

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DO ALTO SÃO FRANCISCO

CURSO DE FARMÁCIA

VALÉRIA SILVA LAMOUNIER

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE XAMPU VETERINÁRIO COM
EXTRATO GLICÓLICO DE *Agave americana* PARA TRATAMENTO DE SARNA.**

**LUZ – MG
2017**

VALÉRIA SILVA LAMOUNIER

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE XAMPU VETERINÁRIO COM
EXTRATO GLICÓLICO DE *Agave americana* PARA TRATAMENTO DE SARNA.**

**Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como
quesito parcial para obtenção do título de Bacharel
em Farmácia, do curso de Farmácia.**

Área de concentração: Cosmetologia.

**Orientadora: Dra. Bárbara Oliveira Henriques
Co-orientadora: Dra. Alessandra Duarte Rocha**

**LUZ – MG
2017**

Catálogo: Antonio Jorge Resende Junior / Biblio. Crb 6/2041

Lamounier. Valéria Silva.

L231a Desenvolvimento Farmacotécnico de xampu veterinário com extrato glicólico de *Agave americana* para tratamento de sarna./ Valéria Silva Lamounier . Luz – MG: FASF -- 2017.
57 f.

Orientador: Profª Dra. Bárbara Oliveira Henriques
Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras do Alto São Francisco no Curso de Farmácia.

1. Demodicose. 2. Escabiose. 3. Flavonoides. 4. Cumarinas. 4. Saponinas I. Título.

CDD 615

VALÉRIA SILVA LAMOUNIER

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE XAMPU VETERINÁRIO COM
EXTRATO GLICÓLICO DE *Agave americana* PARA TRATAMENTO DE SARNA.**

**Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como
quesito parcial para obtenção do título de Bacharel
em Farmácia, do curso de Farmácia.**

Área de concentração: Cosmetologia.

**Orientadora: Dra. Bárbara Oliveira Henriques
Co-orientadora: Dra. Alessandra Duarte Rocha**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora
Profa. Dra. Bárbara Oliveira Henriques

Prof. Me. Daniel Mansur Rabelo

Med, Vet. Jaqueline Campos de Oliveira

Luz, 06 de dezembro de 2017

AGRADECIMENTOS

Esta monografia é considerada pra mim uma vitória: depois de tantos obstáculos vencidos e problemas que surgiram no decorrer da caminhada, hoje chego aqui...

Agradeço primeiramente a Deus, pelo milagre da vida e por escutar minhas orações nos momentos de aflição.

À minha família, em especial meus pais Maria Helena da Silva Mizael e Lázaro Afonso Mizael que, mesmo não estando mais comigo, sinto estarem do céu sempre me iluminando e protegendo; eu sou a continuidade de vocês e realizarei o grande sonho que tiveram de me ver formada. Às minhas tias Maria Luiza e Maria, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e rezando por mim. Sei que grande parte do que sou devo a essas quatro pessoas, às quais serei eternamente grata.

Ao meu noivo Luís, que esteve comigo ao longo de todos esses anos, me ajudando e orientando quando fosse necessário, e me reerguendo quando achei que não conseguiria.

A todos os meus colegas de curso e aos professores que estiveram sempre presentes, compartilhando sabedorias.

À minha orientadora Dra. Bárbara Oliveira Henriques, que me apoiou e acalmou em todos os momentos, desde a escolha do tema à conclusão do mesmo, agradeço ainda por todo auxílio no desenvolvimento de todo trabalho.

À minha coorientadora Alessandra, que contribuiu para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao veterinário Felipe, pela atenção, pelos conselhos, e também por contribuir em meu trabalho.

Enfim, a todos que estão presentes em minha vida, aqueles aos amigos antigos e recentes, que tiveram paciência e me apoiaram em todos os momentos desta grande caminhada, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até este momento, agradeço imensamente a vocês cada palavra positiva, cada conselho! Obrigada por tudo!

“Você não precisa ser um expert para tentar”

Michael Bloomberg

RESUMO

A sarna é uma doença causada por ácaros que infestam a pele dos cães, causando inflamações, principalmente alopecia, e de acordo com o tipo de sarna apresenta prurido e feridas devido à coceira. Destacam-se dois tipos de sarnas que mais afetam os cães: sarna demodécica ou demodicose e sarna sarcóptica conhecida como escabiose. A sarna sarcóptica possui grande potencial zoonótico e patogênico, sendo de extrema importância o tratamento correto e eficaz. A *Agave americana* é uma planta ornamental de origem latina que é considerada uma planta invasora no Brasil, e apresenta atividade antifúngica, antibacteriana e acaricida devido a seus componentes químicos. O objetivo deste trabalho foi elaborar uma formulação contendo os princípios ativos da *Agave americana* para o tratamento de sarna demodécica e sarcóptica. A formulação desenvolvida apresentou resultados satisfatórios de acordo com os estudos realizados a partir da literatura existente.

PALAVRAS-CHAVE: Demodicose. Escabiose. Flavonóides. Cumarinas. Saponinas.

ABSTRACT

Scabies is a disease caused by mites that infest the skin of dogs, causing inflammation, especially alopecia, and according to the type of mange shows itching and wounds due to itching. There are two types of scabies that affect dogs the most: demodectic mange or demodicosis and sarcoptic mange known as scabies. Sarcoptic mange has great zoonotic and pathogenic potential, and the correct and effective treatment is extremely important. Agave americana is an ornamental plant of Latin origin that is considered an invasive plant in Brazil, and presents antifungal, antibacterial and acaricidal activity due to its chemical components. The objective of this work was to elaborate a formulation containing the active principles of Agave americana for the treatment of demodectic and sarcoptic mange. The developed formulation presented satisfactory results according to the studies carried out from the existing literature.

KEY WORDS: Demodicosis. Scabies. Flavonoids. Coumarins. Saponins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração das camadas da pele e seus anexos.	15
Figura 2 - Corte histológico da pele.	18
Figura 3 - Folículo piloso habitado por ácaros <i>D. canis</i> visualizado por microscopia eletrônica	19
Figura 4 - Ácaro <i>D. canis</i> visualizado por microscopia eletrônica	20
Figura 5 - Estágios de desenvolvimento do <i>Demodex canis</i>	21
Figura 6 - Cão afetado por sarna demodécica na região ocular. Erro! Indicador não definido.	
Figura 7 - Cão afetado por demodicose generalizada apresentando hiperpigmentação da pele.	23
Figura 8 - Cão apresentando demodicose pustular	24
Figura 9 - Ácaro <i>Sarcoptes scabiei</i> visualizado por microscopia eletrônica.....	25
Figura 10 - Ilustração de galerias formadas pelo ácaro <i>Sarcoptes scabiei</i> onde as fêmeas depositam seus ovos.	26
Figura 11 - Cão afetado por escobiose	27
Figura 12 - <i>A. americana</i>	31
Figura 13 - Estrutura básica das saponinas esteroidais.....	36
Figura 14 - Estrutura química da isoflavona	37
Figura 15 - Estrutura química básica das cumarinas.	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Componentes utilizados na formulação **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 2: Características físico-químicas e incompatibilidades dos componentes da formulação..... **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Justificativa	11
1.2 Problema	12
1.3 Objetivos.....	12
1.3.1 Objetivo geral.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Produtos farmacêuticos de uso veterinário	13
2.2 Cão doméstico	14
2.2.1 A pele	14
2.2.2 Anatomia e fisiologia da pele	14
2.2.3 Histologia da pele.....	15
2.2.4 Camadas da pele	Erro! Indicador não definido.
2.2.5 Folículos pilosos	16
2.2.6 Pelo	17
2.2.7 Glândulas anexas	17
2.3 Dermatites	Erro! Indicador não definido.
2.3.1 Sarna.....	19
2.3.2 Sarna demodécica	19
2.3.2.1 Etiologia.....	19
2.3.2.2 Epidemiologia	21
2.3.2.3 Transmissão	22
2.3.2.4 Sintomatologia	22
2.3.3 Sarna sarcóptica	24
2.3.3.1 Etiologia.....	24
2.3.3.2 Epidemiologia	26
2.3.3.3 Transmissão	27
2.3.3.4 Sintomatologia	27
2.3.4 Diagnóstico	27
2.3.5 Tratamento.....	28
2.4 Agave americana.....	31
3 METODOLOGIA	33
3.1 Fórmula do xampu	Erro! Indicador não definido.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
5. CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

Com o grande crescimento da população de animais domésticos há também um aumento no uso de produtos do mercado *pet*. Diante deste acontecimento, torna-se necessário o desenvolvimento de produtos inovadores, com o objetivo de melhorar a saúde do animal e proporcionar-lhes bem estar.

As dermatites são afecções da pele causadas por diversos fatores, como parasitas, agentes biológicos e neoplasias. Quando causadas por parasitas devem receber uma atenção maior devido ao grande risco zoonótico, pois a sarna, além de ser uma zoonose, é também muito patogênica, gerando uma maior preocupação do dono do animal e do veterinário.

A sarna possui dois tipos de variações que afetam os cães: a sarna demodécica, causada pelo ácaro *Demodex canis*, e a sarna sarcóptica, causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. canis*. Quanto aos sintomas, podemos destacar a perda de pelo e coceira acentuada. A sarna sarcóptica apresenta maior preocupação devido a sua característica extremamente infecciosa, podendo afetar tanto outros animais que tenham contato com o cão infestado quanto os humanos. O diagnóstico e tratamento são basicamente os mesmos para os dois tipos de sarna.

A *Agave americana* é uma planta pertencente à família Agavaceae, é originária do México e América Central; a mesma foi introduzida no Brasil e é considerada uma planta invasora. Apresenta várias atividades biológicas, que podem ser resultado da combinação de diversos ativos existentes em sua fórmula. Dentre suas ações, podem ser destacadas as atividades antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória.

Diante desses fatores, o presente trabalho buscou elaborar um xampu contendo extrato de *Agave americana*, com intuito de elaborar uma maneira natural e de baixo custo para que a população possa tratar seus cães das doenças acarretadas por ácaros.

1.1 Justificativa

As sarnas, tanto demodécica quanto sarcóptica, são causadas por ácaros parasitas. A doença afeta cães de todas as idades, raças e sexos, podendo acometer outros tipos de animais e também os humanos, o que a torna uma doença zoonótica, de grande importância em saúde pública. O tratamento convencional pode ser desconfortável ao cão, sendo que outros tipos de medicamentos mais caros e eficientes podem causar problemas hepáticos no animal.

Há uma variação de produtos veterinários para tratamento de sarna disponível no mercado, cada um com sua especificação de acordo com sua forma farmacêutica. Porém, em sua grande maioria, apresentam uma alta toxicidade, preço elevado e características organolépticas desagradáveis ao cão e ao dono que também entra em contato com o medicamento. O produto em estudo neste trabalho pode apresentar baixa toxicidade e acessível a toda população.

1.2 Problema

Um xampu veterinário com extrato da planta *Agave americana* pode ser útil no tratamento de sarna demodécica e sarna sarcóptica?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Desenvolver a formulação de um xampu veterinário com extrato de *Agave americana* para tratamento de sarna canina.

1.3.2 Objetivos específicos

- Discutir sobre a atividade acaricida do produto desenvolvido, fundando-se em dados obtidos em publicações.
- Verificar a compatibilidade dos componentes da formulação.
- Definir o melhor extrato da planta para uso em cosméticos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Produtos farmacêuticos de uso veterinário

O Brasil é o país que possui a segunda maior população de animais domésticos, consequentemente ocupando também no âmbito econômico mundial o segundo lugar no mercado *pet*. O país apresenta conhecimento e experiência para se tornar um grande exportador de produtos da referida área. Na época atual, existem desde produtos terapêuticos a produtos cosméticos destinados a cães e gatos disponíveis no mercado, e as indústrias ainda buscam inovação para a criação de novos produtos, promovendo assim tratamentos mais efetivos e o bem-estar do animal e do proprietário (ARAÚJO, 2013).

