

ESPECIALIDADES **EM FOCO**

Usos da **Doxiciclina** em Cães

M.V., MSc.

PAULO TABANEZ

Medicina Veterinária na UEL;

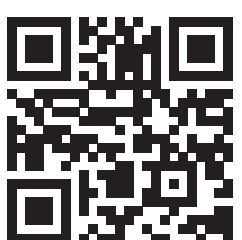
Pós-graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de
pequenos animais na CREUPI-SP;

Pós-graduação em Oncologia de pequenos animais
pela ANCLIVEPA-SP;

Mestre em imunologia e infectologia pela UnB;

Membro Fundador do Brasileish – Grupo de Estudos
em Leishmaniose Animal;

Diretor da Clínica Veterinária Tabanez em Brasília – DF.



saiba mais:

vetnil.com.br

30 ANOS VETNIL®
Juntos por uma paixão

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Doxiciclina na terapêutica canina | 03 |
| Como e onde age a doxiciclina? | 03 |
| Interação, reação e segurança | 05 |
| A doxiciclina na clínica | 06 |
| • Erliquiose e Anaplasmosose | 06 |
| • Dirofilariose | 11 |
| • Leptospirose | 13 |
| • Doenças Respiratórias | 19 |
| Considerações Finais | 22 |
| Referências | 23 |



Doxiciclina na terapêutica canina

A doxiciclina é um dos antimicrobianos mais utilizados na medicina veterinária e é pertencente à classe das tetraciclinas. Esse medicamento possui características farmacocinéticas especiais, que conferem maior distribuição tecidual e maior segurança (Figura 1).

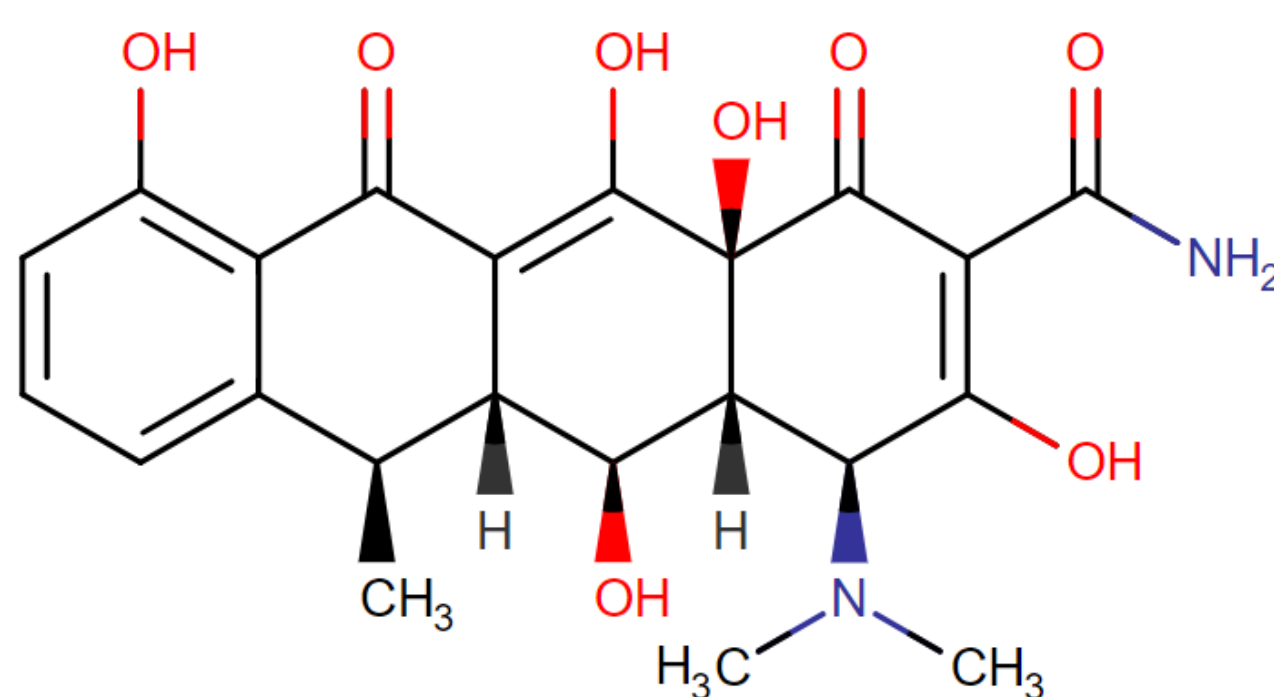


Figura 1. Estrutura molecular da doxiciclina.

Adaptado de Drugbank DB002543.

A doxiciclina é um antimicrobiano com ação bacteriostática e é o fármaco de escolha para o tratamento de diversas doenças, com grande importância na rotina clínica de cães, como para erliquiose, anaplasmoze e leptospirose. É usada em combinação com outras drogas na terapia para dirofilariose. Ademais, pelo seu amplo espectro de ação, age também contra bactérias gram-positivas e outras gram-negativas, como clamídias, micoplasmas e outras riquetsias.

Neste material, vamos explorar a ampla utilização da doxiciclina na medicina veterinária, em diversas doenças em cães, bem como suas formas de ação e interações. Vamos conhecer suas aplicações para que seu uso seja racional, uma vez que há cada vez mais relatos de resistência a diversos antimicrobianos, principalmente pelo emprego inadequado.

Como e onde age a doxiciclina?

A doxiciclina impede a síntese proteica bacteriana e a sua reprodução, sendo, por isso, considerada bacteriostática. Liga-se de forma reversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a ligação do RNA-transportador (RNAt) e a adição de aminoácidos (Figura 2).

