento da forma generalizada é multimodal. Além da terapia acaricida eficaz deve-se realizar o tratamento da infecção bacteriana concomitante presente na pele, do parasitismo interno e de doenças sistêmicas subjacentes para maximizar o potencial buscando o sucesso do tratamento (MUELLER, 2012).

Diversas drogas vem sendo relatadas no tratamendo da demodicose. O Amitraz é recomendado na forma de banho na concentração de 0.025 a 0.06% uma vez por semana a cada duas semanas e mais recentemente na forma spot-on em uma preparação de 15% amitraz e 15% metaflumizone. Reações como pênfigo foliáceo foram relatadas após a utilização do spot-on, e alguns cães foi necessária a terapia imunossupressora a longo prazo para o tratamento desta doença mesmo após a utilização de spot-on foi descontinuado (MUELLER, 2004; FOURIET et al.,2007; ROSENKRANTZ, 2009; OBERKIRCHNER et al., 2011). A Milbemicina oxima é licenciada para o tratamento da DC em alguns países na dose de 0,5-2 mg/kg por dia por via oral. Em estudos realizados nos EUA e Austrália, uma taxa de sucesso claramente superior foi observada com uma dose mais elevada de 1-2 em comparação com 0,5-1 mg/ kg. Essa droga parece ser segura para cães da raça collie porém animais homozigotos para a mutação ABCB1-D1 (MDR-1) podem desenvolver ataxia com doses de 1,5 mg/kg, sendo bem tolerada na dose de 0,6 mg/kg ao dia (MILLER et al,1993; MUELLER & BETTENAY, 1995; BARBET, ET AL,2009). Uma revisão baseada em evidências concluiu que a ivermectina oral, na dose de 0,3-0,6 mg/ kg diária pode ser recomendada como terapia

para a demodicose canina generalizada. A ivermectina pode causar efeitos adversos neurológicos graves, tais como letargia, tremores, midríase, cegueira e morte em cães sensíveis. Cães da raça collie e outras raças de pastoreio são mais frequentemente afetados, porém efeitos adversos também têm sido relatados em outras raças. Assim, um aumento gradual da dose de 0,05 mg/ kg no dia 1 a 0,1 mg/ kg no dia 2, 0,15 mg/ kg no dia 3, 0,2 mg/ kg no dia 4 e 0,3 mg/ kg no dia 5 é recomendado em qualquer cão tratado com ivermectina (MUELLER, 2004; MUELLER & BETTENAY, 1999). A moxidectina pode ser utilizada com doses de 0,2-0,5 mg/kg por dia via com sucesso comparável à ivermectina porém efeitos adversos semelhantes aos de ivermectina são mais comuns (MUELLER, 2004). A doramectina a uma dose de 0,6 mg/kg via oral ou subcutânea semanal pode ser utilizado para o tratamento da DC (MUELLER et al, 2012).

Recentemente as isoxazolinás, uma nova classe de inseticidas/acaricidas, vem demonstrando alta eficácia contra pulgas e carrapatos. A eficácia do fluralaner (Bravecto™), uma molécula pertencente a este grupo contra demodicose canina foi recentemente demonstrada (FOURRIE et al.,2015). Fluralaner foi administrado uma vez por via oral com a dose mínima de 25 mg/kg. Os cães foram avaliados durante 3 meses para eficácia com base em números de ácaros e escores de lesão. Após uma única administração oral de comprimidos mastigáveis fluralaner, números de ácaros em raspado de pele foram reduzidos em 99,8% no dia 28, e em 100% nos dias 56 e 84 (SHOOP et al, 2014; FOURRIE et al., 2015). O Afoxolaner é outro composto da classe das isoxazolinás e sua administração é mensal para proteger os cães contra pulgas e carrapatos (NexGard®) (Shoop, 2014). Sua utilização é recomendada na dose mínima de 2,5 mg/kg. Estudos comparativos mostraram que três administrações mensais do afoxolaner tem resultados semelhantes ao fluralaner porém numa dose consideravelmente mais baixa (2,5 mg/ kg) no controle de pulas e carrapatos (BEUGNET et al, 2015 a; BEUGNET et al, 2015b)

Em geral para suspendermos o tratamento recomenda-se para raspar repetidamente três a cinco áreas mais afetadas e quaisquer novas lesões mensais até que todos os três a cinco raspados sejam negativos.. Em cães que responderam muito lentamente para a terapia, alargar o tratamento ainda mais. O prognóstico da demodicose canina é bom, no entanto, cães com uma doença incurável subjacente ou

mal controlada podem nunca ser curados e exigirem longo prazo de tratamento (MUELLER et al, 2012).