Barbosa (2010) destaca que o mercado de produtos para animais de companhia é relativamente diferente do mercado de produtos de animais de criação, tendo em vista que a quantidade de animais tratados pelo proprietário se torna menor, podendo o animal de companhia ter um tratamento com mais primor a custo mais baixo.

Silva (2009) explica como a farmácia veterinária se assemelha à farmácia humana, citando o compartilhamento de alguns fármacos, e várias indústrias de medicamentos seguem as duas áreas, com o propósito de ocorrer a diminuição do elevado custo de P&D (pesquisa e desenvolvimento), diversificação de atividades e aumento dos lucros das vendas como um todo.

De acordo com o Decreto nº 8.448, de 06 de maio de 2015, os produtos veterinários são caracterizados por:

toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais (BRASIL, 2015)

Dentre os produtos de higiene animal, o xampu se destaca pela sua ação de limpeza, retirando toda sujidade do animal, incluindo material sebáceo, restos celulares e escamas da pele, além de proporcionar maciez e brilho ao pelo, e torná-lo penteável. O uso do xampu ainda apresenta a função de proteger a pele do animal reforçando sua barreira biológica (MAKINO; NEVES; SOUZA, 2014)

2.2. Cão doméstico

Os cães são pertencentes à família dos canídeos, tendo 32 espécies em seu grupo. Dentre elas, a espécie *Canis lupos familiaris* é a única domesticada pelo homem e são descendentes dos lobos cinzentos (ALBUQUERQUE, 2013). Desde os primórdios, os cães foram utilizados para exercer serviços pesados, e passados os anos os cães se tornaram animais de companhia. Na atualidade os cães exercem diversas atividades auxiliando os humanos, como ao conduzir rebanhos, como cães de guarda e como farejador de substâncias ilícitas. O afeto do cão ainda ampara crianças com problemas comportamentais, ajudando-as a serem menos agressivas, serem afetuosas e melhorando o relacionamento social. Quanto aos idosos, cães são ótimos terapeutas, combatendo a solidão deixada por entes queridos. O vínculo do proprietário com o seu animal de estimação representa, atualmente, grande aliado ao combate de depressão e solidão (FERNANDES, 2014).

2.3 A pele

Semelhante ao corpo humano, a pele é o órgão mais extenso do corpo canino, formando as barreiras anatômicas e fisiológicas, representando em média 24% do peso corporal do cão (PINHO, 2013a).

Lucas (2004) cita as funções exercidas pela pele, como barreira química, física e biológica, termorregulação, estocagem de nutrientes e água, além da mesma apresentar terminações nervosas que a permite sentir o frio, calor, tato e dor.

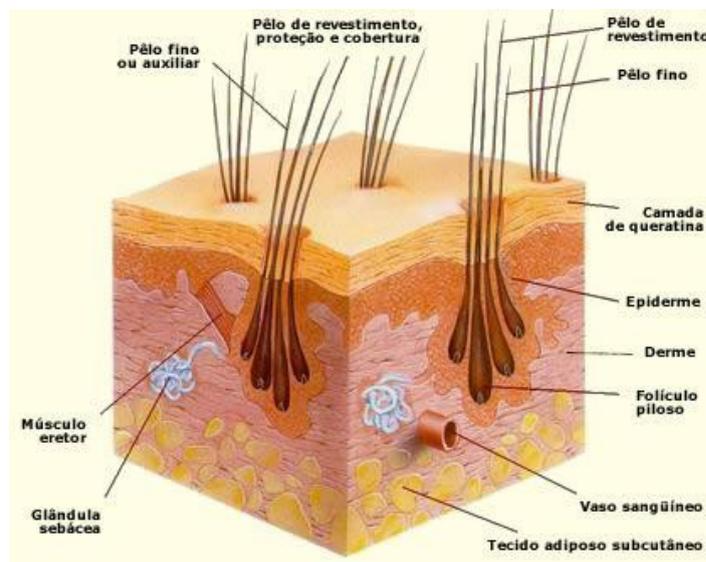
2.3.1 Anatomia e fisiologia da pele

Os animais apresentam diferenças entre si pelas características de cada raça e também pela individualidade de cada cão, como o tipo de pelagem, quantidade de pelos, além da variedade e espessura da pele. O tegumento se insere as mucosas em todos os orifícios do organismo, como digestivo, respiratório, ocular e urogenital. A pele canina é mais espessa nas regiões cervical dorsal, torácica dorsal, cefálica e base da cauda, apresentando uma espessura menor na região das orelhas, axilar, inguinal e perianal. Em todo o animal a espessura varia de 0,5mm a 5,5 mm. O pH da pele pode variar de 5,5 a 7,5, sendo levemente ácido (LUCAS, 2004).

2.3.2 Histologia da pele

A pele é subdividida em três camadas, as mesmas são denominadas epiderme, derme e hipoderme (**Figura 1**). A epiderme possui origem ectodérmica, é a mais espessa e superficial; a derme se origina no mesoderma e a hipoderme tem a função de dar sustentação aos extratos córneos. Na pele ainda encontramos estruturas como pelos, unhas e glândulas (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

Figura 1 - Ilustração das camadas da pele e seus anexos.



Fonte: center.vet.br/problemasdepele.html

A epiderme é integrada pelo epitélio pavimentoso estratificado e em toda a extensão do corpo canino a espessura é variável, sendo nas almofadas plantares e o plano nasal onde se encontra uma epiderme mais densa (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

A renovação da epiderme ocorre constantemente e com grande facilidade. A camada não possui vasos sanguíneos e linfáticos, sendo nutrida apenas pelos vasos oriundos da derme. As células que constituem a epiderme são os queratinócitos, encontrados em maior quantidade aproximando-se de 85%, melanócitos responsáveis pela pigmentação com quantidade de 5%, células de Langerhans relacionada à apresentação de antígenos, com quantidade entre 3 a 8% e células de Merkel, que são mecanorreceptores de pressão com 2%. (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

A epiderme é separada da derme pela membrana basal, que é entendida como a membrana que faz a união dermoepidérmica. Como passa por remodelação constante, mantém a epiderme útil e o crescimento contínuo, atuando na cicatrização de ferimentos e na proteção contra agentes que podem causar danos à pele e também ajudando a reter nutrientes do corpo (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

A derme é uma camada rica em mucopolissacarídeos, fibras colágenas e elásticas e diversos tipos celulares. A mesma é formada por uma parte insolúvel, que são o colágeno e a elastina, tendo como função proteger a pele contra a tensão, e a parte solúvel protege contra forças que podem causar a compressão da pele (LUCAS, 2004). O colágeno é produzido a partir dos fibroblastos, constituídos na maior parte por fibras do tipo I e III; o mesmo é denso (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

A regulação do crescimento e proliferação celular são funções associadas à derme (LUCAS, 2004). É constituída de tecido conjuntivo, formado basicamente de fibras entrelaçadas pelos elementos celulares dérmicos e apêndices epidérmicos, estes últimos são representados por folículos pilosos e glândulas anexas. Diferente da epiderme, a derme apresenta vascularização e vasos linfáticos, além de nervos e musculatura lisa (SOUZA, 2009).

A hipoderme é a camada mais espessa e profunda da pele. A gordura predomina nesta camada e tem função de proteger de temperaturas baixas e sustentar a derme e epiderme (PINHO, 2013a).

2.3.3 Folículos pilosos

Os folículos pilosos são pequenas cavidades na pele canina, que têm a função de produzir e dar sustentação ao pelo. São divididos em três regiões: a primeira é denominada infundíbulo, região que compreende desde a superfície da epiderme até o local onde se inicia a glândula sebácea; a segunda região, chamada de istmo, vai das glândulas sebáceas ao local de anexação ao músculo eretor de pelos; e a terceira, o bulbo, que compreende do local anexo do músculo eretor de pelos ao final da derme (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

Diferente dos seres humanos, os poros da pele canina são compostos por uma grande quantidade de folículos pilosos, diferenciando-os por primários, que possuem uma glândula sebácea, uma glândula sudorípara e um músculo eretor de pelo, mais largos e mais profundos, e secundários, que possuem apenas uma glândula sebácea, onde há produção de vários pelos em um único poro, formando assim uma pelagem mais densa no cão (SOUZA, 2009). Dentro

de cada poro, juntamente com o folículo piloso, se encontram anexadas a ele glândulas sebáceas e o músculo eretor de pelo (LUCAS, 2004).

2.3.4 Pelos

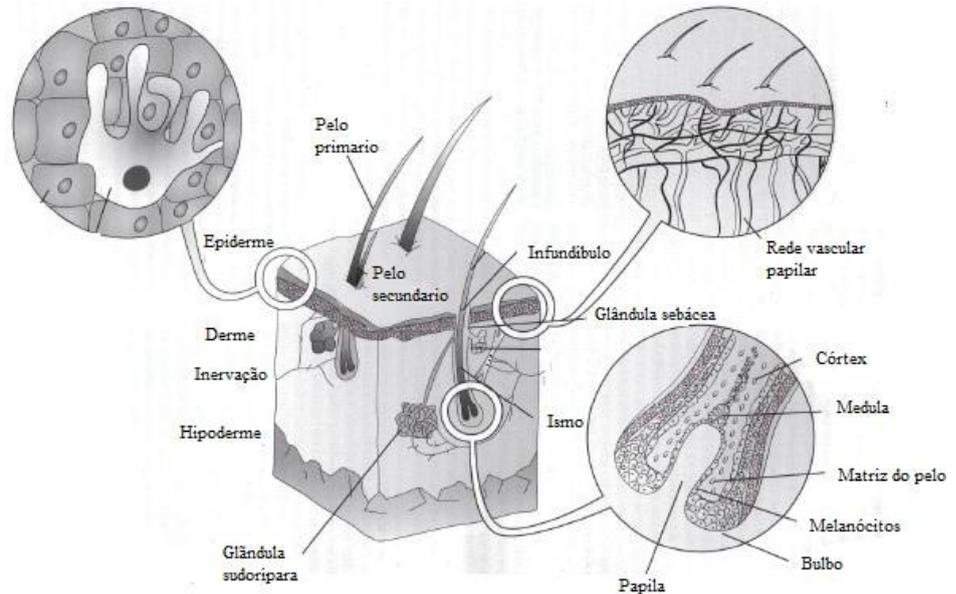
Os pelos primários são originários dos folículos pilosos primários, nascem em poros separados, sendo de maior diâmetro, mais eretos, cobrindo toda superfície da pele canina, e definem a cor da pelagem do animal. Os pelos primários podem ainda apresentar variações em sua extremidade, surgindo uma protuberância, que forma os pelos intermediários, que têm direção contrária ao pelo de origem e ajudam no isolamento térmico. Já os pelos secundários, originados de folículos pilosos secundários apresentam uma maior maciez, são menores e mais finos (SOUZA, 2009). A proporção de pelos é de 01 pelo primário, 04 pelos intermediários e de 15 a 20 pelos secundários por poro (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

2.3.5 Glândulas anexas

As glândulas sebáceas (**Figura 2**) são encontradas em toda extensão da pele do animal, com exceção das almofadas plantares e do plano nasal, e estão anexas aos folículos pilosos. As secreções originadas destas glândulas são do tipo holócrino, chamados de sérum, que têm a função de formar um filme protetor mantendo a maciez da pele pela hidratação da camada córnea, além de restringir a perda de água. O sérum também apresenta função de barreira química e física contra patógenos (LUCAS, 2004).