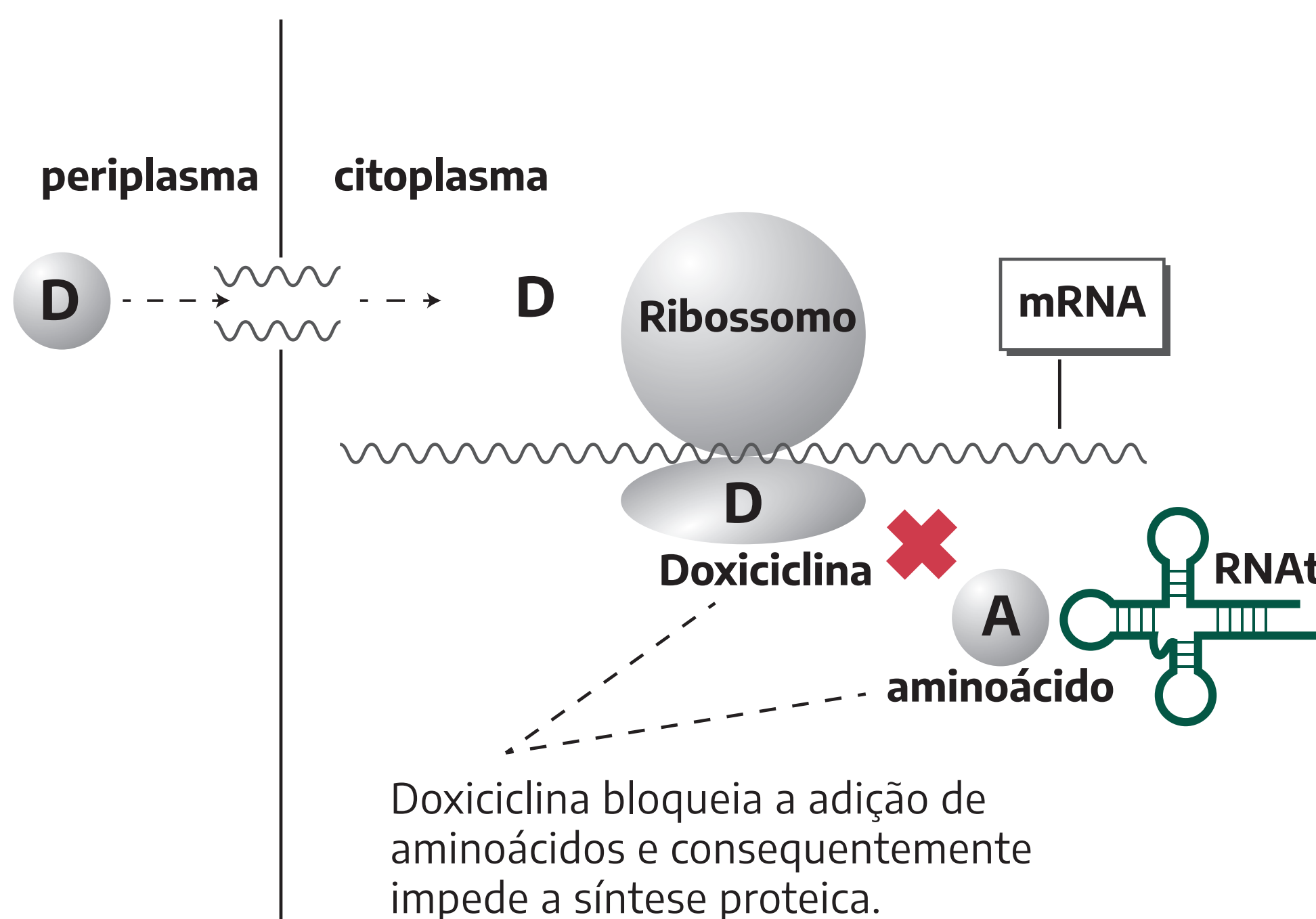


Figura 2. Mecanismo de ação da doxiciclina. Abr: D (doxiciclina); A (aminoácido); RNAt (RNA transportador).

Adaptado de Pereira-Maia et al., 2010.

Essa molécula se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (>90%), conferindo meia-vida elevada, por cerca de 7 a 10 horas em cães. Por esse motivo, a administração uma ou duas vezes ao dia é viável e segura.

A doxiciclina, pela via oral, é melhor absorvida na presença de alimento. É lipossolúvel, permitindo melhor absorção gastrointestinal, penetração e distribuição na maioria dos tecidos e fluidos corporais, mesmo em locais onde outros antibióticos apresentariam dificuldade para agir, como na próstata, no trato reprodutor feminino, no olho, no sistema nervoso central, no pulmão e nas secreções, como a bile. Também é capaz de atravessar a placenta ou ser encontrada no leite.

A sua maior eliminação também é realizada pelo trato digestivo, por secreções não biliares, na forma de compostos inativos, pelas fezes. Em menor proporção, tem eliminação biliar, pela circulação entero-hepática, e menor ainda pela via urinária, pela filtração glomerular. **Portanto, a doxiciclina é um antimicrobiano seguro em pacientes com doença renal.**

Interação, reação e segurança

A doxiciclina tem alta solubilidade lipídica e, portanto, menor afinidade para a ligação com cálcio, como fazem outras tetraciclinas. Contudo, íons e cátions, de forma geral, presentes em preparações que contenham ferro, hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio, salicilato de bismuto, sais de cálcio e magnésio, além de antiácidos, podem influenciar e reduzir a absorção gastrointestinal dessa classe de fármacos. Nesse aspecto, a doxiciclina tem sido uma exceção, pois estudos mostram que mesmo com a ingestão de alimentos ricos em cálcio, como leite, ou ingestão de substâncias que reduzam o pH gástrico, parece não haver diminuição de sua absorção. De qualquer forma, como cuidado geral na administração de tetraciclinas, um intervalo de aproximadamente 2 horas entre a administração do fármaco e a suplementação de íons bivalentes, caso seja necessária, é indicado.

Alterações gastrointestinais podem ocorrer, como vômito, diarreia, disorexia e esofagite, essa última especialmente em gatos. Para reduzir esse efeito, a medicação pode ser administrada com líquidos e alimentos, sem impacto em sua absorção, conforme pontuado anteriormente. As formulações em cápsulas são mais irritantes do que em comprimidos ou preparações com revestimento entérico. Não é recomendada a manipulação de formulações na forma de suspensão, pela instabilidade da solução. Esmagar ou dar comprimidos parciais também podem aumentar o contato e a irritação.

As alterações na microbiota intestinal, que levam à disbiose e diarreia, são menos frequentes com o uso da doxiciclina, quando comparadas às outras tetraciclinas e alguns outros antimicrobianos, devido a sua forma de absorção. Apesar disso, o uso de pré e probióticos vem sendo muito recomendado, visto que o uso de antimicrobianos, de forma geral, pode causar alterações da microbiota intestinal.

Hepatotoxicidade pode ocorrer e deve-se atentar para o seu uso em animais com disfunção hepática. Entretanto, devido à sua metabolização e excreção, é extremamente segura para cães que apresentam lesão renal ou azotemia. Problemas com descoloração dentária são menos comuns e, por isso, pode ser usada em animais mais jovens, com menos de 6 meses de idade.

A doxiciclina na clínica

O uso da doxiciclina para algumas doenças em cães já é amplamente conhecido. Apesar disso, esse antimicrobiano, por muitas vezes, é inapropriadamente empregado, pela dose e tempos adotados, pela fase da doença, pelo diagnóstico equivocados, ou mesmo pelas interações medicamentosas não conhecidas e planejadas. A seguir, consta uma breve descrição de algumas doenças, sua apresentação e seu diagnóstico, bem como o emprego da doxiciclina na terapêutica.

• Erliquiose e Anaplasmosose

A erliquiose monocitotrófica (monocítica) canina (EMC) é uma das doenças infecciosas mais comuns entre os cães e é causada principalmente pela bactéria *Ehrlichia canis* (Figura 3A). Essa bactéria é intracelular obrigatória, em especial de monócitos e de macrófagos, gram-negativa e pleomórfica, transmitida durante o repasto sanguíneo, pelo vetor infectado, o carrapato marrom (*Rhipicephalus sanguineus*). Essa doença acomete cães em todo o Brasil e está atrelada à presença do carrapato vetor, principalmente em áreas tropicais e subtropicais. Alguns estudos, utilizando testes moleculares, apontam que a prevalência no Brasil pode chegar a até 88%. Portanto, trata-se de uma doença transmitida por vetor, que atinge canídeos de forma geral e é bastante prevalente no Brasil.

A trombocitopenia cíclica canina é causada pela bactéria *Anaplasma platys*, pois infecta plaquetas (Figura 3B). Pertence à mesma família da *E. canis* (*Anaplasmataceae*) e compartilha a transmissão pelo mesmo vetor. Logo, frequentemente, as infecções são relatadas nas mesmas regiões geográficas onde ocorre a transmissão da *E. canis*.

