



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGROECOSSISTEMAS

Giuliano Pereira de Barros

Tratamento homeopático em ovinos com miíases de ocorrência natural

Florianópolis

2021

Giuliano Pereira de Barros

Tratamento homeopático em ovinos com miíases de ocorrência natural

Dissertação submetida ao Programa de pós graduação em Agroecossistemas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Agroecossistemas
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Patrícia Ana Bricarello

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Barros, Giuliano Pereira de
Tratamento homeopático em ovinos com miíases de
ocorrência natural / Giuliano Pereira de Barros ;
orientador, Patrizia Ana Bricarello, 2021.
169 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós
Graduação em Agroecossistemas, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Agroecossistemas. 2. Homeoptia veterinária. 3.
Agroecologia. 4. Entomologia veterinária. 5. One Health.
I. Bricarello, Patrizia Ana. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Agroecossistemas. III. Título.

Giuliano Pereira de Barros

Tratamento homeopático em ovinos com miíases de ocorrência natural

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Denise Pereira Leme.

Programa de Pós Graduação em Agroecossistemas – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Pedro Boff

Empresa de Pesquisa Agropecuária e Extensão Rural de Santa Catarina – EPAGRI

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Agroecossistemas.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.^a Dr.^a Patrizia Ana Bricarello.

Orientador(a)

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que buscam colaborar para uma sociedade melhor, mais igual e justa: onde todos possamos expressar os mais altos fins de nossa existência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que participaram de minha formação e colaboraram para que minha jornada tenha me levado até o presente momento. O presente trabalho é a materialização de muitos anos de dedicação e a concretização de um grande sonho. Gostaria de expressar a minha imensa gratidão aos amigos próximos que me ampararam nos muitos momentos difíceis desta caminhada e que também festejaram comigo nas vitórias e conquistas. Em especial gostaria de agradecer a minha querida orientadora, por nestes últimos anos ter me ensinado tanto e ter me oportunizado tantas experiências enriquecedoras. Assim como aos colegas integrantes do Núcleo de Agroecologia e aos parceiros de nossos projetos sociais e de extensão universitária. Ainda gostaria de expressar o meu imenso agradecimento aos animais, que tanto nos ensinam sem precisar verbalizar qualquer palavra.

RESUMO

Alternativas viáveis ao uso dos quimiossintéticos no tratamento das miíases por *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) em animais de produção é um dos maiores desafios no desenho de sistemas agroecológicos. O uso irracional dessas moléculas culminou na atual crise de resistência antiparasitária, degradação ambiental e contaminação dos produtos de origem animal. Esses fatores repercutem direta e indiretamente em agravos à saúde humana. A Homeopatia é indicada como forma terapêutica que trata eficazmente essas enfermidades sem incorrer nos impactos indesejáveis citados. O presente estudo avaliou a ação de duas preparações homeopáticas, *Sulphur* 12cH e *Pyrogenium* 12cH, apresentadas na forma de pomada, no tratamento de miíases naturalmente ocorridas em ovinos criados em sistema agroecológico. O trabalho é composto por quatro capítulos, iniciando por ensaio crítico que resultou da revisão bibliográfica e seguida por três manuscritos que serão submetidas em periódicos científicos. O segundo capítulo consta de um ensaio *in vitro* que avaliou a eficácia larvicida das pomadas homeopáticas sobre espécimes selvagens de *C. hominivorax*. Os dois capítulos finais trazem resultados do estudo a campo, onde as pomadas foram utilizadas no tratamento de ovinos acometidos naturalmente por miíases causadas por *C. hominivorax*. Os manuscritos foram escritos na forma de relatos de caso, agrupados segundo a pomada usada por se tratara de pesquisa clínica não controlada. O terceiro capítulo agrupou os casos tratados com *Sulphur* e o quarto com *Pyrogenium*. Os testes *in vitro* mostraram a inocuidade do veículo das pomadas homeopáticas para as larvas de *C. hominivorax*. O tratamento homeopático se mostrou efetivo em todos os casos clínicos acompanhados e nenhum animal foi excluído da pesquisa por agravamento do quadro. O tempo de recuperação foi diretamente proporcional ao grau do estadiamento da miíase no primeiro dia do tratamento. Houve mudança do perfil de resistência antimicrobiana expresso no material biológico coletado das miíases antes e após o tratamento homeopático. Pode-se concluir que o tratamento homeopático representa uma resposta efetiva ao desafio exposto. A propriedade intelectual sobre o desenvolvimento das pomadas homeopáticas relatadas nesta dissertação encontra-se sob proteção legal junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial. O número de registro da Patente relacionada é BR 10 2021 005757 2.

Palavras-chave: Homeopatia Veterinária. Agroecologia. Saúde Única. Miíases.

ABSTRACT

Viable alternatives to the use of chemosynthetics in the treatment of myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in farm animals is one of the greatest challenges in the design of agroecological systems. The irrational use of these molecules culminated in the current crisis of antiparasitic resistance, environmental degradation and contamination of products of animal origin. These factors have a direct and indirect impact on human health problems. Homeopathy is indicated as a therapeutic form that effectively treats these diseases without incurring the aforementioned undesirable impacts. The present study evaluated the action of two homeopathic preparations, *Sulphur* 12cH and *Pyrogenium* 12cH, presented as an ointment, in the treatment of myiasis naturally occurring in sheep raised in an agroecological system. The work consists of four chapters, starting with a critical essay that resulted from the bibliographic review and followed by three manuscripts that will be submitted in scientific journals. The second chapter consists of an in vitro test that evaluated the larvicidal efficacy of homeopathic ointments on wild specimens of *C. hominivorax*. The final two chapters bring results from the field study, where the ointments were used to treat sheep naturally affected by myiasis caused by *C. hominivorax*. The manuscripts were written in the form of case reports, grouped according to the ointment used because it was uncontrolled clinical research. The third chapter grouped the cases treated with *Sulphur* and the fourth with *Pyrogenium*. In vitro tests showed the safety of the vehicle from homeopathic ointments for larvae of *C. hominivorax*. Homeopathic treatment was effective in all clinical cases followed and no animals were excluded from the study due to worsening of the condition. The recovery time was directly proportional to the degree of myiasis staging on the first day of treatment. There was a change in the antimicrobial resistance profile expressed in the biological material collected from myiasis before and after homeopathic treatment. It can be concluded that homeopathic treatment represents an effective response to the challenge presented. The intellectual property on the development of homeopathic ointments reported in this dissertation is under legal protection from the National Institute of Industrial Property. The related Patent registration number is BR 10 2021 005757 2.

Keywords: Veterinary Homeopathy. Agroecology. One Health. Myiasis.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura 1 - Etapas da cicatrização por primeira e segunda intenção 30

CAPÍTULO II - Effect of Ointments of *Sulphur* or *Pyrogenium* on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae)

Figure 1 – Eficácia larvicida média \pm desvio padrão (%) de pomadas homeopáticas manipuladas com *Sulphur* 12cH, *Pyrogenium* 12cH e do veículo destas pomadas sobre larvas selvagens de *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) em ensaios larvicidas *in vitro*. Letras diferentes significam diferenças estatísticas ($p < 0.05$). 60

CAPÍTULO III- *Sulphur* ointment in treatment of sheep with myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae): a case series

Figura 1 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase I tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 81

Figura 2 – Área (cm²) e contração (%) da ferida da miíase II tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 83

Figura 3 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase III tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 87

Figura 4 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase IV tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 91

Figura 5 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase V tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 96

Figura 6 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VI tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 98

Figura 7 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VII tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias). 100

CAPÍTULO IV- *Pyrogenium* ointment in treatment of deep and contaminated myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in sheep: a case series

Figura 1 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase I tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias). 129

Figura 2 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase II tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias). 134

Figura 3 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase III tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias). 138

Figura 4 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase IV tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias). 142

Figura 5 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VI tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias). 150

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II - Effect of Ointments of *Sulphur* or *Pyrogenium* on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae)

Tabela 1 – Duração média da vida (dias) dos espécimes de *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) sobreviventes ao ensaio *in vitro* com pomadas homeopáticas manipuladas com *Sulphur* 12cH, *Pyrogenium* 12cH e o veículo. Letras diferentes na mesma coluna significam diferenças estatísticas ($p < 0.05$). 61

CAPÍTULO III- *Sulphur* ointment in treatment of sheep with myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae): a case series

Tabela 1 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase I. 82

Tabela 2 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase II. 84

Tabela 3 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH na paciente 01. 86

Tabela 4 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase III. 88

Tabela 5 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH no paciente 02. 89

Tabela 6 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase IV. 92

Tabela 7 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH no paciente 03. 94

Tabela 8 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase V. 97

Tabela 9 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase VI. 99

Tabela 10 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase VII. 101

Tabela 11 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH na paciente 04. 102

CAPÍTULO IV- *Pyrogenium* ointment in treatment of deep and contaminated myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in sheep: a case series

Tabela 1 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase I. 130

Tabela 2 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH na paciente 01. 132

Tabela 3 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH sobre a miíase II.	135
Tabela 4 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH na paciente 2.	136
Tabela 5 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH sobre a miíase III.	139
Tabela 6 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH na paciente 3.	140
Tabela 7 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH sobre a miíase IV.	143
Tabela 8 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH na paciente 4.	145
Tabela 9 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH sobre a miíase V.	147
Tabela 10 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH na paciente 5.	148

Tabela 11 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase VI. 151

Tabela 12 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH na paciente 6. 153

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise da variância

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária.

C. hominivorax - *Cochliomyia hominivorax*

C.H.G.M. - Concentração de hemoglobina corpuscular média

CEUA - Committee on Animal Research and Ethics

cH - Ordem de diluição Centesimal Hahnemanniana

cm - centímetro

CNPJ - Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

dL - decilitro

g – grama

H.C.M. - Hemoglobina corpuscular média

IN – Instrução Normativa

L1 – Larva de primeiro estágio

L2 - Larva de segundo estágio

L3 - Larva de terceiro estágio

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

mL - mililitro

mm - milímetro

nº - número

R.D.W. - Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos

Sulp – Sulphur

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

v- volume

V.C.M. – Volume corpuscular médio

µm – micrometro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	Revisão bibliográfica	18
3.1	Miíases em animais zootécnicos.....	18
3.2	Patologia, tratamento e controle das miíases em animais.....	19
3.3	Efeitos adversos e ecotoxicidade de quimiossintéticos utilizados no controle convencional das miíases.....	20
3.4	Testes de eficácia para registro de produtos veterinários destinados ao combate de miíases no Brasil.....	22
3.5	Homeopatia Veterinária.....	23
3.6	Reparação tecidual e cicatrização	25
3.6.1	Fase inflamatória	27
3.6.2	Fase fibroblástica	27
3.6.3	Maturação e remodelagem.....	28
3.6.4	Cicatrização por primeira intenção	29
3.6.5	Cicatrização por segunda intenção	29
	REFERÊNCIAS	31
	ANEXO A – Portaria nº 88 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, de 06 de novembro de 2015.....	38
	CAPÍTULO I – Myiasis by <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil	41
	CAPÍTULO II - Effect of Ointments of <i>Sulphur</i> or <i>Pyrogenium</i> on Larvae of <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Diptera: Calliphoridae).....	54
1	ABSTRACT	55
2	INTRODUCTION	56
3	MATERIALS AND METHODS	Erro! Indicador não definido.

3.1	Ethical Approval.....	Erro! Indicador não definido.
3.2	<i>Cochliomyia hominivorax</i> larvae (Diptera: Calliphoridae).....	Erro! Indicador não definido.
3.3	Homeopathic Ointments	Erro! Indicador não definido.
3.4	Contact tests.....	Erro! Indicador não definido.
3.5	Statistical Analysis.....	Erro! Indicador não definido.
4	RESULTS	Erro! Indicador não definido.
5	DISCUSSION	Erro! Indicador não definido.
6	CONCLUSION	Erro! Indicador não definido.
	REFERENCES	Erro! Indicador não definido.
	CAPÍTULO III- <i>Sulphur</i> ointment in treatment of sheep with myiasis by <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Diptera: Calliphoridae): a case series	70
1	ABSTRACT	71
2	INTRODUÇÃO	72
3	MATERIAIS E MÉTODOS	73
3.1	Delineamento do estudo	73
3.2	Ética no uso dos animais experimentais	74
3.3	Local de estudo e animais experimentais	74
3.4	Pomada homeopática <i>Sulphur</i> 12cH.....	75
3.5	Protocolo de tratamento clínico	76
3.6	Exames clínico geral e específico	76
3.7	Morfometria das feridas.....	77
3.8	Coletas de sangue e hemogramas	77
3.9	Coleta de material biológico das lesões e exames bacteriológicos.....	78
3.10	Análise estatística	79
4	RESULTADOS	80
5	DISCUSSÃO	103
6	CONCLUSÕES	107
	REFERÊNCIAS	107

ANEXO I: Protocolo padrão de atendimento clínico experimental	114
CAPÍTULO IV- <i>Pyrogenium</i> ointment in treatment of deep and contaminated myiasis by <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Diptera: Calliphoridae) in sheep: a case series.....	118
1 RESUMO.....	119
2 INTRODUÇÃO	120
3 MATERIAIS E MÉTODOS	121
3.1 Ethical Approval.....	121
3.2 Delineamento do estudo	122
3.3 Local de estudo e animais experimentais	122
3.4 Pomada homeopática <i>Pyrogenium</i> 12cH.....	123
3.5 Protocolo de tratamento clínico	123
3.6 Exames clínico geral e específico	124
3.7 Morfometria das feridas.....	124
3.8 Coletas de sangue e hemogramas	125
3.9 Coleta de material biológico das lesões e exames bacteriológicos.....	126
3.10 Análise estatística	127
4 RESULTADOS	127
5 DISCUSSÃO	154
6 CONCLUSÕES.....	158
REFERÊNCIAS	159
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	164

1 INTRODUÇÃO

Miíases são lesões ocasionadas pelo parasitismo da forma larval de dípteros nos tecidos vivos de animais de sangue quente (Hall & Wall, 1995). No Brasil, *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) é a principal mosca causadora de miíases primárias, tanto em animais quanto em seres humanos (Costa-Júnior et al., 2019). Sendo uma espécie biontófaga obrigatória, as miíases causadas por *C. hominivorax* se caracterizam por sua agressividade, podendo evoluir rapidamente para quadros graves e quando sem acompanhamento e tratamento médico adequados podem culminar em sérias mutilações ou até mesmo em óbito (Francesconi & Lupi, 2016).

A ocorrência de miíases por *C. hominivorax* inflige severos danos econômicos às cadeias produtivas ligadas a pecuária no Brasil. Grisi et al. (2014) estimaram que a pecuária brasileira perde mais de US\$ 3,24 bilhões anualmente devido a estas miíases. O tratamento convencionalmente empregado neste contexto foca no controle da forma larval (parasitária) e se baseia na utilização massiva de produtos quimiossintéticos em formulações complexas, popularmente chamados de “matabicheiras” diretamente no corpo dos animais. Estes produtos podem conter inseticidas, bactericidas e cicatrizantes e são utilizados principalmente por via tópica (sprays, unguentos, pomadas) (Alves-branco, 2001). Mais recentemente, surgiram as formulações injetáveis: os chamados endectocidas, que são drogas capazes de combater tanto os parasitas internos quanto os externos (Wall, 2007). O principal grupo químico presente nestas formulações é o das lactonas macrocíclicas, especialmente as avermectinas (Lopes et al., 2013).

O controle de miíases por *C. hominivorax* em animais zootécnicos baseado exclusivamente no uso massivo de bases químicas sintéticas culminou no surgimento de dípteros resistentes à sua ação (Borja, 2003). Os relatos de resistência antiparasitária em *C. hominivorax* são abundantes na literatura científica, tanto aos matabicheiras (Carvalho et al., 2009) quando aos endectocidas (Lopes et al., 2013). Além disso, este uso irracional levou a um grande derramamento de resíduos tóxicos no meio ambiente e contaminação dos produtos de origem animal, repercutindo na deterioração dos agroecossistemas e incidindo em agravos na saúde humana (Lumaret et al., 2012).

A sociedade contemporânea está mais consciente e busca por alimentos que não contenham qualquer tipo de resíduos nocivos à saúde humana, desta forma impulsiona o desenvolvimento de sistemas de produção de alimentos mais justos, éticos e sustentáveis, como

o orgânico e o agroecológico, cujos princípios proíbem o uso de moléculas químicas sintéticas (Altieri, 2018). Em consonância com este movimento social, tem se consolidado na academia o conceito de Saúde Única ou *One Health*. Este propõe um entendimento sistêmico dos conceitos de saúde, integrando as saúdes humana, animal e ambiental de forma indissociável (Zinsstag et al., 2012), possibilitando a apreensão de efeitos antes desconsiderados pela forma mais cartesiana de se estudar os problemas em saúde e sociedade. Neste cenário, a indisponibilidade de alternativas saudáveis e sustentáveis à utilização das moléculas sintéticas no tratamento das miíases por *C. hominivorax* configura este como um importante desafio para a promoção da sustentabilidade da agropecuária contemporânea e dos ideais da Saúde Única.

A Instrução Normativa (IN) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) nº 17 de 2014 regulamenta os procedimentos técnicos dentro dos Sistemas Orgânicos de Produção Animal no Brasil e indica a utilização da fitoterapia e da terapêutica homeopática no manejo sanitário dos animais como forma de prevenir e tratar as doenças (Brasil, 2011). A pesquisa em homeopatia veterinária tem crescido no Brasil e no mundo (Mathie et al., 2016), entretanto, estudos sobre a eficácia do tratamento homeopático aplicado ao contexto das miíases por *C. hominivorax* ainda são escassos.

Recentemente, um estudo *in vitro* relatou resultados iniciais promissores sobre a possível eficácia de alguns medicamentos homeopáticos neste contexto (Barros et al., 2019). Todavia, testes *in vivo* são necessários para dar continuidade à pesquisa e avaliar a performance do tratamento homeopático em um desafio real. No ensaio *in vitro* citado, os medicamentos *Sulphur* e *Pyrogenium* inibiram satisfatoriamente o desenvolvimento das larvas de terceiro estágio de *C. hominivorax* após contato direto.

Pomadas são uma forma farmacêutica não muito frequente na clínica homeopática (Gad et al., 2010), todavia, oferecem uma forma interessante para a dispensação dos medicamentos homeopáticos, especialmente na dermatologia (Ludwig & Weiser, 2003). A Farmacopeia Homeopática Brasileira recomenda o seu uso e regulamenta os requisitos técnicos para a elaboração de medicamentos homeopáticos dispensados nesta forma farmacêutica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação dos medicamentos homeopáticos *Sulphur* e *Pyrogenium* manipulados na forma farmacêutica de pomadas sobre o tratamento de miíases causadas por *C. hominivorax*, naturalmente ocorridas em ovinos criados de forma agroecológica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito de supressão sobre a atividade larval das pomadas homeopáticas de *Sulphur* e *Pyrogenium* sobre as miíases por *C. hominivorax*, através de exame clínico das lesões.
- Avaliar o efeito cicatrizante das pomadas homeopáticas sobre as miíases por *C. hominivorax*, através da morfometria das feridas e exames clínicos geral e específico.
- Avaliar o efeito das pomadas homeopáticas sobre a dinâmica bacteriológica das feridas em tratamento através de exames microbiológicos de material coletado das lesões imediatamente antes e após a realização do tratamento.
- Realizar um ensaio *in vitro* com o veículo das pomadas homeopáticas a fim de atestar a inocuidade deste sobre larvas selvagens de *C. hominivorax*.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MIÍASES EM ANIMAIS ZOOTÉCNICOS

A mosca *Cochliomya hominivorax* pertence à família Calliphoridae, ordem Díptera e é considerada a principal espécie causadora de miíase primária nos animais do hemisfério sul (Hall & Wall, 1995). É popularmente conhecida no Brasil como mosca da bicheira (Costa-Júnior et al., 2019). As fêmeas desta espécie ovipõem principalmente sobre feridas, tecidos traumatizados, orifícios naturais e não são atraídas por tecidos mortos ou cadáveres (Marcondes, 2011). O parasitismo da *C. hominivorax* é de caráter obrigatório no período larval. As larvas se desenvolvem nos tecidos superficiais dos hospedeiros, passando por três estágios, todos se alimentado do tecido vivo do animal e aumentando de tamanho (Hall, 1991). As perdas teciduais ocasionadas no local em que foi acometido muitas vezes são irreparáveis, acarretando em graves mutilações e até mesmo a morte dos animais (Grisi et al., 2014).

Esta espécie é considerada um dos principais ectoparasitas que mais ocasionam em perdas econômicas na cadeia produtiva de diversos animais de produção, principalmente de bovinos e ovinos (Costa-Júnior et al., 2019; Grisi et al., 2014). Estimou que nos anos 50, as perdas ocasionadas pela *C. hominivorax* na região sudeste dos Estados Unidos foram de US\$ 20 milhões/ano e na região sudoeste de US\$ 50 a 100 milhões/ano (Baumhover, 1966). Devido às grandes perdas econômicas ocasionadas pelo parasitismo da *C. hominivorax*, em 1957, foi realizado na Flórida um programa de erradicação desta espécie, em que se utilizava da técnica do inseto estéril (Skoda et al., 2018).

Os adultos de *C. hominivorax* medem de 8 a 10 mm e atingem a maturidade sexual entre 36-48 horas após o nascimento. Assim que a fertilização é dada por completa, a fêmea inicia a postura, entre 4 a 5 dias após a emergência do pupário, chegando a fazer deposição de até 300 ovos durante sua vida. Entre 12 a 24 horas após a oviposição, eclode uma larva de cada ovo, no qual irão se alimentar de tecidos vivos do hospedeiro. Transcorridos mais dois dias, a larva muda do estágio de L1 para L2 e esta irá se transformar em L3 no terceiro dia, permanecendo por mais 3 dias até atingir a sua maturação, aonde ela irá cessar seu parasitismo, migrando para o solo onde irá se enterrar (3 cm), passando de larva para pupa (Marcondes, 2011).

Assim que eclodem, as larvas migram para a epiderme lesionada e vão se agregando em pequenas cavidades, sendo visivelmente ativas. Com seus dentículos e gancho da

mandíbula, elas raspam os tecidos moles e se alimentam das secreções resultantes, atingindo os próximos estágios rapidamente. Em um período de 24 horas, as cavidades se expandem tanto lateralmente como profundamente, podendo atingir até músculos ou mesmo cavidades. Nesta fase, um exsudado seroso e sangrento é evidente devido à necrose progressiva da pele, músculo e tecidos adjacentes (Hall & Wall, 1995). Podem ocorrer hemorragias graves nas lesões dependendo da área afetada e vasos envolvidos, o tecido ao redor da miíase se apresenta edematoso e hipertérmico ao toque (Francesconi & Lupi, 2016). As lesões passam a emitir um odor característico e intenso. As fêmeas desta espécie possuem quimiorreceptores altamente especializados e sensíveis aos odores oriundos de lesões recentes, principalmente daquelas provenientes de outras miíases, tornando-se um atrativo para novas oviposições que ocasionam miíases secundárias ou recidivantes e infecções bacterianas (Alves-branco, 2001).

As miíases são lesões altamente predispostas à contaminação bacteriana (Hall, 1991). Esta contaminação acarreta em um maior tempo de cicatrização destas feridas (Coelho, 2002). Por serem feridas cruentas e contaminadas, são consideradas lesões críticas para a saúde do indivíduo. Este status advém ao risco de invasão bacteriana ao sistema circulatório, podendo evoluir à septicemia e culminar em óbito do portador em pouco tempo, quando sem acesso a cuidados médicos (Francesconi & Lupi, 2016; Radostits, 2002). O uso de antibacterianos sistêmicos é particularmente recomendado no tratamento das miíases em animais (Lopes et al., 2013).

3.2 PATOLOGIA, TRATAMENTO E CONTROLE DAS MIÍASES EM ANIMAIS

A permanência de larvas vivas na lesão implica na constante liberação dos sinalizadores iniciais do processo de inflamação (Cotran et al., 1999). Estes, por sua vez, secretam mediadores bioquímicos que impedem o avanço natural do processo de reparação tecidual e cicatrização da ferida (De Oliveira & Da Cunha Dias, 2012) o que agrava o estado adoecido do enfermo (Radostitis, 2002). A continuidade do processo inflamatório fisiológico é fundamental para a restauração da saúde do hospedeiro (Ribeiro et al., 2001) e para tanto, as larvas precisam ser eliminadas da ferida o mais rápido possível (Youssef et al., 1995). A maioria dos “matabicheiras” de uso tópico apenas mata as larvas (Grisi et al., 2014), ficando o organismo parasitado responsável pela eliminação dos restos teciduais das larvas (Coelho, 2002). A remoção mecânica das larvas é recomendada como forma de acelerar o processo de reparação tecidual e cicatrização (Youssef et al., 1995).

Após a morte das larvas parasitas, o processo de reparação tecidual poderá continuar naturalmente o seu curso fisiológico, com o objetivo de recompor os danos teciduais ocorridos (Cardozo & Ramadina, 2007). Nesta fase, o organismo irá mover esforços para se recuperar dos danos sofridos com o parasitismo das larvas e retornar a sua homeostase (Radostitis, 2002). Inicialmente ocorrerá um processo inflamatório local exuberante, o qual será seguido por uma fase de reestruturação da matriz tecidual e será finalizado por um processo cicatricial, no qual o organismo irá substituir os tecidos perdidos por tecido funcional ou conjuntivo (Cotran et al., 1999).

No Brasil, o tratamento habitual das miíases em animais é realizado com a utilização de inseticidas químicos sintéticos de uso tópico, principalmente na forma de apresentação em aerossol ou unguento. Esses produtos são popularmente conhecidos como “matabicheiras” e possuem na sua composição principalmente os princípios ativos organofosforados e piretróides (Alves-Branco et al., 2001). Existem ainda produtos de uso sistêmico, os chamados endectocidas, compostos principalmente por lactonas macrocíclicas, tais como a ivermectina ou a doramectina (Bai & Ogbourne, 2016; McKellar, 1997). Recentemente, o uso destes produtos tem aumentado (Lopes et al., 2013), em decorrência ao amplo espectro de ação destas moléculas, que funcionam tanto no controle de endoparasitas quanto de ectoparasitas (Borja, 2003). Estas drogas são administradas de forma profilática com intuito de prevenir as infestações por larvas da *C. hominivorax* (Lopes et al., 2013). Normalmente, as aplicações acontecem concomitantemente à realização de algum manejo invasivo que irá gerar alguma solução de continuidade na pele do animal, como na descorna e nas castrações. Apesar de serem considerados eficazes para o controle das miíases (Borja, 2003) atualmente não têm a mesma eficácia, uma vez que não impedem novas oviposições nos bordos das feridas (Signoretti, et al., 2008; Signoretti, et al., 2013). Os relatos de baixa eficiência de uso destas drogas têm aumentado na última década. O uso inadequado, irracional e massivo de inseticidas ao longo dos anos proporcionou o surgimento da resistência a sua ação nas populações de *C. hominivorax* (Carvalho, 2010).

3.3 EFEITOS ADVERSOS E ECOTOXICIDADE DE QUIMIOSSINTÉTICOS UTILIZADOS NO CONTROLE CONVENCIONAL DAS MIÍASES

A descoberta dos endectocidas revolucionou o controle parasitário dos animais domésticos. Estas moléculas foram apresentadas como uma solução inteligente aos endo e

ectoparasitas, especialmente as lactonas macrocíclicas como a ivermectina, logo ganharam grande adesão pelos veterinários e pecuaristas (Ōmura, 2008; Ōmura, 2016). Por se tratar de formulações de aplicação injetável, passível de uso profilático e possuírem um longo poder de ação no tempo, o seu uso ocorreu de forma irracional e massiva (Grisi et al., 2014), sendo em alguns casos utilizado logo após o nascimento para prevenir miíases umbilicais. Todavia, isto levou ao surgimento de resistência inseticida, com relatos da ineficácia das avermectinas para o tratamento e prevenção das miíases em animais (Borja, 2003; Lopes et al., 2013). Também são diversos os relatos de perda do seu efeito protetor de longa duração (mais de 48h) ou inibidor da oviposição sobre *C. hominivorax*, em situações de campo (James et al., 2017).

Os relatos de casos de intoxicação por lactonas macrocíclicas são muito comuns na clínica médica veterinária (Siroka & Svobodova, 2013). Muitos casos causam a morte de cães portadores de mutações no gene MDR-1 (Bates et al., 2013). Além dos cães, foram relatados casos de intoxicação por lactonas macrocíclicas em várias espécies animais: gatos (Kidwell et al., 2014), bovinos (Castillo-Alcala et al., 2019), cavalos (Swor et al., 2009), cobras (Hahn et al., 2014), leões (Saqib et al., 2015) e falcões (Lierz, 2001). Recentemente, o elevado efeito citotóxico destas drogas tem sido descrito na literatura, o que levou a sua investigação no tratamento do câncer (Khalil & Abu Samrah, 2018). Efeitos teratogênicos foram também associados ao uso da ivermectina em camundongos, ratos e coelhos (El-Ashmawy et al., 2011). Além disso, recente estudo demonstrou o potencial de dano ao DNA do uso de ivermectina em bovinos (Montes-Vergara et al., 2017).

Além da perda de sua eficácia no combate às miíases e do seu potencial tóxico aos animais, a contaminação ambiental gerada pelo uso de moléculas quimiossintéticas é outra questão que merece destaque. O uso indiscriminado destas no manejo sanitário dos animais zootécnicos gera resíduos que se acumulam no meio ambiente e colaboram para a deterioração dos agroecossistemas (Lumaret et al., 2012), incidindo em agravos à saúde humana (Khot et al., 2012).