As glândulas sudoríparas, assim como as glândulas sebáceas, estão presentes em todo folículo piloso. São glândulas tubulares simples, com ducto de drenagem e um local secretor, onde o final do seu ducto de drenagem se localiza na parte superior das glândulas sebáceas, no istmo folicular. A sua secreção, juntamente com o sérum, forma uma emulsão que se espalha em todo corpo canino (PINHO; MONZÓN; SIMÕES, 2013b).

Figura 2 - corte histológico da pele.



Fonte: (LUCAS, 2004)

2.4 Dermatopatias

As afecções da pele são chamadas de dermatopatias, que podem ser causadas devido a diversos fatores, como: presença de parasitas (piolhos, carrapatos, pulgas), agentes biológicos (bactérias e fungos) e neoplasias (FREITAS, 2011). De acordo com Sulzbach (2016), as dermatopatias correspondem de 20% a 75% dos casos atendidos em clínicas e hospitais veterinários. Devido ao acometimento da pele (que é um órgão externo) apresentar alterações e manifestações dos sintomas da doença, é de fácil observação pelo dono do animal, fazendo com que o mesmo busque auxílio e orientação do veterinário (GASPARETTO, 2013).

Freitas (2011) destaca que as dermatopatias de origem parasitária merecem mais importância, pois além de sua causa, também podem representar possível problema zoonótico. As zoonoses são doenças capazes de afetar animais e humanos e geram graves sintomas em pessoas e animais imunodebilitados (CANAVARI et.al., 2017). Dentre as dermatopatias de origem parasitária, a doença causada por ácaros, denominada sarna, merece destaque devido ao seu grande potencial zoonótico e patogênico, que são fatores preocupantes relacionados ao veterinário e ao dono.

2.5 Sarna

A sarna é causada por ácaros e ataca diversos animais, independente de idade, sexo e raça. É caracterizada por inflamações com prurido acentuado e apresentando crostas hemorrágicas. Os sintomas mais recorrentes são perda de pelos e coceira que, devido à sua intensidade, pode causar feridas na pele. As sarnas mais frequentes em cães são: sarna demodécica e escabiose canina (BEZERRA, 2013).

2.5.1 Sarna demodécica

Conhecida popularmente como sarna vermelha, sarna folicular, demodicose e demodicose canina, é a dermatopatia que mais afeta os cães, apresentando um alto número de casos em clínicas e hospitais veterinários (BAPTISTA, 2013).

2.5.1.1 Etiologia

Segundo Paris (2010, p. 8) “Os *Demodex* (demas, corpo; dexis, picada) são ácaros que pertencem ao filo Artropoda, subfilo Cheilicerata, classe Arachnida, subclasse Acari, ordem Acarina, subordem Trombidiforme, família Demodicidae, sendo o único gênero”. São parasitas de grande parte dos mamíferos, incluindo mamíferos marinhos e também de animais de laboratório.

São identificadas no cão três espécies de ácaros *Demodex*: o *D. canis*, *D. injai* e *D. cornel* (SILVA, 2013). O parasito *Demodex canis* vive na pele do animal por comensalismo, se alojando no folículo piloso, na parte interior, juntamente com as glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (PARIS, 2010), como ilustrado na **Figura 3**.

Figura 3 - Folículo piloso habitado por ácaros *D. canis* visualizado por microscopia eletrônica.

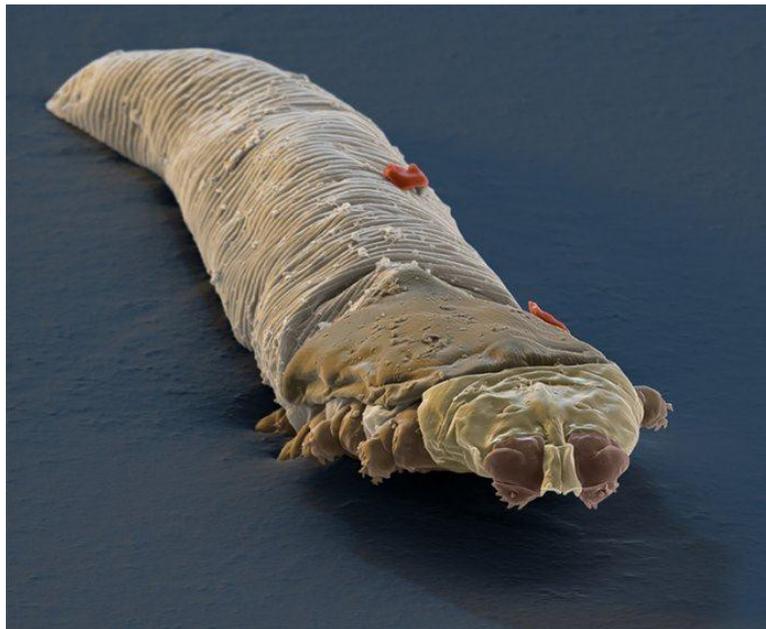


Fonte: ilustracionmedica.wordpress.com

O ácaro *D. canis* se alimenta da secreção produzida pelas glândulas sebáceas, de escamas da pele e também de células vivas. Devido à sua alimentação, a seborréia é um fator agravante que contribui para a multiplicação excessiva dos *Demodex*. Os parasitas ainda conseguem estimular a produção de secreção sebácea, induzindo a formação de um ciclo vicioso (PARIS, 2010). Já as outras duas espécies ditas, a *D. injai* e *D. cornel* são raramente encontradas, principalmente no Brasil (SILVA, 2013).

Os ácaros são pequenos, medindo aproximadamente 0,2 mm de comprimento, com o corpo fino e longo, com quatro pares de patas contendo cinco segmentos, situadas na parte frontal. Contém um aparelho bucal chamado gnátossoma, composto por quelíceras com fisionomia de estiletes e juntas aos palpos formados por três artículos (SILVA, 2013). Essas estruturas podem ser observadas na **Figura 4**.

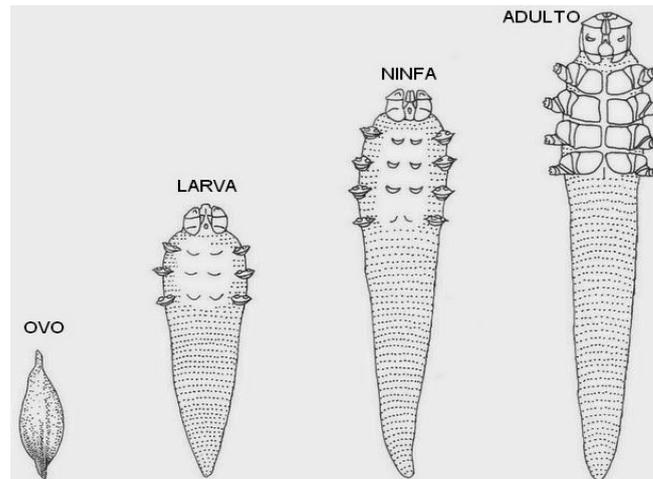
Figura 4 - Ácaro *D. canis* visualizado por microscopia eletrônica.



Fonte: brightenyourmood.com

Os ácaros *D. canis* passam por diferentes estágios até atingirem a fase adulta, chamadas de ovo, larva, ninfa e adulto, ocorrendo esse ciclo apenas no hospedeiro (SILVA, 2013). Como demonstrado na **Figura 5**.

Figura 5 - Estágios de desenvolvimento do *Demodex canis*.



Fonte: vet-mania.blogspot.com.br

O ciclo de vida varia de 18 a 24 dias para ser completado. Os machos, as larvas e as ninfas ficam rentes à camada formada de queratina; já as fêmeas fecundadas são encontradas mais aprofundadas no folículo piloso, onde depositam de 20 a 40 ovos. Assim que eclodem, as larvas se movem para as camadas superficiais, local onde se alimentam e modificam para protoninfa, seguido para deutoninfa. As larvas e ninfas conseguem chegar ao folículo piloso pelo fluxo sebáceo, no qual ocorre a transformação para o estágio adulto, repetindo assim todo o ciclo (PARIS, 2010).

2.5.1.2 Epidemiologia

A sarna demodécica ocorre com mais frequência em regiões tropicais e subtropicais, e pode afetar tanto os cães de pelos longos quanto curtos. Há uma maior incidência da doença em cães de raça, como Buldogue Inglês, Collie, Dálmata, Dachshund, Lhasa Apso, Pug, Rottweiler, Shar-Pei Chinês, Pit Bull Terrier e Shi Tzu. Os animais são mais acometidos pela doença na fase jovem com idade média de dezoito meses e cães adultos com idade acima de quatro anos. Alguns animais apresentam predisposição ao aparecimento da sarna, como cães que sofrem com o estresse, desnutrição, traumas, parto, lactação e doenças imunológicas como diabetes, doenças hepáticas, neoplasias, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo, e também influencia a utilização de medicamentos imunossupressores e qualquer outro fator que cause imunossupressão (CONÇALVES; SOUZA. 2015).

2.5.1.3 Transmissão

A transmissão ocorre geralmente por contato direto quando a cadela amamenta seus filhotes, ocorrendo nos dois ou três primeiros dias de vida do animal. Pode-se observar a presença do ácaro no folículo piloso nas primeiras 16 horas de vida, habitando primeiramente sua face e logo mais se estendendo ao corpo inteiro. Quando não é possível a alimentação do filhote na mãe e nem o contato direto com a mesma, o filhote não é infectado pelos ácaros, observando assim a não transmissão in útero. Já a transmissão de cão adulto para adulto pode ocorrer por aplicações de soluções repletas de ácaros à sua pele ou por confinamento estreito com animal já acometido pela demodicose generalizada; neste caso a doença não se desenvolve, podendo ocasionar algumas lesões, mas as mesmas desaparecem instantaneamente (TOLEDO, 2009).

Os ácaros *D. canis* sobrevivem em temperatura entre 16°C a 41°C, abaixo disso, seus movimentos param. Já na superfície da pele canina os ácaros não sobrevivem e são mortos por dessecação entre 45 a 60 minutos, com uma temperatura de 20°C e umidade relativa do ar 40% (TOLEDO, 2009).

2.5.1.4 Sintomatologia

Segundo Gonçalves e Souza (2015), a sarna demodécica pode ser dividida em dois tipos: a localizada e a generalizada. A demodicose canina localizada (DCL), conhecida também por demodicose canina escamosa, é a forma mais encontrada, acometendo cães com idade inferior a um ano. É caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas, alopecias escamosas, podendo apresentar inflamação, presença de menos de seis lesões, e as mesmas autolimitadas. Este tipo afeta a face, na região periocular, lábios, comissuras labiais, queixo e condutos auditivos externos. As regiões acometidas apresentam grande número de glândulas sebáceas, umidade elevada devido às lágrimas e presença de saliva depositada através de lambeduras e por serem áreas que mantêm contanto direto com a mãe. Quanto à gravidade das lesões há graus variados de eritema, descamação, alopecia e hiperpigmentação, podendo apresentar prurido ou não. As regiões podem apresentar escamas prateadas, temperatura elevada, se tornam ásperas e espessas.

Já na demodicose canina generalizada (DCG) as lesões são dolorosas, com 5 ou mais áreas de alopecia focal, principalmente na cabeça, pernas e no tronco, podendo apresentar lesões em todo o corpo. Pode-se observar eritema, descamação, formação de crostas e obstrução folicular. Nos cães adultos ainda se observam manchas multifocais de hiperpigmentação (**Figura 7**) (GONÇALVES; SOUZA, 2015).

Figura 6 - Cão afetado por demodicose generalizada apresentando hiperpigmentação da pele.