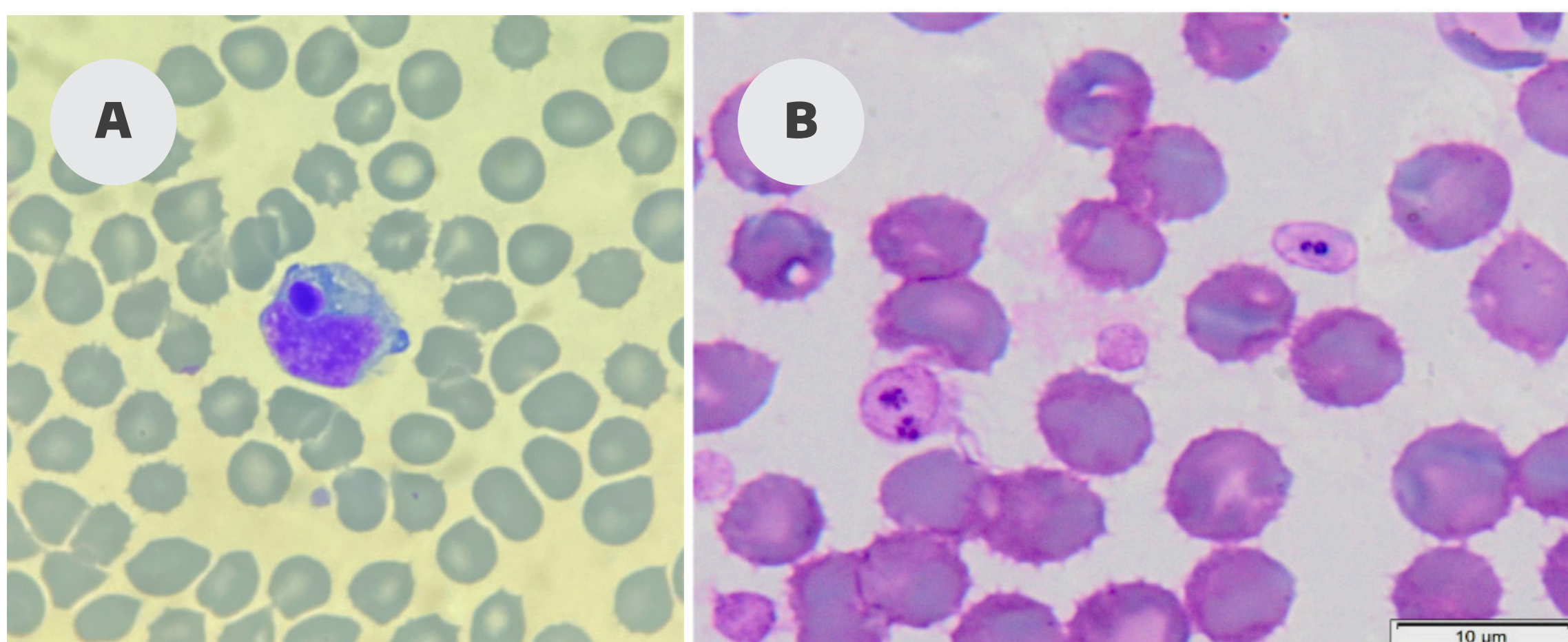


Figura 3. A) Mórula de *Ehrlichia canis* em monócito de cão; B) Mórula de *Anaplasma platys* em plaquetas de cão.

Fonte: A) Imagem de Arnon Falcon Calabria em Diniz e Aguiar, 2022. B) Imagem de Charalompos Attipa em Diniz e Aguiar, 2022.

No carrapato, a infecção é transestadial (transmitida entre os estágios larva, ninfa e adulto) após a contaminação em um cão infectado. Porém, não há transmissão transovariana, o que significa que a bactéria perdurará por apenas uma geração de carrapatos (Figura 4). Logo, o controle do vetor se torna uma estratégia importante no controle da doença, juntamente com o tratamento e acompanhamento dos animais infectados.

O uso de repelentes e inseticidas deve ser orientado para que se evite o contato do vetor com o cão. Existem vários medicamentos no mercado, com diferentes apresentações e tempos de ação, na forma de spray, pipetas pour-on e colares impregnados, para uso tópico, e comprimidos, para uso oral. A ação repelente é desejável, pois, ao se evitar a picada pelo vetor, evita-se a infecção. Contudo, para que alguns produtos matem o vetor, o cão deve ser picado. A elevada velocidade de morte do ectoparasito, após a picada nos pacientes que estejam com esses produtos, pode diminuir a chance de infecção, uma vez que o vetor precisa de cerca de 3 horas de repasto sanguíneo para transmitir a bactéria.

► **Ciclo de vida do parasita**

Canídeos são o único reservatório (hospedeiro obrigatório no ciclo)

Carrapatos adultos podem permanecer infectados por 155 dias e se mantêm infectados ao longo de períodos frios

Não há transmissão transovariana

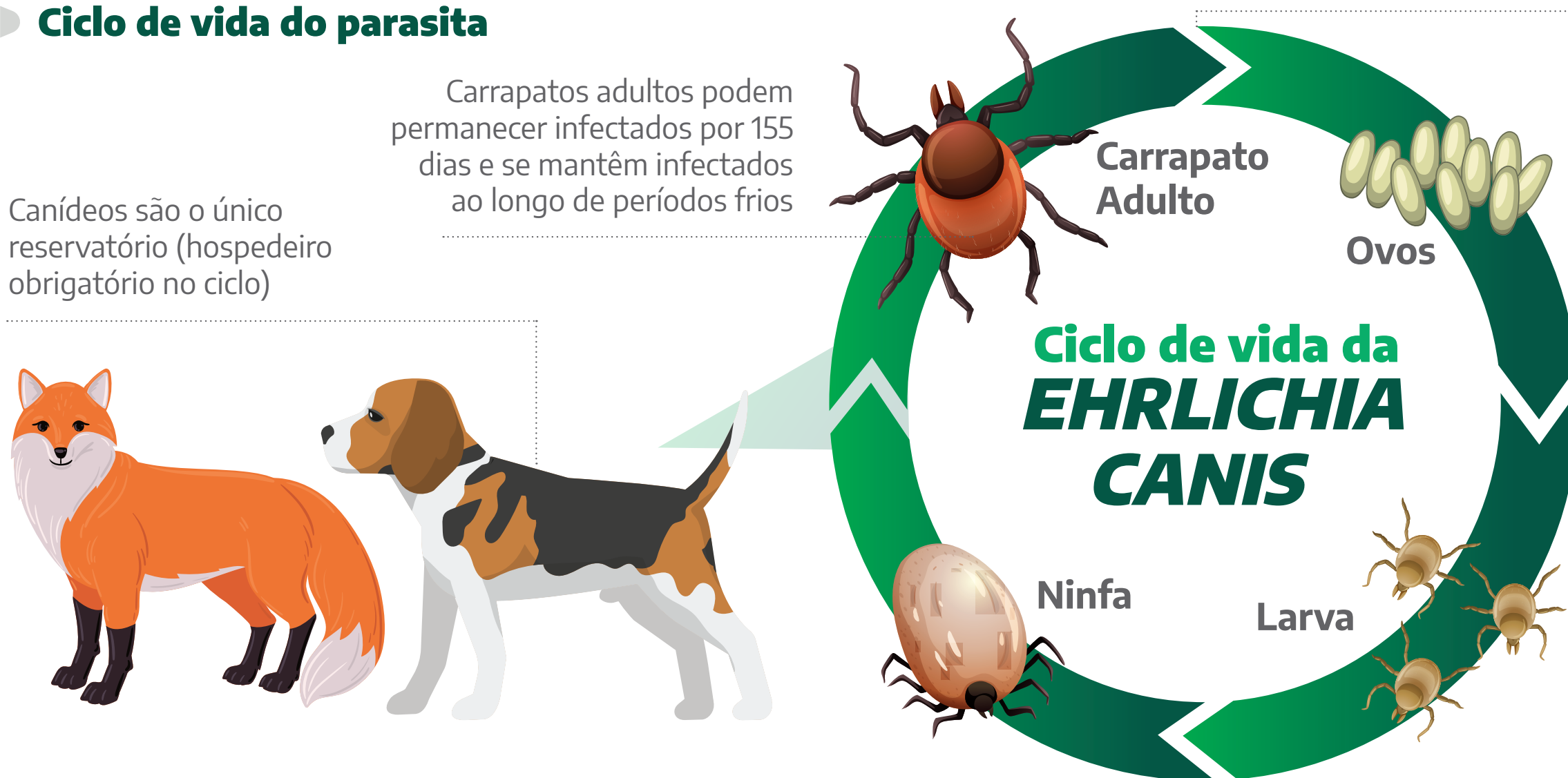


Figura 4. O carrapato marrom, *Rhipicephalus sanguineus*, durante o repasto sanguíneo, se contamina em cães infectados por *Ehrlichia canis*. A transmissão no carrapato é transestadial, ou seja, a larva infectada mantém a bactéria até a vida adulta. Contudo, a transmissão, no vetor, não é transovariana. Adaptado de Ehrlichiosis in dogs. Produzido pelo FECAVA Working Group on Canine Vector Borne Diseases em colaboração com ESCCAP e ESDA, 2019.