Os organofosforados, como o Triclorfon, são moléculas quimiossintéticas que também possuem grande relevância no contexto de controle das miíases dos animais domésticos (Grisi et al., 2014). A resistência dos insetos à esta molécula também já é uma realidade (Carvalho, 2010). O uso de produtos à base de organofosforados é muito deletério à saúde animal e ambiental. Um dos principais malefícios de seu uso se dá em função de seu mecanismo de ação que não é seletivo ou espécie-específico e acaba por prejudicar também o desenvolvimento de diversos artrópodes residentes dos agroecossistemas e responsáveis por importantes serviços

ecossistêmicos (Floate et al., 2005). Os organofosforados reagem com as enzimas que possuem resíduos de serina no sítio ativo, como a acetilcolinesterase. Esta enzima decompõe a acetilcolina após a transmissão do impulso nervoso de um neurônio a outro e ao ser decomposta, a acetilcolina não pode mais ser decomposta, fazendo com que está se acumule nos receptores sinápticos. Assim sendo existem constantes transmissões nervosas, pois a acetilcolina está sempre ligada aos seus receptores. Este tipo de sinalização sináptica é evolutivamente muito antigo e está fixada na maioria dos animais desde moluscos até mamíferos. Por ser um mecanismo compartilhado, a utilização deste produto em animais zootécnicos irá ter uma ação residual em toda a fauna edáfica, incluindo uma série de artrópodes responsáveis pela manutenção da saúde dos agroecossistemas (Wardhaugh, 2005). Em mamíferos, a ação do organofosforado potencializará os efeitos parassimpáticos, tais como miose ocular, náuseas, vômito e diarreia (Rudra Paul et al., 2018). Não são eventuais os relatos de intoxicações por organofosforados em animais zootécnicos (Botha et al., 2015; García et al., 2017; Nagy et al., 2018). Também são muitos os relatos de intoxicação de humanos por estas moléculas, principalmente trabalhadores rurais (Wilson & Murty, 2018).

3.4 TESTES DE EFICÁCIA PARA REGISTRO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS DESTINADOS AO COMBATE DE MIÍASES NO BRASIL

Atualmente, a produção e o controle de eficiência e eficácia dos produtos veterinários antiparasitários (classe esta que inclui os produtos destinados ao controle das miíases em animais) são normatizados pela Portaria do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) nº 48 de 12 de maio de 1997. Este documento reconhece como aptos a avaliarem a eficácia dos “matabicheiras” apenas estudos envolvendo a infecção artificial de miíases em animais experimentais. Na data da publicação desta portaria (1997) ainda não existia um entendimento das questões relacionadas ao bem-estar dos animais, utilizados na experimentação científica da forma que existe hoje. Atualmente, seria eticamente inconcebível a realização de um experimento envolvendo a infecção artificial de feridas com larvas de *Cochliomya hominivorax*, sabendo-se do seu imenso potencial nociceptivo e patogênico, além de que estas infestações ocorrem de forma natural durante todo o ano e em animais de todo o país.

A Portaria MAPA nº 88 de 06 de novembro de 2015 se propôs a atualizar o Regulamento Técnico dos Produtos Antiparasitários de Uso Veterinário, revogando assim a

Portaria MAPA nº 48 de 12 de maio de 1997. O documento passou por processo de consulta pública durante sessenta dias para a adequação de pontos técnicos pertinentes, porém após tal período o texto desta nova legislação ainda se encontra em tramitação judicial. Desta forma, até o presente momento ainda está em vigor a legislação referente ao ano de 1997.

No texto original da Portaria MAPA nº 88 de 2015, que passou por consulta pública, são atualizadas as diretrizes técnicas estabelecidas para o desenvolvimento dos testes de eficácia necessários aos produtos com ação no combate às miíases, vulgarmente conhecidos como “matabicheiras”. Neste documento fica reconhecida a validade dos testes com estudos de miíases de ocorrência natural em animais experimentais. Em anexo (ANEXO A) se encontra uma transcrição *ipsis litteris* da sessão deste documento em que são tratados os testes de eficácia válidos para qualificação dos produtos matabicheiras.

3.5 HOMEOPATIA VETERINÁRIA

Há mais de dois séculos surgiu uma abordagem terapêutica chamada Homeopatia. Esta modalidade de exercício da medicina está baseada na cura através do princípio dos semelhantes "*Similia similibus curantur*" ou “o semelhante cura o semelhante” (Ernst, 2016). A ideia de cura pelos semelhantes originou-se com Hipócrates, considerado “Pai da medicina”, sendo posteriormente estudada a fundo e desenvolvida pelo alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843). A abordagem homeopática engloba uma quebra de paradigmas e leva a uma nova forma de compreender o significado de saúde e conseqüentemente de doença (Kossak-Romanach, 2003). Samuel Hahnemann desenvolveu e afirmou a referida ideia por Hipócrates: a cura pelo semelhante. Abandonou a medicina convencional para se dedicar à sistematização dessa abordagem, à organização dos conhecimentos obtidos sobre esta ciência e à formulação de uma terapêutica prática e coerente, por meio de um vasto trabalho experimental (Orrêa et al., 1997).

O uso da homeopatia no tratamento de animais surgiu na segunda metade do século XVIII, numa época em que surgiam na Europa grandes epidemias em animais como as pestes bovina e equina (ERNST, 2016). Hahnemann acompanhou estes surgimentos e em 1796, afirma: “se as leis da medicina que conheço e proclamo são certas e naturais, elas deverão ser aplicadas em todos os seres vivos”. Como tal, foi pioneiro também na experimentação nos animais, tratando com sucesso o seu cavalo com uveíte recidivante, com *Natrum muriaticum* (Vockeroth, 1999).

No Brasil, após estar situada por muitos anos na semi-clandestinidade, exercida por alguns poucos profissionais, a partir da década de oitenta a Homeopatia Veterinária foi elevada à categoria de especialidade médica, quando foram então criados cursos de Homeopatia voltados para os médicos veterinários. Antes dessa época, aqueles veterinários que exerciam a Homeopatia o faziam de forma autodidata. Inicialmente a formação homeopática dos Médicos Veterinários ocorria por aceitação dos mesmos nos cursos destinados aos médicos. Com a criação de cursos específicos para médicos veterinários, a existência de Médicos Veterinários Homeopatas passou a ser oficializada e praticada por um contingente significativo de profissionais. Isto resultou na presença constante da Homeopatia nos meios veterinários, com uma característica importante de coexistência pacífica com outras modalidades terapêuticas, o que contribuiu significativamente para o reconhecimento da Homeopatia como especialidade médica veterinária pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária, em 1996 (Brunelli, 1992).

Hoje a prática homeopática na medicina veterinária começa a vislumbrar os caminhos próprios, se apoiando principalmente numa abordagem eclética, empregando as diversas teorias e técnicas homeopáticas, adequando a propedêutica e o seu receituário à realidade da casuística do dia a dia. O sucesso alcançado na rotina ambulatorial e hospitalar vem contribuindo para firmar a homeopatia como uma terapêutica de eleição nas diversas situações encontradas dentro do vasto rol de ação da medicina veterinária (Vockeroth, 1999).

A Homeopatia tem como princípio básico a utilização de medicamentos dinamizados. Na dinamização dessa preparação, a matéria oriunda desta substância impregna as moléculas do álcool ou açúcar utilizado no processo, determinando nestas suas impressões medicamentosas, sem alterar sua forma química (Vockeroth, 1999). A Matéria Médica Homeopática apresenta diversos medicamentos que agem na cura de diversas doenças determinadas por agentes específicos (Vijnovsky, 2003). Os pacientes são medicados com substâncias quimicamente inócuas, para os padrões alopáticos. Ainda não há estudos que constatem efeitos colaterais com o uso de medicamentos homeopáticos, como corriqueiramente se verifica em tratamentos com medicamentos alopáticos (Clausen et al., 2013). Além disto, quando o homem manipula esses produtos, não existe qualquer possibilidade de contaminação para ele ou para os animais e vegetais tratados, e enfim, para a natureza. Com isto é de se esperar uma melhoria na qualidade de vida, com o enriquecimento do ambiente e restabelecimento da biodiversidade (Mitidiero, 2002).

Os medicamentos homeopáticos não provocam danos aos animais, aos consumidores dos produtos de origem animal, nem ao meio ambiente, que acabam sendo favorecidos pelo

menor uso de produtos químicos (Orjales et al., 2016). A Homeopatia pode contribuir impedindo o desenvolvimento da resistência aos antibióticos e é recomendada pela União Europeia na produção orgânica de animais, sendo utilizada por um número significativo de produtores (Fixsen, 2018).

Uma grande contribuição da Homeopatia para o ambiente é a de devolver ao solo excrementos sem resíduos que propiciem o desenvolvimento natural de insetos e microrganismos, que são responsáveis pela transformação e incorporação da matéria orgânica no solo (Orjales et al., 2016). Dessa forma, dá condições ao solo de ter saúde e produzir plantas equilibradas, saudáveis, que se constituirão ou se transformarão, juntamente com os animais que as consomem, em alimentos com mais qualidade para o consumo humano (Mitidiero, 2002).

A homeopatia veterinária tem sido utilizada na Grã-Bretanha desde 1900, e na América do Norte o seu uso tem aumentado nos últimos 20 anos. Nos Estados Unidos e no Canadá existe anualmente um curso profissional em homeopatia veterinária (Vockeroth, 1999). Surge ainda como primeira opção nos sistemas de Produção Agroecológicos (Mitidiero, 2002; Orjales et al., 2016).

A Homeopatia não é uma proposta de mudança de domínio industrial, uma vez que seus métodos de produção são de conhecimento público. Com isto, os produtores podem construir seus próprios laboratórios, através de associações, cooperativas e outros, sendo necessário, no entanto, técnicos com especialização na área para manipular os preparados homeopáticos, bem como para prescrevê-los e garantir-lhes a eficácia (Mitidiero, 2002).

3.6 REPARAÇÃO TECIDUAL E CICATRIZAÇÃO

Os organismos vivos possuem a habilidade de substituir células lesionadas ou mortas e reparar os seus tecidos. Estes processos fisiológicos ocorrem após uma fase de inflamação local e tais processos são críticos à sobrevivência do indivíduo. Quando um determinado agente lesiona as células, (como um parasita, por exemplo) o hospedeiro responde estabelecendo uma série de eventos que possuem a função de eliminação do agente, contenção do dano celular e indução da replicação celular das células sobreviventes (Cotran et al., 1999).

A reparação tecidual pode ser dividida em dois processos: a regeneração e a cicatrização. A regeneração resulta na restituição dos tecidos perdidos e a cicatrização pode restaurar as estruturas originais, porém envolve a deposição de colágeno e a formação de uma

cicatriz. A regeneração requer uma arquitetura de tecido conjuntivo intacto, enquanto que na cicatrização a formação da cicatriz ocorre se a estrutura da matriz extracelular estiver danificada, causando alterações na arquitetura tecidual (Coelho, 2002).

Os tecidos apresentam diferentes modalidades de reagir a uma agressão, principalmente no que diz respeito ao processo de cura e reparação (Szwed & Santos, 2017). Isso se deve ao fato de existirem três tipos de células compondo os tecidos do organismo (Cotran et al., 1999):

Células lábeis: ou seja, aquelas que se multiplicam e proliferam ao longo da vida do indivíduo e têm um tempo de vida definido (células da medula óssea, das criptas intestinais, da epiderme);

Células estáveis: dividem-se muito lentamente, mas podem proliferar rapidamente se adequadamente estimuladas (hepatócitos, endotélios, osteoblastos, fibroblastos, células tubulares renais, músculo liso);

Células permanentes: não podem se dividir, mas têm capacidade de regeneração sempre que o núcleo e os aparelhos de síntese permaneçam intactos (neurônios e músculo cardíaco). Nesse último caso, se a célula morre, será substituída por uma cicatriz desde que o tecido não tenha células para proliferar no lugar da célula perdida.

A cicatrização é uma resposta tecidual a um ferimento (comumente da pele), a processos inflamatórios internos ou à necrose celular em órgãos incapazes de se regenerar. Ao contrário do que acontece na regeneração no qual há a restituição dos componentes teciduais idênticos aos destruídos, a cicatrização é uma resposta fibroproliferativa que repara o tecido ao invés de restaurá-lo. Existe uma peculiar diferença entre estes dois tipos de processos fisiológicos (Szwed & Santos, 2017). A cicatrização é um fenômeno biológico complexo que envolve alguns processos que tendem a se sucederem naturalmente (Cotran et al., 1999):

- 1º Indução do processo inflamatório em resposta a lesão inicial;
- 2º Proliferação e migração de células teciduais parenquimatosas e conjuntivas;
- 3º Formação de novos vasos (angiogênese) e tecido de granulação;
- 4º Síntese de proteínas da matriz extracelular e deposição de colágeno;
- 5º Remodelação tecidual;

6º Contração da ferida;

7º Aquisição de resistência da ferida.

3.6.1 Fase inflamatória

Inicia logo após a lesão tecidual ocorrendo a resposta de neutrófilos e macrófagos no tecido. As primeiras células a chegarem são os neutrófilos, sua função é destruir qualquer agente na área lesionada. A migração de macrófagos para a área é o momento mais crítico na indução dos mecanismos de reparo. Macrófagos derivados de monócitos começam a se acumular na lesão entre 2 a 5 dias após a lesão. Estes ajudam os neutrófilos na fagocitose de microrganismos e restos celulares, bem como na remoção de neutrófilos mortos. Além disso, os macrófagos liberam diversos fatores de crescimento e citocinas que são importantes na manutenção da reação inflamatória e na iniciação, maturação e controle de processo de cura da ferida (Cotran et al., 1999).

3.6.2 Fase fibroblástica

Com a ativação de macrófagos na ferida e com a elaboração de fatores de crescimento específicos, a matriz extracelular começa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais forte e mais elástico. O principal componente de uma cicatriz de tecido conjuntivo maduro é o colágeno. Com isso, em uma ferida em processo de cura teremos o recrutamento de fibroblastos, produtores de colágeno, para as margens da ferida e estes são induzidos à síntese dessa proteína em um processo conhecido como fibroplasia. Esse processo tem seu início pela formação de um tecido de granulação no local lesionado. Esse tecido consiste de uma matriz frouxa de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico contendo macrófagos, fibroblastos e vasos recém-formados. Ocorre neovascularização tecidual juntamente com a fibroplasia, de modo que novos capilares brotam no tecido viável na borda da ferida, migrando até o local lesionado. O tecido é edematoso e se caracteriza por muitos espaços vazios em decorrência da imaturidade dos novos capilares que tendem a exsudar líquido. Tipicamente o tecido tem uma coloração vermelho-escura e sangra com muita facilidade (Cotran et al., 1999).

A natureza anatômica da ferida proporciona um estímulo para a migração e proliferação celular até o espaço ocupado pela ferida (efeito da margem livre). As células normais possuem controles sobre a capacidade de proliferação, mediante suas interações com células adjacentes por um processo conhecido como inibição por contato. Na ferida, as células residentes nas margens perderam os sinais normais de inibição por contato, existentes antes da

lesão. Assim, as células tendem a proliferar na direção do espaço ocupado pela ferida. A fibronectina (produzida pelos fibroblastos) é necessária para a fixação celular e o ácido hialurônico tem a função de enfraquecer a fixação das células, estas duas substâncias acabam criando um microambiente eficiente para a movimentação das células. Estes componentes são predominantes da matriz durante as primeiras fases do reparo de uma ferida (que envolve uma intensa migração celular). À medida que a ferida vai avançando seu processo de maturação os proteoglicanos e a fibronectina vão sendo substituídos pelo colágeno, o principal componente estrutural da cicatriz. Ao mesmo tempo que o colágeno está sendo produzido, alguns fibroblastos diferenciam-se em células contráteis chamadas miofibroblastos. Essas células apresentam características similares ao músculo liso, sendo responsável pelo fenômeno da contração da ferida, um processo em que o tamanho do espaço ocupado pela ferida é diminuído pela aproximação das suas margens. Esse processo minimiza a área a ser curada e assim na maior parte dos casos torna-se um processo benéfico (Mandelbaum, 2003).

Dentro de horas após ter ocorrido uma lesão cutânea a reepitelização é iniciada pela migração de células epiteliais a partir da margem da ferida. Os estímulos responsáveis pela migração são os fatores de crescimento em particular um peptídeo denominado fator de crescimento epidérmico (EGF) e o “efeito de margens livres” (Szwed & Santos, 2017). A migração epitelial ocorre com maior rapidez quando a superfície da ferida está umedecida e bem oxigenada. Como ocorre com a síntese de colágeno, a reepitelização é afetada pela tensão de oxigênio. A reepitelização ocorre mais favoravelmente quando a tensão de oxigênio está elevada, em decorrência de uma combinação da prévia atividade angiogênica na ferida e da exposição ao ar (Ferreira et al., 2014).

3.6.3 Maturação e remodelagem

A fase final da cura de uma ferida é a maturação e remodelagem da matriz extracelular. É durante esta fase que a cicatriz adquire sua máxima resistência, mas esse processo é lento. Para que a cicatriz atinja sua máxima resistência é necessário meses a anos de remodelagem, ainda assim uma cicatriz completamente madura tem apenas 70% da resistência da pele normal. O processo de remodelagem da cicatriz envolve a contínua produção, digestão, agregação e orientação das fibrilas e fibras de colágeno. É atingido um equilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno de modo que embora a produção de colágeno continue elevada numa cicatriz, essa estrutura não cresce de tamanho. A collagenase é produzida por vários tipos celulares na ferida: leucócitos, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais. Embora a síntese

de colágeno seja dependente de oxigênio, a degradação do colágeno não depende deste. Assim, a cicatriz sem uma base vascular e oxigenação adequadas torna-se cada vez menor e mais fraca, em decorrência dos processos catabólicos associados à lise de colágeno, sem que ocorra uma síntese concomitante (Mandelbaum, 2003).

3.6.4 Cicatrização por primeira intenção

As incisões cirúrgicas geralmente são penetrantes e livres de grande número de bactérias e detritos teciduais. Como os vasos foram ligados e as bordas das feridas foram aproximadas, há pouco tecido necrótico a ser reabsorvido e pouco sangue coagulado livre. A reparação é rápida. Em 24 horas os neutrófilos aparecem nas margens da incisão, movendo-se em direção ao coágulo de fibrina. Em 24 a 48 horas já há a produção de uma fina camada epitelial, porém contínua que fecha a ferida. Próximo ao 3º dia os neutrófilos foram amplamente substituídos por macrófagos e a proliferação epitelial espessa a camada de epitélio. No 5º dia o espaço incisional é preenchido com tecido de granulação. Durante a 1ª semana há o acúmulo continuado de colágeno e a proliferação de fibroblastos. No final do 1º mês a cicatriz é composta de um tecido conjuntivo desprovido de infiltrado inflamatório, coberto agora por uma epiderme intacta (Ferreira et al., 2014).

3.6.5 Cicatrização por segunda intenção

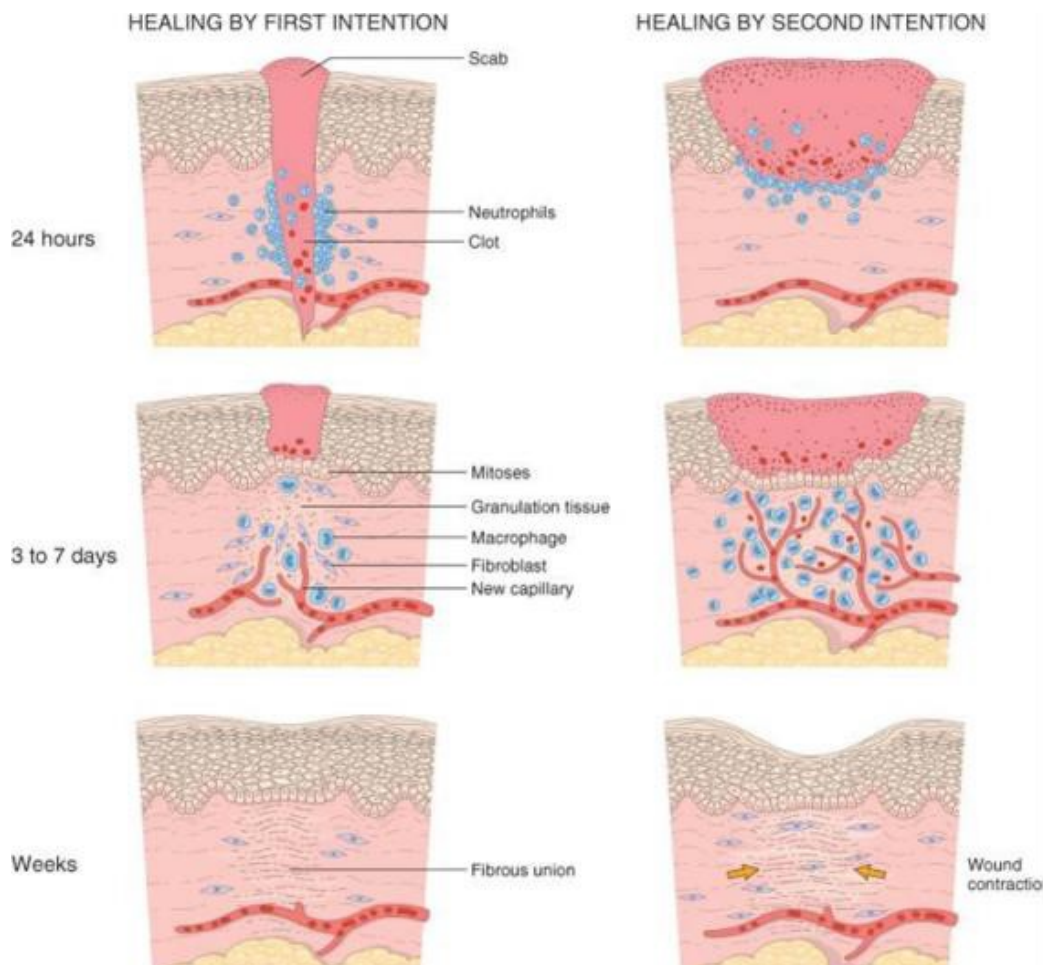
As lacerações de tecidos que não são suturadas e possuem grandes defeitos teciduais devem cicatrizar pela formação de tecido novo na base da ferida. Geralmente elas estão preenchidas com detritos celulares, eritrócitos livres e bactérias mortas. Embora as bactérias não persistam, a recontaminação contínua leva à cronicidade do processo. A grande quantidade de material morto entre as bordas de tecido vivo que não se unem pelas superfícies irregulares predispõe a proliferação de bactérias. A invasão regular de brotos de capilares espaçados uniformemente confere ao tecido uma aparência granular quando livre de exsudato, denominado por isso tecido de granulação (Danielle et al., 2014).

À medida que a reparação da ferida e a reabsorção do exsudato ocorrem há o crescimento de capilares e a fibroplasia formando a cicatriz, que é um aglomerado de colágeno. Com isso há a formação de uma cicatriz e uma diminuição da epiderme. O colágeno não permanece como material inerte, mas existe uma constante renovação. Mesmo que as feridas estejam formadas há vários anos e completamente cicatrizadas elas podem romper quando o

indivíduo sofre uma doença sistêmica grave que reprime a síntese de colágeno por longos períodos (Danielle et al., 2014).

Talvez o aspecto que mais diferencia a cicatrização primária e a secundária seja o fenômeno de contração da ferida, que ocorre em feridas superficiais grandes. A contração permanente da ferida requer a ação dos miofibroblastos, que possuem características de musculatura lisa. A contração destas células no local da ferida diminui o espaço entre as margens dérmicas da ferida. Crostas se formam sobre feridas expostas ao ar livre. Embora os exsudatos secos sejam um revestimento protetor contra bactérias patogênicas da pele, eles também podem inibir a cicatrização da ferida. As células epiteliais que avançam não aderem às crostas e crescem circundando o tecido necrótico. A cicatrização é mais rápida quando a ferida é mantida úmida e livre de bactérias (Cotran et al., 1999). A figura 1 ilustra as etapas da cicatrização por primeira e segunda intenção.

Figura 2 - Etapas da cicatrização por primeira e segunda intenção



Fonte: Cotran. Pathologic basis of disease (1999).

REFERÊNCIAS

- Altieri, M. A. (2018). *Agroecology: the science of sustainable agriculture* (B. do Raton: CRC Press; (2nd ed.).
- Alves-Branco, F. P. J., Pinheiro, A. C., & Sapper, M. F. M. (2001). VALE A PENA RELEMBRAR AOS CRIADORES DE BOVINOS O Controle da Mosca das Miíases ou Bicheiras (*Cochliomyia hominivorax*). *Comunicado Técnico Embrapa, ISSN 0100-*, 1–2.
- Bai, S. H., & Ogbourne, S. M. (2016). Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere, 154*, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.113>
- Barros, G. P., Seugling, J., & Bricarello, P. A. (2019). Effect of Homeopathic Medicines and a Nosode on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). *Homeopathy, 108*(3). <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677479>
- Bates, N., Chatterton, J., Robbins, C., Wells, K., Hughes, J., Stone, M., & Campbell, A. (2013). Lipid infusion in the management of poisoning: A report of 6 canine cases. *Veterinary Record, 172*(13), 339. <https://doi.org/10.1136/vr.101036>
- Baumhover, A. H. (1966). Eradication of the Screwworm Fly. *JAMA, 196*(3), 240. <https://doi.org/10.1001/jama.1966.03100160090027>
- Borja, G. E. M. (2003). Erradicação ou manejo integrado das miíases neotropicais das Américas? *Pesquisa Veterinária Brasileira, 23*(3), 131–138. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2003000300006>
- Botha, C. J., Coetser, H., Labuschagne, L., & Basson, A. (2015). Confirmed organophosphorus and carbamate pesticide poisonings in South African wildlife (2009–2014). *Journal of the South African Veterinary Association*. <https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1329>
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. (2011). Instrução normativa n 46. Legislação para os sistemas orgânicos de produção animal e vegetal. *Diário Oficial Da República Federativa Do Brasil*.
- Brunelli, S. R. de A. (1992). History of Veterinary Homeopathy. *Revista Homeopática Brasileira, 3*(1), 318–320. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=HomeoIndex&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=5064&indexSearch=ID>
- Cardozo, S. V., & Ramadilha, R. R. (2007). Avaliação do tratamento de miíases em cães através da utilização do nitenpyram. *Revista Brasileira de Cirurgia Veterinária, 14*(3),

139–142.

- Carvalho, Renato Assis de. (2010). *Bases moleculares da resistência a inseticidas organofosforados em Cochliomyia hominivorax (Diptera: Calliphoridae)*. Tese (Doutorado) - Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas. Campinas.
- Carvalho, R. A., Torres, T. T., Paniago, M. G., & Azeredo-Espin, A. M. L. (2009). Molecular characterization of esterase E3 gene associated with organophosphorus insecticide resistance in the New World screwworm fly, *Cochliomyia hominivorax*. *Medical and Veterinary Entomology*, 23(SUPPL. 1), 86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00788.x>
- Castillo-Alcala, F., Brown, S., Crawshaw, T., Laven, R. A., Riddle, G., & Lizarraga, I. (2019). Urine retention in cattle putatively associated with injection of an ivermectin and closantel anthelmintic formulation into the ischiorectal fossa. *New Zealand Veterinary Journal*, 0(0), 1–19. <https://doi.org/10.1080/00480169.2019.1581112>
- Clausen, J., Albrecht, H., & Mathie, R. T. (2013). Veterinary Clinical Research Database for Homeopathy: Placebo-controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.11.009>
- Coelho, H. E. (2002). *Patologia veterinária*. Editora Manole.
- Costa-Júnior, L. M., Chaves, D. P., Brito, D. R. B., Santos, V. A. F. dos, Costa-Júnior, H. N., & Barros, A. T. M. (2019). A review on the occurrence of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 2961. <https://doi.org/10.1590/s1984-29612019059>
- Cotran, R. S., Kumar, V., Collins, T., & Robbins, S. L. (Stanley L. (1999). *Pathologic basis of disease*. Saunders.
- Danielle, C., Siqueira, R., Junior, N., Paredes, J., Bandeira, T., & Begeres, M. (2014). *Caracterização do processo de cicatrização cutânea por segunda intenção em búfalos (Bubalus bubalis)**. 36(3), 301–306.
- De Oliveira, I. V. P. M., & Da Cunha Dias, R. V. (2012). Cicatrização de feridas: Fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, 6(4), 267–271. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v41i3p259-264>
- El-Ashmawy, I. M., El-Nahas, A. F., & Bayad, A. E. (2011). Teratogenic and cytogenetic effects of ivermectin and its interaction with P-glycoprotein inhibitor. *Research in Veterinary Science*, 90(1), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.05.020>
- Ernst, E. (2016). History of Homeopathy. In *Homeopathy - The Undiluted Facts*.

- https://doi.org/10.1007/978-3-319-43592-3_5
- Ferreira, M. C., Ladeira, P. R. S. de, Isaac, C., Aldunate, J. C. B., & Rêgo, F. M. P. do. (2014). Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina*. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i3/4p125-131>
- Fixsen, A. (2018). Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: Is It a Viable Treatment for Upper Respiratory Tract Infections? In *Homeopathy* (Vol. 107, Issue 2). <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621745>
- Floate, K. D., Wardhaugh, K. G., Boxall, A. B. A., & Sherratt, T. N. (2005). FECAL RESIDUES OF VETERINARY PARASITICIDES: Nontarget Effects in the Pasture Environment. *Annual Review of Entomology*, 50(1), 153–179. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.50.071803.130341>
- Francesconi, F., & Lupi, O. (2016). Myiasis. *Tropical Dermatology: Second Edition*, 393–400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29634-2.00031-6>
- Gad, S. C., Mahalingam, R., Li, X., & Jasti, B. R. (2010). Semisolid Dosages: Ointments, Creams, and Gels. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*, 1–46. <https://doi.org/10.1002/9780470571224.pse348>
- García, J. A., Cantón, G. J., García, B. L., Micheloud, J. F., Campero, C. M., Späth, E. J. A., & Odriozola, E. R. (2017). Retrospective analysis of cattle poisoning in Argentina (2000 - 2013). *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017000300002>
- Grisi, L., Leite, R. C., Martins, J. R. de S., Barros, A. T. M. de, Andreotti, R., Cançado, P. H. D., León, A. A. P. de, Pereira, J. B., & Villela, H. S. (2014). Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 23(2), 150–156. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014042>
- Hall, M. J. R. (1991). Screw worm flies as agents of wound myiasis. *World Animal Review*.
- Hall, M., & Wall, R. (1995). Myiasis of Humans and Domestic Animals. *Advances in Parasitology*, 35, 257–334. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)60073-1](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)60073-1)
- Hahn, A., D'Agostino, J., & Cole, G. A. (2014). Secondary ivermectin poisoning in South American green snakes (*Philodryas baroni*). *Veterinary Record Case Reports*, 2(1), e000053. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2014-000053>
- James, P. J., Wardhana, A. H., Brown, G. W., Mayer, D. G., & Urech, R. (2017). Prophylactic and therapeutic efficacy of Australian-registered insecticide formulations against Old World screw worm (*Chrysomya bezziana*) infestation. *Australian Veterinary Journal*.