Para evitar um aumento da prevalência de demodicose canina, recomenda-se não criar a partir de qualquer cão com demodicose generalizada e castrar os animais afetados. Isto é especialmente importante na cadela pois ciclos estrais podem provocar a recorrência da doença clínica (SCOTT et al, 2001; FOLZ et al., 1993).

Relato de Caso

Foi atendido no Hospital Veterinário Animaniacs em abril de 2016 um canino, macho da raça Golden Retriever com idade de oito anos. Histórico de prurido intenso, alopecia e eritema em face e região periocular bilateral (FIGURA 1), xerose e escamas micáceas em cervical, lesões papulares e placas em abdomen além de alopecia e lesões fistuladas em patas. O paciente vem sendo tratado no setor de oncologia do hospital devido ao quadro de linfoma. Foi realizado raspado de pele e encontrado *Demodex spp.* Optou-se pela tentativa de monoterapia com NexGard® para controle da sarna demodécica a cada 30 dias associado ao controle de infecção bacteriana secundária com shampoo a base de Clorexidina. Após quarenta dias paciente com melhora importante das lesões (FIGURA 2). Houve diminuição importante do prurido, áreas alopécicas repilando exceto em região de pálpebra esquerda com presença de alopecia e eritema leve, realizado raspado nesse local no qual foi positivo para *Demodex sp.* O presente caso ainda está em andamento porém observou-se resultados preliminares muito satisfatórios com uma dose da medicação.

Discussão

A sarna demodécica é uma doença prevalente na rotina clínica de pequenos animais. Atualmente existem diversos tipos de tratamento orais e tópicos que visam o controle dos sinais clínicos porém a maioria ainda necessita de doses altas ou longos de períodos de tratamento.

Um dos fatores que está diretamente ligado ao sucesso ou fracasso do tratamento é o comprometimento do responsável em administrar diariamente por longos períodos as medicações comumente utilizadas do tratamento da demodicose (Fourie ET AL., 2015). As isoxazolinás, por sua vez, são administradas em dosagens únicas e espaçadas o que facilita a adesão correta do responsável ao tratamento, além de trabalhos recentes terem demonstrando alta eficácia no controle da DC (FOURIE et al, 2015; BEUGNET et al, 2016 (a)).

O tratamento com o Nexgard® realizado quinzenalmente se mostrou seguro e eficaz, porém, segundo BEUGNET et al (2016), a eficácia das administrações mensais de NexGard deverá ser melhor avaliado. O presente trabalho vem apresentado boa evolução com a administração mensal da medicação porém a evolução dos pacientes precisa ser acompanhada para observarmos quantos meses consecutivos são necessários para administrar a medicação.

Considerações Finais

A demodicose é uma doença extremamente importante e comum no dia a dia dos clínicos e dermatologistas de pequenos animais. Os sinais clínicos são muitas vezes incômodos aos responsáveis pois os animais vivem cada vez mais próximos aos seus donos.

Os tratamentos convencionais exigem longos períodos de administração das medicações e os efeitos adversos não são incomuns, somando a isso em inúmeros casos os resultados não são satisfatórios. As isoxazolinás parecem ter uma alta eficácia no controle da DC com dosagens únicas da medicação e baixo índice de efeitos colaterais. O recente uso do Nexgard® para controle da DC vem mostrando resultados promissores semelhantes ao uso do Bravecto™ porém em uma dosagem consideravelmente menor. Ainda são necessários mais estudos para constatação da frequência e duração do tratamento para o controle eficaz da demodicose canina com o uso do Nexgard®.

Revisão Bibliográfica

BARBET, J.L., SNOOK, T., GAY, J.M. et al. ABCB1-1D (MDR1-1D) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. **Veterinary Dermatology**, v.20, p.111-114, 2009.

BECO, L., FONTAINE, F., BERGVALL, K. et al. Comparison of skin scrapes and hair plucks for detecting Demodex mites in canine demodicosis, a multicentre, prospective study. **Veterinary Dermatology**, v.18, p.381 2007.

BEUGNET, F., LIEBENBERG, J., HALOS, L. (a). Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against Rhipicephalus sanguineus sensu lato and Dermacentor reticulatus. **Veterinary Parasitology**, v. 209, p.142–145, 2015

BEUGNET, F., LIEBENBERG, J., HALOS L.(b). Comparative speed of efficacy against Ctenocephalides felis of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner. **Veterinary Parasitology**, v.207, p.297–301, 2015.

BRUZINSKA-SCHMIDHALTER, R., NETT-METTLER, C.S. Spontaneous remission in canine generalized demodicosis – predisposing factors. **Veterinary Dermatology**, v.22, p.301, 2011.