O período de incubação da EMC (período entre a infecção inicial até a manifestação dos primeiros sinais clínicos) é de 8 a 20 dias e a manifestação clínica pode ser aguda, subclínica (assintomática) e crônica. A definição de cada fase é difícil, porque os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes, com duração e gravidade variáveis. Os sinais clinicopatológicos são inespecíficos, mas comumente se observa apatia, prostração, febre, anorexia, perda de peso, linfadenopatia, esplenomegalia, alterações oculares, petéquias, epistaxe, glomerulonefrite, anemia, alteração da coloração das mucosas (tornam-se perláceas), trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (Figura 5).

A trombocitopenia cíclica canina é caracterizada, como o nome sugere, por ciclos de redução e aumento das plaquetas, que duram cerca de 10 a 14 dias. Os pacientes infectados podem manifestar sinais agudos da doença ou mesmo serem assintomáticos (subclínicos). Os sinais clínicos e alterações laboratoriais são similares aos da EMC.

O diagnóstico dessas doenças é realizado pela junção da história do animal, achados clínicos e laboratoriais e pela associação de testes sorológicos, moleculares (PCR - reação em cadeia de polimerase) e citológicos. A combinação de mais de um teste diagnóstico, especialmente sorológicos e moleculares, é recomendada para otimizar o diagnóstico nos diferentes estágios da infecção. Resultados negativos nesses exames não excluem a infecção, pois dependem da fase da doença, tecido coletado, sensibilidade e especificidade dos testes. Da mesma forma, os resultados positivos devem ser interpretados em conjunção com as alterações clínicas e patológicas.

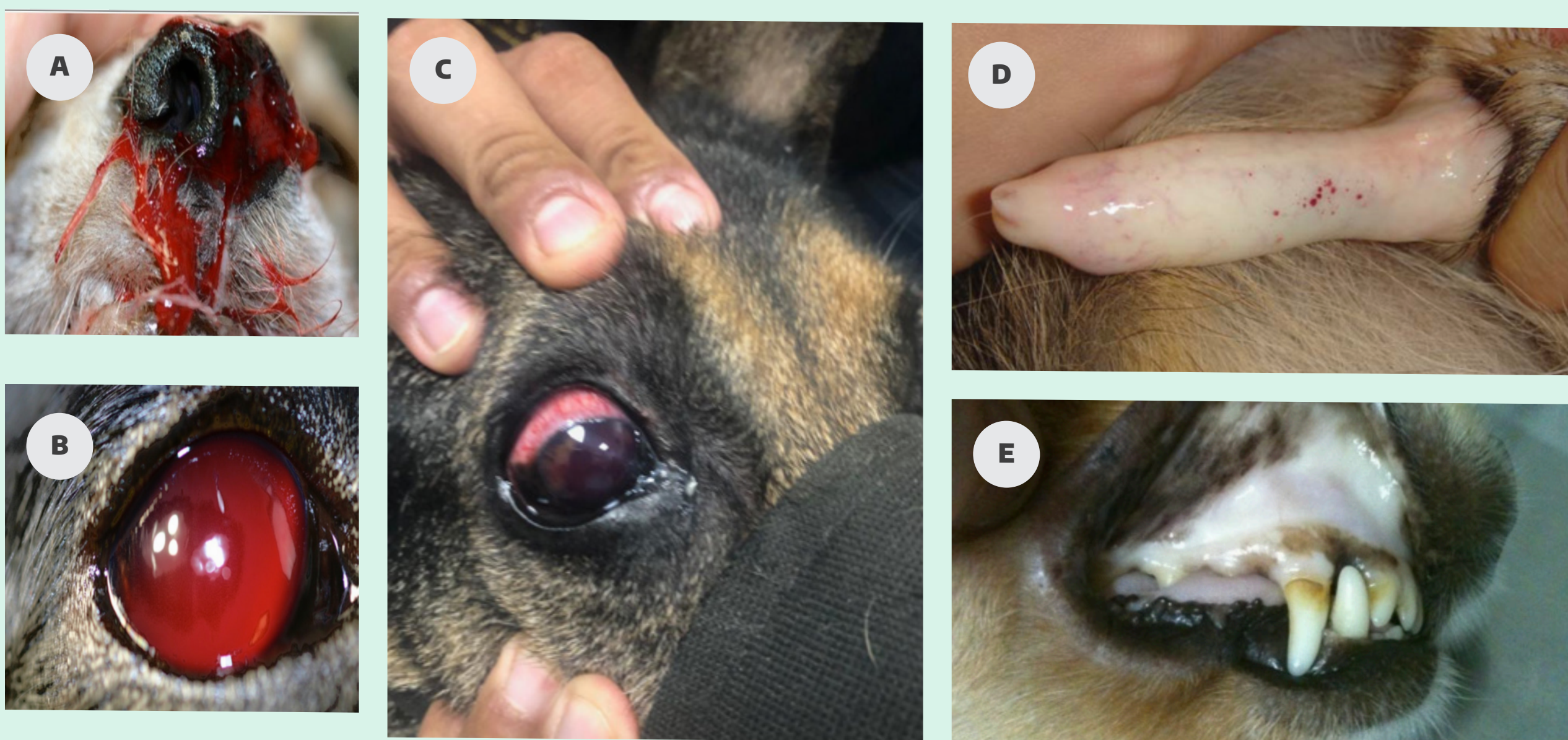


Figura 5. Sinais clínicos normalmente causados por *Ehrlichia canis* em cão: A) Epistaxe; B) Hifema; C) Hiperemia de conjuntiva ocular e uveíte; D) Petéquias em região peniana; E) Palidez de mucosa.

Fonte: Paulo Tabanez, 2024.

A doxiciclina é o antibiótico de escolha recomendado para o tratamento da erliquiose monocitotrófica canina e para a trombocitopenia cíclica canina. Apesar de outras tetraciclinas terem efeito sobre essas bactérias, a doxiciclina apresenta os melhores resultados, pois alcança elevada concentração sanguínea e tecidual, penetra rapidamente na maioria das células e demonstra menor taxa de recidiva.

Deve-se utilizar a doxiciclina de forma racional, não indiscriminadamente,

assim como qualquer outro antimicrobiano, com o objetivo de se evitar o risco de resistência (mesmo que para microrganismos intracelulares o desenvolvimento de mecanismos de resistência seja raro). Contudo, a resistência à doxiciclina pelos patógenos intracelulares é incomum. O uso desse antibiótico deve ser pautado no diagnóstico confirmatório da infecção, na presença da doença (sinais clínicos e patológicos) e após a exclusão de diagnósticos diferenciais de outras doenças infecciosas ou não. No Brasil, há elevada prevalência de doenças transmitidas por vetores cujos sinais não são patognomônicos e podem confundir o clínico. Além disso, deve-se lembrar das coinfeções, outra realidade bastante comum no Brasil.

O grande impasse para o clínico é quando usar ou não a doxiciclina de forma prática, no dia a dia, frente aos resultados laboratoriais obtidos. Seguem, abaixo, algumas situações nas quais a doxiciclina deve ou não ser instituída para o tratamento dessas doenças:

a) o cão sem os sinais clinicopatológicos, com a sorologia reagente e a PCR negativa **não deve** ser tratado. Isso significa que o animal foi exposto ou que se trata de uma possível erliquiose subclínica. O animal deve ser retestado em 2 a 3 semanas. Caso o título aumente em 4 vezes, então se trata de uma infecção ativa e a terapia pode ser instituída;

b) o cão com os sinais clinicopatológicos, a sorologia reagente e a PCR positiva **deve** ser tratado;

c) o cão com os sinais clinicopatológicos, a sorologia não reagente e a PCR positiva **deve** ser tratado;

d) o cão com os sinais clinicopatológicos, a sorologia reagente e a PCR negativa **pode** ser tratado (possível fase crônica) e os diagnósticos diferenciais devem ser excluídos.