Fonte: animalnicamed.blogspot.com

As lesões causadas por *D. canis* fazem com que a flora bacteriana da pele canina se modifique tornando-a patogênica, podendo haver proliferação de certos tipos de bactérias, como exemplo a bactéria gram-positiva *Staphylococcus intermedius*, que causa piodermite e está correlacionada a cerca de 90% dos casos de sarna, que resulta na formação de crostas, ulcerações e exsudação das lesões. As infecções oportunistas podem agravar o quadro de saúde do animal, podendo evoluir para uma demodicose pustular (**Figura 8**), que é identificada por apresentar pápulas, pústulas e foliculite, além de secreções sanguinopurulentas, edema, odor desagradável e descaracterização da pele, comprometendo todo o animal. Já que o prurido não é uma característica da demodicose, esse sintoma pode ser decorrente de hipersensibilidade e infecções secundárias (GONÇALVES; SOUZA, 2015).

Figura 7 - Cão apresentando demodicose pustular.



Fonte: monvt.eu

2.5.2 Sarna sarcóptica

A sarna sarcóptica, também conhecida como escabiose, é uma doença dermatológica parasitária altamente contagiosa, comum em clima tropical (CANAVARI et al., 2017). Acomete animais como cães, gatos, equinos, ovinos, caprinos, bovinos, coelhos e roedores (ANDRADE et al., 2017). A sarna sarcóptica apresenta um grande potencial zoonótico que, devido ao contato estreito do homem com o animal, pode ser transmitida aos humanos pelo contato direto e indireto, através de água e objetos. As medidas de prevenção consistem no controle populacional de cães de rua e o isolamento do animal infectado até a sua cura (RIBAS et al., 2014).

2.5.3.1 Etiologia

O agente causador da sarna sarcóptica é uma diversidade de ácaros da espécie *Sarcoptes scabiei*, que recebe sua denominação complementar de acordo com seu hospedeiro parasitado. O ácaro que parasita os cães é o *Sarcoptes scabiei* var. *canis*: este é um parasita obrigatório que não consegue viver fora de seu hospedeiro e o mesmo completa todo seu ciclo de vida em três semanas (KERN, 2012). Porém, o ácaro consegue viver em ambientes favoráveis, úmido e frescos, por até 22 dias, e em locais em que a temperatura é ambiente, sua

sobrevivência é de 2 a 6 dias, deste modo a infecção pode ocorrer mesmo se o animal não tiver contato com outro animal infectado (BEZERRA, 2013).

Quanto a sua morfologia (**Figura 9**), o ácaro adulto tem tamanho microscópico, com formato circular. Seus membros são curtos na parte frontal e apresentam uma base desarticulada com sugadores, seus membros traseiros básicos que não se esticam além do corpo (KERN, 2012).

Figura 8 - Ácaro *Sarcoptes scabiei* visualizado por microscopia eletrônica.



Fonte: parasites.ftz.czu.cz

A fêmea grávida percorre toda epiderme, e seu trajeto origina um sulco coberto, denominado galeria, onde deposita seus ovos (**Figura 10**). Estas galerias medem aproximadamente de 0,3 a 0,5 mm por 10mm de comprimento. Os ovos depositados no local, em média 10 a 15 unidades, eclodem após 3-4 dias dando origem à larva; esta, por sua vez, percorre o caminho até a superfície da pele, escavando novas galerias. Após uma a duas semanas as mesmas amadurecem e tomam-se adultas, em suas novas galerias ocorre a cópula e o macho morre. Posteriormente à fertilização, a fêmea deposita seus ovos. Em um hospedeiro são encontradas de 5 a 15 fêmeas (TAVARES; SELORES, 2013)

Figura 9 - Ilustração de galerias formadas pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* onde as fêmeas depositam seus ovos.



Fonte: melhorsaude.org

2.5.3.2 Epidemiologia

O ácaro *S. scabiei var. canis* não apresenta preferência quanto a raça, sexo ou idade, uma vez que a doença se desencadeia por fatores de criação do animal e condições climáticas do local onde o cão vive. Porém, a doença ocorre com mais prevalência em animais com idade inferior a um ano de vida, visto que a ocorrência de doença pode ser intimamente ligada a permanência destes animais em canis de criação, não podendo descartar fatores imunológicos do próprio cão. A doença é extremamente infecciosa por contato físico com o animal infestado, sendo a imunidade do animal um fator importante para que a doença se instale. Seu tempo de incubação é de 01 a 02 semanas, e como os ácaros sobrevivem semanas no ambiente, pode haver infestação por meio de locais infectados e objetos, fazendo com que os animais se infectem sem ter contato com outros cães. Devido a seu tempo de incubação, se torna impossível distinguir o local em que ocorreu a infestação (BEZERRA, 2013).

2.5.3.3 Transmissão

A transmissão ocorre por contato direto do animal saudável com o cão infestado, por objetos e substâncias que podem carregar os ácaros, e o ambiente em que o cão vive e transita. Quanto à natureza zoonótica há vários questionamentos, e alguns autores alegam que a infestação causada nos humanos por *S. scabiei* var. *canis* é auto-limitante e passageira, tendo duração de alguns dias, em razão de evidências que o ácaro não tenha capacidade de se reproduzir neste hospedeiro (KERN, 2012).

Quanto ao seu caráter zoonótico, em relação aos casos de sarna sarcóptica em cães, entre 30% e 50% dos casos há transmissão para o humano, porém, essa prevalência é observada em países em desenvolvimento (CANAVARI et al., 2017).

2.5.3.4 Sintomatologia

Os sintomas clínicos da escabiose são lesões máculo-papulares espalhadas pelo corpo, localizadas onde se encontra pelagem densa. O prurido é visivelmente excessivo, apresentando crostas, alopecia, hiperemia com decorrente arranhadura, escoriação e inflamação da pele. Se não houver tratamento, há perda de pelos, descamações da pele e a formação de crostas com exsudado seco de soro na pele. Fatores como os ácaros, resíduos e excrementos dos mesmos geram uma reação de hipersensibilidade levando ao prurido. Quanto às crostas, elas atacam a região da face, principalmente as bordas das orelhas, cabeça, pescoço

Figura 10 - Cão afetado por escabiose.



(figura 11), cotovelos, calcanhares e dedos (BEZERRA, 2013).

Fonte: bichodeape.com.br/caes/sarna-em-caes-saiba-como-identificar

2.5.4 Diagnóstico

O exame clínico é realizado pela anamnese do animal, a demodicose deve ser levada em consideração quando já houver histórico familiar da doença. O proprietário do animal deve ser questionado sobre situações em que poderiam acarretar a proliferação excessiva dos ácaros *D. canis*. Dentre essas situações, podemos destacar o estresse, traumas, psicológico do animal como a ansiedade, parto e lactação recentes, vacinação, ambiente em que vive o cão, temperatura, umidade do local e parasitismo. Deve-se questionar também se o animal faz uso de algum medicamento imunossupressor, como corticóides, fármacos antineoplásicos e antilinfocitários, pois podem induzir a demodicose. Já em cães idosos, doenças com neoplasias e doenças sistêmicas subjacentes podem acarretar a doença. Na anamnese, o corpo do animal deverá ser examinado por inteiro, a fim de identificar possíveis doenças subjacentes (TOLEDO, 2009).

Para Santos et al. (2017), o diagnóstico mais eficiente tanto para a sarna demodécica quanto sarcóptica é pela raspagem cutânea, método que consiste na raspagem profunda da pele do animal com suspeita da doença. Toledo (2009) acrescenta que a raspagem deve ser feita na direção de nascimento do pelo, e em diversos locais do corpo do cão, principalmente no local de limitação das lesões. A raspagem é feita com lamina de bisturi e devem-se evitar locais sensíveis para que não ocorram possíveis hemorragias. Posteriormente o material obtido passará por uma análise parasitológica pelo microscópio, onde o resultado positivo é caracterizado pela presença de grande número de ácaros adultos ou aumento da quantidade entre vermes imaturos e adultos. Porém, muitas vezes o cão hospedeiro é submetido à raspagem e não é encontrado nenhum vestígio do ácaro e seus ovos, neste caso a doença não pode ser descartada, pois a quantidade de ácaros presentes naquela porção de pele afetada é pequena, o que resulta em testes de raspagem com resultado negativo. Há a possibilidade de se fazer ensaios imunológicos, por enzimas (ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), fazendo-se uma pesquisa da quantidade de imunoglobulina IgG contra o antígeno do ácaro, pois os cães geram uma resposta imune humoral entre duas a cinco semanas, posterior a infestação pelo ácaro. Quando vários animais apresentam os mesmos sintomas, o diagnóstico se torna mais fácil (KERN, 2012).

2.5.5 Tratamento

O amitraz é utilizado para tratamento de sarna demodécica e sarcóptica há mais de duas décadas. Foi aprovado pelo *Food And Drug Administration* (FDA), órgão governamental dos Estados Unidos da América, que é responsável pelo controle de suplementação alimentar,

medicamentos, cosméticos, entre outros, tanto para uso animal quanto humano (SANTOS et al., 2017). Segundo Cury (2010), o amitraz é o único acaricida licenciado nos Estados Unidos e no Canadá, tem ampla utilização, com média toxicidade, e usado também para combate aos carrapatos.

Cury (2010) lista medidas que devem ser tomadas antes e após a utilização de amitraz para tratamento das sarnas, que são:

- A solução de amitraz deve ser preparada no momento da aplicação, sendo usada em toda a extensão do corpo do animal, tanto nas áreas apresentando lesões quanto nas áreas saudáveis, podendo ser utilizada na forma de banho ou umedecendo a pele.
- As crostas resultantes da sarna deverão ser todas removidas;
- Cães com pelagem média a grande devem ser tosados, para que o medicamento tenha contato com a pele e seja absorvido pelos folículos;
- Após a aplicação, o cão não deve ser enxaguado ou secado;
- O animal não deve lamber o medicamento após a aplicação.
- O animal não deve ser exposto ao sol, uma vez que o fármaco presente no medicamento se decompõe na presença de luz;
- Uso de xampus contendo medicamentos como peróxido de benzoíla é recomendado, para destruir bactérias e para retirar os exsudatos;

Como a preparação da pele do animal para receber o medicamento pode irritá-la, a mesma deve ser feita um dia antes da aplicação do amitraz (CURY, 2010).

A dose DL_{50} é de 100 mg/kg. Porém, para apresentar os sinais e sintomas decorrentes de uma intoxicação por medicamento, são necessárias doses de apenas 10 a 20 mg/kg. Coleiras que contêm amitraz contra pulgas e carrapatos apresentam uma quantidade de medicamento capaz de provocar efeitos de intoxicação em um animal de aproximadamente 11 kg. Os sintomas decorrentes de uma intoxicação por amitraz são sedação, desorientação, perda da coordenação muscular, bradiritimia, vômitos, pouca movimentação gastrointestinal, hipotensão, hipotermia, hiperglicemia e convulsões. Seus efeitos tóxicos são resultantes de sua ação como um agonista α_2 -adrenérgico (OLIVEIRA, 2009), e seus efeitos clínicos são desencadeados por inibição da enzima monoamina oxidase, que é responsável pelo metabolismo da serotonina e norepinefrina, substâncias encontradas no sistema nervoso dos ácaros (FARIA, 2011).

A Ivermectina é produzida a partir da fermentação do actinomiceto, um fungo do gênero *Streptomyces*. Ela passou a ser comercializada em diversos países a partir do ano de

1981, e foi incluída na medicina veterinária para controle parasitário em animais como bovinos, equinos, ovelhas e suínos. Sua ação interfere no sistema nervoso de nematóides e artrópodes que vivem parasitando animais. Usando doses terapêuticas, os mamíferos não são afetados. É usada na medicina veterinária em cães e gatos para prevenção de dirofilariose, para tratamento de diversas infecções e na prevenção e tratamento de alterações cutâneas que sejam resultadas de endo e ectoparasitas (ANDRADE et al., 2017).