- <https://doi.org/10.1111/avj.12609>
- Khalil, A. M., & Abu Samrah, H. M. (2018). In vivo combined treatment of rats with ivermectin and aged garlic extract attenuates ivermectin-induced cytogenotoxicity in bone marrow cells. *Research in Veterinary Science*, *120*(September), 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.09.005>
- Khot, L. R., Sankaran, S., Maja, J. M., Ehsani, R., & Schuster, E. W. (2012). Applications of nanomaterials in agricultural production and crop protection: A review. In *Crop Protection* (Vol. 35, pp. 64–70). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2012.01.007>
- Kidwell, J. H., Buckley, G. J., Allen, A. E., & Bandt, C. (2014). Use of IV Lipid Emulsion for Treatment of Ivermectin Toxicosis in a Cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *50*(1), 59–61. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5951>
- Kossak-Romanach, A. (2003). *Homeopatia em 1000 Conceitos* (3ª Edição). Editora Elcid. http://www.homeopatiaexplicada.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=56&Itemid=19
- Lierz, M. (2001). Evaluation of the dosage of ivermectin in falcons. *Veterinary Record*, *148*(19), 596–600. <https://doi.org/10.1136/vr.148.19.596>
- Lopes, W. D. Z., Teixeira, W. F. P., Felippelli, G., Cruz, B. C., Maciel, W. G., Matos, L. V. S. de, Pereira, J. C. M., Buzzulini, C., Soares, V. E., Santos, T. R. dos, Oliveira, G. P. de, & Costa, A. J. da. (2013). Ivermectina e abamectina em diferentes doses e vias de aplicação contra larvas de *Cochliomyia hominivorax* em bolsas escrotais de bovinos recém-castrados, provenientes da região sudeste do Brasil. *Ciência Rural*, *43*(12), 2195–2201. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013001200013>
- Ludwig, J., & Weiser, M. (2003). Tratamiento de traumatismos infantiles con una pomada homeopática. *Medicina Biológica*, *16*(3), 82–84.
- Lumaret, J.-P., Errouissi, F., Floate, K., Rombke, J., & Wardhaugh, K. (2012). A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *13*(6), 1004–1060. <https://doi.org/10.2174/138920112800399257>
- Mandelbaum, S. (2003). Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000400002>
- Marcondes, C. B. E. (2011). *Entomologia médica e veterinária* (2ª). Editora Atheneu.
- Mathie, R. T., Van Wassenhoven, M., Jacobs, J., Oberbaum, M., Frye, J., Manchanda, R. K.,

- Roniger, H., Dantas, F., Legg, L. A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J. R. T., Lloyd, S. M., Ford, I., & Fisher, P. (2016). Systematic review and meta-analysis of randomised, placebo-controlled, trials of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.12.026>
- McKellar, Q. A. (1997). Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. *Veterinary Parasitology*, 72(3–4), 413–435. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00108-8](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00108-8)
- Mitidiero, A. M. de A. (2002). *Potencial do uso de homeopatia, bioterápicos e fitoterapia como opção na bovinocultura leiteira: avaliação dos aspectos sanitários e de produção*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Agroecossistemas. Universidade Federal de Santa Catarina. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/82532>
- Montes-Vergara, D., De la Ossa V, J., & Pérez- Cordero, A. (2017). Comet assay to determine genetic damage by the use of ivermectin in zebu cows (*Bos taurus indicus*). *Revista MVZ Córdoba*, 22(2), 5959–5965. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1034>
- Nagy, A. L., Cortinovis, C., Spicer, L. J., Perego, M. C., & Caloni, F. (2018). Long-established and emerging pesticide poisoning in horses. *Equine Veterinary Education*. <https://doi.org/10.1111/eve.12887>
- Õmura, S. (2008). Ivermectin: 25 years and still going strong. In *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023>
- Õmura, S. (2016). A Splendid Gift from the Earth: The Origins and Impact of the Avermectins (Nobel Lecture). In *Angewandte Chemie - International Edition*. <https://doi.org/10.1002/anie.201602164>
- Orjales, I., López-Alonso, M., Rodríguez-Bermúdez, R., Rey-Crespo, F., Villar, A., & Miranda, M. (2016). Use of homeopathy in organic dairy farming in Spain. *Homeopathy*, 105(1). <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.08.005>
- Orrêa, A. D. C., Atista, R. S. I., & Uintas, L. E. M. Q. (1997). Medicina Homeopática. *Rev Ass Med Brasil*, 43(4), 347–351. <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n4/2026.pdf>
- Radostits, O. M. (2002). *Medicina Veterinaria: Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. Vol. I y II*. McGraw-Hill. <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=camoa.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=000268>
- Ribeiro, F. A. Q., Pereira, C. S. B., Alves, A., & Marcon, M. A. (2001). *Treatment of human*

- cavitary myiasis with oral ivermectin*. 67(1). <http://www.sborl.org.br>
- Rudra Paul, B., Yadav, S., Kumar Patel, P., Bhatt, S., Deepak, D., De, U., & Dixit, S. (2018). Clinical management of accidental chlorpyrifos and cypermethrin poisoning in a she buffalo *Bubalus bubalis*: A case study. ~ 1001 ~ *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6(6).
- Saqib, M., Abbas, G., & Mughal, M. N. (2015). Successful management of ivermectin-induced blindness in an African lion (*Panthera leo*) by intravenous administration of a lipid emulsion. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0603-6>
- Signoretto, Ricardo D., Veríssimo, C. J., De Souza, F. H. M., Garcia, T. D. S., De Oliveira, E. M., De Souza, K. G., & Mourão, G. B. (2008). Desempenho e infestação por parasitos em machos leiteiros suplementados com sal proteinado com ou sem os medicamentos homeopáticos. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17 Suppl 1, 40–44.
- Signoretto, Ricardo Dias, Verissimo, C. J., Dib, V., Souza, F. H. M. de, Garcia, T. da S., & Oliveira, E. M. de. (2013). Desempenho e aspectos sanitarios de bezerras leiteiras que receberam dieta com ou sem medicamentos homeopaticos. *Arquivos Do Instituto Biológico*, 80(4), 387–392. <https://doi.org/10.1590/S1808-16572013000400003>
- Siroka, Z., & Svobodova, Z. (2013). The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals - Overview. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(1), 181–191. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2013-0027>
- Skoda, S. R., Phillips, P. L., & Welch, J. B. (2018). Screwworm (Diptera: Calliphoridae) in the United States: Response to and elimination of the 2016–2017 outbreak in Florida. In *Journal of Medical Entomology* (Vol. 55, Issue 4, pp. 777–786). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jme/tjy049>
- Swor, T. M., Whittenburg, J. L., & Chaffin, M. K. (2009). Ivermectin toxicosis in three adult horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(5), 558–562. <https://doi.org/10.2460/javma.235.5.558>
- Szwed, D. N., & Santos, V. L. P. dos. (2017). Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. *Cadernos Da Escola de Saúde*, 1(15). <http://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2450>
- Vijnovsky, B. (2003). *TRATADO DE MATÉRIA MÉDICA HOMEOPÁTICA* (1st ed.). EDITORA ORGANON.
- Vockeroth, W. G. (1999). Veterinary homeopathy: an overview. *The Canadian Veterinary*

- Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 40(8), 592–594.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12001344>
- Wall, R. (2007). Ectoparasites: Future challenges in a changing world. *Veterinary Parasitology*, 148(1 SPEC. ISS.), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.05.011>
- Wardhaugh, K. G. (2005). Insecticidal activity of synthetic pyrethroids, organophosphates, insect growth regulators, and other livestock parasiticides: an Australian perspective. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(4), 789–796.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839551>
- Wilson, W., & Murty, S. (2018). Amitraz poisoning: The (Un) common poisoning. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. https://doi.org/10.4103/jets.jets_33_17
- Youssef, M. Y. M., El-Ariny, A. F., Sadaka, H. A. H., & Eissa, M. M. (1995). Topical Application of Ivermectin for Human Ectoparasites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(6), 652–653. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1995.53.652>
- Zinsstag, J., Meisser, A., Schelling, E., Bonfoh, B., & Tanner, M. (2012). From ‘two medicines’ to ‘One Health’ and beyond. *Onderstepoort J Vet Res*.
<https://doi.org/10.4102/ojvr.v79i2.492>

**ANEXO A – Portaria nº 88 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, de
06 de novembro de 2015.**

1.5 - TESTES DE EFICÁCIA MATABICHEIRAS

Pode ser demonstrada por meio de infestação em feridas induzidas (experimental ou natural) ou ainda em testes com infestações naturais sem feridas induzidas. A comprovação da repelência não é obrigatória e deve ser avaliada em teste específico, descrito no item 1.5.4. Quando o produto for de uso tópico, o experimento em uma espécie servirá como base de indicação para outras espécies susceptíveis.

1.5.1- TESTE COM INFESTAÇÃO EXPERIMENTAL EM FERIDAS INDUZIDAS

Deve-se utilizar no mínimo 6 (seis) animais com 1 (uma) miíase induzida artificialmente. A miíase deve ser estabelecida por meio de incisão cutânea de aproximadamente 4 (quatro) centímetros de diâmetro, seguida pela infestação de cada ferida com 50 larvas de 1º instar de *Cochliomya hominivorax*. O procedimento deve ser realizado sob anestesia local e com os animais sedados. Paralelamente, 3 (três) animais infestados sob as mesmas condições deverão ser mantidos como grupo controle. Até 2 (dois) dias após a infestação, de acordo com o desenvolvimento das lesões, o produto deve ser administrado.

Deve-se proceder com o exame dos animais após 24 e 48 horas da aplicação e os resultados registrados. É permitida a limpeza das feridas. No caso da presença de larvas vivas, 48 horas após a primeira administração, permite-se a reaplicação do produto tópico apenas nas feridas positivas. Em tratamentos sistêmicos não é permitida a reaplicação do produto, sendo que as avaliações devem ser efetuadas em 24, 48 e 72 horas em todos os grupos. Ao término do estudo, todos os animais devem ser tratados e acompanhados até a completa cicatrização das feridas.

1.5.2- TESTE COM INFESTAÇÃO NATURAL EM FERIDAS INDUZIDAS

Em relação ao número de feridas e a realização de excisões nos animais, realizar a metodologia proposta no item 1.5.1. Os animais devem ser mantidos a campo na mesma pastagem e as feridas examinadas 2 vezes por dia até a verificação da presença de larvas de 1º, 2º e 3º instares de *C. hominivorax*, sendo possível também a observação de posturas nas bordas das feridas. O produto em teste deve ser administrado nos animais do grupo tratado e as observações e registros necessários devem ser anotados nos dois grupos de interesse.

1.5.3- TESTE COM INFESTAÇÃO NATURAL SEM INDUÇÃO DE FERIDAS

Os testes para matabicheiras podem ser realizados com base no tratamento de miíases não induzidas, ou seja, registrando-se e documentando-se casos de ocorrência natural em ferimentos, castrações, descorna, miíases umbilicais e outros. Neste caso, cada animal será considerado como seu próprio controle, com base nos exames pré e pós-tratamento. As observações e registros necessários serão os mesmos estabelecidos para os itens 1.5.1 e 1.5.2. O número mínimo de animais medicados é crítico para assegurar a eficácia do produto nestas condições, desta forma sugere-se a utilização de no mínimo 30 animais.

Em todos os métodos descritos nos itens 1.5.1 e 1.5.2, a eficácia dos matabicheiras será determinada pela visualização nas feridas de larvas vivas nos animais tratados e testemunhas nas primeiras 48 horas após o tratamento tópico. Para tanto, deve-se empregar a fórmula do item 1.1.

1.5.4- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE REPELÊNCIA DE MATABICHEIRAS

Para a demonstração da atividade repelente deve-se empregar o método descrito no item 1.5.1. Após a indução das lesões e tratamento dos animais de ambos os grupos, estes devem ser alojados em piquetes separados, porém próximos. Deve-se registrar o número de posturas de

Cochliomya hominivorax nas bordas das feridas em intervalos de 24, 48 e 72 horas após a indução das mesmas. Findas as avaliações, todos os animais devem ser tratados e o ensaio encerrado. Para efeito de cálculo da atividade de repelência do produto serão comparados os números de posturas registradas nos animais testemunhas e nos medicados durante o período total de 72 horas. Para inclusão da indicação como repelente será necessária uma atividade mínima de 95% em comparação com o grupo testemunha.

**CAPÍTULO I – MYIASIS BY *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (COQUEREL, 1858):
A NEGLECTED ZONOSIS IN BRAZIL**

Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil

Giuliano Pereira de Barros, Patrizia Ana Bricarello*

Animal Parasitology Laboratory, Agrarian Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil
Email: patriciabricarello@ufsc.br

How to cite this paper: de Barros, G.P. and Bricarello, P.A. (2020) Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 10, 80-91.
<https://doi.org/10.4236/ojvm.2020.106007>

Received: May 27, 2019

Accepted: June 25, 2020

Published: June 28, 2020

Copyright © 2020 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Myiasis is the lesion resulting from the parasitism of diptera larval form in the living tissues of vertebrate animals. These are bloody conditions, causing severe damage to the welfare and the health of humans and animals. In Brazil, *Cochliomyia hominivorax* is the main responsible species for causing myiasis in humans and animals. The conventional treatment of these lesions in animals massively uses chemosynthetic products. The irrational use of these molecules has led to environmental degradation and has affected human health. The standard treatment of human myiasis is based only on larvae removal, surgically or not, supported by the use of antiparasitic drugs. Human myiasis is an important zoonosis, given its close relation with animal myiasis. However, this zoonosis has currently been neglected in Brazil and other developing countries in America. The One Health approach makes it possible to realize that the occurrence of myiasis in humans is directly related to the maintenance of stocks of this diptera in nature. Recognizing the direct relation that domestic and wild animals have as reservoirs in the human myiasis cycle is essential, in order to formulate strategies to control this ancient and important disease that still affects the population in Brazil.

Keywords

Parasites, Screwworm Fly, One Health

1. Introduction

Myiasis is the lesion resulting from infestation by larvae of dipterans that parasitize and destroy the tissues of vertebrate hosts. This term was created by Hope, (1840) [1] and its use is adapted according to the focus of the study and to the area of interest on the topic. The two main approaches are clinical and parasitological. In the clinical approach, myiasis is classified based on parasitized sites of

the host: myiasis of the cutaneous, cavitary (nasopharyngeal, ocular and urogenital) or intestinal types. As for the parasitic aspect, the infestation can be classified as being obligatory, optional or accidental, as well as primary and secondary [2] [3].

In Brazil, myiasis with the highest occurrence and relevance is caused by the fly *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858), classified as obligatory myiasis. This fly is the main cause of primary myiasis in both animals and humans in the country [4] [5] [6]. These conditions are commonly named "screwworm" and cause extremely bloody and aggressive injuries, mainly because they have very fast clinical evolution. Myiasis caused by *C. hominivorax* in animals predisposes to the occurrence of new diptera ovipositions at the edges of the active lesion, further increasing the severity of the disease [7]. Myiasis naturally tends to suffer bacterial contamination and this fact can promote bacterial migration via bloodstream and culminate in septicemia and death of the host when without immediate treatment [8]. Myiasis is a serious problem for both human and domestic animals' health [9].

For thousands of years, humans have tried to treat the omnipresent infections in our communities. With the advent of improvement in basic sanitation and advances in medicine, parasitic infections rarely affect human life in the developed world. However, this reality contrasts with the developing world, where being infected is still commonplace in many communities. Programs aiming at eradication of parasites through mass chemotherapy have the inherent risks of resistance to antiparasitic drugs. The evolution of widespread parasitic drug resistance in the parasite population makes a medication ineffective and inefficient, reducing its ability to treat diseases in a short time. This is especially problematic in case of only one or a few medications being effective against a specific parasite [10].

The One Health concept provides an integrated framework for observing and improving health problems involving human, animal and environmental factors [11], and it can be applied, in particular, to issues related to zoonotic diseases such as myiasis.

2. *Cochliomyia hominivorax* Biology

C. hominivorax is a dipteran of the Calliphoridae order and it had its biology first described by Coquerel, (1858) [12]. Currently, this species is known as the "New World Screwworm" due to its endemic occurrence in tropical, subtropical and temperate zones in the western hemisphere [13]. The northern and southern borders of its geographical reach are mainly due to low temperatures [14]. *C. hominivorax* is present in all countries in South America, with exception for Chile. This fly is also present in Cuba, Dominican Republic, Haiti, Jamaica and Trinidad and Tobago. *C. hominivorax* has been eradicated from the United States of America, Mexico, Guatemala, Belize, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica and Panama. Currently, there is a barrier zone maintained in Panama, by using the sterile male technique and field operations to prevent its immi-

gration to areas already eradicated. Eradication has also been achieved in Curaçao, Netherlands Antilles, British Virgin Islands, American Virgin Islands and Puerto Rico [3] [4] [15].

Individuals of the species *C. hominivorax* have holometabolous development (Figure 1). Adults feed on nectar, but their larval stage must necessarily feed on the living tissues of warm-blooded animals. Flies are attracted by blood odor and secretions from the inflammatory process of animals and humans. They lay their eggs near wounds, skin lacerations or damaged natural orifices. Each fly of this species can lay more than 400 eggs at a time, which hatch after 12 to 24 hours. The larvae immediately migrate into the traumatized tissues and form the characteristic lesions named myiasis. They feed on the living tissues of the hosts as they increase in size and develop, until they reach the third and final larval stage. Larval parasitism remains for 5 to 7 days and during this period, the host suffers several damages to its health and welfare. After this period, the larvae actively leave the host's body and migrate to the soil, where they undergo a period of complete metamorphosis until they emerge as an adult fly after 9 days [3] [13] [16].

3. Impact on Animal and on Environmental Health

The occurrence of myiasis by *C. hominivorax* in livestock results in major negative economic impact on productive chains linked to production of protein from animal origin, mainly beef cattle [17]. The economic losses are mainly due to the drop in the zootechnical performance of affected animals. The main effects reported in animals parasitized by *C. hominivorax* are decrease in live weight, drop in milk production, loss of skin and leather and even mortality. In addition, there is also an increase in health inspection costs, treatment and labor costs, increased use of insecticides, services and veterinary medicines [18]. The eradication of this species had an annual saving of approximately US\$ 796 million for US producers. In Mexico, this impact was US\$ 292 million and US\$ 77.9 million

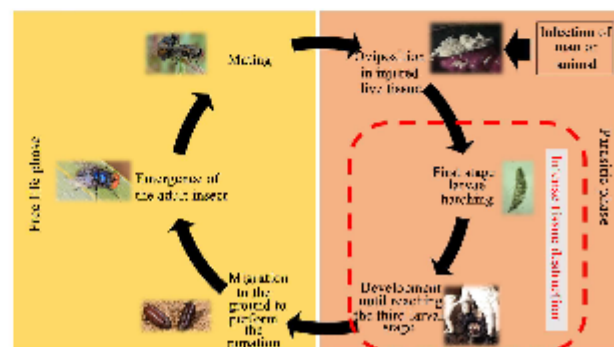


Figure 1. Life cycle of *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858). Source: Own authorship.

in Central America [19]. In Brazil, Grist *et al.*, (2014) [18] estimated that the annual economic losses resulting from the occurrence of myiasis by *C. hominivorax* in cattle are approximately US\$ 0.61 billion. In a prospection on possible effects of eradication of this diptera in South America, Wyss (2000) [15] estimated that the annual economic benefits for producers in this region could reach US\$ 2.8 billion (corrected for 2015: US\$ 3.91 billion).

The main form of treatment and control of myiasis by *C. hominivorax* in zootechnical animals consists of massive use of chemosynthetic insecticides, either topically or systemically [17]. Currently, there are several scientific reports on the loss of therapeutic and prophylactic efficacy of chemosynthetic insecticides to control myiasis in domestic animals [17] [20]. The indiscriminate use of these products causes high economic expenses for producers, besides offering risks to managers' and consumers' health [21]. In addition, these products pose very harmful effect on the environment, as being basically composed of synthetic molecules, they tend to persist in environments and bioaccumulate in living organisms [22]. Many of these drugs, routinely used as antiparasitic in livestock, should be considered by the current Brazilian legislation of the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply, as pesticides for veterinary use. The invisibility of risks, associated with the handling of veterinary insecticides, increases human exposure to chemical agents, and this may cause serious public health problems [23]. This very invisibility leads to neglect of respect for the grace period of animal by-products, resulting in insecticides residues in foods such as meat, milk and honey. The action mechanisms of these drugs are not mostly species-specific. Thus, they have lethal or toxic action not only on the target parasites, but also on a range of organisms, which are beneficial to the maintenance of life and the ecological balance of the agroecosystems, in which the animal production is inserted [22] [24] [25]. The harmful impact of these molecules on bees is already well known [26] [27] [28].

4. Impact on Human Health

The World Health Organization (WHO) classifies human myiasis as a serious medical condition, requiring urgent treatment after its diagnosis [29]. Myiasis represents a major health risk for people with inadequate hygienic habits and the ones who are more predisposed to skin lesions, this way, increasing their susceptibility to these infestations [30]. However, parasitism is not uncommon in travelers from countries where infestation is atypical, rare and, in some cases, reported as exotic [31] [32]. Accurate and timely diagnosis is important, not only to relieve the patient's symptoms, but also in order to prevent the establishment of myiasis-causing flies in regions where it is not endemic; a phenomenon that is already happening with the circulation of farm animals [2] [5]. There is great concern about the possible introduction of this species in countries where this fly does not currently occur. In Australia, for example, the Department of Agriculture, Water and Environment has a robust surveillance program to prevent this disease. The Australian program includes fly bait traps around airports,

seaports, areas considered high-risk and animal inspection [31].

The prevalence and incidence of myiasis in humans are directly correlated with the increase in fly populations, poor hygiene conditions and the presence of animals in domestic environments [8]. Poor hygiene and low socioeconomic status are the most important risk factors for the occurrence of human myiasis in Brazil. The abundance of suppurative exposed lesions ends up attracting and stimulating the deposit of eggs by the female of *C. hominivorax*. In some cases, specific habits of certain populations, such as sitting or lying on the floor, and some religious rites, as well as regional climatic conditions, can also contribute to the occurrence of myiasis [5]. In addition, factors such as neglected open wounds, and the presence of natural fetid discharge in openings of the body are also linked to the occurrence of myiasis in humans [33]. This incidence in humans is generally underreported [32], particularly in tropical regions [34]. There is a significant amount of scientific communications reporting on human beings affected by myiasis in Brazil [30] [33]-[39]. The incidence of oral myiasis in humans is 28% in India and 26% in Brazil, with *Chrysomya bezziana* and *Cochliomyia hominivorax* as the most prevalent species, respectively [40]. Clinical manifestations of human myiasis depend on the affected organ or tissue, and the prognosis is directly related to the duration and the location of the lesion, as well as the patient's general health conditions. Patients with chronic diseases, immunosuppressed and with impaired mobility are the most affected [39].

One of the biggest problems for myiasis treatment in humans is the lack of suitable and tested drugs for safe use in humans [41]. Empirical and domestic treatments of affected patients are common. Even when care is available, access to entomologists with experience in classifying diptera is often difficult. Thus, medical reports presenting the number of cases observed do not represent the reality. Epidemiological studies of this disease tend to show high percentage of underreporting. In some developing countries [2] [5], human myiasis can be a real public health problem, being neglected [34]. Commonly described treatment in scientific literature for cases of myiasis in humans begins with the removal of the larvae from the affected site. This procedure occurs instrumentally, with the use of local analgesia or even anesthesia, when necessary [30]. The location of myiasis can be a limiting factor in the removal procedure and in some cases surgical intervention is required [40], making this a bloody and painful procedure for the patient. In order to remove the larvae from the host's body, it is essential that they are dead or paralyzed [41]. The *C. hominivorax* larvae have very effective spines in promoting their adhesion to the host's tissues [9].

Currently, the most commonly used medication in this situation is oral ivermectin [30] [42] [43] [44] [45] [46]. Ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic drug, traditionally used in veterinary medicine to treat ectoparasites and nematodes [47]. In humans, it is used only orally, combating some worms and infestations by mites and lice [48]. In case of myiasis, ivermectin causes paralysis of the larvae and facilitates their removal [49]. However, there are no consistent pharmacological or toxicological studies to date, attesting to a safe therapeutic

dose for use in humans, in order to subsidize the regulation of this drug for the treatment of human myiasts at the National Health Surveillance Agency of Brazil.

5. One Health-Relation among Human and Animal Myiasis and the Environment

The One Health (OH) concept helps us understand interactions among animals, humans and the environment, and how these interactions affect the occurrence of infectious and parasitic diseases. OH provides an integrated framework for observing and improving health problems involving these three factors and it can be applied, in particular, to problems related to zoonotic diseases [50]. This approach aims to promote interdisciplinary collaborations among wildlife biologists, behavioral scientists, ecologists, agronomists, veterinarians, doctors, engineers, bioscientists, epidemiologists, among others, to achieve optimal health for humans, animals and the environment [51]. Many emerging diseases arise from complex, diverse and constantly evolving factors related to the environment (e.g. deforestation, climate change), people (e.g. urbanization, food purchases) and animals (e.g. intensification of animal production, translocation of wildlife) [52] [53].

Zoonoses are diseases or infections naturally transmitted between animals and humans in different situations and environments. They can be transmitted directly by animals or, indirectly, through the consumption of contaminated animal products, through insect vector stings or through production residues that can contaminate the environment [54]. According to the World Organization for Animal Health (OIE), about 70% of human diseases emerging in the last century are zoonoses. According to the same source, more than 60% of all human infectious diseases in the world today come from animal transmission and 80% of agents with potential for bioterrorist use are zoonotic pathogens. Zoonoses contribute significantly to losses in animal production systems, due to decreased productivity and welfare, as well as imposing economic losses on countries, due to the health status of herds [55]. Human myiasts is an important zoonosis, given its close relation with animal myiasts [2] [5]. However, this zoonosis may currently be neglected in Brazil and other developing countries [51] [56].

The study on dynamics of contemporary diseases occurrence from the perspective of One Health has enabled better understanding of the overview, thus, allowing for more appropriate and assertive control measures (Figure 2) [50] [53] [57].

Growing urbanization, industrialization and the advancement of agriculture and livestock provide deeper contact between human populations and their domestic animals, with populations of wild animals in their habitats, facilitating the spread of infectious and parasitic agents among these hosts [55]. Animals can be reservoirs and zoonoses carriers of potential significance in public health, in the conservation of wildlife and in economic aspects [57].



Figure 2. “One Health” approach to address zoonotic diseases (Source: Marbán-Castro, E., Mattar, S. and Tous, M. G. (2019). Las zoonosis reemergentes bajo el enfoque de “Una salud”. *Revista MVZ Córdoba*, 7280-7284. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1777>).

Applying the epidemiology concepts on the understanding of the occurrence dynamics of human myiasis by *C. hominivorax*, the role of natural reservoirs for human myiasis can be attributed to domestic and to wild animals. The occurrence of myiasis in humans is directly related to the maintenance of stocks of this diptera in nature. As the larvae of *C. hominivorax* necessarily feed on the living tissues of warm-blooded animals, they find their most frequent hosts as domestic and wild animals, only occasionally affecting humans. Human beings are generally parasitized when in situations of poor health or reduced mobility, since being in perfect health conditions easily repels the fly and stops it from ovipositing on exposed wounds or tissues [2] [5] [16] [58].

This type of approach has gained researchers' adherence in the study of other parasitic zoonoses, especially in human scabies [54] [59] [60].

6. Final Considerations

The concept of One Health helps us understand the interactions among animals, humans and the environment, and how these interactions affect the occurrence of diseases. This approach can offer tools, which are compatible with contemporary paradigms related to the development, implementation and maintenance of health policies, implementing coordinated actions for humans, animals and the environment, in order to reduce parasitism by *C. hominivorax* and other parasitic zoonoses.

Constant and impacting human action in the environment, such as deforestation of ecosystems and the intensive livestock production model, has placed humanity increasingly in contact with pathogens that cause zoonoses, especially those not species-specific, as is the case with *C. hominivorax*.

Prevention and control of disease-causing agents in humans and animals are priorities for research in veterinary medicine. Several actions aimed at zoonoses control, such as myiasis, can be carried out or improved by public agencies linked to health defense, along with private entities, universities, among other civil institutions. Among these actions, the encouragement for epidemiological studies about the population dynamics of *C. hominivorax* can be mentioned, as well as planning and periodic evaluation of techniques for parasitological diagnosis, entomological surveillance, publication of results and notification of outbreaks, including compulsory notification. In addition, information and training for health professionals are important for timely diagnosis and treatment of myiasis.

Acknowledgements

The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the research scholarship awarded to G. P. Barros and financial support for this study (Grant number 402867/2017-3).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

References

- [1] Hope, F.W. (1840) On Insects and Their Larvae Occasionally Found in the Human Body. *Transactions of the Entomological Society of London*, 2, 256-271. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2311.1836.tb02252.x>
- [2] Francesconi, F. and Lupi, O. (2016) Myiasis. In: Tyring, S.K., Lupi, O. and Hengge, U.R., Eds., *Tropical Dermatology*, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 393-400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29634-2.00031-6>
- [3] Marcondes, C.B.E. (2011) Entomologia médica e veterinária. 2nd Edition, Editora Atheneu, São Paulo.
- [4] Costa-Júnior, L.M., Chaves, D.P., Brito, D.R.B., Santos, V.A.F., Costa-Júnior, H.N. and Barros, A.T.M. (2019) A Review on the Occurrence of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 28, 548-562. <https://doi.org/10.1590/s1984-29612019059>
- [5] Francesconi, F. and Lupi, O. (2012) Myiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25, 79-105. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-11>
- [6] Guimarães, J.H. and Papavero, N. (1999) Myiasis in Animals in the Neotropical Region. Bibliographical Database. 1st Edition, Editora Plêtape/PAPEP, São Paulo.
- [7] Skoda, S.R., Phillips, P.L. and Welch, J.B. (2018) Screwworm (Diptera: Calliphoridae) in the United States: Response to and Elimination of the 2016-2017 Outbreak in Florida. *Journal of Medical Entomology*, 55, 777-786.