A dose recomendada de doxiciclina na terapia dessas doenças é de 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, ou 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 4 semanas, independentemente da fase da doença. A melhora clínica deve ocorrer dentro de 1 a 2 dias e a remissão das alterações laboratoriais dentro de 1 a 3 semanas. Caso não ocorra, deve-se rever o diagnóstico. Não há estudos que demonstrem a eficácia do uso de dipropionato de imidocarbe na terapia da erliquiose e seu uso está indicado

somente em casos de coinfeção com *Babesia vogeli*.

O acompanhamento da terapia não deve ser feito pelo uso da sorologia, pois os níveis de anticorpos podem demorar meses para declinarem ou ainda persistirem, não sendo esse o critério para se avaliar a resposta terapêutica do paciente à doxiciclina. A remissão das alterações clínicas e patológicas devem ser primeiramente consideradas nessa avaliação. A PCR repetida imediatamente após a terapia pode apresentar falsos positivos, uma vez que material genético proveniente de bactérias mortas, pelo uso do antimicrobiano, também pode ser amplificado. Por outro lado, falsos negativos também podem ocorrer pela ação, ainda presente, do antibiótico. Portanto, pode se repetir a PCR com 4 e 8 semanas após o término do uso da doxiciclina.

• **Dirofilariose**

A dirofilariose canina, também conhecida como cardiopatia parasitária ou, vulgarmente, verme do coração, é uma doença transmitida por vetor, cosmopolita, mais prevalente nas regiões tropicais e subtropicais, e é causada pelo nematoide *Dirofilaria immitis*. O hospedeiro definitivo é o cão ou canídeos selvagens, porém felídeos e mesmo o ser humano podem ser hospedeiros acidentais. Portanto, apesar de infrequente, é considerada uma doença zoonótica.

Os vetores (mosquitos da família *Culicidae*) são hospedeiros intermediários obrigatórios, nos quais se desenvolvem os estágios larvais L1, L2 e L3. Durante o repasto sanguíneo no cão, o estágio L3 infectante é inoculado e, durante seu trajeto pelo corpo, sofre transformações para os estágios L4 e L5, que penetram no sistema vascular, migrando para a artéria pulmonar e o ventrículo direito (com o aumento da carga parasitária), onde se transformam em fêmeas e machos adultos. Depois do acasalamento, larvas de estágio 1, microfírias, são liberadas na circulação sistêmica. A bactéria gram-negativa *Wolbachia pipientis* é parasito simbiótico do nematoide e é responsável pelo desenvolvimento, reprodução e sobrevivência larval. O ciclo de vida da *D. immitis* é de 180 a 210 dias e o novo hospedeiro se torna microfilarêmico 7 a 9 meses após a infecção.

Os animais parasitados podem ser assintomáticos. Contudo, as manifestações clínicas dependem do número de vermes (quanto maior o número, maior a gravidade da doença), da duração da infecção e da resposta do hospedeiro. Os sinais clinicopatológicos normalmente estão relacionados ao comprometimento dos sistemas respiratório e cardiovascular, podendo incluir tosse, dispneia, letargia, intolerância ao exercício, distensão abdominal, ascite, edema periférico, emagrecimento progressivo, síncope, tromboembolismo pulmonar, hemoptise, anemia, trombocitopenia, glomerulopatia com proteinúria e azotemia.

O diagnóstico é baseado na história do paciente, local de origem e viagens para áreas endêmicas, apresentação clínica, exames de imagem e exames complementares. A associação da pesquisa de microfilária no sangue periférico (técnica de Knott modificada) com testes imunológicos para detecção de antígenos de fêmeas adultas (técnica de ensaio imunossorvente ligado à enzima – ELISA) são as principais ferramentas para o diagnóstico da dirofilariose.

O tratamento combinado, ou seja, utilizando droga adulticida e microfilaricida, é o indicado pela AHS (American Heartworm Society). A droga adulticida de eleição é o dicloridrato de melarsomina, enquanto os estágios larvais são sensíveis ao uso das lactonas macrocíclicas (LM). A *Wolbachia pipientis*, bactéria endossimbiótica do nematoide, pertence à família *Anaplasmataceae* e, portanto, é sensível às tetraciclinas.

O uso da doxiciclina na terapia combinada tem efeito sobre essa bactéria e, conseqüentemente, age sobre o desenvolvimento larval e a sobrevivência do nematoide.

No Brasil, não há a liberação para o uso da melarsomina. Dessa forma, a indicação é utilizar as lactonas macrocíclicas mensalmente, por longos períodos, pois são capazes de causar a morte lenta dos parasitos (“slow kill”), em associação à doxiciclina, na dose de 10 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral, por 30 dias. No sexto e no décimo segundo mês de terapia, deve-se repetir o ciclo de doxiciclina, na dose recomendada, e a pesquisa de antígeno (ELISA). O objetivo é obter duas sorologias negativas e sucessivas. Estudos recentes têm demonstrado a eficácia de diferentes dosagens e tempo de administração da doxiciclina em combinação com as LM e reforçam a importância desse antimicrobiano no protocolo terapêutico na dirofilariose.

A prevenção deve ser feita por meio do uso de repelentes e de outras medidas que evitem a exposição aos vetores e a manutenção dos criatórios locais para a reprodução dos culicídeos, como água acumulada e parada em pneus e vasos de plantas. Em áreas endêmicas, os cães também podem utilizar lactonas macrocíclicas de forma preventiva, com o objetivo de eliminar a forma L3 inoculada pelo vetor.

• **Leptospirose**

A leptospirose é uma doença infecciosa, zoonótica, causada por bactérias espiroquetas e gram-negativas, do gênero *Leptospira* spp. Existem duas classificações: a fenotípica ou sorológica e a genotípica. A classificação sorológica leva em consideração a identificação, por testes sorológicos, da reatividade dos anticorpos frente aos diferentes lipopolissacarídeos (LPS) da membrana externa da bactéria (sorovar). De acordo com tal classificação, a espécie *L. interrogans* engloba todas as cepas patogênicas, com mais de 250 sorovares descritos. Por sua vez, os sorovares antigenicamente relacionados foram agrupados em cerca de 24 sorogrupos, dos quais pelo menos 10 são importantes para o cão. Contudo, com o advento das técnicas moleculares, a classificação genotípica foi adotada e difere da sorológica. Entretanto, as técnicas de isolamento e identificação genética da *Leptospira* spp. não são amplamente disponíveis e, neste cenário, a classificação sorológica se torna a ferramenta mais conclusiva.

A transmissão ocorre pelo contato da bactéria, presente na urina de animais infectados, com a mucosa íntegra (nasal, oral ou conjuntival), com a pele ferida ou após contato prolongado com a água. A infecção pode ser de forma direta pela urina, por meio do contato venéreo, por feridas ocasionadas por mordeduras e por ingestão de tecidos infectados. Também pode ocorrer de forma indireta por meio da água, do solo e de alimentos contaminados. As leptospirosas podem sobreviver durante meses em água e solos úmidos.

Os hospedeiros de manutenção são aqueles animais que estão infectados e liberam a leptospira pela urina, porém não apresentam sinais clínicos ou, quando apresentam, são brandos. Roedores, animais de produção, animais silvestres e o cão podem ser hospedeiros de manutenção para diferentes sorovares e contribuir como reservatórios para a manutenção

das leptospiros no ambiente e para a infecção dos hospedeiros acidentais. Esses últimos são aqueles que, ao se infectarem, podem apresentar sinais clínicos com diferentes intensidades, que variam desde a doença leve até o curso fatal. Por exemplo, os cães são reservatórios para o sorovar (sv) Canicola; os roedores, para o sv Icterohaemorrhagiae e o sv Copenhageni; os animais silvestres, para o sv Grippotyphosa; e os animais de produção, para os sorovares Pomona, Tarassovi, Bratislava e Hardjo.