Faria (2011) afirma que as avermectinas podem ser utilizadas em mamíferos, apresentando resultados eficientes em relação a sua margem de segurança, e não ultrapassam a barreira hematoencefálica. Já Lavadouro e seus colaboradores (2013) afirmam que a intoxicação é causada devido à administração de doses elevadas do medicamento em animais de pequeno porte e pela sensibilidade de algumas raças à ivermectina, como cães das raças Collie, Old English Sheepdog, Pastor de Shetland, Pastor Alemão, Afgan Hounds, pois devido a essa sensibilidade a barreira hematoencefálica do animal pode se tornar mais permeável ao medicamento, causando assim uma depressão do sistema nervoso central. Santos e seus colaboradores (2017) acrescentam que as Ivermectinas devem ser usadas apenas em suínos, equinos e ruminantes.

A DL_{50} da ivermectinas na grande maioria dos cães é correspondente à quantidade de 2,5mg/kg (RIBOLDI, 2010). Lavadouro e seus colaboradores (2013) citam as alterações desencadeadas pela intoxicação por ivermectina, como ataxia, hipertermia, desorientação, hipersalivação, hiperestesia, tremores, depressão, paralisia, ausência de reflexos pupilares e dilatação da mesma, cegueira, bradiritimia, pulso fraco, podendo em casos graves levar a coma, hipotermia seguido de morte.

O sarolaner é um novo medicamento da classe isoxazolina com atividade contra pulgas, carrapatos e também contra a sarna (SIX et al., 2016). Estudos recentes utilizando animais infectados comprovam a eficácia do produto contra sarna demodécica e sarcóptica, observando no final do experimento uma eficiência de até 100%, usando doses seguras de 2 mg/kg em duas doses, com intervalos mensais por via oral (BECSKEI et al., 2016; SIX et al., 2016).

2.6 *Agave americana*

A *Agave americana*, também conhecida por maguey, pita e piteira, é uma planta exótica ornamental pertencente à família Agavaceae originária do México e América Central, sendo introduzida no Brasil na década de 90 (PARADA; GILBERT, 2016a). Sua morfologia é de grandes proporções, sendo que a mesma pode atingir o tamanho de 1,80 m de altura, 3m de diâmetro e 10m de circunferência na fase adulta. Seu tronco é discreto e dele suas folhas se desenvolvem formando uma espiral. As folhas suculentas armazenam água e nutrientes, e a quantidade dos mesmos é influenciada pela posição em que a folha ocupa no caule: as folhas que são encontradas mais centralizadas são novas e contêm uma maior quantidade de nutrientes, e as folhas mais distantes do centro apresentam uma quantidade diminuída. A planta apresenta forma de lanças rígidas e longas, medindo 1,50m de comprimento e aproximadamente 25 cm de largura, se afunilando nas extremidades (**Figura 12**). A *A. americana* se desenvolve ao longo de oito a doze anos, e quando se aproxima de sua maturidade uma haste nasce de seu tronco, onde floresce, dando frutos e sementes (PARADA; GILBERT, 2016b).

Figura 11 - *A. americana*.



Fonte: gardenia.net

A *A. americana* é utilizada para obtenção de fibras a partir de suas folhas, que são resistentes, apresentando uma textura lisa e brilhante. Anos atrás a mesma era usada apenas para fabricação de cordas para uso agrícolas, hoje se usa também para a fabricação de redes, tapetes, cortinas, estofados, cestas, diversos itens decorativos, dentre outros (HULLE; KADOLE; KATKAR, 2015).

Os resíduos obtidos do processo de desfibramento das plantas do gênero *Agave* despertaram interesse de diversos ramos da indústria, principalmente alimentícia que devido à grande quantidade de carboidratos pode ser usada para produção de xilitol, substância encontrada em adoçantes comerciais que possui o mesmo poder adoçante da sacarose, porém, com menor valor calórico (XAVIER, 2016).

3 METODOLOGIA

Para elaboração do referido trabalho foram realizadas diversas pesquisas bibliográficas sobre o tema e assuntos que o abrangem. Foram utilizados como referências artigos científicos disponíveis em sites como Scielo, Google acadêmico, dentre outros, e livros disponíveis também na internet.

Para elaboração da formulação foi realizado um estudo em fichas de informações de segurança de produtos químicos sobre as características físico-químicas e incompatibilidades dos componentes utilizados na formulação, conforme descrito no **Quadro 2**. Foi considerada a possível ação acaricida, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória do extrato glicólico de *Agave americana* incorporado ao xampu, com a função de controlar a proliferação e exterminar os ácaros causadores da sarna e futuras infecções secundárias causadas por bactérias e fungos que devido as lesões na pele do animal conseguem adentrar para seu organismo.

Quadro 1: Características físico-químicas e incompatibilidades dos componentes da formulação.

Componente	Solubilidade	Incompatibilidades	Função farmacotécnica
Nipagin	Solúvel em álcool e propilenoglicol	Oxidantes fortes	Conservante
Nipazol	Solúvel em fase oleosa	Oxidantes fortes	Conservante
Propilenoglicol	Solúvel em água	Agentes oxidantes fortes, ácidos fortes, bases fortes e isocianatos	Solvente, umectante
BHT	Insolúvel em água e propilenoglicol, solúvel em álcool, éter e clorofórmio	Peróxidos, álcalis, ácido sulfúrico, ácidos fortes, cloretos ácidos, anidritos ácidos, oxidantes e bases.	Antioxidante
Lauril éter sulfato de sódio	Solúvel em água	Ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, agentes oxidantes fortes e qualquer tipo de produto eu reduza o pH a um valor inferior a 5,5	Tensoativo aniônico
Amida 90	Solúvel em água	Agentes oxidantes fortes, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico.	Espessante, estabilizante de espuma, sobregordurante e solubilizante de essências e óleos
Água destilada	Dado não encontrado	Dado não encontrado	Solvente
Peróxido de benzoíla	Solúvel em água	Substâncias oxidáveis, ácido retinóico, hidroquinona, óleos e gorduras	Antisséptico
EDTA	Solúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool e insolúvel em éter e clorofórmio	Oxidantes fortes e alumínio.	Quelante
Extrato glicólico de <i>Agave americana</i>	Solúvel em água	Dado não disponível	Acaricida, antifúngico, antibacteriano.
Hidróxido de sódio	Solúvel em água	Ácidos, aldeídos e outros produtos orgânicos.	Estabilizador de Ph
Ácido cítrico	Solúvel em água	Metais, oxidantes, bases e agente redutores	Estabilizador de Ph
Cloreto de sódio	Solúvel em água	Agentes redutores fortes, ácidos fortes, amônia, metais finamente pulverizados, fosforo e zinco	Espessante

Fonte: MAPRIC, 2017; QEEL 2017; ISOFAR 2017; MULTI CHEMIE 2017; GARDEN QUÍMICA 2017; ENFAL 2017; SUPER QUÍMICA 2017; GALLICA 2017.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A sarna é uma doença causada por ácaros denominados *Sarcoptes scabiei*, variedade *canis* e *Demodex canis* que afetam a pele do animal. Os sintomas característicos são inflamações na pele com intensa coceira, podendo apresentar crostas hemorrágicas, alopecia e devido ao prurido surgem feridas, causando um imenso desconforto ao animal e preocupação do seu proprietário. O tratamento habitual dos dois tipos de sarna consiste no uso de amitraz, ivermectinas, dentre outros (FREITAS, 2011). O presente trabalho visou propor um novo produto para tratamento mais simplificado para a sarna.

Foi formulado um xampu com extrato glicólico da espécie vegetal *Agave americana*, que terá como principal função remover parte da oleosidade da pele e dos pelos, sendo que o princípio ativo incorporado na formulação tem como propriedade a ação acaricida.

A formulação apresentada nesta monografia seria de uso semanal, com intervalos de 07 dias, para higienização da pele e pelo do animal. Devido ao extrato incorporado, o produto pode apresentar ação acaricida, antifúngica e antibacteriana.

Desta forma, após testes de eficácia e segurança do produto, o mesmo poderá ser usado para tratamento da sarna ou ser usado conjuntamente com os outros medicamentos empregados para tratar a doença.

4.1 Ação esperada para o xampu proposto

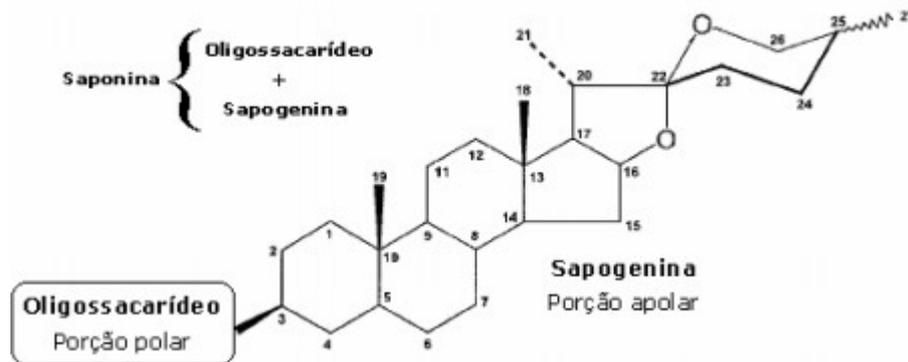
As plantas do gênero *Agave* apresentam efeitos benéficos no tratamento de doenças como artrite, inflamações, tumores e infecções. Suas outras espécies podem apresentar atividade antimicótica, anticancerígena, antivirais e antituberculosos, também apresentam atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. (SOUZA, 2009).

A *Agave americana* contém em suas folhas saponinas esteroidais, flavonóides e cumarinas (MISRA; VARMA 2017). A principal saponina esteroidal encontrada em plantas do gênero *Agave* é a hecogenina, que é utilizada pela indústria farmacêutica para síntese de esteroides naturais como o corticosteroide, hormônios sexuais e esteróides diuréticos. As outras saponinas encontradas na espécie são tigogenina, sisalagenina, diosgenina, gentrogenina, 9-dehidrohecogenina, yamogenina, neo-tigogenina, gitogenina, rockogenina, clorogenina, 9-dehidromanogenina (SOUZA, 2009).

As saponinas (**Figura 13**) são metabolitos secundários das plantas, estando ligadas a ações de defesa e são comumente encontradas em tecidos das plantas que estão sujeitas a

ataques fúngicos, bacteriano ou predação de insetos. Essa atividade é associada à interação que a substância apresenta ao entrar em contato com a membrana celular, podendo alterar a permeabilidade e até mesmo levar à destruição. A molécula, por ser anfifílica e formar complexos com esteróides, proteínas e fosfolípídeos, apresenta ações biológicas variadas (CASTEJON, 2011).

Figura 12 - Estrutura básica das saponinas esteroidais.



Fonte: ABREU (2013)

As saponinas apresentam atividades hemolíticas e ainda apresentam toxicidade para animais de sangue frio (pecilotérmicos). As saponinas esteroidais isoladas de plantas como a *Agave americana* foram avaliadas quanto à atividade fungicida, sendo testadas nos fungos *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus*, sendo que foram testadas as saponinas hecogenina, neohecogenina, tigogenina, clorogenina e disgenina. Os resultados referentes à avaliação mostraram que a atividade das saponinas esteroidais está relacionada às agliconas e ao número e estrutura das unidades de monossacarídeos presentes na parte hidrofílica da molécula. Além dos estudos sobre as atividades das saponinas sobre os fungos, também foi observada a relação entre a atividade fungicida, a toxicidade em células de mamíferos e as saponinas, e os resultados foram satisfatórios, podendo evoluir para testes pré-clínicos (SANTOS, 2009).