- <https://doi.org/10.1093/ime/trv049>
- [8] Sunny, B., Sulthana, L., James, A. and Stvakumar, T. (2016) Maggot Infestation: Various Treatment Modalities. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, 8, 51-53. <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2018.03.002>
- [9] Hall, M.J.R. and Smith, K.G.V. (1993) Diptera Causing Myiasis in Man. In: Lane, R.P. and Crosskey, R.W., Eds., *Medical Insects and Arachnids*, Springer, Dordrecht, 429-469. https://doi.org/10.1007/978-94-011-1554-4_12
- [10] Wharam, B. and Lazarou, I. (2013) Ethical Considerations in an Era of Mass Drug Administration. *Parasites & Vectors*, 6, Article No. 234. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-234>
- [11] Schurer, J.M., Ndao, M., Skinner, S., Irvine, J., Elmore, S.A., Epp, T. and Jenkins, E.J. (2013) Parasitic Zoonoses: One Health Surveillance in Northern Saskatchewan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7, e2141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002141>
- [12] Coquerel, C. (1858) Note Sur des Larves Appartenant a Une Espece Nouvelle de Diptere (*Lucilia hominivorax*). *Annales Societe Entomologique de France*, 27, 171-176.
- [13] World Organisation for Animal Health (2013) New World Screwworm (*Cochliomyia hominivorax*) and Old World Screwworm (*Chrysomya bezziana*). *OIE Terrestrial Manual* 2013. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/SCREWORM.pdf
- [14] Carvalho, R.A., Azeredo-Espin, A.M.L. and Torres, T.T. (2010) Deep Sequencing of New World Screw-Worm Transcripts to Discover Genes Involved in Insecticide Resistance. *BMC Genomics*, 11, Article No. 695. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-695>
- [15] Wyss, J.H. (2000) Screwworm Eradication in the Americas. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 916, 186-193. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05289.x>
- [16] Hall, M.J.R. (1991) Screwworm Flies as Agents of Wound Myiasis. *World Animal Review*, 8-17.
- [17] Borja, G.E.M. (2003) Erradicação ou manejo integrado das míases neotropicais das Américas? *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 23, 131-138. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2003000300006>
- [18] Grist, L., Leite, R.C., de Souza Martins, J.R., Barros, A.T.M., Andreotti, R., Cançado, P.H.D. and Villela, H.S. (2014) Reassessment of the Potential Economic Impact of Cattle Parasites in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 23, 150-156. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014042>
- [19] Vargas-Terán, M., Hofmann, H.C. and Tweddle, N.E. (2005) Impact of Screwworm Eradication Programmes Using the Sterile Insect Technique. In: Dyck, V.A., Hendrichs, J. and Robinson, A., Eds., *Sterile Insect Technique: Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*, 1st Edition, Springer, Dordrecht, 629-650. https://doi.org/10.1007/1-4020-4051-2_24
- [20] Lopes, W.D.Z., Tetzela, W.F.P., Felippelli, G., Cruz, B.C., Mactel, W.G., Matos, L.V.S. and Costa, A.J. (2013) Ivermectina e abamectina em diferentes doses e vias de aplicação contra larvas de *Cochliomyia hominivorax* em bolsas escrotais de bovinos recém-castrados, provenientes da região sudeste do Brasil. *Ciência Rural*, 43, 2195-2201. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013001200013>
- [21] Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D. and Tanner, M. (2011) From "One

- Medicine” to “One Health” and Systemic Approaches to Health and Well-Being. *Preventive Veterinary Medicine*, 101, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>
- [22] Jensen, J. and Scott-Fordsmand, J.J. (2012) Ecotoxicity of the Veterinary Pharmaceutical Ivermectin Tested in a Soil Multi-Species (SMS) System. *Environmental Pollution*, 171, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.07.014>
- [23] da Silva, T.P.P., Moreira, J.C. and Peres, F. (2012) Serão os carrapaticidas agrotóxicos? Implicações na saúde e na percepção de riscos de trabalhadores da pecuária leiteira. *Ciência e Saúde Coletiva*, 17, 311-325. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000200006>
- [24] Lumaret, J.P., Erroutsst, F., Floate, K., Rombke, J. and Wardhaugh, K. (2012) A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 1004-1060. <https://doi.org/10.2174/138920112800399257>
- [25] Floate, K.D., Wardhaugh, K.G., Boxall, A.B.A. and Sherratt, T.N. (2005) Fecal Residues of Veterinary Parasitocides: Nontarget Effects in the Pasture Environment. *Annual Review of Entomology*, 50, 153-179. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.50.071803.130341>
- [26] Christen, V., Joho, Y., Vogel, M. and Fent, K. (2019) Transcriptional and Physiological Effects of the Pyrethroid Deltamethrin and the Organophosphate Dimethoate in the Brain of Honey Bees (*Apis mellifera*). *Environmental Pollution*, 244, 247-256. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.030>
- [27] Decourtye, A., Devillers, J., Cluzeau, S., Charreton, M. and Pham-Delègue, M.H. (2004) Effects of Imidacloprid and Deltamethrin on Associative Learning in Honeybees under Semi-Field and Laboratory Conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57, 410-419. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2003.08.001>
- [28] El Hassani, A.K., Dacher, M., Gauthier, M. and Armengaud, C. (2005) Effects of Sublethal Doses of Fipronil on the Behavior of the Honeybee (*Apis mellifera*). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82, 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.07.008>
- [29] World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases. 11th Revision (ICD-11). <https://icd.who.int/en>
- [30] Ribeiro, F.A.Q., Pereira, C.S.B., Alves, A. and Marcon, M.A. (2001) Treatment of Human Cavitary Myiasis with Oral Ivermectin. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 67, 55-61. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992001000600002>
- [31] Lau, S., Langstaff, I. and Ryan, N.J. (2015) Imported New World Screw-Worm Fly Myiasis. *The Medical Journal of Australia*, 203, 435-436. <https://doi.org/10.5694/mja15.00704>
- [32] Searson, J., Sanders, L., Davis, G., Tweddle, N. and Thornber, P. (1992) Screwworm Fly Myiasis in an Overseas Traveller—A Case Report. *Communicable Disease Intelligence*, 16, 239-240.
- [33] Singh, A. and Singh, Z. (2015) Incidence of Myiasis Among Humans—A Review. *Parasitology Research*, 114, 3183-3199. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4620-y>
- [34] Hall, M.J.R., Wall, R.L. and Stevens, J.R. (2016) Traumatic Myiasis: A Neglected Disease in a Changing World. *Annual Review of Entomology*, 61, 159-176. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-010715-023655>
- [35] Da Silva, B.B., Borges, U.S. and Pimentel, I.C.C. (2005) Human Vaginal Myiasis Caused by *Cochliomyia hominivorax*. *International Journal of Gynecology and Ob-*

- stetrics*, 89, 152-153. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.12.046>
- [36] Durighetto Jr., A.F., Machado, M.L., Favoreto Jr., S. and Magalhães, A.O. (1995) Míases Orales: Aspectos Clínicos e Laboratoriais de um Caso Humano. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 5.
- [37] Holanda, L.F., Peretra, B.J.A., De Holanda, C.V.M. and De Oliveira, J.G. (2015) Cerebral Myiasis. *Neurology*, 84, 434-435. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001185>
- [38] Singh, S., Athar, M., Chaudhary, A., Vyas, A., Tiwari, S. and Singh, S. (2017) Effect of Ivermectin on Wound Myiasis—A Hospital Based Study. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 5, 200. <https://doi.org/10.21767/2386-5180.1000200>
- [39] Silveira, M.A.A., Pinheiro, S.D., da Silva, V.C., de Azevedo, M.A. and Correia, R.O. (2015) Cavitary Myiasis Mimicking Peritonsillar Abscess. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81, 336-338. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.01.005>
- [40] Reinos-Quezada, S. and Alemán-Infiguez, J.M. (2016) Rara miiasis maxilar por *Cochliomyia hominivorax*: Reporte de caso, actualidad y entomología. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 38, 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.04.005>
- [41] Victoria, J., Trujillo, R. and Barreto, M. (1999) Myiasis: A Successful Treatment with Topical Ivermectin. *International Journal of Dermatology*, 38, 142-144. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00639.x>
- [42] Antunes, A.A., De Santana, S.T., Avelar, R.L., Neto, E.C.M., MacEdo Neres, B. and Laureano Filho, J.R. (2011) Oral and Maxillofacial Myiasis: A Case Series and Literature Review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 112, e81-e85. <https://doi.org/10.1016/j.ijor.2011.05.026>
- [43] Crump, A. (2017) Ivermectin: Enigmatic Multifaceted “Wonder” Drug Continues to Surprise and Exceed Expectations. *Journal of Antibiotics*, 70, 495-505. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.11>
- [44] Osorio, J., Moncada, L., Molano, A., Valderrama, S., Gualtero, S. and Franco-Paredes, C. (2006) Role of Ivermectin in the Treatment of Severe Orbital Myiasis Due to *Cochliomyia hominivorax*. *Clinical Infectious Diseases*, 43, e57-e59. <https://doi.org/10.1086/507038>
- [45] Shinohara, E.H., Martini, M.Z., De Oliveira Neto, H.G. and Takahashi, A. (2004) Oral Myiasis Treated with Ivermectin: Case Report. *Brazilian Dental Journal*, 15, 79-81. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402004000100015>
- [46] Pandey, T.R., Shrestha, G.B., Kharel (Sitaula), R. and Shah, D.N. (2016) A Case of Orbital Myiasis in Recurrent Eyelid Basal Cell Carcinoma Invasive into the Orbit. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*, 2016, Article ID: 2904346. <https://doi.org/10.1155/2016/2904346>
- [47] Jackson, H.C. (1989) Ivermectin as a Systemic Insecticide. *Parasitology Today*, 5, 146-156. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(89\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0169-4758(89)90079-3)
- [48] Campbell, W. (2013) History of Avermectin and Ivermectin, with Notes on the History of Other Macrocyclic Lactone Antiparasitic Agents. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 853-865. <https://doi.org/10.2174/138920112800399095>
- [49] Gonzalez, P., Gonzalez, F.A. and Ueno, K. (2012) Ivermectin in Human Medicine: An Overview of the Current Status of Its Clinical Applications. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 6, 1103-1109. <https://doi.org/10.2174/138920112800399248>
- [50] Schurer, J.M., Mostes, E., Li, C., Meschke, S. and Rabtnowitz, P. (2016) Community-Based Surveillance of Zoonotic Parasites in a “One Health” World: A Systematic

- Review. *One Health*, 2, 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.onehit.2016.11.002>
- [51] World Health Organization (2012) Research Priorities for Zoonoses and Marginalized Infections. World Health Organization Technical Report Series No. 971, Geneva, Switzerland.
- [52] Bengts, R.G., Leighton, F.A., Fischer, J.R., Artois, M., Mörner, T. and Tate, C.M. (2004) The Role of Wildlife in Emerging and Re-Emerging Zoonoses. *Revue scientifique et technique-office International des epizooties*, 23, 497-511.
- [53] Leboeuf, A. (2011) Making Sense of One Health. Cooperating at the Human-Animal Ecosystem Health Interface. Institut Français des relations Internationales (Ifri), Paris, IFRI Health and Environment Reports 7.
- [54] Tanner, M. and Zinsstag, J. (2009) "One Health"—The Potential of Closer Collaboration between Human and Animal Health in Africa. *Ethiopian Journal of Health Development*, 22, 105-108.
- [55] Kerr, K. (2004) Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. *Journal of Clinical Pathology*, 57, 1120. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.019646>
- [56] Molyneux, D., Hallaj, Z., Keusch, G.T., McManus, D.P., Ngowi, H., Cleveland, *et al.* (2011) Zoonoses and Marginalised Infectious Diseases of Poverty: Where Do We Stand? *Parasites & Vectors*, 4, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-106>
- [57] Asokan, G.V. (2015) One Health and Zoonoses: The Evolution of One Health and Incorporation of Zoonoses. *Central Asian Journal of Global Health*, 4. <https://doi.org/10.5195/CAJGH.2015.139>
- [58] Hall, M.J.R. and Wall, R. (1995) Myiasis of Humans and Domestic Animals. *Advances in Parasitology*, 35, 257-334. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)60073-1](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)60073-1)
- [59] Currier, R.W., Walton, S.F. and Currie, B.J. (2011) Scabies in Animals and Humans: History, Evolutionary Perspectives, and Modern Clinical Management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1230, E50-E60. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06364.x>
- [60] Fischer, K. and Walton, S. (2014) Parasitic Mites of Medical and Veterinary Importance—Is There a Common Research Agenda? *International Journal for Parasitology*, 44, 955-967. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.08.003>

**CAPÍTULO II - EFFECT OF OINTMENTS OF *SULPHUR* OR *PYROGENIUM* ON
LARVAE OF *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA: CALLIPHORIDAE)**

EFFECT OF OINTMENTS OF *SULPHUR* OR *PYROGENIUM* ON LARVAE OF *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA: CALLIPHORIDAE)

1 ABSTRACT

Background: Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) is a serious problem in human and animal health in tropical and subtropical regions. Ointment-type preparations are a good option of dosage form in cases of myiasis. *Sulphur* and *Pyrogenium* have already shown *in vitro* efficacy on *C. hominivorax*. This article describes an *in vitro* larvicidal efficacy test exposing wild larvae of *C. hominivorax* to two homeopathic ointments (manipulated individually with *Sulphur* or *Pyrogenium*).

Methods: Larvae were obtained from myiasis naturally occurred in sheep. The homeopathic ointments were produced by mixing sterile lanolin, petroleum jelly, tocopherol and afterwards, homeopathic medicine was added on a hydro alcoholic basis. The test consisted of exposing a group of 10 third-stage wild larvae in contact with 5 grams of the ointment and observing the effect on the survival, longevity and fertility of the specimens. Each group composed of 10 larvae formed an experimental unit. Five repetitions of each group were performed (*Sulphur* 12cH, *Pyrogenium* 12cH and vehicle). The data went through analysis of variance (ANOVA) and Tukey's Test ($p < 0.05$) with support from IBM SPSS® Statistics v. 23 software.

Results: The larval mortality rate of the *Sulphur* group was 90% and 86% in *Pyrogenium* group. The vehicle was lethal to 24% of the larvae. Specimens that managed to survive contact with homeopathic ointments had their longevity decreased and did not reproduce.

Conclusions: Ointments of *Sulphur* or *Pyrogenium* were able to prevent the development of *C. hominivorax* wild larvae and the ointment vehicle was harmless.

KEY WORDS: myiases, *in vitro* larvicide test, homeopathic ointment.

2 INTRODUCTION

Cochliomyia hominivorax (Diptera: Calliphoridae) is the main diptera species able to cause cutaneous myiasis in animals^{1,2} and in humans^{3,4} in Brazil. In myiasis caused by this fly, the larvae need to parasitize the living tissues of their hosts to feed on their fluids and thus, obtain the necessary nutrients to complete their development.^{5,6} This process is painful and aggressive to the host, causing great damage to the health and comfort of the affected animals or people.⁷ These myiasis develop quickly. As they are open and bloody wounds, the bacterial contamination requires specialized medical care and attention. Several cases without proper treatment result in septicemia and death.⁸

The treatment of myiasis by *C. hominivorax* represents a great challenge for the medical and veterinary clinic.⁶ Being a parasitic disease, the use of systemic antiparasitic drugs is common. However, topical treatments are always preferable.^{4,8}

In such circumstances, ointments are a great option in a pharmaceutical form for dispensing medicines considering the treatment of myiasis.^{4,8} Despite being little used in the homeopathic clinic, ointments offer an interesting way to dispense homeopathic medicines. The Brazilian Homeopathic Pharmacopoeia recommends its use and regulates the technical requirements for the preparation of homeopathic medicines dispensed in this dosage form.¹⁰

The clinical condition of a patient affected by myiasis by *C. hominivorax* shows some similarities with the pathogenesis of the homeopathic medicines *Pyrogenium* and *Sulphur*.^{11,12} These medications have shown individually *in vitro* effect on larvae of this diptera.¹³ However, the test carried out in this study used the drugs in their hydro alcoholic form and used specimens of dipterans from a laboratory colony maintained under artificial conditions. Thus, the present study evaluated the effect of two homeopathic medicines (*Pyrogenium* or *Sulphur*), individually handled in the pharmaceutical form of ointment, on wild larvae of *C. hominivorax* obtained

from myiasis of sheep, in order to verify whether the effect would be repeated in a situation closer to the actual challenge of the treatment of myiasis.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Approval

This study was approved by the Committee on Animal Research and Ethics (CEUA) at the University of Santa Catarina (UFSC) in the Protocol Number: 6324250619. All the processes and standards that guided the execution of this research are in accordance with the guidelines of the National Council for the Control of Animal Experimentation in Brazil and the Directive 2010/63/EU. Information regarding this research project can be checked with open access at: <http://ceua.sites.ufsc.br/> by the registration number insertion mentioned above. [The ethical approval certificate is exhibited in the Supplementary files, S1.](#)

***Cochliomyia hominivorax* wild larvae (Diptera: Calliphoridae)**

The *C. hominivorax* wild larvae used in this research were obtained by manual collection of naturally occurred myiasis in sheep belonging to the Center for Research and Extension in Agroecology of the Federal University of Santa Catarina (UFSC) Experimental Farm.

The specimens that survived the test were kept at the Animal Parasitology Laboratory at UFSC until their natural death, about 28 days. These specimens were handled following all the welfare guidelines for laboratory specimens in Directive 2010/63 / EU. The creation occurred according to the methodology for maintenance in laboratory, of dipterans of this species, presented by Barros et al.¹³

Homeopathic Ointments

The homeopathic ointments were developed and produced in partnership with Compounding Pharmacy Milligramm[®], Florianópolis, SC, Brazil (CNPJ: 15.392.920/0001-70). The production process complied with all Good Manufacturing Practices (GMP) for medicines regulated by Resolution nº 17, of April 16, 2010 from the National Health Surveillance Agency (ANVISA).¹⁴ The ointments were prepared according to Homeopathic Pharmacotechnics, whose dilution and dynamization methods are described in the Brazilian Homeopathic Pharmacopeia.¹⁰

As a vehicle for the formulation of the ointment, a mixture of sterile lanolin, vaseline and tocopherol (vitamin E) was used. This formulation is suggested by the Brazilian Homeopathic Pharmacopeia¹⁰ as an ideal vehicle for homeopathic medicines in the pharmaceutical form of ointment. This vehicle was impregnated with a homeopathic matrix of the respective homeopathic medicine individually (*Sulphur* or *Pyrogenium*) in a hydro alcoholic solution with 70% alcohol content (v/v) and dynamized in the 12cH in the proportion of 1:10 (homeopathic matrix: vehicle), according to the technical recommendation described in the 3rd Edition of the Brazilian Homeopathic Pharmacopeia.¹⁰ The incorporation of the homeopathic matrix in the vehicle was performed mechanically. The homeopathic ointments was dispensed in sterile *blisters* as a way to guarantee the physical and microbiological safety of the formulation before its use.

Contact tests

The tests carried out in this study were based on Barros et al¹³ methodology with minor modifications. The main change refers to the fact that, in this study, the larvae were exposed to the medicines in ointment form, and not into a hydro alcoholic solution. The remaining parts of the methodology have not been changed.

Statistical Analysis

The statistical design used in this study was completely randomized and each experimental unit was composed of a group with 10 larvae in a test flask. The response factor observed was the mortality rate of the larvae after contact with the ointments. For the analysis of life span and fertility of the specimens that survived the contact test, descriptive statistical methods were used. The data went through analysis of variance (ANOVA) and Tukey's Test ($p < 0.05$) with support from IBM SPSS[®] Statistics v. 23 software.

RESULTS

The mortality rate observed in the group which had been exposed to the *Sulphur* ointment was 90% and 86% in the *Pyrogenium* group. The raw data in this study are available with open access in the Mendeley[®] Data repository <http://dx.doi.org/10.17632/rd86256w2k.1>

The average mortality rate observed in the *Sulphur* group didn't differ statistically from the *Pyrogenium* group ($p > 0.05$). The vehicle used in the homeopathic ointments preparation was lethal for 24% of the wild larvae. This rate differed meaningfully from the rates observed in groups of homeopathic ointments ($p < 0.05$). The *C. hominivorax* wild larvae mortality after contact with the homeopathic ointments or with the vehicle are shown on Figure 1.

Those specimens exposed to the homeopathic medicines and that still survived, had a considerably shorter life span than the surviving specimens in the vehicle group. The natural death of the surviving specimens in the vehicle group occurred on average at 28 days after their emergence from the pupae. In the surviving specimens of the *Pyrogenium* group, this event occurred at 9 days on average. For the *Sulphur* group the natural death of the surviving specimens occurred on average at 11 days of life. The means obtained for the *Sulphur* and

Pyrogenium groups did not differ between each other ($p > 0.05$). However, both were shorter than in the vehicle group ($p < 0.05$). Besides, the specimens exposed to the homeopathic medications didn't reproduce. The specimens exposed to the homeopathic ointments vehicle, though, reproduced normally and generated viable descendants. The longevity of the specimens that participated in these tests and survived, are shown on Table 1.

Figure 1 – Larvicidal efficacy \pm standard deviation (%) of two different homeopathic ointments (*Sulphur* 12cH or *Pyrogenium* 12cH) and the vehicle of the ointments on wild larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in larvicidal tests *in vitro*. Different letters mean statistical differences ($p < 0.05$).

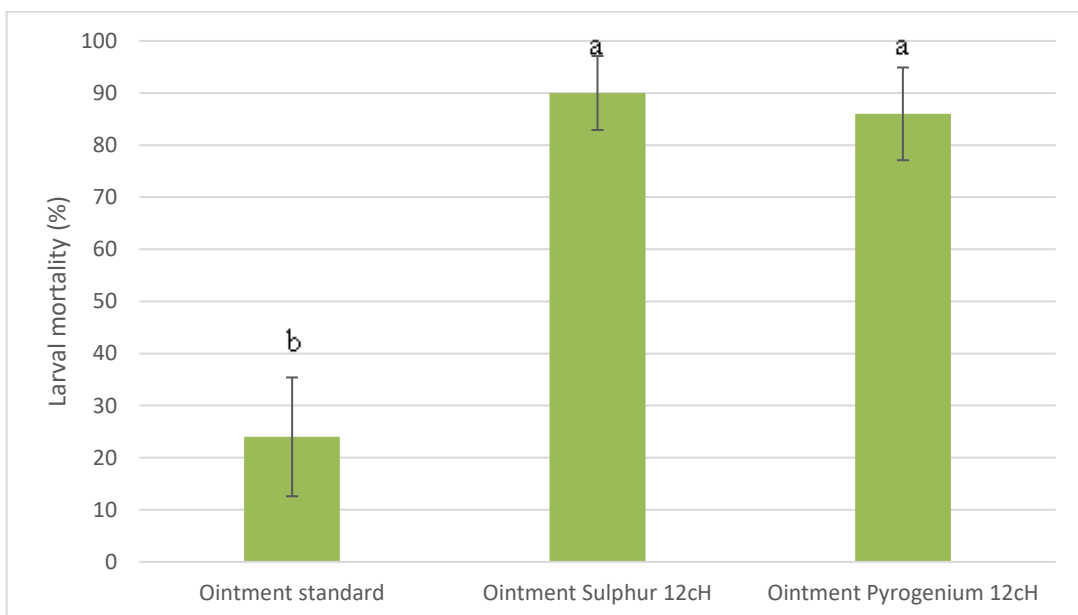


Table 1 – Average life duration (days) of adult specimens of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) surviving the *in vitro* test with two different homeopathic ointments (*Sulphur* 12cH or *Pyrogenium* 12cH) and the vehicle of the ointments. Different letters in the same column mean statistical differences ($p < 0.05$).

Experimental group	Average life duration (days)
Ointment standard	28 b
Ointment <i>Sulphur</i> 12cH	11 a
Ointment <i>Pyrogenium</i> 12cH	09 a

DISCUSSION

The effect on larval survival obtained in this trial was similar to that previously reported in the trial involving laboratory specimens and homeopathic medicines in their hydro alcoholic form.¹³ This is an important step in building the necessary knowledge to advance this line of research. Finding out if homeopathic medicines maintained their effectiveness, manipulated in the pharmaceutical form of ointments against *C. hominivorax* wild larvae, adds security for clinical studies involving living beings affected by myiasis. The safety of the vehicle used in the preparation of homeopathic ointments on the *C. hominivorax* wild larvae was evident. The specimens exposed to the vehicle of the ointments performed their life cycle normally. The survival rates of this group, as well as their life span and reproductive capacity, were compatible with specimens created in the laboratory.¹⁵ This showed that the effects observed on the development of the specimens were due to the action of the homeopathic medicines impregnated in the ointments.

The medical use of ointments has important advantages for the patient in the context of wound healing, as in the case of the treatment of myiasis by *C. hominivorax*. Recently, Santos et al¹⁶ demonstrated the beneficial effect of an ointment composed of *Bellis perennis*, *Calendula officinalis* and *Myristica sebifera* on healing experimental wounds in laboratory mice. Besides, Sella et al¹⁷ obtained better healing results and higher speed of closing experimental equine wounds with the use of a complex homeopathic ointment formulated with the same base used in the present study. This study also showed less painful sensitivity in wounds treated with homeopathic ointment.

These studies show there is great interest in investigating about the use of homeopathic ointments on wound healing.

Sulphur is one of the main medications prescribed in case of skin diseases.¹¹ As *Sulphur* is recommended in case of treatment for psora-related disorders, it is possible to list a very large number of clinical indications compatible with this medication. According to Hahnemann,¹⁸ “Psora diseases are almost all fortuitous formations, from the common wart to the largest sarcomatous tumor; from nail malformations to bone swelling and spine bending, as well as many other softening and bone deformities, both at an early and older age, as well as blood disorders, diarrhea, constipation, seizures, ulcers and chronic inflammation”.

Nowadays, the use of *Sulphur* for skin chronic diseases (as psoriasis and atopic dermatitis) is already widely described in the scientific literature.¹⁹⁻²¹ Recently, the antibacterial effect of *Sulphur* on *Klebsiella pneumoniae* has been reported.²² The anti-fungal effect of *Sulphur* on *Macrophomina phaseolina* has also been reported.²³ Its positive effect on the inflammatory, as well as on the skin healing process of human patients affected by wounds of varying degrees of severity has also been reported.²⁴ In addition to all the biological effects of this polychrest, that have already been reported in the scientific literature, its action on *C. hominivorax* larvae has also been reported in an *in vitro* test¹³ and the result was repeated with

the use of *Sulphur* in the form of ointment. Therefore, a new therapeutic possibility for this important polychrest may be emerging, since all the biological effects presented are necessary, so that the treatment of myiasis by *C. hominivorax* occurs in a satisfactory way.^{3,4,25}

Pyrogenium is a peculiar and traditionally homeopathic medicine used in medical practice. It is an excellent medication to treat severe fevers in general, and for severe inflammatory conditions that can progress to septicemia. The fever is accompanied by intense mental anxiety. Its use is common in the treatment of serious infections that occurs in the postoperative period and that accompany horribly fetid and purulent secretions.¹¹ Its use in dentistry is already traditional. In this context, it plays the role of "homeopathic scalpel" and disinfectant of surgical instruments.²⁶

The use of *Pyrogenium* to treat clinical conditions such as myiasis by *C. hominivorax* can be very interesting, due to its proven power to control acute and intense fevers,²⁷ which are characteristic events of myiasis by *C. hominivorax*. In addition, there is also its antibacterial power,²⁸ which is of great interest in this clinical context, since bacterial contamination is always a serious risk to the patients' health because these are open and very bloody wounds. Many cases without adequate treatment culminate in septicemia and death.⁸ *Pyrogenium* effect on *C. hominivorax* larvae has been reported earlier,¹³ and this result was repeated in the present study. Thus, just as for *Sulphur*, a new therapeutical possibility for *Pyrogenium* may also be emerging: the topical treatment of myiasis by *C. hominivorax* with the use of homeopathic ointments.

The use of homeopathic medicines in the pharmaceutical form of ointment is still not widespread among Brazilian homeopaths. However, ointments offer some benefits that are especially interesting in the context of the treatment of dermatological diseases, mainly due to their form of application.^{4,9,29} The homeopathic ointment Traumeel S[®] (Biologische Heilmittel Heel GmbH) is a traditionally used formulation for inflammatory and degenerative processes

of the locomotor system and skin trauma in general, and several controlled studies have already been carried out, in which the positive effects of this formulation have been proved.³⁰⁻³³ Besides this one, which is already a consolidated drug in the pharmaceutical market, several authors reported the effectiveness of homeopathic ointments in the context of dermatology.³⁴⁻³⁷

To date, there are no studies reporting the effect of homeopathic ointments on patients affected by myiasis by *C. hominivorax*. It is expected that the effects demonstrated on *C. hominivorax* larvae can be repeated in a challenging situation *in vivo* and that ointments based on *Sulphur* and *Pyrogenium* may be a new therapeutic option for the treatment of myiasis by *C. hominivorax*. To test this hypothesis further studies are necessary, involving the participation of animals, affected by myiasis by *C. hominivorax*.

CONCLUSION

Both homeopathic ointments tested showed an interesting biological effect on the development of *C. hominivorax* specimens. In addition to larval mortality after exposure to the ointments, the negative effect on the development of the specimens that survived was notable. These findings suggest possible clinical use of these homeopathic medicines on the infestations with larvae of *C. hominivorax*. The development of studies with experimental animals may be a suitable next step for testing this hypothesis.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors Barros, GP, Bricarello, PA and Hillmann, MCH declare that they have two patent applications pending on the intellectual property of homeopathic ointments that are

reported in this article. The registration of this patent occurs in co-authorship with the Federal University of Santa Catarina, in accordance with the current legislation in Brazil.

FUNDING SUPPORT

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Grant number: 402867/2017-3) and Farmácia de Manipulação Milligramm LTDA ME (CNPJ: 15.392.920/0001-70). G.P. Barros and, L.L.A. Avilés received financial support from CNPq.