No Brasil, segundo levantamento do Serviço de Vigilância Sanitária (de 2024), há uma média de 16.200 casos notificados por ano, sendo 3.400 confirmados e letalidade média de 9%, com cerca de 54% das infecções tendo ocorrido em área urbana. Algumas profissões estão mais expostas, como garis, catadores de lixo, pescadores, militares, bombeiros e médicos-veterinários. A elevada prevalência urbana, tanto em humanos quanto em cães, está relacionada às condições inadequadas de saneamento básico, chuvas, inundações e elevada população de roedores no ambiente peridomiciliar.

O período de incubação é de 2 a 14 dias e, após a infecção, a bactéria se dissemina por vários tecidos, como rim, fígado, baço, sistema nervoso central, olhos, trato genital, pulmão e coração, levando a um quadro de lesão endotelial, inflamação e vasculite. Os sinais clínicos e patológicos estão relacionados ao comprometimento desses órgãos e, normalmente, aparecem na segunda semana da infecção. Os animais infectados podem ou não manifestar sinais clínicos oriundos de comprometimento multisistêmico ou somente renal. A leptospiremia dura cerca de 7 dias e, com a produção dos anticorpos, a leptospira evade para os túbulos proximais, onde estará protegida da ação do sistema complemento. Cães cronicamente infectados se tornam portadores assintomáticos e podem eliminar a leptospira, pela urina, para o ambiente. A leptospirúria se inicia na terceira semana a partir da infecção ou na segunda semana a partir da apresentação clínica.

De forma geral, observam-se sinais clínicos, como febre, apatia, letargia, anorexia, sinais gastrointestinais, poliúria, polidipsia, tremor, efusão, fraqueza muscular, mialgia, artralgia, petéquias, epistaxe, icterícia, uveíte, sinais neurológicos em decorrência de meningite, aborto e sinais respiratórios. As alterações laboratoriais mais comuns são: anemia arregene-

rativa, leucocitose por neutrofilia, trombocitopenia, aumento na atividade sérica das enzimas hepáticas, azotemia, desequilíbrio eletrolítico, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, alteração dos tempos de coagulação, glicosúria e proteinúria. A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e os sinais clínicos corroboram para a desidratação que, junto à hemorragia, levam à hipovolemia, hipotensão e choque. A leptospirose deve ser incluída no diagnóstico diferencial nos cães com doença renal aguda, associada ou não à icterícia (Figura 6).



Figura 6. Icterícia em mucosa oral de cão com leptospirose e comprometimento hepatorenal.

Fonte: Paulo Tabanez, 2024.

A história e a manifestação clínica do paciente, juntamente com os exames complementares e específicos, confirmam o diagnóstico de leptospirose. Testes como a soroaglutinação microscópica (SAM), pesquisa de leptospira na urina em microscópio de campo escuro, isolamento e cultivo bacteriano, técnicas moleculares (PCR) e imunohistoquímica são exames utilizados para o diagnóstico. Contudo, na prática, a SAM e a PCR são os instrumentos, junto às alterações clínicas e patológicas, que corroboram para o clínico obter o diagnóstico de leptospirose.

A SAM é o exame padrão recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Esse exame detecta anticorpos cerca de uma semana após o início dos sinais clínicos. Contudo, a SAM apresenta algumas limitações, falsos negativos e positivos, e deve ser interpretada de forma adequada.

Reações cruzadas, entre sorovares do mesmo sorogrupo, e reações paradoxais, entre sorovares de sorogrupos diferentes, além da interferência vacinal, confundem o diagnóstico e a interpretação da SAM. Algumas dicas para interpretação desse teste e entendimento de suas limitações:

1) Quando o teste for reagente:

- O aumento em 4 vezes do título, em exames pareados, com intervalo de 1 a 2 semanas, é **conclusivo** para o diagnóstico de leptospirose;
- Animais vacinados podem apresentar títulos elevados, principalmente até 4 meses após a vacinação. Inclusive, por reações cruzadas, o sorovar apontado no teste pode ser diferente dos sorovares utilizados nas vacinas tetravalentes;
- Títulos maiores ou iguais a 800 em animais não vacinados **sugerem** infecção ativa. Contudo, exceções já foram documentadas;
- Em áreas endêmicas, animais expostos e não vacinados podem apresentar títulos residuais de anticorpos.

2) Quando o teste for não-reagente:

- Início da infecção, em que não foram produzidos níveis adequados de anticorpos;
- Infecção causada por sorogrupo não incluído no painel do exame;
- Não infectado ou não exposto, desde que o teste seja pareado com intervalo de 1 a 2 semanas.

A PCR pode ser mais sensível e específica em relação aos testes sorológicos, na fase aguda, antes da produção de anticorpos. A PCR detecta fragmentos de DNA, mas, de forma geral, não é capaz de identificar o sorovar infectante. É o único exame, na rotina clínica, capaz de detectar animais portadores leptospirúricos, além de não sofrer a interferência vacinal. O tecido e a fase da doença podem influenciar na sensibilidade do teste. Na primeira semana de sinais clínicos, a detecção do DNA da leptospira no

sangue periférico é mais sensível, pois ainda há leptospiremia. Contudo, na segunda semana de sinais clínicos, a urina se torna o material de maior sensibilidade para detecção, pelo estado de leptospirúria. Uma limitação nessa fase é a eliminação intermitente da bactéria pelo rim, podendo levar a falsos negativos. Como na maioria das vezes não se consegue definir o tempo exato de evolução, indica-se fazer a PCR de ambos os materiais, sangue e urina (Figura 7).



Figura 7. Correlação temporal, em semanas, da produção de anticorpos (detectados pelo SAM), da leptospiremia (detectada pela PCR de sangue) e da leptospirúria (detectada pela PCR de urina) com os períodos de incubação e de apresentação clínica do cão com leptospirose. Abr: SAM (soroaglutinação microscópica); PCR (reação em cadeia de polimerase).

Adaptado por Paulo Tabanez, 2024.

O tratamento específico deve ser instituído precocemente, às vezes, até mesmo antes do diagnóstico confirmatório, diante da suspeita clínica. O tratamento para leptospirose canina envolve terapia antimicrobiana, de suporte e sintomática. Quando combinada, a terapia de reposição renal (TRR), nos pacientes com injúria renal aguda, pode aumentar as taxas de sucesso e sobrevivência para aproximadamente 80%.

A terapia com antibióticos é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para tratamento em humanos com suspeita de leptospirose. Em cães, o Consenso Europeu sobre Leptospirose em Cães e Gatos da Associação Britânica de Veterinários de Pequenos Animais (BSAVA), de 2015, recomenda fortemente o uso de antibiótico, mesmo antes da confirmação definitiva laboratorial.

As penicilinas e derivados são antibióticos de escolha para interromper a leptospiremia, porém não interrompem a leptospirúria e os animais tratados podem se tornar portadores assintomáticos, liberando a bactéria pela urina. **Já a doxiciclina é capaz de depurar e eliminar rapidamente as leptospiras do tecido renal, sendo sempre indicada para se evitar o estado de portador.** Por esse motivo, a doxiciclina pode ser utilizada como escolha primária para o tratamento de cães com leptospirose. Ademais, não é nefrotóxica e não sofre interferência da azotemia. Os aminoglicosídeos também são capazes de eliminar as leptospiras do tecido renal, porém seu potencial nefrotóxico limita o seu uso e a sua indicação.

De forma prática, a escolha inicial do antibiótico dependerá do estado do animal, uma vez que, dependendo das alterações gastrointestinais, principalmente vômitos, o cão poderá não tolerar a doxiciclina por via oral inicialmente. Nesses casos, pode-se usar a **ampicilina**, penicilina G ou amoxicilina, injetáveis, até que a doxiciclina possa ser usada.

É importante salientar que **a doxiciclina é o antibiótico utilizado para eliminar a colonização renal por leptospiras** e, por essa razão, mesmo que o cão tenha usado um derivado de penicilina, é fundamental que, assim que possível, seja realizado o protocolo completo de doxiciclina por, pelo menos, 14 dias.