As saponinas apresentam ação inseticida nas plantas, defendendo-as de ataques de insetos e micro-organismos. O extrato e o resíduo líquido da *Agave sisalana*, que apresenta basicamente os mesmos componentes que a *Agave americana*, como as saponinas, foram testados quanto à ação biocida e obteve resultados positivos contra larvas dos mosquitos *Aedes aegypti* (mosquito da dengue) e *Culex quinquefasciatus*, no controle de nematóides de

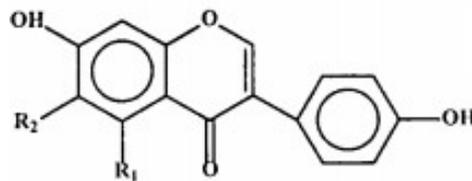
galhas do tomateiro e contra ácaros rajados *Tetranychus urticae* do algodoeiro (SOUSA, 2009).

Os flavonóides têm ação antioxidante, ação antimicrobiana, moduladora do sistema imune, ação anti-inflamatória, analgésica e cicatrizante. A atividade depende das características estruturais da molécula com a presença de radicais fazendo ligação nos compostos tricíclicos (VIEIRA et al., 2008).

A atividade mais estudada dos flavonóides é a antioxidante, porém há um aumento de interesse pelas outras atividades biológicas, como a antimicrobiana, hepatoprotetora, anti-inflamatória e imunológica (COELHO, 2013).

A *Agave americana* contém isoflavonas, da classe dos flavonoides. (**Figura 14**) (MISRA; VARMA, 2017), que possuem atividade fungicida, bactericida, antimutagênica, e antitumoral (PERON, et al., 2008). Nas plantas, as isoflavonas impedem a ação dos patógenos e exercem proteção contra insetos artrópodes e nematóides (SANTOS, 2013).

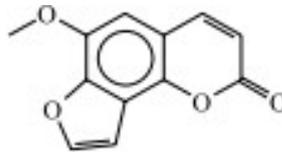
Figura 13 - estrutura química da isoflavona.



Fonte: LUI et al.,(2003)

As cumarinas (**Figura 15**) são derivadas do ácido cinâmico, apresentam diversas atividades biológicas, das quais se destacam: anti-inflamatórias, antioxidantes, antibióticas e antibacterianas, podendo ser usada para tratamento de varizes, queimaduras e doenças reumáticas (SANTOS, 2017). As ações das cumarinas nas plantas ainda não estão esclarecidas, porém, evidências mostram ações na regulação de crescimento, agentes bacteriostáticos e fungistáticos (DIAS, 2015).

Figura 14 - estrutura química básica das cumarinas.



Fonte: RIBEIRO (2002)

A atividade inseticida foi testada utilizando o extrato hidroalcoólico da *A. sisalana*. Os resultados obtidos no extermínio de lagartas do milho mostraram ser equivalentes a inseticidas químicos já no primeiro dia de aplicação, observando a mortalidade de 64% das lagartas. Os inseticidas de origem vegetal, depois de ingeridos, interferem nas funções vitais dos insetos, como a reprodução, alimentação, crescimento e sobrevivência, utilizando a concentração de 2,5% a 5%. Porém, no terceiro dia de aplicação do extrato, enquanto o inseticida químico conseguiu uma eficácia de 100%, o extrato de *A. sisalana* em sua concentração máxima não conseguiu alcançar a mesma eficácia (SOUZA, 2009). Diante desta informação, pode ser observado que o extrato hidroalcoólico foi eficaz, porém não alcançando a eficácia de 100% como os inseticidas químicos. Mesmo nesta situação, os inseticidas vegetais ainda são viáveis, pois não apresentam compostos químicos isolados e em alta quantidade, causando menos danos às plantas, menor contaminação ambiental, resíduos nos alimentos e desequilíbrios biológicos.

Jin, Zang e Yang (2004) afirmam que na China a *A. americana* é usada na medicina popular para tratamento de hemorragia uterina e sarna, devido a suas propriedades antifúngicas e anti-inflamatórias. Macedo e seus colaboradores (2010) indicam o uso de extrato aquoso de *Agave sisalana* por produtores rurais para banhar o gado infestado por carrapatos.

O extrato vegetal aquoso de *Agave americana* foi testado para a mortalidade do ácaro vermelho do cafeeiro *Oligonychus ilicis*, e apresentou eficácia de 100% (Marafeli et al., 2009). Portanto, o mesmo apresenta também ação acaricida. Ainda destaca-se o estudo que utiliza a *A. sisalana* para combate de pragas do algodoeiro, o ácaro rajado *Tetranychus urticae*, onde foi notada a mortalidade de 93% dos ácaros, porém com efeito fitotóxico na planta (BARRETO et al., 2003).

Quanto à segurança, princípios ativos naturais podem apresentar toxicidade e apresentar reações como irritação cutânea, sensibilidade ao mesmo e fotorreação. Visando

atestar a segurança e eficácia de um produto nanoemulsionado foi realizado um estudo com resíduos líquidos de *Agave sisalana*. O extrato bruto da *A. sisalana* apresentou IC50 (índice de citotoxicidade) de 252 mg/ml, sendo sugerido que se use concentrações inferiores para considerá-la segura para aplicações cosméticas. E do extrato enriquecido com polissacarídeos não foi possível estabelecer o IC50, indicando sua não citotoxicidade e sua utilização foi considerada segura; nenhum dos dois extratos apresentou fotoreação. Devido ao IC50 do extrato bruto apresentar valor inferior à quantidade usualmente utilizada de 0,5%, o mesmo não passou para os testes *in vivo*. Foram utilizadas doses entre 0,5% a 1,0 % e nenhum voluntário apresentou reações cutâneas (BARRETO, 2017)

Portanto, o xampu proposto com extrato glicólico de *Agave americana* com concentração de 0,250% poderá ter a ação acaricida, vindo em seguida ação antifúngica e antibacteriana, devido à presença de saponinas em seu extrato. Pode também apresentar ação anti-inflamatória e antioxidante devido à presença de flavonóides. De acordo com Correia e seus colaboradores (2013), o xampu tem a função de retirar toda a sujidade da pele, juntamente com o excesso de oleosidade e restos celulares, formando micelas, onde a parte hidrofílica se encontra voltada para dentro da molécula se ligando às impurezas e oleosidade, e a lipofílica voltada para fora para se ligar à água.

O amitraz e ivermectinas são medicamentos perigosos para os cães, pois sendo administradas doses errôneas podem causar a morte do animal (ABREU; SILVA, 2015).

O amitraz é um medicamento de baixo custo e muito popular para controle de parasitas, como carrapatos. Intoxicações por esta substância são frequentes e pouco letais, porém, administrar doses erradas e de forma incorreta podem complicar o caso clínico do animal (DULCE, 2014).

As ivermectinas utilizadas no tratamento de sarna apresentam DL₅₀ de 2,5mg/kg (RIBOLDI, 2010). Mesmo não apresentando casos em que o uso da substância esteja ligado ao surgimento de histopatologias, há indícios que seja tóxica ao fígado e rim, causando lesões, além de interferir no sistema reprodutor do animal (WEISS et al., 2016).

O sarolaner é um novo medicamento no mercado, o mesmo demonstrou-se seguro em estudos iniciais *in vivo* em roedores, com administração de até 30mg/kg e em cães com idade superior a 08 semanas; foram administrados 20 mg/kg em repetidas doses mensais, e não foram apresentados efeitos adversos (MCTIER, 2016). Porém, trata-se de um medicamento recente, podendo demonstrar efeitos adversos em longo prazo.

Os tratamentos usuais podem ser prejudiciais e desconfortáveis aos cães, tendo como efeitos adversos a hepatotoxicidade e facilidade de causar intoxicações. O xampu proposto, por

ser de uso tópico e não penetrar na pele, não é hepatotóxico e seu uso é simples, com banhos semanais até a melhora do prurido e lesões.

4.2 Fórmula do xampu

No **quadro 1** se encontra a formulação desenvolvida.

Quadro 2: Componentes utilizados na formulação.

Componentes	Função	Concentração (%)
Fase A		
Nipagin	Conservante	0,2 %
Nipazol	Conservante	0,1 %
Propilenoglicol	Umectante	4,0 %
BHT	Antioxidante	0,1%
Fase B		
Lauril Eter Sulfato de Sódio	Tensoativo aniônico	25,00%
Amida 90	Tensoativo / espessante	4,00%
Fase C		
Água destilada	Veículo	q.s.p 100ml
Peróxido de benzoíla	Antisséptico	2,5%
EDTA	Quelante	0,1%
Essência		0,4%
Fase D		
Extrato glicólico de <i>Agave americana</i>	Princípio ativo	0,250%
Fase E		
Hidróxido de Sódio	Estabilizante de Ph	q.s.p pH 6 a 7
Ácido Cítrico	Estabilizante de Ph	q.s.p pH 6 a 7
Cloreto de Sódio	Espessante	q.s

Fonte: Autoria própria

4.3 Compatibilidade da formulação

Para elaboração da formulação foi realizado um estudo em fichas de informações de segurança de produtos químicos sobre as características físico-químicas e incompatibilidades dos componentes utilizados na formulação, conforme descrito no **Quadro 2**. Foi considerada a possível ação acaricida, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória do extrato glicólico de *Agave americana* incorporado ao xampu, com a função de controlar a proliferação e exterminar os ácaros causadores da sarna e futuras infecções secundárias causadas por bactérias e fungos que devido as lesões na pele do animal conseguem adentrar para seu organismo.

A forma farmacêutica xampu foi escolhida devido à sua facilidade de uso, por ter uma boa espalhabilidade que permite a aplicação em todo o corpo do animal, e um tratamento menos prejudicial ao animal por conter princípio ativo vegetal, diminuindo drasticamente os efeitos hepatotóxicos causados por medicamentos já utilizados no tratamento da sarna. O xampu pode ser usado em cães de qualquer tipo de pele e o proprietário do animal pode administrar o banho, não sendo prejudicial ao dono e não deixando odor característico aos xampus contendo princípio ativo isolado, proporcionando boa aceitação pelos consumidores finais.

Para obtenção da formulação foram realizadas pesquisas e estudos sobre cada excipiente, levando em consideração as características físico-químicas, estabilidade de cada um separadamente e a estabilidade de cada um na formulação. O conhecimento sobre estas características nos auxilia na manipulação e preparação da formulação, fornecendo ao produto estabilidade química, física e microbiológica, melhorando a penetração do produto nos poros habitados pelos ácaros, e sua estabilidade no momento de estocar o mesmo.

A seleção dos excipientes foi baseada em estudos, onde nenhum excipiente apresentou incompatibilidade com demais constituintes da formulação.

O nipagim e o nipazol são conservantes farmacêuticos utilizados em formulações para uso tópico, pertencentes à classe dos parabenos. A dose máxima permitida pela legislação de cosméticos do nipagin e nipazol é de 0,4%, porém a dose usual de nipagin é de 0,1% a 0,2%, e do nipazol é 0,05 a 0,1 (MAPRIC). Os conservantes atuam impedindo o crescimento de micro-organismos e impedindo que o produto se deteriore. Os mesmos podem estar ligados a irritações e alergias causadas pelo uso de alguns produtos (MACHADO et. al., 2017). Além da presença de micro-organismos afetar a formulação, pode ser prejudicial ao cão que já se encontra debilitado causando uma infecção secundária.