REFERENCES

1. Costa-Júnior LM, Chaves DP, Brito DRB, Santos VAF dos, Costa-Júnior HN, Barros ATM. A review on the occurrence of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2019;28:548-562
2. Pezzi M, Bonacci T, Leis M, Mamolini E, Marchetti MG, Krčmar S, et al. Myiasis in domestic cats: A global review. *Parasites and Vectors*. 2019;12:1–14
3. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:79–105
4. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. In Tying SK, Lupi O, Hengge UR, editors *Trop Dermatology*. Second Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006: p 232-239.
5. De Barros GP, Bricarello PA. Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil. *Open J Vet Med*. 2020;10:80–91
6. Hall M, Wall R. Myiasis of Humans and Domestic Animals. *Adv Parasitol*. 1995; 35:257–334

7. Marcondes CBE. Entomologia Médica e Veterinária. Second Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2011
8. Sunny B, Sulthana L, James A, Sivakumar T. Maggot Infestation: Various Treatment Modalities. J Am Coll Clin Wound Spec. 2016;8:51–53
9. Gad SC, Mahalingam R, Li X, Jasti BR. Semisolid Dosages: Ointments, Creams, and Gels. Pharm Sci Encycl. 2010;1–46
10. Brazilian Homeopathic Pharmacopoeia. 3rd ed, Brazil: Ministério da Saúde; 2011:34. Available at: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/259147/3a_edicao.pdf/cb9d5888-6b7c-447b-be3c-af51aaae7ea8
11. Lathoud JA. Estudos de Matéria Médica Homeopática. São Paulo: Editora Organon; 2001
12. Boericke W. Matéria Médica Homeopática com índice terapêutico. Fraenkel Vervolet, Second Ed. Rio de Janeiro: Editora Organon; 1993
13. De Barros GP, Seugling J, Bricarello PA. Effect of Homeopathic Medicines and a Nosode on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). Homeopathy. 2019;108:177-182
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Available at: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html
15. Mastrangelo TA. Metodologia de produção de moscas estéreis de *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel,1958) (Diptera: Calliphoridae) no Brasil [PhD thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011

16. Santos CEC, Carvalho MGS, Costa BE, Ferreira Júnior WG, Lima CC, Corsetti PP, et al. Efeito do extrato de *Bidens pilosa* L., Mel e pomadas homeopáticas e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec.* 2020;72:1286–94
17. Sella BLA, Ferreira H, Dias LLR, Gonçalves JM, Ribeiro MG. Topical use of homeopathic ointment in healing of skin wounds induced in horses. Paper presented at: I Simpósio em Produção Sustentável e Saúde Animal; March 17, 2016; Umuarama, PR
18. Schmidt JM. The concept of health - in the history of medicine and in the writings of Hahnemann. *Homeopathy.* 2010;99:215-220
19. Itamura R. Effect of homeopathic treatment of 60 Japanese patients with chronic skin disease. *Complement Ther Med.* 2007;15:115–120
20. Itamura R, Hosoya R. Homeopathic treatment of Japanese patients with intractable atopic dermatitis. *Homeopathy.* 2003;92:108–114
21. Eizayaga JE, Eizayaga JI. Prospective observational study of 42 patients with atopic dermatitis treated with homeopathic medicines. *Homeopathy.* 2012;101:21–27
22. Pareek S, Jadhav AB. In-Vitro Evaluation of Antibacterial Activity of Homoeopathic Preparations on *Klebsiella pneumoniae*. 2020;10:176–180
23. Lorenzetti E, Stangarlin JR, Treib EL, Luis A, Coltro-roncato S, Carvalho JC, et al. Antimicrobial action against of *Macrophomina phaseolina* and control of the grey stem in soybean by homeopathic remedies Nosode and *Sulphur*. *African Journal of Agricultural Research*, 2016;11:3412–3417
24. Lenger K. Wound Healing According to Biochemical Laws by Highly Potentized Homeopathic Remedies Containing Magnetic Photons. *Int J Appl Sci.* 2018;5:1–8
25. Sunny B, Sulthana L, James A, Sivakumar T. Maggot Infestation: Various Treatment Modalities. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2016 Jan 1;8:51–53

26. Boukhobza F. *Hepar sulfur*, bistouri homéopathique et *Pyrogenium* au cabinet dentaire. Rev d'Homeopathie. 2011;2:26–27
27. Ahmad S, Abbasi WM, Rehman T. Evaluation of antipyretic activity of *Belladonna* and *Pyrogenium* ultrahigh dilutions in induced fever model: Antipyretic effects of *Belladonna* and *Pyrogenium*. J Complement Integr Med. 2019;16:1–6
28. Shah PJ. *In vitro* Evaluation of Antimicrobial Activity of *Pyrogenium*. [PhD thesis]. Gujarat:Maharaja Krishnakumarsinhji Bhavnagar University; 2014
29. Containing C. Drug Synthesis Methods and Manufacturing Technology Ointments, Gels, Liniments, and Creams Containing. Pharm Chem J. 2005;39:369–374
30. Ludwig J, Weiser M. Tratamiento de traumatismos infantiles con una pomada homeopática. Med Biológica. 2003;16:82–84
31. Clausen J, Moss S, Tournier A, Lüdtke R, Albrecht H. CORE-Hom: A powerful and exhaustive database of clinical trials in homeopathy. Homeopathy. 2014;103:219-223
32. Schneider C, Klein P, Stolt P, Oberbaum M. A Homeopathic Ointment Preparation Compared With 1% Diclofenac Gel for Acute Symptomatic Treatment of Tendinopathy. Explor J Sci Heal. 2005;1:446–452
33. Müller-Löbnitz C, Göthel D. Review of the clinical efficacy of the multicomponent combination medication Traumeel and its components. Altern Ther Health Med. 2011;17:18–31
34. Hill PB, Hoare J, Lau-Gillard P, Rybnicek J, Mathie RT. Pilot study of the effect of individualised homeopathy on the pruritus associated with atopic dermatitis in dogs. Vet Rec. 2009 Mar 21;164:364–370
35. Hill N, Stam C, Van Haselen RA. The efficacy of Prriikweg® gel in the treatment of insect bites: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. Pharm World Sci. 1996;18:35–41

36. Hill N, Stam C, Tuinder S, van Haselen RA. A placebo controlled clinical trial investigating the efficacy of a homeopathic after-bite gel in reducing mosquito bite induced erythema. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49:103–108

37. Bisciotti GN, Volpi P, Amato M, Alberti G, Allegra F, Aprato A, et al. Italian consensus conference on guidelines for conservative treatment on lower limb muscle injuries in athlete. Vol. 4, *BMJ Open Sport and Exercise Medicine.* 2018

Supplementary files

S1- Certificate of approval by the Ethics Council on Animal Use in Experimentation at the Federal University of Santa Catarina for activities related to this article.

**CAPÍTULO III- *SULPHUR* OINTMENT IN TREATMENT OF SHEEP WITH
MYIASIS BY *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA: CALLIPHORIDAE): A
CASE SERIES**

***SULPHUR* OINTMENT IN TREATMENT OF SHEEP WITH MYIASIS BY *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA: CALLIPHORIDAE): A CASE SERIES**

1 ABSTRACT

Background: Miíases por *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) são um sério problema em saúde humana e animal. *Sulphur* (*Sulph*) possui similitude com o quadro clínico verificado nestes casos e já demonstrou eficácia *in vitro* sobre o díptero causador desta patologia. Este artigo apresenta o relato de uma série de casos clínicos de miíases por *C. hominivorax* em ovelhas que foram tratadas com uma pomada de *Sulph*, seguido por uma discussão dos eventos biológicos relacionados ao tratamento clínico e amparada por bases teórico-científicas.

Patients: Foram acompanhadas sete miíases naturalmente ocorridas em ovelhas de uma fazenda experimental que foram tratadas por uma pomada impregnada com o medicamento homeopático *Sulph* 12cH. Os animais foram tratados e avaliados clinicamente diariamente até a cicatrização completa das lesões. Foram coletadas informações clínicas sobre a evolução do processo inflamatório e cicatricial. Foram realizados hemogramas e exames bacteriológicos antes e após o tratamento homeopático.

Results: A pomada homeopática *Sulph* 12cH mostrou eficácia terapêutica adequada ao tratamento das miíases naturalmente ocorridas nos ovinos deste estudo, sendo capaz de combater as larvas parasitárias e auxiliar o organismo a se recuperar das perdas teciduais.

Conclusions: Este estudo trouxe informações sobre um possível novo uso médico para o medicamento homeopático *Sulphur* e mostrou seu efeito nos processos inflamatórios agudos da pele. Adicionalmente, um importante achado sobre o poder da terapêutica homeopática sobre onexo da resistência antimicrobiana foi relatado. Estudos clínicos controlados podem reforçar estas hipóteses.

Keywords: Cutaneous myiasis; Skin healing; Inflammatory process; Bacterial resistance to antibiotics.

2 INTRODUÇÃO

Miíases são lesões ocasionadas pelo parasitismo da forma larval de dípteros nos tecidos de animais de sangue quente.¹ No Brasil, *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858) é a mosca causadora das miíases mais patogênicas para animais zootécnicos e pets²⁻⁴ e também para seres humanos⁵. As larvas desta mosca causam severos prejuízos a saúde e ao bem-estar dos pacientes acometidos, pois se alimentam dos seus tecidos ainda vivos.¹ Estas afecções destacam-se pela agressividade de sua evolução clínica e por sua predisposição a contaminação bacteriana. São quadros clínicos agudos e graves, podendo facilmente culminar em septicemia e morte.⁶ Miíases são um grave problema tanto a saúde humana quanto animal.^{7,8} A indústria pecuária brasileira perde anualmente mais de US\$ 3.24 bilhões devido as miíases.⁹ A incidência em humanos geralmente é subnotificada,^{5,10} particularmente em países subdesenvolvidos.^{7,8} Mesmo assim, relatos de casos são abundantes no Brasil.¹¹⁻¹⁶

O tratamento das miíases por *C. hominivorax* segue o mesmo princípio básico tanto para humanos quanto para animais: remoção das larvas dos tecidos do hospedeiro seguida por terapia de suporte ao reparo tecidual.^{5,10} Como as larvas possuem espinhos muito eficazes em promover sua adesão aos tecidos parasitados¹, é fundamental que estejam mortas antes da sua remoção.^{5,10} A droga mais utilizada nos casos humanos é a Ivermectina,^{13,17-19} um antiparasitário tradicionalmente utilizada na medicina veterinária. Porém seu uso nestes casos é questionável.^{20,21} Nos animais zootécnicos, o tratamento padrão é a utilização massiva de formulações quimiossintéticas complexas com ação inseticida, bactericida e cicatrizante, principalmente por via tópica.² O uso irracional destes produtos levou ao surgimento de dípteros

resistentes à sua ação^{22,23} e ao acúmulo de resíduos tóxicos no ambiente e nos produtos de origem animal, causando intensa degradação ambiental e agravos a saúde humana.²⁴ A homeopatia oferece uma resposta direta a esta demanda emergente, pois é capaz de tratar as doenças sem gerar todos estes efeitos indesejáveis.

A indisponibilidade de alternativas seguras e *eco-friendly* à utilização das moléculas sintéticas no tratamento das miíases configura este como um grande desafio para a promoção da saúde humana, animal e ambiental.^{25,26} Estudos que atestem a eficácia do tratamento homeopático aplicado às doenças parasitárias ainda são escassos na literatura científica.²⁷ *Sulph* é um grande policresto da matéria médica homeopática²⁸ e de maneira geral possui grande afinidade com as patologias da pele, principalmente aquelas escoriantes e fétidas. A patogênese física de *Sulphur* apresenta vários dos sintomas característicos das miíases por *C. hominivorax*, como: ação irritante sobre as mucosas, ferimentos ulcerativos e geradores de debilidade física, apatia e emagrecimento.²⁸ Este medicamento já demonstrou efeito letal sobre estas larvas em ensaios *in vitro*.²⁹ Desta forma, o presente estudo teve como objetivo relatar os efeitos do uso do medicamento homeopático *Sulph* 12cH manipulado sob a forma farmacêutica de pomada no tratamento de miíases naturalmente ocorridas em ovelhas de um rebanho experimental.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudos com miíases intencionalmente produzidas em animais sadios estão totalmente em desacordo com os atuais princípios éticos para uso animal na experimentação.³⁰ A miíase é uma doença aguda grave e que ocorre naturalmente.² Criar a doença artificialmente exporia deliberadamente animais sadios a danos terríveis sem uma justa causa. Esta prática foi comum até alguns anos e se justificava pelo controle gerado sobre os principais fatores que influenciam

na resposta ao tratamento (por exemplo: tamanho da lesão, número de larvas, idade do hospedeiro), auxiliando na padronização da metodologia e viabilizando o uso de estatística tradicional.^{31,32} Contudo, este argumento não é mais válido na atualidade. A perda do controle gerado pela fabricação artificial das míases é um pequeno preço a ser pago em nome do uso ético de animais na experimentação. A compensação requer apenas adequações do delineamento experimental e abordagem estatística dos dados. Atualmente, os pesquisadores tem optado por estudarem casos clínicos de míases ocorridas naturalmente.^{22,33,34} Desta forma, o presente artigo foi produzido com base em uma pesquisa clínica semi-controlada e apresenta seus resultados no formato de um compilado de casos clínicos apoiados por discussão teórico-científica.

3.2 ÉTICA NO USO DOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Esta pesquisa seguiu rigorosamente as EU Directive 2010/63/EU for animal experiments. Este estudo foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais para a Pesquisa – CEUA da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) antes de ser executado. Os animais somente participaram deste estudo após sua aprovação pelo comitê. Atualmente este projeto encontra-se registrado no Sistema CEUA - UFSC sob o número 6324250619. As informações referentes podem ser consultadas no endereço: <http://ceua.sites.ufsc.br/> O certificado de aprovação ética está apresentado em Supplementary files, S1.

3.3 LOCAL DE ESTUDO E ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Este estudo foi desenvolvido nas instalações do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Agroecologia da Fazenda Experimental da Ressacada, que faz parte do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina. A Fazenda situa-se na região sul da ilha

de Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, Brasil. Neste local é mantido um biotério de ovelhas das raças Crioula Lanada, Texel, Romney Marsh e seus cruzamentos, criados em sistema agroecológico integrado a produção vegetal. A alimentação dos animais foi constituída basicamente por pasto suplementado com ração a base de grãos (1.5% do Peso Vivo). Água potável e sal mineral especial para ovinos estão sempre à disposição dos animais. O período experimental foi de setembro de 2019 até fevereiro de 2020 e neste período os animais em tratamento permaneceram juntos ao rebanho geral para evitar sofrimento devido isolamento social.

3.4 POMADA HOMEOPÁTICA *SULPHUR* 12CH

A pomada homeopática foi desenvolvida e produzida em parceria com a Farmácia de Manipulação Milligramm[©] (CNPJ: 15.392.920/0001-70). O processo de produção respeitou todas as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos regulamentadas pela Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).³⁵

Como veículo da formulação da pomada foi empregada uma mistura de lanolina estéril, vaselina e tocoferol (vitamina E). Esta formulação é sugerida pela Farmacopeia Homeopática Brasileira³⁶ como veículo ideal para medicamentos homeopáticos na forma farmacêutica de pomada. Este veículo foi impregnado com uma matriz homeopática do medicamento *Sulph* 12cH em álcool 70% (v/v) na proporção de 1:10 (matriz homeopática : veículo), conforme recomendação técnica descrita na 3ª Edição da Farmacopeia Homeopática Brasileira.³⁶ A incorporação da matriz homeopática no veículo foi realizada de forma mecânica. A pomada homeopática foi dispensada em *blisters* estéreis como forma a garantir a segurança física e microbiológica da formulação antes de seu uso.

3.5 PROTOCOLO DE TRATAMENTO CLÍNICO

Todos os animais do rebanho eram inspecionados diariamente durante o período experimental com o objetivo de se diagnosticar rapidamente a ocorrência de miíases. Quando algum animal era acometido, imediatamente recebia atendimento clínico e tratamento com a pomada homeopática *Sulph 12cH*. Todo o protocolo de tratamento das miíases era realizado conforme os passos descritos no Material Suplementar deste artigo. Por se tratar de um ferimento naturalmente contaminado, a lesão permanecia aberta, nestes casos a confecção de curativo fechado é desaconselhada.⁶ Exames clínicos eram realizados diariamente com o objetivo de acompanhar a evolução do estado clínico dos animais em tratamento. Amostras de sangue para hemograma e também da secreção da ferida para exame microbiológico foram coletadas antes e após o tratamento, com o objetivo de avaliar o efeito sobre os parâmetros hematológicos das ovelhas e sobre o perfil bacteriano das lesões.

3.6 EXAMES CLÍNICO GERAL E ESPECÍFICO

O exame clínico da lesão era realizado sempre antes da execução do tratamento com a pomada homeopática. O procedimento padrão era composto por um exame clínico geral seguido por exames específicos da miíase e da região corpórea lesionada. Uma descrição passo a passo destes exames é apresentada na sessão de Materiais Complementares deste estudo.

No exame geral eram mensurados os parâmetros vitais do animal frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e reatividade de linfonodos. O exame específico da miíase consistia na observação visual do seu estadiamento conforme critérios descritos nos Materiais Suplementares. O exame específico do local consistia na avaliação da dor, calor e edema do local afetado. A secreção da lesão era descrita por sua quantidade, aspecto macroscópico, cor e odor. A presença de coágulo, tecido necrótico, tecido de granulação,

crostas e o surgimento de novos pelos também eram examinados como forma de acompanhar o processo de reparação tecidual.

3.7 MORFOMETRIA DAS FERIDAS

A mensuração da área da ferida era realizada diariamente por meio de decalque em papel manteiga³⁷ e teve por objetivo acompanhar a progressão do processo cicatricial.

Para calcular o tamanho das lesões, foi utilizada a equação formulada por Prata³⁸:

$$A = \pi \times R \times r$$

onde: A representa a área da ferida (cm²); R, o raio maior da lesão e r, o raio menor da lesão.

O grau de contração da ferida foi expresso em percentual referente ao tamanho inicial da lesão, sendo mensurado pela equação proposta por Ramsey et al³⁹:

$$\% \text{ de contração} = 100 \times (W_o - W_i) / W_o$$

onde: W_o é a área inicial da ferida e W_i é área da ferida no dia da mensuração.

3.8 COLETAS DE SANGUE E HEMOGRAMAS

Cada animal tratado teve duas amostras de sangue coletadas. A primeira amostra foi coletada imediatamente antes de iniciar o tratamento (dia 0) e a segunda amostra somente foi coletada após o término do processo cicatricial. O sangue foi colhido por punção da veia jugular, utilizando-se agulhas hipodérmicas descartáveis (25 x 8 mm) e tubos contendo ácido

etilenodiamino tetra-acético (EDTA). As amostras de sangue foram mantidas refrigeradas em caixa térmica até o processamento em um prazo máximo de 24 horas.

A contagem de eritrócitos, leucócitos, determinação de hemoglobina, proteínas plasmáticas totais e cálculo dos índices hematimétricos foram realizadas por meio de analisador hematológico automático (BC-2800Vet[®], Analisador Hematológico Automático, Mindray, Shenzhen, China) e checados por profissional médico veterinário habilitado. Realizou-se ainda um esfregaço sanguíneo (coloração pela técnica do Panótico Rápido e leitura das lâminas na objetiva de imersão – 1000x) para análise morfológica, contagem de plaquetas e contagem diferencial de leucócitos. Todas as metodologias empregadas nos exames hematológicos seguiram as recomendações de Tral et al.⁴⁰

As análises hematológicas ocorreram em um Laboratório comercial especializado em Análise Clínica Veterinária (Citovet[®] Laboratório Veterinário, CNPJ: 11.145.946/0001-62, Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 1503 - Sala 02, Bairro Capoeiras, Florianópolis – Santa Catarina, CEP 88090-060).

3.9 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO DAS LESÕES E EXAMES BACTERIOLÓGICOS

Cada animal tratado teve duas amostras de material biológico da lesão coletados para análise bacteriológica. A primeira amostra foi coletada imediatamente antes de iniciar o tratamento (dia 0) e a segunda amostra somente foi coletada após a alta clínica do animal, ao término do processo cicatricial. As amostras foram colhidas pela técnica do arraste com “swabs” esterilizados diretamente sobre a área central e dos bordos da lesão. Estas amostras foram acondicionadas em meio de transporte e enviadas para laboratório em até 24h. No laboratório as amostras foram semeadas em meio líquido de Brain Heart Infusion (BHI) e meio sólido Ágar Müeller-Hinton e incubadas por 24 horas. Posteriormente, foi realizada a leitura

das placas e anotando-se os aspectos de crescimento das colônias. Foi empregada a técnica de arraste em placa até obtenção de colônia pura. A classificação das colônias era realizada de acordo com as características morfológicas e morfotintoriais segundo a técnica de Gram e observadas à microscopia de luz. Foram utilizadas provas bioquímicas de rotina. Todas as metodologias empregadas nos exames bacteriológicos seguiram as recomendações de Carter⁴¹.

Os resultados destes exames apresentaram a espécie bacteriana mais presente naquela amostra e a sua quantidade aproximada em Unidades Formadoras de Colônias (UFC). Também foi avaliado o perfil de resistência e susceptibilidade aos antibióticos mais usados na clínica veterinária através de antibiograma por difusão em ágar.

Os exames bacteriológicos foram realizados por um Laboratório comercial especializado em Análise Clínica Veterinária (Citovet[®] Laboratório Veterinário, CNPJ: 11.145.946/0001-62, Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 1503 - Sala 02, Bairro Capoeiras, Florianópolis – Santa Catarina, CEP 88090-060).

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram empregados métodos da estatística descritiva como suporte a análise dos dados. Cada caso clínico foi tratado como sendo um evento individual e desta forma, os parâmetros avaliados foram considerados como medidas de uma mesma variável repetidas no tempo. O controle de cada caso clínico foi considerado o próprio animal antes do tratamento, ou seja: os valores do exame do dia 0 foram utilizados como base para as comparações.

Para as variáveis área da ferida e % de contração da ferida foram construídas regressões estatísticas tempo dependentes com o objetivo de auxiliar na visualização da evolução do processo de reparo tecidual e cicatrização da ferida. O Software Microsoft Excel[®] versão 2019 foi utilizado para construir as regressões e os gráficos apresentados.

4 RESULTADOS

Os dados brutos deste estudo estão disponíveis de forma aberta no Repositório Data Mendeley® e podem ser acessados no link: <https://data.mendeley.com/drafts/52fk48nn8j>

Para melhor apresentar os resultados deste estudo, optou-se por agrupá-los por paciente. Entretanto, como alguns pacientes foram acometidos por mais de uma miíase e como alguns dos exames são específicos de cada miíase, usou-se uma sequência numérica para identificar cada uma das miíases tratadas.

Paciente 01

Ovelha adulta da raça Romney Marsh, 3 anos de idade, pesando 67 Kg. Esta ovelha apresentou um quadro complexo, composto por duas miíases localizadas na região do esterno (peito), as lesões foram originadas por cortes com a lâmina da máquina de corte de lã, durante o corte anual da lã que ocorre na criação. As miíases ocorridas nesta paciente foram identificadas como Miíase I e Miíase II.

Miíase I

- Tamanho inicial da lesão: 11.77 cm²
- Tempo total de tratamento: 13 dias
- Redução diária média: 0.90 cm²/dia
- Contração média de diária: 64.40%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase I estão apresentados a seguir na Tabela 1. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 1.

Figura 1 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase I tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

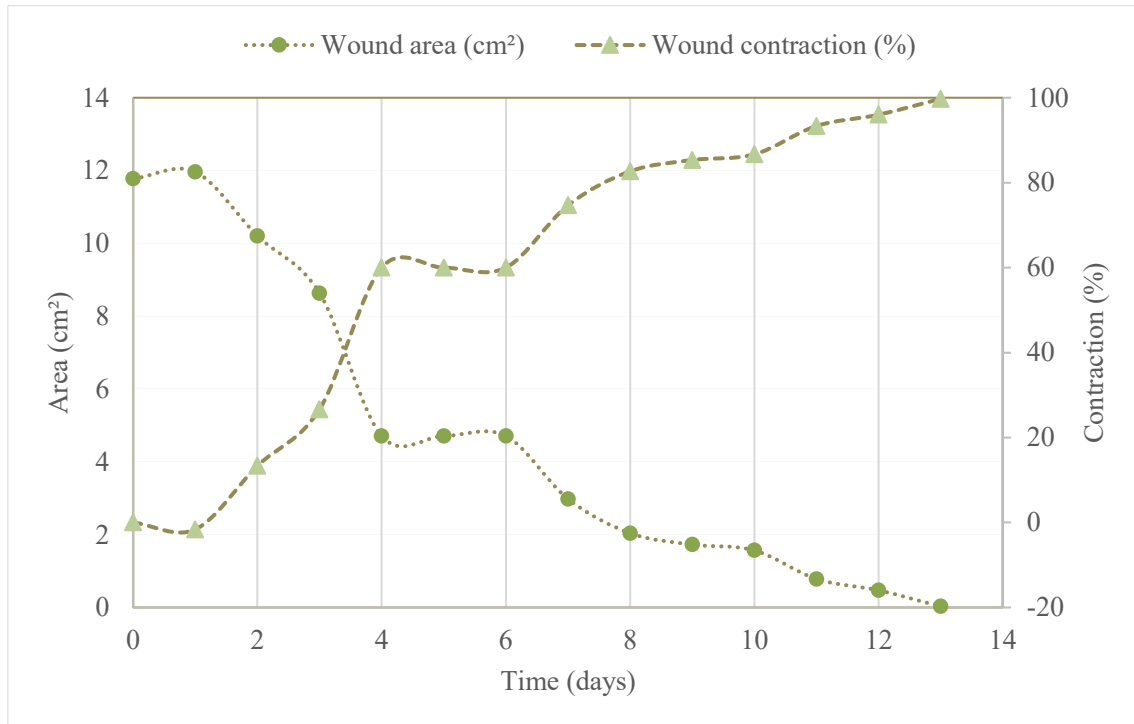


Tabela 1 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase I.

Dia	Miíase					Exame clínico geral				Exame clínico específico da lesão														
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm ²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos	
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor						
0	2	100	100	0	-	90	82	40.0	R	11.77	0.0	2	3	-	3	sanguinolento	vermelho	-	-	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	68	98	41.1	R	11.96	-1.6	3	3	-	3	sanguino purulento	vermelho	fétido	S	-	1	verde	-	
2	0	-	-	-	-	96	104	41.1	R	10.20	13.3	3	3	-	3	purulento	vermelho verde	fétido	S	-	1	verde	-	
3	0	-	-	-	-	120	156	41.8	R	8.63	26.7	3	3	-	3	sanguino purulento	verde	fétido	S	-	-	-	-	
4	0	-	-	-	-	92	112	39.3	R	4.71	60.0	2	3	-	3	sero sanguinolento	amarelo	-	S	-	-	verde	-	
5	0	-	-	-	-	114	102	39.1	R	4.71	60.0	2	2	-	3	sero sanguinolento	amarelo	-	-	-	-	marrom	-	
6	0	-	-	-	-	64	82	39.5	R	4.71	60.0	2	2	-	3	sero sanguinolento	amarelo	-	-	1	-	marrom	-	
7	0	-	-	-	-	60	92	39.4	R	2.98	74.7	2	2	-	2	seroso	translúcido	-	-	3	-	marrom	-	
8	0	-	-	-	-	90	112	39.3	R	2.04	82.7	1	2	-	2	seroso	translúcido	-	-	1	-	marrom	-	
9	0	-	-	-	-	88	106	38.0	R	1.72	85.3	1	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-	
10	0	-	-	-	-	84	104	39.1	R	1.57	86.7	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-	
11	0	-	-	-	-	68	92	39.0	R	0.78	93.3	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	
12	0	-	-	-	-	60	74	39.1	R	0.47	96.0	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	
13	0	-	-	-	-	84	68	39.1	R	0.03	99.7	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Miíase II

- Tamanho inicial da lesão: 25.12 cm²
- Tempo total de tratamento: 19 dias
- Redução diária média: 1.32 cm²/dia
- Contração média de diária: 40.10%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase II estão apresentados a seguir na Tabela 2. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na Figura 2. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 1 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 3.