As doses de doxiciclina recomendadas para cães com leptospirose são de 5 mg/kg, a cada 12 horas, ou de 10 mg/kg, a cada 24 horas, por via oral, por 14 dias.

Cães com alterações gastrointestinais devem iniciar com um dos derivados de penicilina, por tempo variável, até que se possa administrar a doxiciclina, nas seguintes doses:

- Ampicilina – 20 a 30 mg/kg, a cada 6-8 horas, SC ou IV;
- Penicilina G – 25.000 a 40.000 U/kg, a cada 6-8 horas, SC, IM ou IV;
- Amoxicilina – 20 a 30 mg/kg, a cada 6-8 horas, IV.

Os cães contactantes dos cães doentes e que foram expostos ao mesmo ambiente devem ser monitorados sorologicamente e tratados com doxiciclina, na mesma posologia e tempo descritos acima.

A profilaxia e a prevenção são feitas por meio do controle dos roedores e da exposição dos cães e seres humanos a situações de risco, individualização e utilização adequada das vacinas contra leptospirose de acordo com o estilo de vida do animal, identificação dos animais portadores e tratamento adequado, bem como isolamento e tratamento dos animais doentes. É importante que o médico-veterinário identifique, diagnostique e trate, rapidamente, a infecção em cães, seja pelo seu potencial zoonótico, seja pela possível infecção de outros animais. Deve-se ter cuidados especiais na manipulação do animal internado, como uso de equipamentos de proteção individual, luvas, limpeza da internação com desinfetantes clorados e iodados e isolamento do animal.

• Doenças Respiratórias

O Complexo Respiratório Infeccioso Canino (CRIC), anteriormente denominado como tosse dos canis, tem distribuição mundial e também é uma das doenças infecciosas mais prevalentes em cães.

O CRIC é uma síndrome de surgimento agudo e altamente contagiosa em cães, que pode ser causada por inúmeros agentes, principalmente virais. Com períodos de pré-patência e de incubação curtos, esses agentes presentes nas secreções inaladas infectam os animais, espalhando-se rapidamente na população suscetível, em especial, animais aglomerados em abrigos, como também em creches, *day-care*, hotéis, entre outras situações de exposição do dia a dia. Cerca de 11 agentes já foram descritos na etiologia desse complexo, sendo que os principais são: *Bordetella bronchiseptica*, *Parainfluenza* e *Adenovirus* tipo 2. Alguns outros agentes têm sido relatados, como *Mycoplasma* spp., herpesvírus tipo 1, coronavírus respira-

tório, *Influenza*, reovírus, pneumovírus e *Streptococcus equi* subsp. *zoo-epidemicus*. O *Morbillivirus*, agente responsável pela cinomose, também faz parte da etiologia do CRIC. Entretanto, diferente dos outros agentes, frequentemente leva ao comprometimento sistêmico e à morte dos pacientes doentes.

Os filhotes são mais suscetíveis, porém a infecção pode ocorrer em qualquer idade. Comumente, a infecção ocorre por mais de um patógeno, levando à diversidade de sinais observados. Esses patógenos afetam a mucosa nasal, laringe, traqueia, brônquios e, ocasionalmente, o trato respiratório inferior.

A duração da doença depende da exposição (transitória ou contínua), densidade populacional, estado geral do paciente e número de patógenos envolvidos. De forma geral, os sinais começam entre 1 e 3 dias após a exposição e a doença perdura em torno de 10 a 14 dias. A apresentação clínica é aguda e a maioria dos pacientes infectados apresenta sinais leves, como tosse paroxística, que se exacerba com exercício, engasgos e expectoração, erroneamente confundidos com vômito, secreções nasal e ocular serosa, mucoide ou mucopurulenta, além de espirros. Sinais como febre, apatia, letargia, inapetência e dispneia são incomuns e podem estar relacionados às complicações no trato respiratório inferior e ao agravamento da doença.

O diagnóstico é realizado a partir da história do paciente junto aos sinais clínicos e exames complementares. Animais com início agudo de sinais compatíveis, normalmente sem comprometimento sistêmico, com histórico de contato com outros animais doentes ou expostos a situações de risco, direcionam a suspeição diagnóstica. Radiografias das vias aéreas podem auxiliar nos casos que evoluam com agravamento. O diagnóstico etiológico é desafiador pela rapidez da apresentação clínica e tempo para se isolar os microrganismos, além das coinfeções. A coleta de material por *swab* nasal e em orofaringe, bem como lavado traqueal e broncoalveolar, podem ser utilizados para cultura, isolamento e PCR, com o intuito de auxiliar a identificação dos agentes envolvidos.

A maioria dos patógenos envolvidos no CRIC é de etiologia viral, por isso o uso de antimicrobianos normalmente não é indicado. Grande parte dos

cães que apresenta sinais desse complexo tende a manter apetite e atividade normais, com uma resolução espontânea do quadro em torno de 10 dias, sem necessidade de uso de antibióticos. Nesses casos, apenas o tratamento sintomático e de suporte é recomendado. O uso de **mucolíticos** e fluidificantes, como a **carbocisteína**, podem ser suficientes, até que o sistema imunológico do animal atue de forma eficaz e controle a infecção. Lembrando-se que não se deve utilizá-los em nebulização, pelo seu efeito inflamatório para a mucosa.

Supressores narcóticos, como a hidrocodona, são efetivos em reduzir a frequência e a intensidade da tosse. Entretanto, o excessivo ou prolongado uso dessas drogas pode levar à ventilação comprometida, reduzida expectoração, retenção de secreções respiratórias e redução do *clearance* de bactérias. Logo, são contraindicadas para pacientes com infecção respiratória de origem bacteriana ou quando a tosse é produtiva.

Os glicocorticoides podem ser utilizados com cautela, desde que em doses anti-inflamatórias e por curto período, para reduzir a inflamação das vias aéreas, a frequência e a intensidade das tosses.

De acordo com as Diretrizes de Uso de Antimicrobianos para Tratamento de Doenças do Trato Respiratório em Cães e Gatos do ACVIM de 2017, o uso de antimicrobianos deve ser considerado após 10 dias de observação do quadro, com presença de febre, letargia e inapetência, associados à secreção mucopurulenta. Nessas situações, mesmo que não haja evidência de pneumonia, recomenda-se o uso empírico de doxiciclina por 7 a 10 dias (por via oral, nas doses de 5 mg/kg, a cada 12 horas, ou de 10 mg/kg, a cada 24 horas), como primeira opção de tratamento, sendo seu uso bem tolerado por cães.

A doxiciclina apresenta uma ótima eficácia contra *Mycoplasma spp.* e *B. bronchiseptica* em cães. Essas bactérias podem atuar como patógenos primários no desenvolvimento do complexo respiratório e muitas são resistentes à amoxicilina com clavulanato. **Portanto, nesses casos, a doxiciclina é o fármaco de escolha.**

Nos casos de pneumonia de origem comunitária, leve e sem sinais, a doxiciclina por 14 dias pode ser uma opção, na mesma posologia descrita acima. Lembrando que os agentes mais comumente isolados em pneumonias em cães são *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Bordetella bronchiseptica* e *Streptococcus* spp. Idealmente, é adequado realizar cultura e antibiograma para o uso mais direcionado dos antimicrobianos. Caso a pneumonia seja mais severa, os antimicrobianos devem ser escalonados e, inclusive, associados.

Considerações finais

A doxiciclina é um antimicrobiano bacteriostático, de amplo espectro, utilizado em várias doenças infecciosas em cães, causadas por patógenos intra ou extracelulares. Precauções com a sua administração devem ser tomadas, a fim de se evitar efeitos indesejáveis pelo seu uso ou mesmo prejudicar a sua ação. O médico-veterinário é agente ativo para o controle das prescrições inadequadas de antibióticos, uma vez que vivemos um cenário alarmante e preocupante de resistência aos antimicrobianos, mesmo que esses mecanismos, para a doxiciclina e os patógenos intracelulares, sejam raros. Contudo, ao se utilizar um antimicrobiano, expomos todo o organismo e a microbiota à sua ação. O diagnóstico correto e a administração criteriosa do antibiótico é dever e responsabilidade do médico-veterinário.