O propilenoglicol é utilizado como solvente e umectante, com doses usuais de 05% a 10%. (MAPRIC). Foi utilizado na formulação por impedir que a pele perca água, deixando-a hidratada e por facilitar que os princípios ativos presentes no extrato consigam penetrar nos folículos pilosos. Alguns componentes na formulação não são solúveis em água, e o propilenoglicol se torna o agente solubilizante desses excipientes.

Lauril éter sulfato de sódio é um tensoativo aniônico, possui excelente poder espumante e promove a limpeza dos pelos. Também possui ótimo comportamento em termos de incremento de viscosidade, boa compatibilidade com a pele, mucosas, e relação excelente custo benefício. A amida 90 também um tensoativo espessante, além de contribuir repondo a gordura natural da pele e pelos. São utilizados os dois tensoativos, pois os dois em conjunto atuam aumentando a solubilidade, estabilidade de espuma e espessante do sistema (MAPRIC).

O BHT (ButilHidroxiTolueno) é um antioxidante que é utilizado juntamente com agente sequestrante EDTA (MAPRIC). O BHT deve ser usado na formulação devido à presença de essência, onde a mesma pode apresentar oxidação. Componentes podem se complexar com íons metálicos atrapalhando na estabilidade da formulação. O EDTA se liga aos íons metálicos presentes na formulação, impedindo com que os mesmos causem precipitação e promovam a oxidação dos ácidos graxos. Barreto (2017) provou por testes *in vitro* que o BHT pode ser usado para uso tópico.

O peróxido de benzoíla é um antisséptico (FARMANOSTRA) e foi adicionado à formulação para evitar infecções secundárias causadas por micro-organismos. Apesar de o componente provocar secura excessiva da pele e descamação (MAPRIC) justifica-se seu uso, pois o cão, já debilitado pela sarna e com a imunidade baixa, é mais suscetível a contrair outras infecções, podendo enfraquecer-se ainda mais, e o componente, mesmo causando ressecamento da pele, pode impedir que o animal contraia outras doenças causadas por micro-organismos.

O hidróxido de sódio é uma base forte (SUPERQUÍMICA) e o ácido cítrico é um ácido fraco, e ambos são estabilizadores de pH (MAPRIC). O pH ideal da formulação é de 6,0 a 7,0, pois segundo Lucas (2004) deverá apresentar a mesma faixa de pH da pele do cão que pode variar de 5,5 a 7,5.

O cloreto de sódio é um espessante de preparações farmacêuticas (MAPRIC). O xampu deverá obter consistência mediana, não apresentando consistência aquosa e nem a ponto de ser pastoso.

A água deionizada foi utilizada como veículo. A mesma é a mais utilizada para veicular substâncias e também usada como solvente. É inerte, incolor, inodora e insípida, não apresenta nenhum tipo de toxicidade, além de apresentar baixo custo. A água deionizada exclui os malefícios causados pelo uso da água bruta, pois a mesma não apresenta íons e nenhum tipo de resíduo indesejado (SANTOS, 2015).

O extrato glicólico foi escolhido devido à solubilidade dos metabólitos secundários, pois segundo Fonseca (2005) saponinas, flavonóides e cumarinas são solúveis em água e etanol. Outro ponto importante é que houve compatibilidade com os outros componentes da formulação. Souza, Mello e Lopes (2011) complementam que os extratos glicólicos apresentam maior compatibilidade com a pele. Como não foi encontrada na literatura a quantidade segura para uso tópico de extratos de *Agave americana*, a quantidade foi baseada nos estudos de Barreto (2017) sobre a citotoxicidade e segurança de extratos de *Agave sisalana*.

4.4 Atuação do farmacêutico na veterinária

As farmácias veterinárias são estabelecimentos que comercializam medicamentos e correlatos para animais e que possuem uma área de manipulação, podendo manipular formulas magistrais de medicamentos que o animal necessita naquele momento. Os profissionais habilitados legalmente para atuar nestes estabelecimentos são os farmacêuticos e veterinários, cada qual com sua especialidade. O farmacêutico atua analisando as prescrições feitas pelos veterinários, acompanhando todo processo de produção dos medicamentos, e orientando o dono de todo o tratamento e alertando de possíveis efeitos colaterais, além da conservação adequada daquele produto (DIAS; MOURA, 2012?)

Nas indústrias de medicamentos de uso veterinário o farmacêutico atua no desenvolvimento de novos fármacos, devido ao seu conhecimento físico-químico sobre os ativos e possíveis interações entre os componentes da nova formulação. Também atua nos estudos de estabilidade, produção, controle e garantia de qualidade e processos regulatórios (BARRETO, 2013).

Portanto, o farmacêutico participa de todos os processos de desenvolvimento dos fármacos, produção em escala industrial e manipulação, seja para uso animal ou humano. O farmacêutico presente nas farmácias veterinárias orienta o proprietário do animal para que seja feita a administração correta do medicamento, informando como será o tratamento e a duração do mesmo.

5. CONCLUSÃO

Foi possível desenvolver a formulação de um xampu veterinário com os princípios ativos da planta *Agave americana* para o tratamento de sarna. Os princípios ativos como um conjunto indicam apresentar ação acaricida, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória.

Os medicamentos usados para tratamento das sarnas podem ser prejudiciais aos animais, apresentando média toxicidade; já o xampu proposto, por apresentar extratos de origem vegetal, indica ser menos tóxico que os tratamentos convencionais, não trazendo desconforto ao animal. Porém, o mesmo necessita de avaliação de segurança para garantir uma boa condição de uso.

O extrato glicólico é compatível à formulações cosméticas, e por meio deste consegue extrair os metabólitos secundários da planta. E os componentes da formulação não apresentaram incompatibilidades de acordo com os estudos realizados na literatura.

Ainda sugere-se para perspectivas futuras, a realização de testes para verificação da eficácia do produto, testes de segurança, testes de estabilidade, ensaios físico-químicos, ensaios químicos, avaliação microbiológica, incluindo verificação da eficácia do sistema conservante e identificação de patógenos.

REFERÊNCIAS

ABREU, B. A; SILVA, D. A. Drogas relacionadas a casos de intoxicações em cães. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 5, n. 2, p. 71-78, 2015

ANDRADE, G. M; FILHO, M. M; BRUNINI, M; NETO, A. L; RÉ, R. A; MATOS, A. T. S; SILVA, C. R; CARVALHO, F. S. R. Eficácia da ivermectina comprimido no tratamento da sarna sarcóptica em cães naturalmente infestados. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 4, p. 385-388, 2017.

ARAÚJO, S. G. Perspectivas e desafios para o desenvolvimento de fitoterápicos com plantas medicinais da Mata Atlântica para uso veterinário. 2013.

ALBUQUERQUE, N. S. **Reconhecimento de emoções em cães domésticos (Canis familiaris): percepção de pistas faciais e auditivas na comunicação intra e interespecífica**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2013.

BAPTISTA, J. **Levantamento retrospectivo de casos de demodicose canina e felina, atendidos no Hospital Veterinário do Centro Universitário anhanguera – Campus Leme, no período compreendido entre 2007 a 2012**. Campinas, 2013.

BARRETO, A. F; ARAÚJO, A; BELTRÃO, N. E. M; CARDOSO, C. D; RAMALHO, C. I; SILVA, E. E. Efeito de extrato de agave sobre ácaros rajados *Tetranychus urticae* (Koch, 1836) em plantas de algodoeiro (*Gossypium hirsutum* L. r *latifolium* Hutch), 2003?.

BARRETO, S. M. A. G. **Utilização do subproduto do beneficiamento do sisal (Agave sisalana Perrine): desenvolvimento de nanoemulsões cosméticas e avaliação da segurança e eficácia**, 2017. Dissertação de Mestrado.

BARRETO, W. D. Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários. 2013. (Monografia) Graduação em Engenharia Bioquímica. Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo.

BARBOSA, C. I. O. G. N.. **Novas formas farmacêuticas para uso veterinário**, 2010. Trabalho de Conclusão de Curso.

BEZERRA, P. I. F. **Ocorrência de sarnas em cães domiciliados no município de Patos, Paraíba**, 2013.

BECSKEI, C; BOCKA, F; ILLAMBAS, J; CHERNI, J; FOURIEC, J. J; LANE, M; MAHABIR, S. P; SIX, R. H. Efficacy and safety of a novel oral isoxazoline, sarolaner (Simparica™), for the treatment of sarcoptic mange in dogs. **Veterinary parasitology**, v. 222, p. 56-61, 2016.

BRASIL, Decreto Nº 8.448, de 6 de maio de 2015. Altera o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, aprovado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. **Diário Oficial da União**, Atos do Poder Legislativo, Brasília, DF, 07 mai 2017. Sessão 1, p. 2. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/decreto/d8448.htm>. Acesso 17 nov 2017.

CANAVARI, I. C; HERNANDEZ, G. V; COSTA, M. T; CAMPRESI, A. C. Doenças dermatológicas de caráter zoonótico. **Investigação**, v. 16, n. 1, 2017.

CASTEJON, F. V. Taninos e saponinas. **Seminário apresentado junto à disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação – Universidade Federal de Goiás**, Goiânia, 2011.

COELHO, P. C. C. **Avaliação da ação antitumoral e imunomodulatória do flavonóide apigenina, extraído de cróton betulaster mull, em células de gliomas**, 2013.

CORREIA, D; RODRIGUES, C; SAUERWEIN, I. P. S. Análise de uma proposta didática sobre o tema Xampu em aulas de Química no Ensino Médio, 2013

CURY, G.M.M. Avaliação longitudinal de parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e eletroforese de proteínas de cães com sarna demodécica tratados com amitraz [dissertação]. **Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais**, 2010.

DIAS, A. R. S. V. **Cumarinas: origem, distribuição e efeitos tóxicos**, 2015. Tese de Doutorado.

DIAS, M. C; MOURA, R. C. R. **Manipulação de produtos veterinários: aplicabilidade, legislação e atuação dos profissionais de saúde**, 2012?.

DULCE, V. B. H. **Prevalência de “automedicação” descrita na anamnese de cães e gatos atendidos no hospital veterinário da UNIC–Universidade De Cuiabá/MT**, 2014.

ENFAL. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: EDTA**. Disponível em: <<https://www.fca.unicamp.br/portal/images/Documentos/FISPQs/FISPQ-%20EDTA.pdf>>. Acesso em: 02:13:43

ENFAL. **Ficha de informações de segurança de produtos químico: lauril éter sulfato de sódio**. Disponível em: <<https://www.fca.unicamp.br/portal/images/Documentos/FISPQs/FISPQ%20LAURIL%20TER%20SULFATO%20DE%20SDIO.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2017, 01:45:27

FARIA, A.M. **Tratamentos convencionais e fitoterápicos para o controle de sarna sarcóptica nos animais domésticos (Revisão de literatura)**. Goiânia, 2011.

FARMANOSTRA. **Peróxido de benzoíla**. Disponível em: <http://www.gallica.com.br/arquivos/site/materia-prima/peroxido_de_benzoila.pdf>. Acesso em: 10 nov 01:35:43

FERNANDES, F. M. **Biomarkers in Canis lupus familiaris**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Aveiro. 2014

FERRAZ, J. C. B; MATOS, C. H. C; OLIVEIRA, C. R. F; SÁ, M. G. R; CONCEIÇÃO, A. G. C. Extrato de folhas de juazeiro com atividade acaricida sobre o ácaro-vermelho em algodoeiro. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 52, n. 7, p. 493-499, 2017.

FONSECA, S. G. C. Farmacotécnica de fitoterápicos. **Departamento de Farmácia**, UFC, 2005.