Figura 2 – Área (cm²) e contração (%) da ferida da miíase II tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

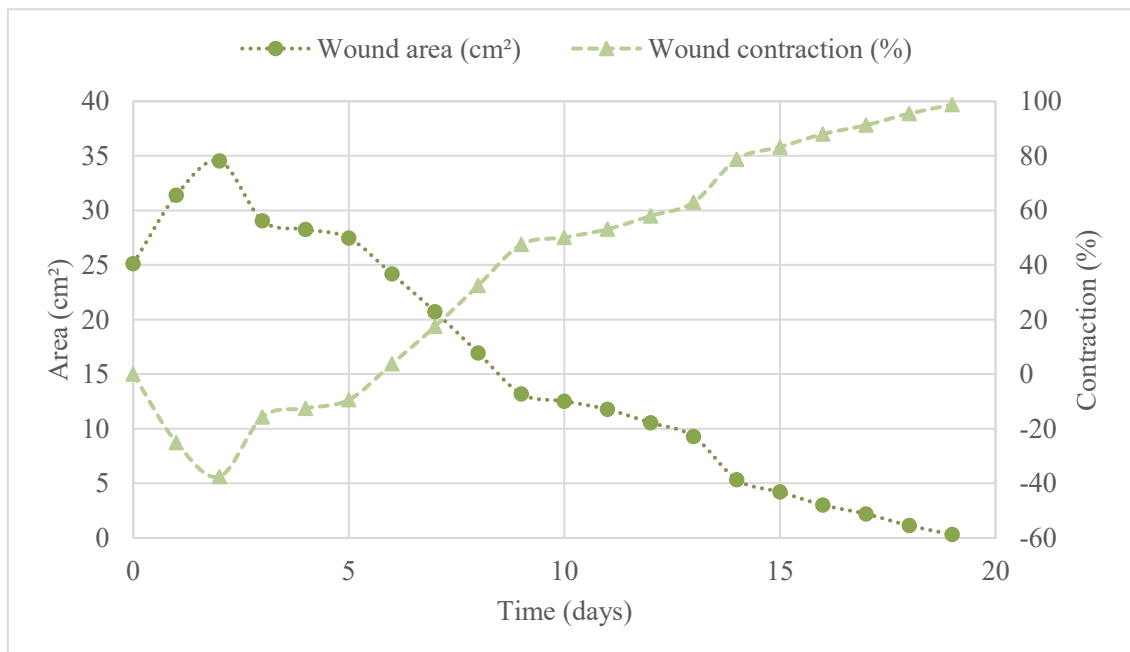


Tabela 2 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase II.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm ²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor					
0	2	200	300	100	2	90	82	40.0	R	25.12	0.0	2	3	-	3	sang.	vermelho	metálico	-	-	-	-	-
1	1	0	100	50	-	68	98	41.1	R	31.4	-25.0	3	3	A	3	sang.	vermelho	metálico	S	-	1	-	-
2	0	-	-	-	-	96	104	41.1	R	34.54	-37.5	3	3	A	3	sang purulento	vermelho verde	fétido	S	-	1	verde	-
3	0	-	-	-	1	120	156	41.8	R	29.045	-15.6	3	3	A	3	sang purulento	verde	fétido	S	-	2	verde	-
4	0	-	-	-	-	92	112	39.3	R	28.26	-12.5	3	3	A	3	purulento	verde	fétido	S	-	-	verde	-
5	0	-	-	-	-	114	102	39.1	R	27.475	-9.4	3	2	A	3	sang purulento	amarelo	fétido	-	-	-	marrom	-
6	0	-	-	-	-	64	82	39.5	R	24.178	3.8	3	2	-	3	sero-sang.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
7	0	-	-	-	-	60	92	39.4	R	20.724	17.5	3	2	-	2	sero-sang.	amarelo	-	-	-	-	marrom	-
8	0	-	-	-	-	90	112	39.3	R	16.956	32.5	2	2	-	2	sero-sang.	amarelo	-	-	1	-	marrom	-
9	0	-	-	-	-	88	106	38.0	R	13.188	47.5	2	2	-	1	sero-sang.	amarelo	-	-	2	-	marrom	-
10	0	-	-	-	-	84	104	39.1	R	12.5286	50.1	1	2	-	1	sero-sang.	amarelo	-	-	2	-	marrom	-
11	0	-	-	-	-	68	92	39.0	R	11.775	53.1	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	1	-	marrom	-
12	0	-	-	-	-	60	74	39.1	R	10.5504	58.0	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-
13	0	-	-	-	-	84	68	39.1	R	9.2944	63.0	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-
14	0	-	-	-	-	68	94	38.8	-	5.338	78.8	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	-
15	0	-	-	-	-	96	102	39.1	-	4.2076	83.3	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	-
16	0	-	-	-	-	60	92	39.1	-	3.0144	88.0	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	-
17	0	-	-	-	-	84	92	39.2	-	2.198	91.3	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	-
18	0	-	-	-	-	54	72	38.9	-	1.1304	95.5	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
19	0	-	-	-	-	88	96	39.0	-	0.314	98.8	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 3 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH na paciente 01.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	7,50 a 15,5	6,97		9,50		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	8,0		9,9		
	Hematócrito (%)	22 a 35	23		34		
	V.C.M. (μm^3)	16 a 27	33		30		
	H.C.M. (10^{-12} g)	09 a 23	11		15		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	35		31		
	R.D.W. (%)	12 a 15	17		13		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,7		6,9		
	Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	275 a 500	268		320		
	Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		53.200		19.000
		(/ mm^3)	(%)	(/ mm^3)	(%)	(/ mm^3)	(%)
Mielócitos		0	0	0	0	0	0
Metamielócitos		0	0	0	0	0	0
Bastões		0 a 300	0 a 3	1.064	2	570	3
Segmentados		1.000 a 6.500	30 a 48	17.024	32	7.220	38
Linfócitos		2.000 a 8.800	50 a 70	25.004*	47	9.310	49
Eosinófilos		50 a 750	2 a 10	6.384	12	1.710	9
Basófilos		0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
Monócitos		0 a 350	3 a 5	3.724	7	190	1
Obs.: *Linfócitos reativos (++)							
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Escherichia coli</i>		<i>Escherichia coli</i>			
	Amicacina	Sensível		Sensível			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Ampicilina	Sensível		Sensível			
	Cefalotina	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Ceftriaxona	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Sensível		Sensível			
	Levofloxacino	Sensível		Sensível			
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		Sensível			
	Cefoxitina	Sensível		Sensível			
	Nitrofurantoina	Sensível		Sensível			

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 02

Ovino filhote macho, oriundo do cruzamento das raças Crioula Lanada e Texel, com 3 meses de idade, pesando 22 Kg. Apresentou um quadro de miíase no chifre esquerdo. A miíase era oriunda de uma lesão decorrente de briga com outro filhote macho. A miíase ocorrida neste paciente foi identificada como Miíase III.

Miíase III:

- Tamanho inicial da lesão: 12.24 cm²
- Tempo total de tratamento: 7 dias
- Redução diária média: 1.74 cm²/dia
- Contração média de diária: 65.80%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase III estão apresentados a seguir na Tabela 4. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na Figura 3. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 2 estão apresentados a seguir na Tabela 5.

Figura 3 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da míase III tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

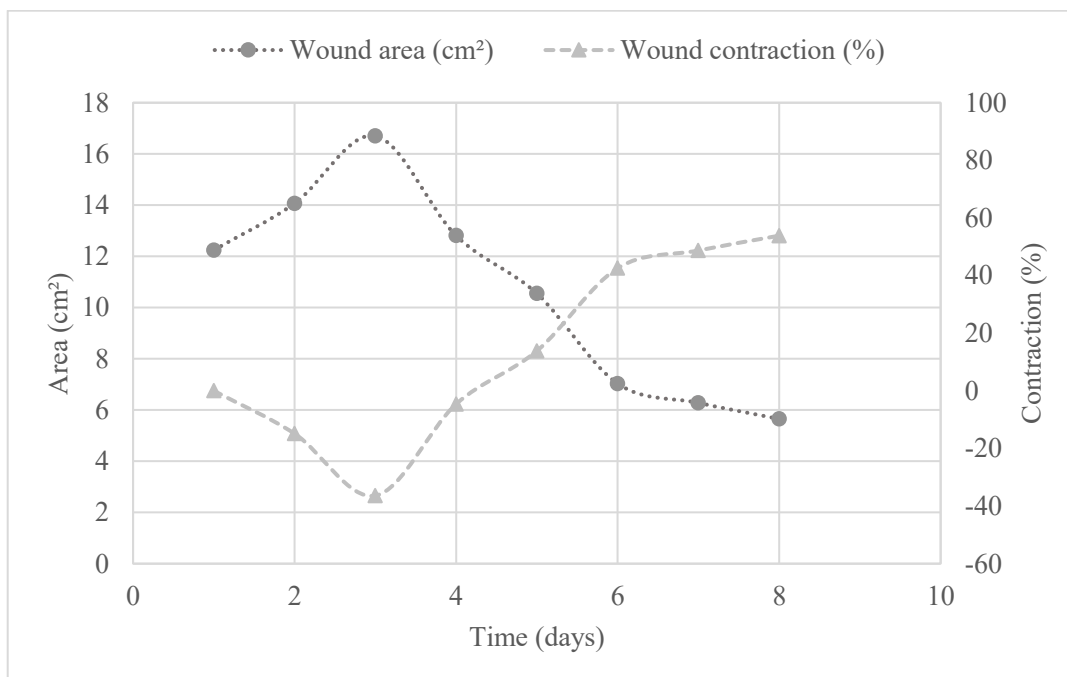


Tabela 4 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase III.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão														
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Croscas	Pelos	
															Quant	Aspecto	Cor	Odor						
0	2	200	100	0	-	160	124	41,0	R	12,246	0,0	1	2	-	2	sang.	vermelho	-	-	-	-	-	-	-
1	2	0	50	0	-	150	156	41,1	R	14,0672	-14,9	1	3	A	3	sero-sang.	vermelho verde	fétido	-	-	1	-	-	-
2	0	-	-	-	-	120	144	39,6	R	16,7048	-36,4	2	3	A	3	sang. purulento	verde	fétido	-	-	1	-	-	-
3	0	-	-	-	-	112	146	39,0	R	12,8112	-4,6	2	3	A	2	purulento	verde	fétido	-	-	-	-	-	-
4	1	100	-	-	2	100	112	39,2	R	10,5504	13,8	1	3	A	2	purulento	verde	fétido	-	-	-	verde	-	-
5	0	-	-	-	-	100	136	40,0	R	7,0336	42,6	2	3	A	2	sang.	vermelho	fétido	-	-	-	verde	-	-
6	1	100	-	-	1	96	108	39,9	R	6,28	48,7	3	2	A	2	sang.	vermelho	fétido	-	-	-	marrom	-	-
7	0	-	-	-	1	112	146	39,8	R	5,652	53,8	2	2	A	1	sero-sang.	amarelo	fétido	-	-	-	marrom	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 5 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH no paciente 02.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	9,5		8,5		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	10,1		7,6		
	Hematócrito (%)	22 a 35	35		30		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	36		35		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	12		9		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	32		25		
	R.D.W. (%)	12 a 15	14		16		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,0		6,5		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	142*		540			
Obs.: *Grumos plaquetários (++)							
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		36.300		42.300	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	24.321	67	5.499	13
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	9.801	27	32.571*	77
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	726	2	2.961	7
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	1.452	4	1.269	3
Obs.: *Linfócitos reativos (++)							
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Escherichia coli</i>		Não houve crescimento			
	Amicacina	Sensível		Sensível			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Ampicilina	Sensível		Sensível			
	Cefalotinina	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Cefovemicina	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Sensível		Sensível			
	Tetraciclina/Doxiciclina	Sensível		Sensível			
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		Sensível			

Azitromicina	Resistente	Sensível
--------------	------------	----------

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 03

Ovino filhote macho, oriundo do cruzamento das raças Crioula Lanada e Texel, com 3 meses de idade, pesando 26 Kg. Apresentou um quadro de miíase no chifre esquerdo. A miíase era oriunda de uma lesão decorrente de briga com outro filhote macho. A miíase ocorrida neste paciente foi identificada como Miíase IV.

Miíase IV:

- Tamanho inicial da lesão: 54.88 cm²
- Tempo total de tratamento: 23 dias
- Redução diária média: 2.38 cm²/dia
- Contração média de diária: 40.20%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática de *Sulphur* 12CH sobre a miíase IV estão apresentados a seguir na Tabela 6. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na sequência na Figura 4. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 3 estão apresentados a seguir na Tabela 7.

Figura 4 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase IV tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

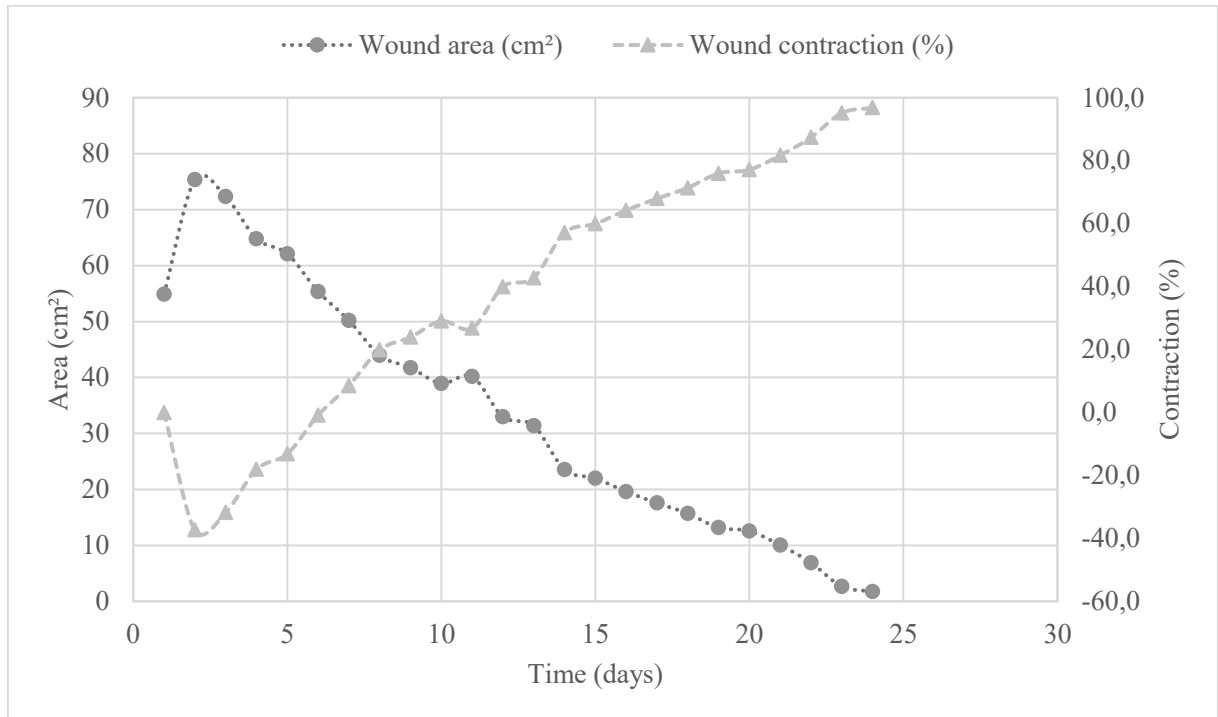


Tabela 6 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase IV.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm ²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos
															Quant	Aspecto	Cor	Odor					
0	2	300	200	0	-	112	120	40,5	R	54,8872	0,0	2	3	-	3	sang.	vermelho	metálico	-	-	-	-	-
1	1	0	100	0	-	118	124	40,2	R	75,36	-37,3	3	3	A	3	sang.	vermelho verde	metálico	-	-	-	-	-
2	0	-	-	-	-	102	108	39,1	R	72,3456	-31,8	3	3	A	3	sang. purulento	verde	-	S	-	-	-	-
3	0	-	-	-	-	100	110	39,1	R	64,8096	-18,1	3	3	A	2	purulento	verde	fétido	S	-	1	-	-
4	0	-	-	-	-	88	98	39,2	R	62,1092	-13,2	3	3	A	2	purulento	verde	fétido	-	-	2	verde	-
5	0	-	-	-	-	102	106	39,0	R	55,3582	-0,9	3	3	A	2	sero-sang.	amarelo	fétido	-	-	3	verde	-
6	0	-	-	-	-	96	106	38,8	R	50,2086	8,5	3	3	-	2	sero-sang.	amarelo	fétido	-	-	2	marrom	-
7	0	-	-	-	-	80	96	39,1	R	43,96	19,9	3	3	-	2	sero-sang.	amarelo	-	S	-	1	marrom	-
8	0	-	-	-	-	80	90	39,3	R	41,762	23,9	3	3	-	3	sang.	vermelho	-	-	-	-	marrom	-
9	0	-	-	-	-	110	154	39,1	R	38,936	29,1	2	3	-	3	sero-sang.	amarelo	fétido	S	-	-	marrom	-
10	0	-	-	-	-	80	124	39,4	R	40,192	26,8	2	3	-	3	sero-sang.	amarelo	-	-	-	-	marrom	-
11	0	-	-	-	-	90	138	39,1	R	32,97	39,9	2	3	-	2	sero-sang.	amarelo	-	-	1	-	marrom	-
12	0	-	-	-	-	72	88	39,0	R	31,4	42,8	2	2	-	2	sero-sang.	amarelo	-	-	2	-	marrom	-
13	0	-	-	-	-	78	96	39,0	R	23,55	57,1	2	3	-	3	sang.	vermelho	-	-	-	-	marrom	-
14	0	-	-	-	-	80	92	39,1	R	21,98	60,0	2	3	-	2	sero-sang.	amarelo	-	S	-	-	amarelo	-
15	0	-	-	-	-	92	102	38,9	R	19,625	64,2	2	3	-	2	sero-sang.	amarelo	-	-	-	-	amarelo	-
16	0	-	-	-	-	100	114	39,0	R	17,584	68,0	1	2	-	1	purulento	verde	-	-	-	-	amarelo	-
17	0	-	-	-	-	86	98	39,1	R	15,7	71,4	1	2	-	1	sero-sang.	amarelo verde	-	-	2	-	amarelo	-
18	0	-	-	-	-	80	96	39,1	R	13,188	76,0	1	2	-	1	sero-sang.	amarelo verde	-	-	-	-	amarelo	-
19	0	-	-	-	-	86	96	39,2	R	12,56	77,1	1	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-
20	0	-	-	-	-	90	126	39,0	R	10,048	81,7	1	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-

21	0	-	-	-	-	82	100	39,0	R	6,908	87,4	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-
22	0	-	-	-	-	78	94	39,2	-	2,669	95,1	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-
23	0	-	-	-	-	100	112	39,1	-	1,727	96,9	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 7 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH no paciente 03.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	7,5		6,9		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	8,9		8,7		
	Hematócrito (%)	22 a 35	26		26		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	35		38		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	12		13		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	34		33		
	R.D.W. (%)	12 a 15	17		15		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,8		5,8		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	426		392			
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		18.200		9.600	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	2.184	12	2.496	26
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	13.832	76	6.624	69
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	0	0	192	2
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	2.184	12	288	3
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Cefalotina	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Enrofloxacina	Sensível		Sensível			
	Sulfazotrim	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Resistente		Sensível			

Tetraciclina	Resistente	Sensível
Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível	Sensível
Azitromicina	Resistente	Sensível
Levofloxacino	Resistente	Sensível

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 04

Ovino filhote fêmea, da raça Crioula Lanada, com 2 meses de idade, pesando 13 Kg. Apresentou um quadro complexo, composto por três miíases na região interdigital do membro anterior esquerdo. As miíases eram decorrentes de lesões interdigitais prévias ocasionadas por *foot-rot*, uma doença podal comum dos ovinos. As miíases ocorridas nesta paciente foram identificadas como Miíase V, Miíase VI e Miíase VII.

Miíase V:

- Tamanho inicial da lesão: 10.67 cm²
- Tempo total de tratamento: 8 dias
- Redução diária média: 1.33 cm²/dia
- Contração média de diária: 70.60%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase V estão apresentados a seguir na Tabela 8. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na Figura 5.

Figura 5 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase V tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

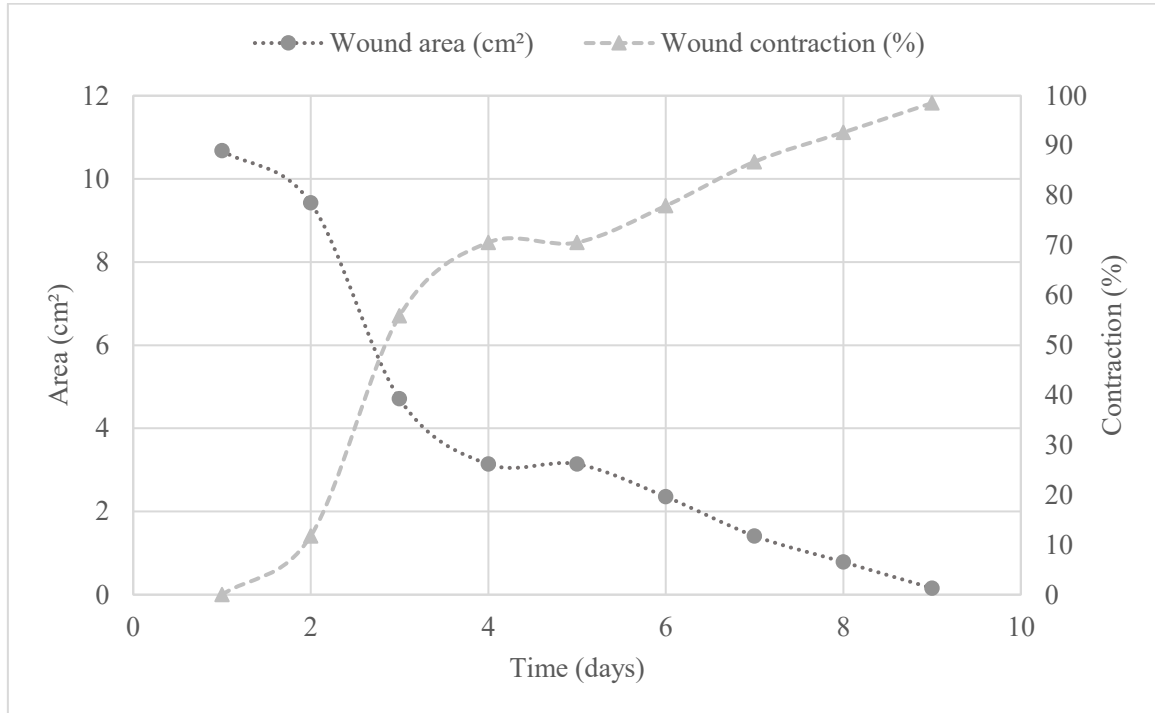


Tabela 8 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase V.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão														
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm ²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos	
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor						
0	2	50	50	-	-	92	142	39,1	-	10,676	0,0	2	3	-	3	sang. purulento	vermelho	-	-	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	96	144	40,4	R	9,42	11,8	3	3	-	3	sero-sang	vermelho verde	-	S	-	1	-	-	-
2	0	-	-	-	-	112	144	39,8	R	4,71	55,9	3	3	-	2	purulento	verde	fétido	-	-	1	verde	-	-
3	0	-	-	-	-	102	120	39,0	R	3,14	70,6	1	2	-	2	sero-sang	amarelo	fétido	-	-	1	verde	-	-
4	0	-	-	-	-	96	104	39,2	R	3,14	70,6	1	2	-	1	sero-sang	amarelo	-	S	-	-	amarelo	-	-
5	0	-	-	-	-	100	128	39,0	R	2,355	77,9	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	-	-	-	-	-
6	0	-	-	-	-	106	120	39,1	R	1,413	86,8	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
7	0	-	-	-	-	96	118	38,1	R	0,785	92,6	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
8	0	-	-	-	-	120	144	38,9	R	0,157	98,5	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Miíase VI:

- Tamanho inicial da lesão: 1.57 cm²
- Tempo total de tratamento: 4 dias
- Redução diária média: 0.39 cm²/dia
- Contração média de diária: 34.50%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase VI estão apresentados a seguir na Tabela 9. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na Figura 6.

Figura 6 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VI tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

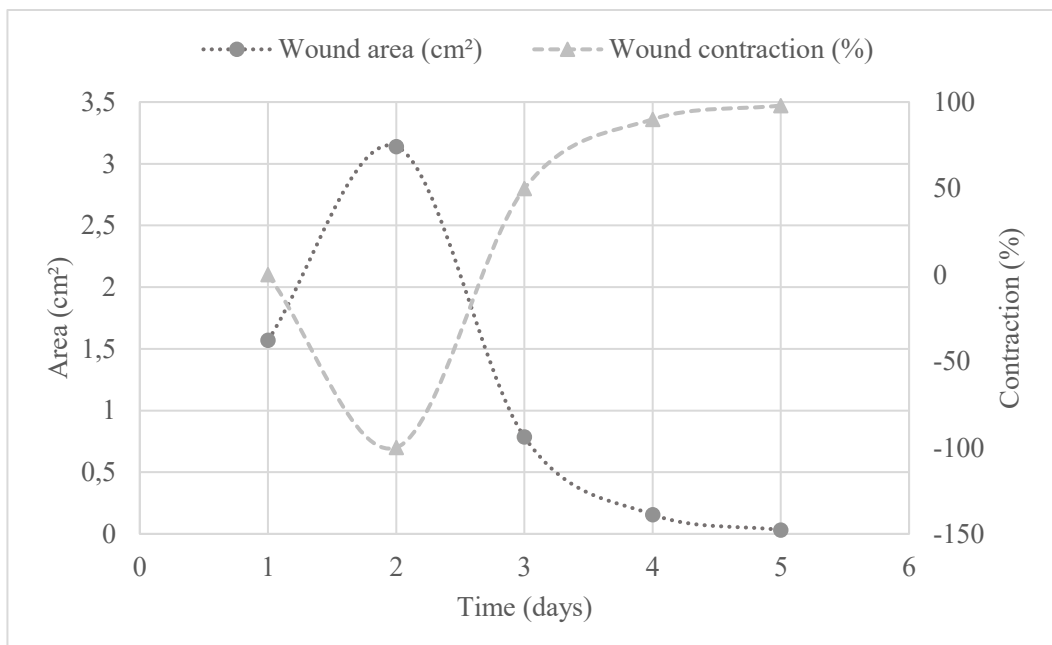


Tabela 9 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH sobre a miíase VI.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostas	Pelos
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor					
0	1	80	-	-	-	92	142	39,1	-	1,57	0,0	1	3	-	2	sero-sang	amarelo	fétido	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	96	144	40,4	1	3,14	-100,0	3	3	-	2	purulento	amarelo	fétido	-	-	-	-	-
2	0	-	-	-	-	112	144	39,8	1	0,785	50,0	3	3	-	2	sero-sang	amarelo	-	-	-	-	-	-
3	0	-	-	-	-	102	120	39,0	1	0,157	90,0	3	3	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-
4	0	-	-	-	-	96	104	39,2	1	0,0314	98,0	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Miíase VII:

- Tamanho inicial da lesão: 9.42 cm²
- Tempo total de tratamento: 4 dias
- Redução diária média: 2.35 cm²/dia
- Contração média de diária: 75.80%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase VII estão apresentados a seguir na Tabela 10. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração (%) diária estão apresentados na Figura 7. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 4 estão apresentados a seguir na Tabela 11.

Figura 7 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VII tratada com pomada homeopática *Sulphur* 12cH em função do tempo (dias).

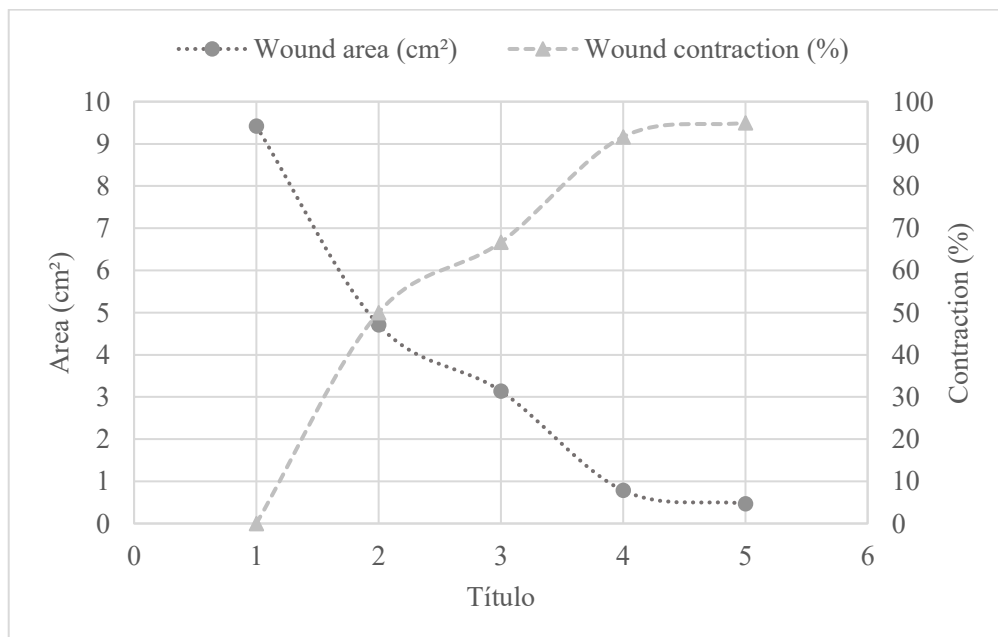


Tabela 10 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur 12cH* sobre a miíase VII

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão														
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid.necro	Croscas	Pelos	
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor						
0	2	50	50	-	-	92	142	39,1	-	9,42	0,0	1	3	-	2	sero-sang	vermelho	fétido	-	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	96	144	40,4	R	4,71	50,0	3	3	-	2	purulento	verde	fétido	-	-	1	verde	-	
2	0	-	-	-	-	112	144	39,8	R	3,14	66,7	2	3	-	2	sero-sang	amarelo	-	-	-	-	marrom	-	
3	0	-	-	-	-	102	120	39,0	R	0,785	91,7	2	2	-	1	sero-sang	amarelo	-	-	-	-	-	-	
4	0	-	-	-	-	96	104	39,2	R	0,471	95,0	2	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 11 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Sulphur* 12cH na paciente 04.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	8,93		6,4		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	11,7		6,6		
	Hematócrito (%)	22 a 35	22		20		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	38		34		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	20		11		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	52		33		
	R.D.W. (%)	12 a 15	67		14		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	7,0		7,0		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	632		326			
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		12.600		26.400	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	8.820	70	7.392	28
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	1.260	10	16.896*	64
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	1.008	8	264	1
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	1.512	12	1.848	7
Obs.: *Linfócitos reativos (+)							
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Cefalotina	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Enrofloxacina	Sensível		Sensível			
	Levofloxacino	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Sensível		Sensível			
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		Sensível			
Tetraciclina	Sensível		Sensível				

Tobramicina	Sensível	Sensível
Azitromicina	Resistente	Sensível

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

5 DISCUSSÃO

A pomada homeopática *Sulph* 12cH mostrou eficácia adequada ao tratamento das miíases naturalmente ocorridas nos ovinos deste estudo. Os efeitos biológicos da homeopatia em um organismo complexo puderam ser verificados, assim as informações previamente obtidas nos testes *in vitro*²⁹ foram confirmadas e através destes achados podemos ampliar as inferências.

O *Sulphur* manipulado na forma de pomada foi capaz de interferir no ciclo larval com efeitos deletérios sobre as larvas parasitárias de *C. hominivorax* e melhora da saúde dos animais, facilitando sua remoção das feridas. Este efeito pode ser evidenciado pelo exame clínico específico da lesão, onde se notou que todas as lesões estavam totalmente livres de larvas até no máximo 2 dias após iniciado o tratamento com a pomada de *Sulphur*. Na maioria dos casos acompanhados, as feridas já se encontravam sem larvas vivas logo após a primeira aplicação da pomada. Esse resultado confirmou os achados anteriores de testes *in vitro*²⁹, onde o medicamento já havia demonstrado efeito sobre larvas deste díptero. Este é o ponto de partida para o tratamento desta patologia.^{5,10} Porém, para que o tratamento seja realmente efetivo não basta apenas combater as larvas, além disso é preciso proporcionar condições para que as perdas teciduais sejam reparadas e prevenir a lesão da contaminação bacteriana.⁶

O exame clínico geral dos pacientes obteve valores normais para a espécie ovina.⁴² A grande variação dos valores obtidos nestes exames se deveu principalmente ao fato de que os animais são de idades, pesos e raças muito diferentes entre si.⁴³ Além disso, como os animais

são criados em ambiente natural não controlado, a variação climática natural (temperatura e umidade do ar, velocidade do vento, pluviosidade) também afeta os resultados destes exames.⁴³ Além do estresse próprio da contenção física que é necessária para que os exames e o tratamento sejam realizados.⁴³ Estudos similares com ovinos⁴⁴ e bovinos⁴⁵ também relataram grande variação dos parâmetros fisiológicos nos animais naturalmente acometidos por miíases.