Assim, quando utilizada de forma adequada e responsável, a doxiciclina é um fármaco excelente para o controle e tratamento de doenças infecciosas, sendo o fármaco de escolha para diversos casos, com destaque para a erliquiose monocitotrófica canina (EMC), anaplasmose, bem como leptospirose (sendo o fármaco capaz de eliminar a leptospira dos túbulos renais, eliminando o estado de portador), parte da terapia da dirofilariose (eliminação da bactéria endossimbionte) e alguns casos complicados de doenças do complexo respiratório infeccioso canino (CRIC).

Referências

1. Agwuh, K. N.; Macgowan, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicylines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, p. 256-265, 2006.
2. American Heartworm Society. Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs. 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Situação Epidemiológica da Leptospirose – SINAN, 2024.
4. Cadman, H. F.; Kelly, P. J.; Matthewman, L. A. Comparison of the dot-blot enzyme linked immunoassay with immunofluorescence for detecting antibodies to *Ehrlichia canis*. *Veterinary Record*, v. 135, n. 15, p. 362, 1994.
5. Chopra, I.; Roberts, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 65, n. 2, p. 232-260, 2001
6. Codner, E. C.; Farris-Smith L. L. Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.189, p.47-50,1986.
7. Diniz, P. P.; Aguiar, D. M. Ehrlichiosis and anaplasmosis: an update. *Vet Clin Small Animal*. 2022; (53) 1225-1266.
8. Drugbank Online Database <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00254>> acesso em 5 de março de 2024.
9. Fariña, L.; Poletto, G. Interações entre Antibióticos e Nutrientes: Uma Revisão com Enfoque na Atenção à Saúde. *Visão Acadêmica*. 11. 2011.
10. FECAVA Fact Sheets. Ehrlichiosis in dogs. FECAVA working group on canine vector-borne diseases in collaboration with ESCCAP and ESDA, 2019.
11. Greene's Infectious Diseases of The Dog and Cat, Fifth Edition. ISBN: 978-0-323-50934-3. Copyright 2023, Elsevier, Inc.
12. Harrus, S.; Waner, T.; Neer, M. *Ehrlichia canis* infection, *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Fourth ed. Elsevier Saunders, St. Louis, MI, USA, pp. 227-238, 2012.
13. Labruna, M. B.; Pereira, M. C. Carrapato em cães no Brasil. *Clínica Veterinária*, v. 6, n. 30, p. 24-32, 2001.
14. Lappin, M. R.; Blondeau, J.; Boothe, D.; Breitschwerdt, E. B.; Guardabassi, L.; Lloyd, D. H.; Papich, M. G.; Rankin, S. C.; Sykes, J. E.; Turnidge, J.; Weese, J. S. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases ACVIM. *J Vet Intern Med*. 2017 Mar;31(2):279-294.
15. Liao, W.; Chen, C.; Wen, T.; Zhao, Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated

Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of clinical gastroenterology* 2021, 55(6), 469–480.

16. McCall, J. W.; Mansour, A.; DiCosty, U.; Fricks, C.; McCall, S.; Dzimianski, M. T.; Carson, B. Long-term evaluation of viability of microfilariae and intravenously transplanted adult *Dirofilaria immitis* in microfilaremic dogs treated with low-dose, short- and long-treatment regimens of doxycycline and ivermectin. *Parasit Vectors*. 2023 Jun 9;16(1):190.

17. Mylonakis, M. E.; Harrus, S.; Breitschwerdt, E. B. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Vet J*. 2019 Apr;246:45-53.

18. Neer, T. M.; Breitschwerdt, E. B.; Greene, R. T.; Lappin, M.R. Consensus Statement on Ehrlichial Disease of Small Animals from the Infectious Disease Study Group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002, 16: 309-315.

19. Pereira-Maia, E. C.; Silva, P. P.; Almeida, W. B. de; Santos, H. F. dos; Marcial, B. L.; Ruggiero, R.; Guerra, W. Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. *Química Nova*, 33(3), 700–706. 2010.

20. Reagan, K. L.; Sykes, J. E. Diagnosis of Canine Leptospirosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019 Jul;49(4):719-731.

21. Rajković, M.; Glavinić, U.; Bogunović, D.; Vejnović, B.; Davitkov, D.; Đelić, N.; Stanimirović, Z. “Slow kill” treatment reduces DNA damage in leukocytes of dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. *Veterinary parasitology* 2023, 322, 110008.

22. Samrot, A. V.; Sean, T. C.; Bhavya, K. S.; Sahithya, C. S.; Chan-Drasekaran, S.; Palanisamy, R.; Robinson, E. R.; Subbiah, S. K.; Mok, P. L. Leptospiral Infection, Pathogenesis and Its Diagnosis-A Review. *Pathogens*. 2021 Feb 1;10(2):145.

23. Schuller, S.; Francey, T.; Hartmann, K.; Hugonnard, M.; Kohn, B.; Nally, J. E.; Sykes, J. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats BSAVA. *J Small Anim Pract*, 56: 159-179. 2015.

24. Silva, R. C. da; Langoni, H. *Dirofilariose: zoonose emergente negligenciada*. *Ciência Rural*, 39(5), 1615–1624. 2009.

25. Sousa, M. G.; Higa, A. C.; Gerardi, D. G.; Tinucci-Costa, M.; Machado, R. Z. Tratamento da erliquiose canina de ocorrência natural com doxiciclina, precedida ou não pelo dipropionato de imidocarb. *Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages*, v. 3, n. 2, p. 126–130, 2004.

26. Spinosa, H. S.; Górnica, S. L.; Bernardi, M. M. *Cóp 39: Antibióticos Bacteriostáticos que Interferem na Síntese Proteica: Macrolídeos, Lincosamidas, Pleuromutilinas, Estreptograminas, Tetraciclina e Anfencóis*. In: *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Helenice de Souza Spinosa, Silvana Lima Górnica, Maria Martha Bernardi. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

27. Sykes, J. E.; Francey, T.; Schuller, S.; Stoddard, R.A.; Cowgill, L.D.; Moore, G. E. Updated ACVIM consensus statement on leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med*. 2023 Nov-Dec;37(6):1966-1982.

28. Vieira, R. F. da C.; Biondo, A. W.; Guimarães, A. M. S.; Santos, A. P. dos; Santos, R. P. dos; Dutra, L. H.; Diniz, P. P. V. de P.; Morais, H. A. de; Messick, J. B.; Labruna, M. B.; Vidotto, O. Ehrlichiosis in Brazil. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinária*, 2011, 20(1), 01–12.

29. WHO. Library Cataloguing-in-Publication Data. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150976 3. 2015.

30. WHO. W. H. O. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003. Disponível em:http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf. Acesso em 3 de março de 2024.
31. Zhanel, G. G.; Homenuik, K.; Nichol, K.; Noreddin, A.; Vercaigne, L.; Embil, J.; Gin, A.; Karlowsky, J. A.; Hoban, D. J. The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines. *Drugs* 2004, 64 (1).
32. Zhang, J.; Wang, J.; Kelly, P.; Zhang, Y.; Li, M; Li, J; Zhang, R; Wang, Y.; Huang, K.; You, J.; Qiu, H.; Zheng, X.; Wang, X.; Li, J.; Dong, J.; Yang, Y.; Wang, C. Experimental infection and co-infection with Chinese strains of Ehrlichia canis and Babesia vogeli in intact and splenectomized dogs: Insights on clinical, hematologic and treatment responses. *Veterinary Parasitology* 2023. 323. 110032.

30 ANOS VETNIL®

Juntos por uma paixão

    @vetniloficial

Av. José Nicolau Stabile, 53 | Bairro Burck
Louveira | São Paulo | Brasil | CEP 13.294-100
SAC 0800 0109 197 | vetnil@vetnil.com.br