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

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

FOLZ, S.D., KRATZER, D.D., CONKLIN, R.D. et al. Chemotherapeutic treatment of naturally acquired generalized demodicosis. **Veterinary Parasitology**, v.13, p.85–93, 1983.

FOURIE, L.J., KOK, D.J., DU PLESSIS, A. et al. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. **Veterinary Parasitology**, v.150, p.268–274, 2007.

FOURIE, J., LIEBENBERG, L., HORAK, I., TAENZLER, J., HECKEROTH, A., FRÉNAIS, R.. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate_) against generalized demodicosis in dogs. **Parasites and Vectors**, v.8, p.187, 2015.

GREVE, J.H., GAAFAR, S.M. Natural transmission of *Demodex canis* in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.148, p.1043–1045, 1966.

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

HUGNET, C., BRUCHIN-HUGNET, C., ROYER, H., BOURDOISSEAU, 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.

MEDLEAU, L., RISTIC, Z. Treating chronic refractory demodicosis in dogs. *Vet Med*. 1994;89:775–7. 15. Burrows AK. Generalised demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. **Australian Veterinary Journal**, v.78, p. 244–246, 2000.

MILLER, W.H. JR, GRIFFIN, C.E., CAMPBELL, K.L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition**. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013; p.304.

MILLER, W.H. JR, SCOTT, D.W., WELLINGTON, J.R. et al. 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.

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. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. **Veterinary Dermatology**, v.15, p.75–89, 2004.

MUELLER, R.S., BETTENAY, S.V. Skin scrapings and skin biopsies. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, W.B. Saunders, 2010; p.368–371.

MUELLER, R.S., BENSIGNOR, E., FERRER, L., HOLM, B., LEMARIE, S., PARADIS, M., SHIPSTONE, M.A.. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice Guidelines. **Veterinary Dermatology**, v.23, p.86–96, 2012.

MUELLER, R.S., BENSIGNOR, E., FERRER, L., HOLM, B., LEMARIE, S., PARADIS, M., SHIPSTONE, M.A.. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. **Veterinary Dermatology**, v.23, p.86–e21, 2012.

NESBITT, G.H., ACKERMAN, L.J. **Canine and Feline Dermatology -Diagnosis and Treatment**. New Jersey: Veterinary Learning Systems 1998. 498 p.

OBERKIRCHNER, U., LINDER, K., DUNSTON, S. et al. Metaflumizone–amitraz (Promeris)-associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus **Veterinary Dermatology**, v.22p. 436–448, 2011.

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

PLANT, J.D., LUND, E.M., YANG, M.A.. Case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. **Veterinary Dermatology**, v.20, p. 95–99, 2010.

PLANT, J.D., LUND, E.M., YANG, M.A. Case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. **Veterinary Dermatology**, v.22, p.95–99, 2011.

RAVERA, I., ALTET, L., FRANCINO, O., SÁNCHEZ, A., ROLDÁN, W., VILLANUEVA, S., BARDAGÍ, M., et al. Small Demodex populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v.24(1), p.168–e37, 2013.

ROSENKRANTZ, W. Efficacy of metaflumizone plus amitraz for the treatment of juvenile and adult onset demodicosis in dogs:pilot study of 24 dogs. **Veterinary Dermatology**, v.20, p.227, 2009.

SASTRE, N., RAVERA, I., VILLANUEVA, S., ALTET, L., BARDAGI, M., SANCHEZ, A., FRANCINO, O., FERRER, L. Phylogenetic relationships in three species of canine Demodex mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. **Veterinary Dermatology**, v.23, p.509–e101., 2012.

SCOTT, D.W., MILLER, W.H. JR, GRIFFIN, C.E. **Canine demodicosis. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. Philadelphia, W.B. Saunders,2001: p.457–474.

SCOTT, D.W., SCHULTZ, R.D., BAKER, E. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 12, p.203–213, 1976.

SHOOP, W.L., HARTLINE, E.J., GOULD, B.R., WADDELL, M.E., MCDOWELL, R.G., KINNEY, J.B., LAHM, G.P., LONG, J.K., XU, M., WAGERLE, T., JONES, G.S., DIETRICH, R.F., CORDOVA, D., SCHROEDER, M.E., RHOADES, D.F., BENNER, E.A., CONFALONE, P.N.. Discovery and mode of action of afoxolaner, a

new isoxazoline parasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**, v.201, p.179–189, 2014.

VERDE, M. Canine Demodicosis: **Treatment protocol**. Proceedings of the NAVC North American Veterinary Conference Orlando, Florida, p. 299–300, 2005.