De forma geral, pode-se dizer que o processo fisiológico de inflamação local seguido por reparação tecidual aconteceu normalmente como seria esperado para um quadro de miíase sob cuidados veterinários.⁴⁶ Este fato fica evidente quando se compara os dados obtidos neste estudo com outros na mesma temática.^{33,44,45,47,48}

Nos primeiros dias de tratamento houve um predomínio de secreção amarelada e esverdeada nas lesões, com um aspecto purulento e odor característico fétido. Estes achados indicam uma reação inflamatória exuberante, o que é totalmente esperado como resposta fisiológica a uma agressão tão severa como a miíase por *C. hominivorax*.⁴² Neste momento, o organismo do animal está mobilizando suas forças para exonerar os restos das larvas mortas que permanecem em seus tecidos. Para isso, é fundamental que a reação inflamatória esteja acontecendo de forma intensa: o pus é resultado da ação das células inflamatórias (principalmente macrófagos) que estão a mediar os primeiros passos rumo a cura desta doença.⁴⁰ Esta reação inflamatória exuberante se confirma ao observar os leucogramas, onde uma leucocitose com predomínio de neutrófilos foi verificada na primeira coleta da maior parte dos pacientes. As culturas bacterianas feitas a partir das amostras biológicas mostraram contaminação em todas as lesões, como já esperado.

Uma elevação considerável da temperatura corporal aconteceu nos primeiros dias do tratamento na maior parte dos animais. Os resultados dos exames de sangue e microbiológicos mostraram que ocorreu a contaminação bacteriana das lesões no início do tratamento, como já era esperado. As miíases são lesões que sofrem contaminação bacteriana naturalmente^{5,10}, desta

forma, septicemias sempre são uma preocupação do clínico que trata um quadro de miíase (seja em animais ou seres humanos).

A elevação da temperatura corporal é um mecanismo de resposta fisiológica as infecções bacterianas. Porém, sua efetividade é maior quando restrita a um período de tempo não muito prolongado, pois a febre intermitente pode levar a outros problemas de saúde dos animais, principalmente relacionados a apatia e perda do apetite.⁴² No caso dos animais tratados neste estudo, este fenômeno ocorreu de forma adequada, pois a febre ficou restrita aos primeiros dias do tratamento, a maior parte dos animais não apresentou febre a partir do terceiro dia. Nos casos de miíases tratadas por métodos convencionais, é comum de haver o prolongamento do estado febril por muito tempo^{31,32}, alguns estudos reportaram até a morte de animais por septicemias quando não eram utilizados antibióticos como apoio ao tratamento.^{2,44,45}

Um achado adicional interessante deste estudo foi que a maioria dos animais em tratamento não apresentaram inapetência e apatia mesmo durante o período de febre ocorrido nos primeiros dias de tratamento. Infelizmente esta avaliação não foi realizada de forma padronizada desde o início dos estudos, de forma que não é possível uma análise estatística sobre este efeito. Todavia, este foi um fato que chamou a atenção dos pesquisadores durante a execução do estudo, pois nos casos de miíases tratadas pelos métodos convencionais é comum de ocorrer apatia e inapetência duradouras associadas a quadro febril e debilitante que podem culminar com intensas perdas de peso e baixa no desempenho animal.^{31,32}

As medidas de área e da contração das feridas, apoiadas pelos resultados dos exames da lesão mostraram a forma pela qual o processo de reparação e cicatrização ocorreu em cada caso clínico. Observando os gráficos de evolução da área das lesões, nota-se que a cicatrização das miíases seguiram o padrão de comportamento esperado de feridas profundas e contaminadas, como nos estudos de Oliveira⁴⁷, Sanavria et al⁴⁵ e Sanavria⁴⁴. Inicialmente, devido a menor significância do efeito de borda, a velocidade de fechamento da ferida é menor, porém, com o

passar dos dias, a velocidade aumentou exponencialmente até o fechamento completo da ferida.^{42,49} Este fato fica evidenciado pela análise do formato das curvas que expressam a evolução do fechamento da ferida em função do tempo, onde nota-se uma tendência a curva do tipo exponencial.

Devido aos fatores que não foram controlados, a velocidade de fechamento e de contração das feridas variou muito, obviamente. Porém, mesmo assim pode-se notar que nos animais mais jovens a velocidade de recuperação foi consideravelmente maior quando comparada aos animais mais velhos. Além disso, as feridas inicialmente maiores e com maior estadiamento da miíase também precisaram de maior tempo para sua reparação e cicatrização. Estes fatos já eram esperados, pois quanto mais desenvolvida a miíase (maior grau de estadiamento), maior será a perda tecidual e desta forma, mais tempo será necessário para que o organismo se reestabeleça por completo. Estes achados confirmam os resultados de Oliveira⁴⁷ que relatou maior tempo de recuperação para feridas mais profundas e mais contaminadas quando comparado a feridas menores e mais limpas.

Os achados hematológicos dos exames antes do tratamento são compatíveis com os dados relatados pela literatura científica disponível.⁴⁷ Nestes se notou-se uma leve anemia, provavelmente ocasionada pela perda de sangue intensa decorrente do parasitismo larval. A reatividade de plaquetas foi um achado bastante presente nos exames iniciais. Este achado pode ser decorrente ao processo de sangramento ativo⁴⁰ (característico de quadros de miíases por *C. hominivorax*) em curso no momento da coleta.

Os resultados obtidos nos exames bacteriológicos deste estudo revelaram um efeito biológico muito interessante e que já havia sido relatado anteriormente em estudos *in vitro* envolvendo medicamentos homeopáticos e culturas bacterianas: a mudança do perfil de resistência e susceptibilidade bacteriana após contato com a homeopatia. Ao se comparar os resultados dos exames bacteriológicos antes e após o tratamento homeopático dos ovinos

acometidos por miíases verifica-se que houve mudanças positivas no perfil de resistência bacteriana a alguns antibióticos comumente utilizados na clínica médica, com o retorno a susceptibilidade aos antibióticos nas culturas isoladas após o tratamento homeopático. Este efeito já foi demonstrado anteriormente em alguns estudos *in vitro*⁵⁰ e também em estudos envolvendo relatos de casos clínicos^{51,52}.

Atualmente, a resistência antimicrobiana é reconhecida como sendo um dos maiores desafios atuais no que se refere a saúde humana e animal.^{53,54} Os achados destes estudos aliados aos do presente mostram que a homeopatia pode ser um sistema terapêutico apto a ser empregado neste contexto, pois pode colaborar para a diminuição do uso irracional de antibióticos além de restabelecer a susceptibilidade bacteriana em determinadas situações clínicas de interesse.

6 CONCLUSÕES

O medicamento homeopático *Sulphur* manipulado na forma de pomada é uma opção interessante de ser empregada no tratamento das miíases por *C. hominivorax*. Este polícresto é capaz de combater as larvas parasitas e auxiliar na reparação das perdas tissulares decorrentes dessas miíases. Nesses casos o *Sulphur* exerce um efeito positivo sobre o processo inflamatório agudo e exuberante característico da pele quando parasitada pelas larvas deste díptero, além de auxiliar na resposta do organismo a contaminação bacteriana dessas miíases. Estudos clínicos mais controlados podem atestar essas hipóteses.

REFERÊNCIAS

1. Hall M, Wall R. Myiasis of Humans and Domestic Animals. Adv Parasitol [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2018 Sep 27];35:257–334. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X08600731>

2. Costa-Júnior LM, Chaves DP, Brito DRB, Santos VAF dos, Costa-Júnior HN, Barros ATM. A review on the occurrence of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2019;29:61.
3. Pezzi M, Bonacci T, Leis M, Mamolini E, Marchetti MG, Krčmar S, et al. Myiasis in domestic cats: A global review. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2019;12(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3618-1>
4. Cansi ER, Demo C. Ocorrência de míases em animais de companhia no Distrito Federal, Brasil. *Acta Sci Vet*. 2011;39(3):982.
5. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Trop Dermatology Second Ed*. 2016;393–400.
6. Sunny B, Sulthana L, James A, Sivakumar T. Maggot Infestation: Various Treatment Modalities. *J Am Coll Clin Wound Spec* [Internet]. 2016;8(1–3):51–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2018.03.002>
7. Hall MJR, Wall RL, Stevens JR. Traumatic Myiasis: A Neglected Disease in a Changing World. *Annu Rev Entomol* [Internet]. 2016 Mar 11 [cited 2018 Sep 27];61(1):159–76. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-ento-010715-023655>
8. Barros GP de, Bricarello PA. Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil. *Open J Vet Med*. 2020;10(06):80–91.
9. Grisi L, Leite RC, Martins JR de S, Barros ATM de, Andreotti R, Caçado PHD, et al. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2014;23(2):150–6.
10. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):79–105.
11. Holanda LF, Pereira BJA, De Holanda CVM, De Oliveira JG. Cerebral myiasis. Vol. 84, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 434–5.
12. Singh S, Athar M, Chaudhary A, Vyas A, Tiwari S, Singh S. Effect of Ivermectin on

- Wound Myiasis- A Hospital Based Study. *Ann Clin Lab Res.* 2017;05(04):10–1.
13. Ribeiro FAQ, Pereira CSB, Alves A, Marcon MA. Treatment of human cavitary myiasis with oral ivermectin. 2001 [cited 2018 Jul 17];67(1). Available from: <http://www.sborl.org.br>
 14. Durighetto Jr. AF, Machado MI, Favoreto Jr. S, Magalhães AO. Miíases Oraís: Aspectos Clínicos E Laboratoriais De Um Caso Humano. Vol. 5, Robrac. 1995. p. 19–22.
 15. Singh A, Singh Z. Incidence of myiasis among humans—a review. *Parasitol Res.* 2015;114(9):3183–99.
 16. Da Silva BB, Borges US, Pimentel ICC. Human vaginal myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax*. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;89(2):152–3.
 17. Shinohara EH, Martini MZ, De Oliveira Neto HG, Takahashi A. Oral myiasis treated with ivermectin: Case report. *Braz Dent J.* 2004;
 18. Antunes AA, De Santana Santos T, Avelar RL, Neto ECM, MacEdo Neres B, Laureano Filho JR. Oral and maxillofacial myiasis: A case series and literature review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2011;112(6):e81–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.05.026>
 19. Osorio J, Moncada L, Molano A, Valderrama S, Gualtero S, Franco-Paredes C. Role of Ivermectin in the Treatment of Severe Orbital Myiasis Due to *Cochliomyia hominivorax*. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):e57–9.
 20. Campbell WC. Lessons from the History of Ivermectin and Other Antiparasitic Agents. *Annu Rev Anim Biosci* [Internet]. 2016 Feb 15 [cited 2018 Sep 27];4(1):1–14. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-animal-021815-111209>
 21. Omura S, Crump A. Ivermectin: Panacea for resource-poor communities? Vol. 30, *Trends in Parasitology.* 2014. p. 445–55.
 22. Lopes Wdz, Teixeira WFP, Felippelli G, Cruz BC, Maciel WG, Matos LVS de, et al. Ivermectina e abamectina em diferentes doses e vias de aplicação contra larvas de

- Cochliomyia hominivorax em bolsas escrotais de bovinos recém-castrados, provenientes da região sudeste do Brasil. *Ciência Rural* [Internet]. 2013;43(12):2195–201. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782013001200013&lng=pt&tlng=pt
23. Carvalho RA de. Bases moleculares da resistência a inseticidas organofosforados em *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). Tese (Doutorado) - Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas. Campinas; 2010.
24. Lumaret J-P, Errouissi F, Floate K, Rombke J, Wardhaugh K. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(6):1004–60.
25. Pavela R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. *Industrial Crops and Products*. 2015.
26. Isman MB. A renaissance for botanical insecticides? *Pest Manag Sci* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 May 12];71(12):1587–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ps.4088>
27. Aleixo DL, Bonamin LV, Ferraz FN, Da Veiga FK, De Araújo SM. Homeopathy in parasitic diseases. *Int J High Dilution Res*. 2014;13(46):13–27.
28. BOERICKE W. *Matéria médica homeopática com índice terapêutico*. 2nd ed. Fraenkel Vervolet, editor. Rio de Janeiro; 1993. 561 p.
29. Barros GP de, Seugling J, Bricarello PA. Effect of Homeopathic Medicines and a Nosode on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). *Homeopathy* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2019 Mar 5]; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1677479>
30. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol*.

2020;18(7):e3000411.

31. Moya-Borja GE, Oliveira CMB, Muniz RA, Goncalves LCB. Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. *Vet Parasitol.*

1993;49(1):95–105.

32. Moya-Borja GE, Muniz RA, Umehara O, Goncalves LCB, Silva DSF, McKenzie ME.

Protective efficacy of doramectin and ivermectin against *Cochliomyia hominivorax*. *Vet*

Parasitol [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2018 Nov 19];72(1):101–9. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401797000824>

33. Correia TR, Scott FB, Verocai GG, Souza CP, Fernandes JI, Melo RMPS, et al. Larvicidal efficacy of nitenpyram on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax*

(Diptera: Calliphoridae) in dogs. *Vet Parasitol* [Internet]. 2010; Available from:

<http://www.mendeley.com/research/larvicidal-efficacy-nitenpyram-treatment-myiasis-caused-cochliomyia-hominivorax-diptera-calliphorida>

34. Oliveira PC, Moraes PA, Scott FB, Verocai GG, Correia TR, Fernandes JI. Efficacy of spinosad on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera:

Calliphoridae) in dogs. *Vet Parasitol* [Internet]. 2018;258(June):53–6. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.06.006>

35. Farmacopéia ANDVS. Farmacopeia Brasileira. Farmacopeia Brasileira. 2010.

36. BRASIL. Farmacopeia Homeopática Brasileira 3ª edição. São Paulo. 2011;1(3):364.

37. B.OLIVEIRA BGR, CASTRO JBDA, ANDRADE NC. Técnicas Utilizadas na Aferição de Feridas e Avaliação do Processo Cicatricial. *Saúde Coletiva* [Internet]. 2005;2(6):57–62.

Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84220795005>

38. Prata M. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea: estudo experimental em rato. 1987

[cited 2019 Mar 10]; Available from: <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/14829>

39. Ramsey DT, Pope ER, Wagner-Mann C, Berg JN, Swaim SF. Effects of three occlusive

- dressing materials on healing of full-thickness skin wounds in dogs. *Am J Vet Res* [Internet]. 1995 Jul [cited 2019 Mar 10];56(7):941–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574165>
40. Thrall MA, Thrall MJ, Baker HC, Campbell MW, Denicola D, Fettman MJ, et al. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 2007.
41. Carter GR. *Fundamentos de Bacteriologia e Micologia Veterinária* [Internet]. São Paulo: Roca; 1988 [cited 2019 Mar 10]. 118–121 p. Available from:
<https://www.estantevirtual.com.br/sebotorrede papel/g-r-carter-fundamentos-de-bacteriologia-e-micologia-veterinaria-799493375>
42. Pugh DG, Baird AN. *Sheep and Goat Medicine*. Sheep and Goat Medicine. Elsevier Inc.; 2012.
43. Gauthier C, Griffin G. Using animals in research, testing and teaching. *Rev Sci Tech (International Off Epizootics)*. 2005;24(2):735–45.
44. Sanavria A, Prata MCA. Eficácia profilática do doramectin contra infestações naturais por *Cochliomyia hominivorax* em ovinos pós-castração. *Rev Bras Parasitol Vet*. 1996;5(2):113–7.
45. Sanavria A, Muniz RA, Gonçalves LCB, Rew RS, Silva DS. Eficácia profilática de doramectin contra infestações naturais por *Cochliomyia hominivorax* em bovinos após castração. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 1996;5(1):07–10.
46. Brisola C, Jacqueline P. Myiasis-causing Flies. In: *Encyclopedia of Infection and Immunity* [Internet]. Elsevier Inc.; 2020. p. 1–11. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00017-3>
47. OLIVEIRA CMB DE. *BIOLOGIA, FLUTUAÇÃO POPULACIONAL E PATOLOGIA DA Cochliomyia hominivorax (Coquerel, 1858) (DIPTERA: CALLIPHORIDAE)*. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 1980.
48. Amos CA de A. Atividade terapêutica do spinosad contra larvas de *Cochliomyia*

- hominivorax (L¹, L² e L³) em bovinos infestados natural e artificialmente. 2009;
49. Coelho HE. Patologia veterinária. Manole; 2002.
50. Paseti TA, Bissoli LR, Macedo AP, Libame RB, Diniz S, Waisse S. Action of antibiotic oxacillin on in vitro growth of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) previously treated with homeopathic medicines. Homeopathy. 2017;106(1):27–31.
51. Nayak C. Thlaspi Bursa Pastoris in Treatment of Urinary Stones : A Case Series. 2020;1–5.
52. Chand KS, Kapoor P. Two Case Reports of Integrated Management of Antibiotic-Resistant Urinary Tract Infection. Homeopathy. 2020;109(2):97–106.
53. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections : A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America AND LACK OF ANTIBIOTIC DEVELOPMENT. 2008;90502:155–64.
54. Anderson RM. The pandemic of antibiotic resistance. Vol. 5, Nature Medicine. 1999. p. 147–9.

Supplementary files

S1- Certificado de aprovação pelo Conselho de Ética no Uso Animal em Experimentação da Universidade Federal de Santa Catarina para as atividades relacionadas ao presente artigo.

S2- Protocolo detalhado do atendimento clínico que foi realizado nos pacientes deste estudo.

ANEXO I: PROTOCOLO PADRÃO DE ATENDIMENTO CLÍNICO EXPERIMENTAL

Projeto de pesquisa CEUA - UFSC n° 6324250619

O exame clínico da lesão era realizado sempre antes da execução do tratamento com a pomada homeopática. O procedimento padrão era composto por um exame clínico geral seguido por exames específicos da miíase e da região corpórea lesionada. Uma descrição passo a passo destes exames é apresentada a seguir:

1º passo - Exame clínico geral do animal acometido:

Eram mensurados os principais sinais vitais dos animais.

A frequência cardíaca (batimentos cardíacos por minuto) e frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto) eram mensuradas por auscultação via estetoscópio veterinário.

A temperatura retal (°C) era averiguada por termômetro digital de contato.

A reatividade dos linfonodos regionais (Reativos ou Não reativos) próximos da lesão era investigada por apalpação manual direta da região acometida;

2º passo - Higienização da lesão:

Era utilizado solução fisiológica (NaCl 0,9%) estéril para lavar a lesão, seguido por secagem com gaze hidrófila estéril. A tricotomia era realizada quando necessário, além do uso de detergente neutro atóxico;

3º Passo – Estadiamento da miíase:

A avaliação visual das características macroscópicas da miíase foi a base para sua classificação, que variou em graus segundo a severidade da doença para o animal acometido.

A quantidade total de larvas vivas e mortas presentes na lesão era estimada. Além da quantidade total, se estimada também a quantidade de cada estágio larval (L1, L2 e L3) que estava presente na miíase. A presença de novos ovos de moscas nos bordos da lesão também era investigada e contada em caso de presença. Estes dados possibilitaram realizar o estadiamento da miíase em graus, de acordo com os seguintes critérios:

•**Grau um:** presença apenas larvas de primeiro estágio (L1). Lesão recente, a eclosão das larvas ocorreu em até 12h. Sem presença de novas oviposições nos bordos da lesão;

•**Grau dois:** presença de larvas de primeiro (L1) e segundo estágio (L2). Lesão recente, a eclosão das larvas ocorreu em até 24h. Sem presença de novas oviposições nos bordos da lesão;

•**Grau três:** presença de larvas de primeiro (L1), segundo (L2) e terceiro estágio (L3). Lesão ocorreu a mais de 24h. Sem presença de novas oviposições nos bordos da lesão;

•**Grau quatro:** presença de larvas de primeiro (L1), segundo (L2) e terceiro estágio (L3). Lesão ocorreu a mais de 24h. Com a presença de novas oviposições nos bordos da lesão;

•**Grau cinco:** presença de larvas de primeiro (L1), segundo (L2) e terceiro estágio (L3) e larvas de terceiro estágio em fase de pré pupas. Lesão com mais de 24h. Com a presença de novas oviposições nos bordos da lesão;

•**Grau zero:** quando não existiam mais larvas vivas na lesão.

4º Passo - Exame clínico específico lesão e da área ao redor:

Este exame consistia basicamente na avaliação indireta de aspectos da ferida relacionados ao processo inflamatório e cicatricial.

A dor local foi inferida pelo tratador usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

0 – Sem dor perceptível;

1 – Dor leve;

2 – Dor moderada;

3 – Dor intensa.

A aumento da temperatura local foi avaliado por palpação manual direta e foi registrado segundo sua presença ou ausência;

O edema local foi inferido usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

0 – Sem edema perceptível;

1 – Edema leve;

2 – Edema moderado;

3 – Edema intenso.

A quantidade da secreção da lesão foi descrita usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

- 0 – Sem presença de secreção na lesão;
- 1 – Pouca quantidade de secreção presente na lesão;
- 2 – Média quantidade de secreção presente na lesão;
- 3 – Grande quantidade de secreção presente na lesão.

O aspecto macroscópico da secreção, quando presente na lesão, foi diretamente observado e classificado em: sanguinolento, purulento, sero-sanguinolento, seroso.

A cor da secreção, quando presente na lesão, foi diretamente observada e classificado em: vermelho, amarelo, verde ou marrom.

O odor da secreção, quando presente na lesão, foi diretamente aferido e classificado em: metálico ou fétido.

A presença de coágulo sanguíneo na lesão foi avaliada.

A quantidade de tecido necrótico na lesão foi descrita usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

- 0 – Sem presença de tecido necrótico na lesão;
- 1 – Pouca quantidade de tecido necrótico presente na lesão;
- 2 – Média quantidade de tecido necrótico presente na lesão;
- 3 – Grande quantidade de tecido necrótico presente na lesão.

A quantidade de tecido de granulação na lesão foi descrita usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

- 0 – Sem presença de tecido de granulação na lesão;
- 1 – Pouca quantidade de tecido de granulação presente na lesão;
- 2 – Média quantidade de tecido de granulação presente na lesão;
- 3 – Grande quantidade de tecido de granulação presente na lesão.

A coloração das crostas, quando presente na lesão, foi diretamente observada e classificado em: vermelho, amarelo, verde ou marrom.

O surgimento de novos pelos na lesão foi examinado usando uma numeric rating scale (NRS) padrão que variava de 0 até 3, onde:

- 0 – Sem presença de pelos novos na lesão;
- 1 – Pouca quantidade de pelos novos presentes na lesão;
- 2 – Média quantidade de pelos novos presentes na lesão;

3 – Grande quantidade de pelos novos presentes na lesão.

5º Passo - Morfometria da lesão:

Realizada pela técnica de decalque com papel manteiga usando lápis escolar atóxico;

6º Passo – Aplicação da pomada:

A aplicação era realizada manualmente. Uma quantidade generosa da pomada homeopática era depositada sobre a ferida de forma a recobrir toda a extensão da lesão;

7º Passo – Liberação do animal para o campo:

O animal era liberado junto com o rebanho. Por se tratar de um ferimento naturalmente contaminado, a lesão permanecerá exposta sem a confecção de curativo fechado.

**CAPÍTULO IV- *PYROGENIUM* OINTMENT IN TREATMENT OF DEEP AND
CONTAMINATED MYIASIS BY *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA:
CALLIPHORIDAE) IN SHEEP: A CASE SERIES**

***PYROGENIUM* OINTMENT IN TREATMENT OF DEEP AND CONTAMINATED MYIASIS BY *COCHLIOMYIA HOMINIVORAX* (DIPTERA: CALLIPHORIDAE) IN SHEEP: A CASE SERIES**

1 RESUMO

Background: As miíases causadas por *Cochliomyia hominivorax* (Díptera: Calliphoridae) facilmente culminam em quadros febris e septicêmicos. As perdas teciduais são severas e podem culminar com mutilações e morte do paciente, dependendo do local anatômico afetado. *Pyrogenium* é o grande medicamento para tratamento de animais em quadros septicêmicos e acometidos por feridas de pele profundas e contaminadas, assim como as miíases por *C. hominivorax*. *Pyrogenium* já demonstrou sua eficácia *in vitro* sobre este díptero, porém até o momento, ensaios *in vivo* não tinham sido realizados. Assim sendo, este estudo apresenta um compilado de casos clínicos de ovelhas acometidas por miíases por *C. hominivorax* que foram tratadas com uma pomada de *Pyrogenium*. Os casos são discutidos segundo bases teórico-científicas e apoio de estatística descritiva.

Patients: Foram acompanhadas sete miíases profundas e contaminadas que ocorreram de forma natural em ovelhas de uma fazenda experimental e que foram tratadas por uma pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH. Os animais foram tratados e acompanhados diariamente até a cicatrização completa das lesões. Foram coletadas informações clínicas, hematológicas e microbiológicas sobre a evolução do processo inflamatório e cicatricial.

Results: A pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH mostrou eficácia terapêutica adequada ao tratamento de ovinos acometidos por miíases profundas e contaminadas ocorridas naturalmente, sendo capaz de combater as larvas parasitárias e auxiliar o organismo a se recuperar das perdas teciduais.

Conclusions: Este estudo trouxe informações sobre um possível novo uso médico para o medicamento homeopático *Pyrogenium* e mostrou seu efeito no tratamento de feridas da pele muito profundas e contaminadas. Adicionalmente, um importante achado sobre o poder da terapêutica homeopática sobre o nexo da resistência antimicrobiana foi relatado. Estudos clínicos controlados podem reforçar estas hipóteses.

Keywords: Cutaneous myiasis; Skin healing; Inflammatory process; Bacterial resistance to antibiotics.

2 INTRODUÇÃO

O tratamento das miíases causadas por *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858) ainda representam um grande desafio aos médicos humanos e veterinários dos países em desenvolvimento, como Brasil e Índia.¹ Estas feridas se caracterizam pela sua rápida evolução e agravamento do quadro clínico quando sem tratamento adequado. Devido sua natureza, são feridas que sofrem contaminação bacteriana e levam a quadros febris intensos, podendo culminar facilmente com septicemia e morte do paciente.²

O estadiamento das miíases por *C. hominivorax* é fundamental para que as escolhas clínicas sejam feitas da melhor forma.³ O tratamento clínico padrão para as miíases causadas por *C. hominivorax* se divide em dois momentos: inicialmente se executa a remoção das larvas parasitárias dos tecidos do hospedeiro e se faz o combate da infecção bacteriana associada e após isso o foco é no suporte ao reparo das perdas teciduais decorrentes.⁴ As miíases mais profundas e mais contaminadas representam o maior desafio ao médico, pois nestes casos o risco de vida do paciente é maior. Assim sendo, o combate a infecção deve ser priorizado.²

Pyrogenium é reconhecido como “o grande antisséptico dinâmico homeopático”.⁵ Este medicamento é produzido a partir do extrato de carne magra de boi em água e exposta ao sol para decomposição e possui grande afinidade para tratar as condições inflamatórias e septicêmicas acompanhadas por febre intensa e inquietude.⁶ Para Lathoud,⁵ seu uso é essencial para o tratamento das infecções cutâneas graves que se caracterizam pela liberação intensa de secreções horrivelmente ofensivas. O quadro clínico gerado pelas miíases por *C. hominivorax* em estadiamento mais avançado é compatível com os sintomas apresentados na matéria médica de *Pyrogenium*.

Pomada é uma ótima opção de forma de apresentação farmacêutica para uso na dispensação de medicamentos que objetivam o tratamento das miíases por *C. hominivorax* por via tópica.² *Pyrogenium* já demonstrou efeito deletério sobre o desenvolvimento de larvas deste díptero em ensaios *in vitro* que promoveram o contato direto do medicamento com as larvas.⁷ Entretanto, estudos de eficácia *in vivo* ainda não foram executados até este momento. Desta forma, o presente estudo relata os efeitos do uso de uma pomada homeopática de *Pyrogenium* 12cH no tratamento de miíases profundas e contaminadas que ocorreram de forma natural em ovelhas de um rebanho experimental

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ETHICAL APPROVAL

This study was approved by the Committee on Animal Research and Ethics (CEUA) at the University of Santa Catarina (UFSC) in the Protocol Number: 6324250619. All the processes and standards that guided the execution of this research are in accordance with the guidelines of the National Council for the Control of Animal Experimentation in Brazil and the Directive 2010/63/EU. As informações referentes a este projeto de pesquisa podem ser

consultadas abertamente no endereço: <http://ceua.sites.ufsc.br/> através da inserção no número de registro citado anteriormente. O certificado de aprovação ética está apresentado em Supplementary files, S1.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo foi totalmente conduzido seguindo as bases de uma pesquisa clínica semi-controlada e apresenta seus resultados no formato de um compilado de casos clínicos apoiados por discussão teórico-científica. Os motivos que embasam essa decisão são os mesmos apresentados por Barros et al.

3.3 LOCAL DE ESTUDO E ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Este estudo foi desenvolvido nas instalações do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Agroecologia da Fazenda Experimental da Ressacada, que faz parte do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina. A Fazenda situa-se na região sul da ilha de Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, Brasil. Neste local é mantido um biotério de ovelhas das raças Crioula Lanada, Texel, Romney Marsh e seus cruzamentos, criados em sistema agroecológico integrado a produção vegetal. A alimentação dos animais foi constituída basicamente por pasto suplementado com ração a base de grãos (1.5% do Peso Vivo). Água potável e sal mineral especial para ovinos estão sempre à disposição dos animais. O período experimental foi de setembro de 2019 até fevereiro de 2020 e neste período os animais em tratamento permaneceram juntos ao rebanho geral para evitar sofrimento devido isolamento social.

3.4 POMADA HOMEOPÁTICA *PYROGENIUM* 12CH

A pomada homeopática foi desenvolvida e produzida em parceria com a Farmácia de Manipulação Milligramm[®] (CNPJ: 15.392.920/0001-70). O processo de produção respeitou todas as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos regulamentadas pela Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁸

Como veículo da formulação da pomada foi empregada uma mistura de lanolina estéril, vaselina e tocoferol (vitamina E). Esta formulação é sugerida pela Farmacopeia Homeopática Brasileira⁹ como veículo ideal para medicamentos homeopáticos na forma farmacêutica de pomada. Este veículo foi impregnado com uma matriz homeopática do medicamento *Pyrogenium* 12cH em álcool 70% (v/v) na proporção de 1:10 (matriz homeopática : veículo), conforme recomendação técnica descrita na 3ª Edição da Farmacopeia Homeopática Brasileira.⁹ A incorporação da matriz homeopática no veículo foi realizada de forma mecânica. A pomada homeopática foi dispensada em *blisters* estéreis como forma a garantir a segurança física e microbiológica da formulação antes de seu uso.