FREITAS, A. K. S. **Estudo retrospectivo de dermatites por ácaros causadores de sarna, em cães atendidos no Hospital Veterinário de Patos**. Monografia (Graduação em Medicina) Universidade Federal de Campina Grande. Patos-PB, 2011.

GARDEN QUÍMICA. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: amida 90**. Disponível em: <<http://gardenquimica.com.br/fispq/amida-80.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2017. 01:57:10

GARDEN QUÍMICA. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: lauril éter sulfato de sódio**. Disponível em: <<http://gardenquimica.com.br/fispq/lauril-eter-sulfato-70.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2017, 01:48:11

GARDEN QUÍMICA. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: propilenoglicol**. Disponível em: <<http://gardenquimica.com.br/fispq/PROPILENOGLICOL.pdf>>. Acesso em: 01:28:58

GASPARETTO, N. D; TREVISAN , Y. P. A; ALMEIDA, M. B.; NEVES, R. C. S. M; ALMEIDA, A. B. P. F; DUTRA, V; COLODEL, E. D; SOUSA, V. R. S. Prevalência das doenças de pele não neoplásicas em cães no município de Cuiabá, Mato Grosso. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 3, p. 359-362, 2013.

GONÇALVES, C. Z; SOUZA, F.B. **Aspectos clínico-patológicos da demodicose canina e o uso do tratamento de doramectina através da extrapolação alométrica interespecífica**. Ourinhos, 2015.

HULLE, A; KADOLE, P; KATKAR, P. Agave americana leaf fibers. **Fibers**, v. 3, n. 1, p. 64-75, 2015.

ISO FAR. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: BHT**. Disponível em: <<http://isofar.com.br/material/FISPQ%20Butil%20Hidroxi%20Tolueno%20-%20BHT,%20Puro%20Ref%200532.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2017, 01:12:49

JIN, J. M; ZHANG, Y. J; YANG, C. R. Four new steroid constituents from the waste residue of fiber separation from *Agave americana* leaves. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 52, n. 6, p. 654-658, 2004.

KERN, B. S. **Sarna sarcóptica: revisão de literatura**. Monografia (Especialização em Clínica Médica de pequenos animais) Universidade Federal Rural do Semi-Árido. Porto Alegre, 2012.

LAVADOURO, J. H. B; MATOS, C. B; MEIRELLES, A. T; CLEFF, M. B. Intoxicação por ivermectina em cães. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 12, n. ed. esp., p. 55-56, 2014.

LUCAS, RONALDO. **Semiologia da pele. Semiologia Veterinária - a arte do diagnóstico**, v. 1, p. 641-676, 2004.

MACEDO, A. L; PRATA, M. C. A; PIMENTA, D. S; CHEDIER, L. M; SALES, T. A; FURLONG, J. PIRES, M. F. A. Plantas medicinais utilizadas na etnoveterinária: testes in vitro da atividade acaricida dos extratos metanólicos de *Agave sisalana* e *Furcraea selloa*. In: **Anais do V Workshop de Iniciação Científica da Embrapa Gado de Leite**. p. 27, 2010.

MACHADO, Enéias Silva et al. Aspectos toxicológicos relacionados ao uso de cosméticos na conservação, alisamento e tingimento capilar: uma revisão de literatura. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 10, n. 1, 2017.

MARAFELI, P. P; REIS, P. R; PIMENTEL, G. C. S; ANDRADE, H. B. **Avaliação de extrato aquoso de plantas para o controle do ácaro *Oligonychus ilicis* (McGregor, 1917) (acarí: tetranychidae) em cafeeiro**, 2009.

MAKINO, H; NEVES, R. C. S. M; SOUZA, V, R, F. Valores de PH de xampus de uso em cães. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 3, p. 61-61, 2016.

MAPRIC. **Amida 90**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim283_30062014-17h31.pdf>. Acesso em: 01:58:57

MAPRIC. **BHT**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim152_23082007_161857.pdf>. Acesso em: 06 nov 2017, 01:14:31

MAPRIC. **Cloreto de sódio**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim97_23082007_171035.pdf>. Acesso em: 10:28:09

MAPRIC. **EDTA**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim119_03092007_085652.pdf>. Acesso em: 02:14:59

MAPRIC. **Ácido cítrico**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim16_19072016-16h54.pdf>. Acesso em: 10:19:34

MAPRIC. **Lauril éter sulfato de sódio**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim677_07102010_135056.pdf>. Acesso em: 01:42:26

MAPRIC. **Nipagim**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim898_21082014-11h21.pdf>. Acesso em: 05 nov 2017, 21:10:30

MAPRIC. **Nipazol**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim182_14112007_081850.pdf>. Acesso em: 06 nov 2017, 00:49:48

MAPRIC. **Peróxido de benzoíla**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim940_01092014-14h29.pdf>. Acesso em: 10 nov 2017, 01:32:56

MAPRIC. **Propilenoglicol**. Disponível em:

<http://www.mapric.com.br/anexos/boletim230_14112007_084746.pdf>. Acesso em: 06 nov 2017, 01:26:35

MCTIER, T, L; CHUBB, N; CURTIS, M. P; HEDGES, L; INSKEEP, G. A; KNAUER, C. S; MENON, S; MILLS, B; PULLINS, A; ERICH, Z; WOODS, D. J; MEEUS, P. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. **Veterinary parasitology**, v. 222, p. 3-11, 2016

MISRA, A. K; VARMA, S. K. Effect of an Extract of Agave americana on Wound Healing Model in Experimental Animals. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 8, n. 2, p. 45-48, 2017.

MULTI CHEMIE. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: cloreto de sódio**. Disponível em:

<<http://www.multichemie.com.br/images/pdf/60ad4e0b7d0a3ba68b3dc094f612676d.pdf>>. Acesso: 06 nov 2017, 10:31:33

MULTI CHEMIE. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: Propilenoglicol**. Disponível em:

<<http://www.multichemie.com.br/images/pdf/2965f4746f81d8f74f76ad0721b50f19.pdf>>. Acesso em: 01:31:04

MULTI CHEMIE. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: ácido cítrico**. Disponível em:

<<http://www.multichemie.com.br/images/pdf/f9069b750f68f5dc2b5ff5a59dd2c8aa.pdf>>. Acesso em: 10:23:44

OLIVEIRA, F. R. M. **Intoxicação em pequenos animais**. (Monografia) Licenciatura em Enfermagem veterinária. Ponte de Lima, 2009.

PARADA, A; GILBERTI, M. **Espécies exóticas de agave no paisagismo urbano de bairros do município de Goiânia (GO)**. Goiania, 2016a

PARADA, A.; GILBERTI, M. **Descritores de caracterização do ecotipo maguey do cerrado**. Goiânia, 2016b

PARIS, D. A. **Demodicose canina: revisão de literatura**. Monografia (Pós-Graduação em Medicina veterinária) Universidade federal rural do semi-árido, Curitiba, 2010.

PERON, A. P. SANTOS, J. F.; MONTOVANI, D.; VICENTINI, V. E. P. Utilização das isoflavonas presentes na soja (*Glycine max* (L) Merrill) na prevenção e tratamento de doenças crônicas – uma breve revisão. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 12, n. 2/3, p. 51-57, 2008.

QEEL. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: Nipagin**. Disponível em: <<http://www.qeelquimica.com.br/fispqs/FISPQ-%20Nipagin.pdf>>. Acesso em: 05 nov 2017, 21:27:34

QEEL. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: Nipazol**. Disponível em: <<http://www.qeelquimica.com.br/fispqs/FISPQ-%20Nipazol.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2017, 00:59:13

RIBOLDI, E.O. **Intoxicação em pequenos animais: uma revisão de literatura**. Porto Alegre, 2010

PINHO, R. M. **Dermatologia Veterinária em Animais de Companhia**. Aveiro, Portugal, 2013a

PINHO, R. M.; MONZÓN, M. F.; SIMÕES, J. **Dermatologia veterinária de animais de companhia: a pele e seus aspectos relevantes na prática clínica**. Aveiro, Portugal, 2013b

RIBAS, J. C. R.; MARTINS, M. A. G. F.; ARAÚJO, J. L.; CHOCHÉL, V. N. **Zoonoses versus animais de companhia: o conhecimento como ferramenta de prevenção**, 2014.

SANTOS, M.A; ALENCAR, B.A; ANHUCCI, M; SANTANA, A.P.L. Sarna demodécica. **Revista Conexão Eletrônica**, vol 14, nº 1. Três Lagoas-MS, 2017.

SANTOS, J. D. G. **Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos e caracterização parcial de saponinas obtidas do resíduo de *Agave sisalana* Perrine (sisal).** Feira de Santana, Bahia, 2009.

SANTOS, F. L. S. **Desenvolvimento farmacotécnico de loção hidratante à base de *Aloe vera* L. E *Chamomilla recutita* L. *Rauschert* para prevenção de úlceras de pressão.** Trabalho de conclusão de curso (Monografia). Luz, 2015.

SANTOS, J. F. F. **Anticorpos policlonais para determinação de isoflavonas em leguminosas,** 2013.

SANTOS, W. H. **Estudos sobre a síntese e caracterização de derivados cumarínicos e xantênicos promovida pelo pentacloretro de nióbio,** 2017.

SILVA, K. C. **Demodicose canina: revisão de literatura.** Monografia (Graduação em medicina) Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. Porto Alegre, 2013.

SILVA, N. T. R. **Proposta de um modelo para geração e análise das oportunidades de mercado e tecnológica para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos veterinários.** 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SIX, R. H; BACSKEI, C; MAZALESKI, M. M; FOURIEC, J. J; MAHABIR, S. P; MYERS, M.R; SLOOTMANS, N. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. **Veterinary parasitology**, v. 222, p. 62-66, 2016.

SOUZA, M. F. **Atividade inseticida de extratos obtidos a partir do resíduo líquido de *Agave sisalana perrine* no controle da praga *Spodoptera frugiperda* (J.E. SMITH,1797) (Lepidoptera: noctuidae) em milho.** Feira da Santana, Bahia, 2009.

SOUZA, G. H. B; MELLO, J. C. P; LOPES, N. P. **Farmacognosia. Coletânea Científica.** Ouro Preto. Ed. UFOP, p. 372, 2011

SOUZA, T. M; FIGHEIRA, R.A; KOMMERS, D.G; BARROS, C. S. L. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 177-190, 2009.

SULZBACH, M. M. **Principais fármacos antipruriginosos utilizados na dermatite atópica canina.** Porto Alegre, 2016.

SUPER QUÍMICA. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos: hidróxido de sódio.** Disponível em:

<<http://licenciamento.ibama.gov.br/Termelétricas/UTE%20Pampa%20Sul/Volume%205%20-%20Cap%207/Anexo%20B/FISPQ%20NaOH.pdf>>. Acesso em 06 nov 2017, 10:14:45

TAVARES, M; SELORES, M. Escabiose: recomendações práticas para diagnóstico e tratamento. **Nascer e Crescer**, v. 22, n. 2, p. 80-86, 2013.

TOLEDO, F. G. **Demodicose canina.** São Paulo, 2009.

VIEIRA, A. P; SANTOS, N. R; BORGES, J. H. S; VINCENZI, M. P. A; SCHMITZ, W. O. Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 65-74, 2008

XAVIER, F. D. Produção biotecnológica de xilitol a partir da fração hemicelulósica da fibra de sisal, 2016.

WEISS, R. R; BERTOL, M. A. F; ABREU, A. C, M, R; SELLA, R. C; ZIELINSKI, B. L;
COSTA, B. N. Relato de caso: degeneração testicular em cão pelo uso de doramectina.

Veterinária e Zootecnia, v. 23, n. 1, p. 78-82, 2016.