3.5 PROTOCOLO DE TRATAMENTO CLÍNICO

Todos os animais do rebanho eram inspecionados diariamente durante o período experimental com o objetivo de se diagnosticar rapidamente a ocorrência de miíases. Quando algum animal apresentava quadro clínico de miíase por *C. hominivorax* em estadiamento mais avançado, com presença de febre intensa, presença de grande quantidade de secreção purulenta e odor fétido, este era imediatamente encaminhado para atendimento clínico e tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH. Todo o protocolo de tratamento das miíases era realizado conforme os passos descritos no Material Suplementar deste artigo (S1). Por se tratar de um ferimento naturalmente contaminado, a lesão permanecia aberta, nestes casos a confecção de curativo fechado é desaconselhada.⁴ Exames clínicos eram realizados diariamente

com o objetivo de acompanhar a evolução do estado clínico dos animais em tratamento. Amostras de sangue para hemograma e também da secreção da ferida para exame microbiológico foram coletadas antes e após o tratamento, com o objetivo de avaliar o efeito sobre os parâmetros hematológicos das ovelhas e sobre o perfil bacteriano das lesões.

3.6 EXAMES CLÍNICO GERAL E ESPECÍFICO

O exame clínico da lesão era realizado sempre antes da execução do tratamento com a pomada homeopática. O procedimento padrão era composto por um exame clínico geral seguido por exames específicos da miíase e da região corpórea lesionada. Uma descrição passo a passo destes exames é apresentada na sessão de Materiais Complementares deste estudo.

No exame geral eram mensurados os parâmetros vitais do animal frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e reatividade de linfonodos. O exame específico da miíase consistia na observação visual do seu estadiamento conforme critérios descritos nos Materiais Suplementares (S1). O exame específico do local consistia na avaliação da dor, calor e edema do local afetado. A secreção da lesão era descrita por sua quantidade, aspecto macroscópico, cor e odor. A presença de coágulo, tecido necrótico, tecido de granulação, crostas e o surgimento de novos pelos também eram examinados como forma de acompanhar o processo de reparação tecidual.

3.7 MORFOMETRIA DAS FERIDAS

A mensuração da área da ferida era realizada diariamente por meio de decalque em papel manteiga¹⁰ e teve por objetivo acompanhar a progressão do processo cicatricial.

Para calcular o tamanho das lesões, foi utilizada a equação formulada por Prata¹¹:

$$A = \pi \times R \times r$$

onde: A representa a área da ferida (cm²); R, o raio maior da lesão e r, o raio menor da lesão.

O grau de contração da ferida foi expresso em percentual referente ao tamanho inicial da lesão, sendo mensurado pela equação proposta por Ramsey et al¹²:

$$\% \text{ de contração} = 100 \times (W_o - W_i) / W_o$$

onde: W_o é a área inicial da ferida e W_i é área da ferida no dia da mensuração.

3.8 COLETAS DE SANGUE E HEMOGRAMAS

Cada animal tratado teve duas amostras de sangue coletadas. A primeira amostra foi coletada imediatamente antes de iniciar o tratamento (dia 0) e a segunda amostra somente foi coletada após o término do processo cicatricial. O sangue foi colhido por punção da veia jugular, utilizando-se agulhas hipodérmicas descartáveis (25 x 8 mm) e tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). As amostras de sangue foram mantidas refrigeradas em caixa térmica até o processamento em um prazo máximo de 24 horas.

A contagem de eritrócitos, leucócitos, determinação de hemoglobina, proteínas plasmáticas totais e cálculo dos índices hematimétricos foram realizadas por meio de analisador hematológico automático (BC-2800Vet[®], Analisador Hematológico Automático, Mindray, Shenzhen, China) e checados por profissional médico veterinário habilitado. Realizou-se ainda um esfregaço sanguíneo (coloração pela técnica do Panótico Rápido e leitura das lâminas na objetiva de imersão – 1000x) para análise morfológica, contagem de plaquetas e contagem diferencial de leucócitos. Todas as metodologias empregadas nos exames hematológicos

seguiram as recomendações de Tral et al.¹³ As análises hematológicas ocorreram em um Laboratório comercial especializado em Análise Clínica Veterinária (Citovet® Laboratório Veterinário, CNPJ: 11.145.946/0001-62, Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 1503 - Sala 02, Bairro Capoeiras, Florianópolis – Santa Catarina, CEP 88090-060).

3.9 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO DAS LESÕES E EXAMES BACTERIOLÓGICOS

Cada animal tratado teve duas amostras de material biológico da lesão coletados para análise bacteriológica. A primeira amostra foi coletada imediatamente antes de iniciar o tratamento (dia 0) e a segunda amostra somente foi coletada após a alta clínica do animal, ao término do processo cicatricial. As amostras foram colhidas pela técnica do arraste com “swabs” esterilizados diretamente sobre a área central e dos bordos da lesão. Estas amostras foram acondicionadas em meio de transporte e enviadas para laboratório em até 24h. No laboratório as amostras foram semeadas em meio líquido de Brain Heart Infusion (BHI) e meio sólido Ágar Müeller-Hinton e incubadas por 24 horas. Posteriormente, foi realizada a leitura das placas e anotando-se os aspectos de crescimento das colônias. Foi empregada a técnica de arraste em placa até obtenção de colônia pura. A classificação das colônias era realizada de acordo com as características morfológicas e morfotintoriais segundo a técnica de Gram e observadas à microscopia de luz. Foram utilizadas provas bioquímicas de rotina. Todas as metodologias empregadas nos exames bacteriológicos seguiram as recomendações de Carter¹⁴.

Os resultados destes exames apresentaram a espécie bacteriana mais presente naquela amostra e a sua quantidade aproximada em Unidades Formadoras de Colônias (UFC). Também foi avaliado o perfil de resistência e susceptibilidade aos antibióticos mais usados na clínica veterinária através de antibiograma por difusão em ágar. Os exames bacteriológicos foram realizados por um Laboratório comercial especializado em Análise Clínica Veterinária

(Citovet[®] Laboratório Veterinário, CNPJ: 11.145.946/0001-62, Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 1503 - Sala 02, Bairro Capoeiras, Florianópolis – Santa Catarina, CEP 88090-060).

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram empregados métodos da estatística descritiva como suporte a análise dos dados. Cada caso clínico foi tratado como sendo um evento individual e desta forma, os parâmetros avaliados foram considerados como medidas de uma mesma variável repetidas no tempo. O controle de cada caso clínico foi considerado o próprio animal antes do tratamento, ou seja: os valores do exame do dia 0 foram utilizados como base para as comparações.

Para as variáveis área da ferida e % de contração da ferida foram construídas regressões estatísticas tempo dependentes com o objetivo de auxiliar na visualização da evolução do processo de reparo tecidual e cicatrização da ferida. O Software Microsoft Excel[®] versão 2019 foi utilizado para construir as regressões e os gráficos apresentados.

4 RESULTADOS

Os dados brutos deste estudo estão disponíveis de forma aberta no Repositório Data Mendeley[®] e podem ser acessados no link: <https://data.mendeley.com/drafts/52fk48nn8j>

Para melhor apresentar os resultados deste estudo, optou-se por agrupa-los por paciente. Entretanto, como alguns pacientes foram acometidos por mais de uma miíase e como alguns dos exames são específicos de cada miíase, usou-se uma sequência numérica para identificar cada uma das miíases tratadas.

Paciente 01

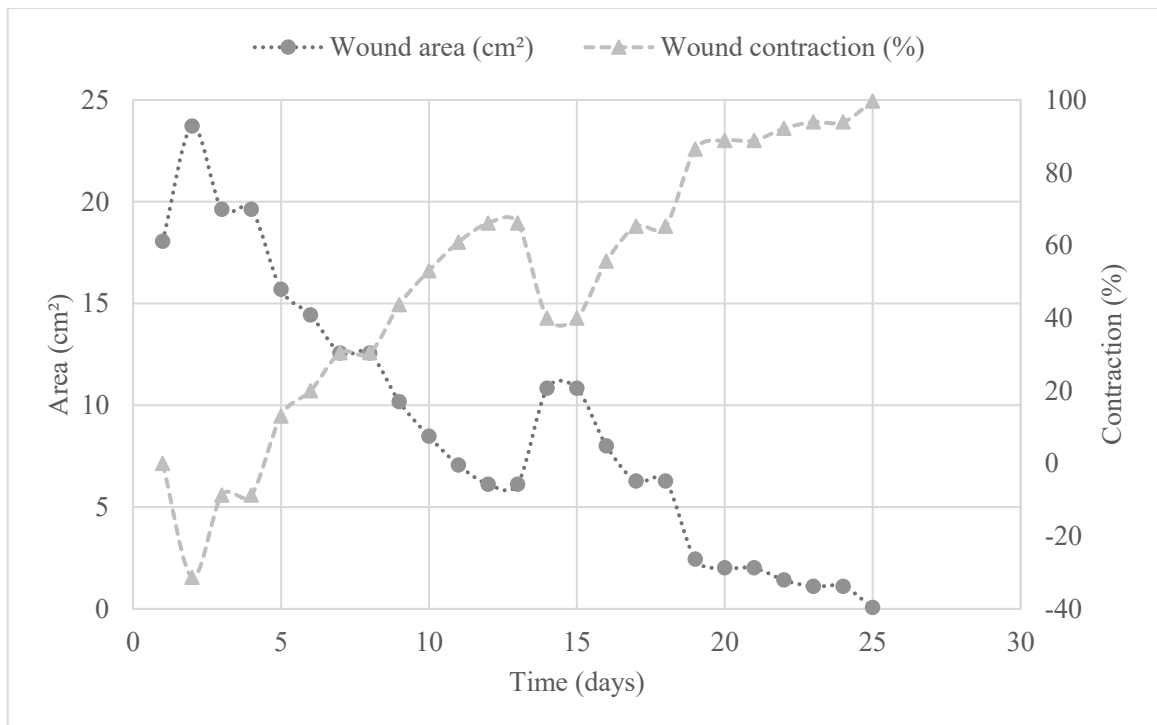
Ovelha fêmea adulta da raça Romney Marsh, com 3 anos de idade, pesando 60 Kg. Esta ovelha teve uma miíase localizadas na face medial da perna direita, decorrente a um corte com a lâmina da máquina de corte de lã. A miíase ocorridas nesta paciente foi identificada como Miíase I:

Miíase I

- Tamanho inicial da lesão: 23.70 cm²
- Tempo total de tratamento: 24 dias
- Redução diária média: 0.98 cm²/dia
- Contração média de diária: 51.60%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase I estão apresentados a seguir na Tabela 1. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 1. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 1 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 2.

Figura 1 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase I tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias).



22	0	-	-	-	-	98	100	39,1	-	1,099	93,9	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	S
23	0	-	-	-	-	110	122	39,1	-	1,099	93,9	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	S
24	0	-	-	-	-	96	108	39,2	-	0,0628	99,7	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	S

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 2 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 01.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO	PÓS TRATAMENTO				
Hemograma	Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	7,50 a 15,5	7,20	8,50			
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	9,3	9,4			
	Hematócrito (%)	22 a 35	26	31			
	V.C.M. (μm^3)	16 a 27	36	35			
	H.C.M. (10^{-12} g)	09 a 23	14	11			
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	38	30			
	R.D.W. (%)	12 a 15	15	13			
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,8	6,7			
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	275 a 500	642	142*				
Obs.: *Agregados plaquetários (++)							
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000	26.700		21.300		
		(/ mm^3)	(%)	(/ mm^3)	(%)	(/ mm^3)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	14.952	56	59	12.567
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	8.010	30	28	5.964
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	2.403	9	10	2.130
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	1.335	5	3	639
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Shigella</i> sp.		<i>Escherichia coli</i>			
	Amicacina	Sensível		Sensível			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Cefovemicina	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Sensível		Sensível			
	Tetraciclina / Doxiciclina	Sensível		Sensível			
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		Sensível			
	Azitromicina	Sensível		Sensível			
	Ampicilina	Resistente		Sensível			
	Cefalotinina	Resistente		Resistente			

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 02

Ovelha fêmea adulta, oriunda do cruzamento das raças Crioula Lanada e Texel, com 2 anos de idade, pesando 58 Kg. Esta ovelha teve uma miíase localizada na face medial do membro anterior esquerdo, decorrente a um corte com a lâmina da máquina de corte de lã. A miíase ocorridas nesta paciente foi identificada como Miíase II:

Miíase II

- Tamanho inicial da lesão: 16.95 cm²
- Tempo total de tratamento: 13 dias
- Redução diária média: 1.30 cm²/dia
- Contração média de diária: 42.40%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase II estão apresentados a seguir na Tabela 3. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 2. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 2 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 4.

Figura 2 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase II tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias).

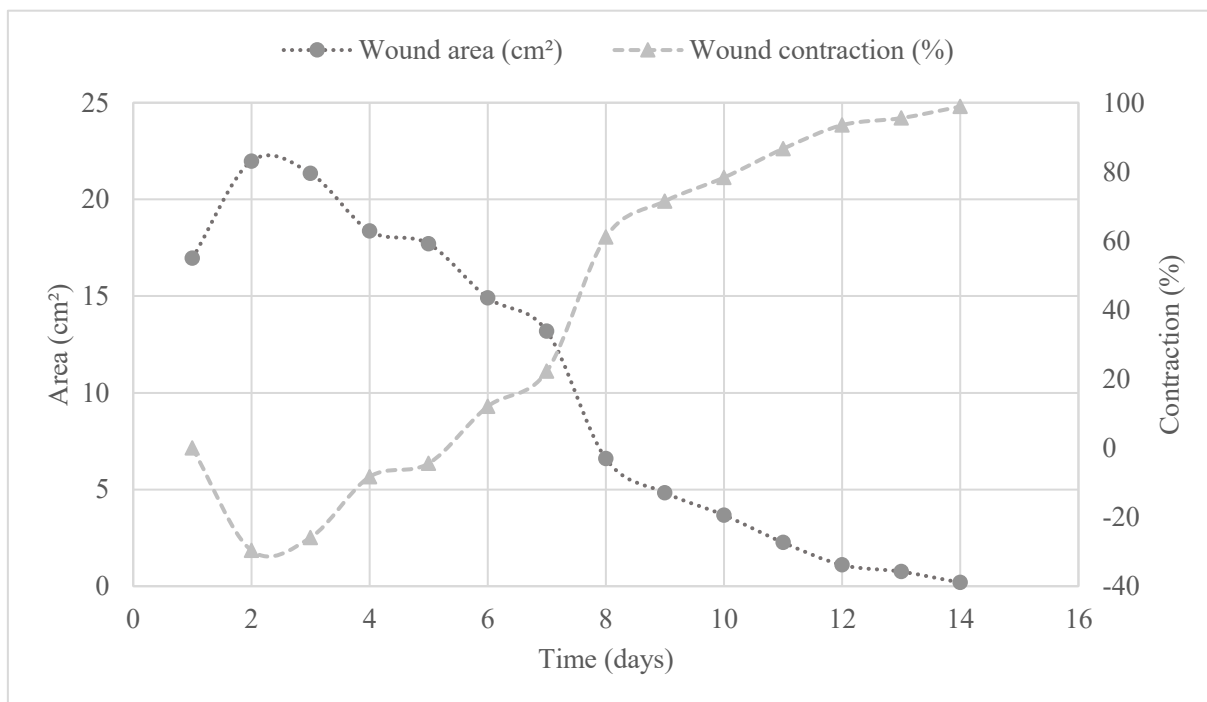


Tabela 3 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase II.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostas	Pelos
															Quant.	Aspecto	Cor	Odor					
0	3	200	100	200	-	98	78	39,5	R	16,956	0,0	3	3	A	3	sang.	vermelho verde	fétido	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	96	88	39,2	R	21,98	-29,6	3	3	A	2	sang.	vermelho verde	fétido	S	-	2	-	-
2	0	-	-	-	-	104	96	38,9	R	21,352	-25,9	3	3	A	2	purulento	verde	fétido	S	-	1	verde	-
3	0	-	-	-	-	96	82	39,1	R	18,369	-8,3	3	2	A	2	purulento	amarelo	fétido	S	-	-	marrom	-
4	0	-	-	-	-	102	124	40,9	R	17,7096	-4,4	2	2	-	2	sero-sang.	amarelo	-	S	-	-	marrom	-
5	0	-	-	-	-	68	84	39,7	R	14,915	12,0	2	2	-	1	sero-sang.	amarelo	-	S	1	-	marrom	-
6	0	-	-	-	-	86	112	40,1	R	13,188	22,2	2	2	-	1	seroso	amarelo	-	-	3	-	marrom	-
7	0	-	-	-	-	78	90	38,9	R	6,594	61,1	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	2	-	marrom	-
8	0	-	-	-	-	70	84	39,0	R	4,8356	71,5	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-
9	0	-	-	-	-	90	62	39,0	R	3,6738	78,3	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	amarelo	-
10	0	-	-	-	-	88	112	39,2	R	2,2608	86,7	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	amarelo	-
11	0	-	-	-	-	96	100	39,0	R	1,099	93,5	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	amarelo	-
12	0	-	-	-	-	100	110	39,0	R	0,7536	95,6	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	1
13	0	-	-	-	-	86	90	39,1	R	0,1884	98,9	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	1

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 4 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 2.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO		
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	6,6	7,0		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	7,6	8,2		
	Hematócrito (%)	22 a 35	22	25		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	35	36		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	12	12		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	33	33		
	R.D.W. (%)	12 a 15	15	16		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,5	6,3		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	168*	936			
Obs.: *Grumos plaquetários (+++)						
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000	64.200	28.600		
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)
	Mielócitos	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	2.568	4	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	23.112	36	5.148
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	37.236*	58	17.160*
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	0	0	4.004
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	1.284	2	2.288
Obs.: *Linfócitos reativos (++)						
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Escherichia coli</i>		Não houve crescimento		
	Amicacina	Sensível		-		
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		-		
	Ampicilina	Sensível		-		
	Cefalotinina	Sensível		-		
	Cefotaxima	Sensível		-		
	Ceftriaxona	Sensível		-		
	Gentamicina	Sensível		-		
	Norfloxacino	Sensível		-		
	Levofloxacino	Sensível		-		
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		-		
	Cefoxitina	Sensível		-		
Nitrofurantoina	Sensível		-			

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 03

Cordeiro macho, oriunda do cruzamento das raças Crioula Lanada e Texel, com 3 meses e meio de idade, pesando 26 Kg. Esta ovelha teve uma miíase localizada no chifre esquerdo, oriundo de uma cabeçada em outro cordeiro macho. A miíase ocorridas neste paciente foi identificada como Miíase III:

Miíase III

- Tamanho inicial da lesão: 15.80 cm²
- Tempo total de tratamento: 12 dias
- Redução diária média: 1.31 cm²/dia
- Contração média de diária: 23.50%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase III estão apresentados a seguir na Tabela 5. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 3. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 3 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 6.

Figura 3 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase III tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias).

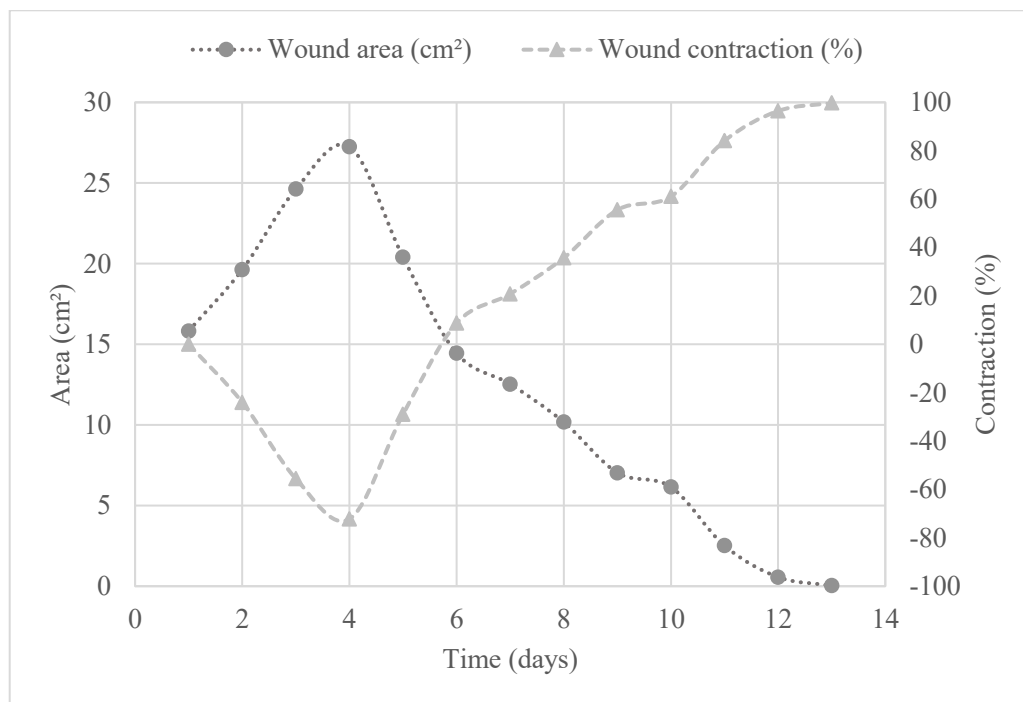


Tabela 5 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase III.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. negro	Crostras	Pelos
															Quant	Aspecto	Cor	Odor					
0	2	100	50	-		118	144	40,0	R	15,8256	0,0	2	2	A	2	sang.	vermelho	metálico	-	-	-	-	-
1	1	50	10	-		96	120	39,7	R	19,625	-24,0	1	3	A	1	purulento	vermelho verde	fétido	-	-	1	-	-
2	0	-	-	-	-	96	102	39,8	R	24,6176	-55,6	1	2	A	1	sero-sang	vermelho verde	fétido	S	-	1	verde	-
3	2	-	10	5	-	100	120	39,5	R	27,2552	-72,2	2	2	-	2	sero-sang	vermelho verde	fétido	S	-	1	verde	-
4	0	-	-	-	-	96	104	38,9	R	20,41	-29,0	1	2	-	2	sero-sang	verde amarelo	-	-	-	-	-	-
5	0	-	-	-	-	60	80	39,0	-	14,444	8,7	1	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	marrom	-
6	0	-	-	-	-	92	110	38,8	-	12,5286	20,8	0	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	1	-	marrom	-
7	0	-	-	-	-	88	96	39,2	-	10,1736	35,7	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	3	-	marrom	-
8	0	-	-	-	-	88	92	39,0	-	7,0336	55,6	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	-
9	0	-	-	-	-	100	108	39,3	-	6,1544	61,1	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
10	0	-	-	-	-	96	108	39,1	-	2,512	84,1	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
11	0	-	-	-	-	102	112	38,9	-	0,5652	96,4	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
12	0	-	-	-	-	102	114	39,0	-	0,0314	99,8	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Negro., Tecido Necrosado.

Tabela 6 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 3.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	6,9		6,8		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	8,7		8,2		
	Hematócrito (%)	22 a 35	26		25		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	38		37		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	13		12		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	33		33		
	R.D.W. (%)	12 a 15	15		16		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	5,8		6,4		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	392		263			
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		9.600		26.300	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	2.496	26	263	1
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	6.624	69	23.670	90
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	192	2	789	3
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	288	3	1.578	6
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Escherichia coli</i>		<i>Escherichia coli</i>			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Azitromicina	Sensível		Sensível			
	Cafalotina	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Cefovecin	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Enrofloxacino	Sensível		Sensível			
Norfloxacino	Sensível		Sensível				

Tetraciclina	Sensível	Sensível
Tobramicina	Sensível	Sensível

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 04

Cordeiro macho da raça Crioula Lanada, com 3 meses de idade, pesando 19 Kg. Esta ovelha teve uma miíase localizada na região torácica esquerda. A lesão foi originada em uma briga com outro cordeiro. A miíase ocorridas neste paciente foi identificada como Miíase IV:

Miíase IV:

- Tamanho inicial da lesão: 23.55 cm²
- Tempo total de tratamento: 42 dias
- Redução diária média: 0.56 cm²/dia
- Contração média de diária: - 48.70%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase III estão apresentados a seguir na Tabela 7. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 4. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 4 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 8.

Figura 4 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase IV tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias).

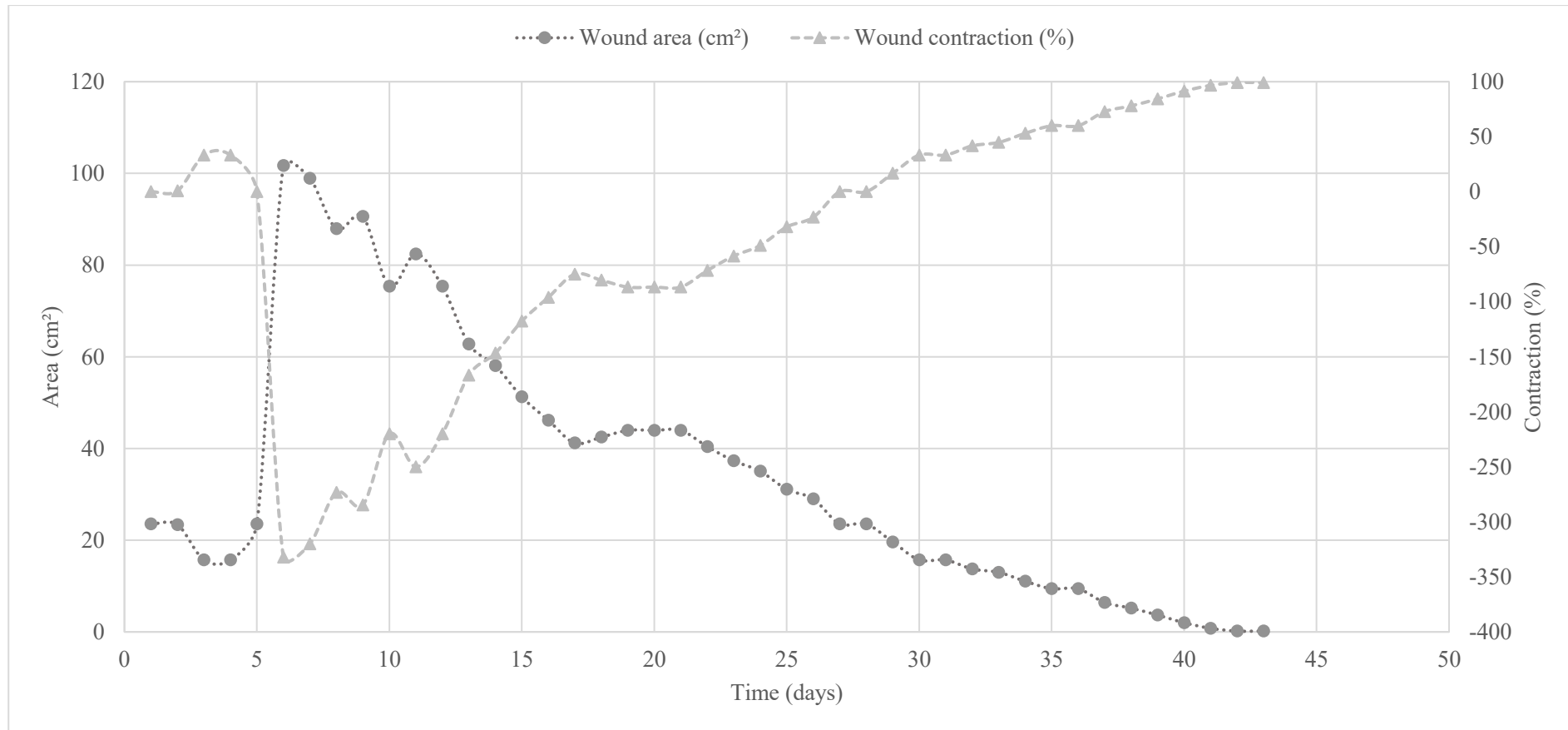


Tabela 7 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase IV.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão													
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos
															Quant	Aspecto	Cor	Odor					
0	5	100	200	100	3	100	144	41,0	R	23,55	0,0	3	3	-	3	sang.	vermelho	metálico	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	96	100	39,3	R	23,3616	0,8	3	3	A	1	sang.	vermelho verde	-	S	-	-	-	-
2	0	-	-	-	-	112	124	39,1	R	15,7	33,3	3	3	A	3	purulento	verde	fétido	S	-	-	verde	-
3	0	-	-	-	-	96	118	40,7	R	15,7	33,3	3	3	A	3	purulento	verde	fétido	S	-	1	verde	-
4	0	-	-	-	-	100	144	40,5	R	23,55	0,0	3	3	A	2	sang. purulento	verde	fétido	S	-	3	verde	-
5	0	-	-	-	-	98	102	39,4	R	101,736	-332,0	3	3	A	3	sang. purulento	verde	fétido	S	-	3	verde	-
6	0	-	-	-	-	86	100	39,2	R	98,91	-320,0	3	3	A	3	sero-sang.	vermelho verde	fétido	S	-	3	marrom	-
7	0	-	-	-	-	82	98	39,1	R	87,92	-273,3	2	2	A	3	sang. purulento	vermelho verde	fétido	S	-	3	marrom	-
8	0	-	-	-	-	112	118	39,5	R	90,589	-284,7	2	2	A	2	sang. purulento	vermelho verde	fétido	S	-	3	marrom	-
9	0	-	-	-	-	90	108	39,1	R	75,36	-220,0	3	3	A	1	sang. purulento.	amarelo verde	-	S	-	1	marrom	-
10	0	-	-	-	-	96	124	40,3	R	82,425	-250,0	3	3	A	1	sang. purulento.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
11	0	-	-	-	-	88	98	39,1	R	75,36	-220,0	3	3	A	1	sang. purulento.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
12	0	-	-	-	-	96	112	39,4	R	62,8	-166,7	3	3	A	1	sang. purulento.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
13	0	-	-	-	-	92	106	39,2	R	58,09	-146,7	3	3	A	1	sang. purulento.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
14	0	-	-	-	-	88	102	39,1	R	51,2448	-117,6	1	1	A	1	sero-sang.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
15	0	-	-	-	-	74	96	38,9	R	46,158	-96,0	1	1	A	1	sero-sang.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
16	0	-	-	-	-	88	96	41,2	R	41,1968	-74,9	1	1	A	1	sero-sang. purulento	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
17	0	-	-	-	-	98	112	41,1	R	42,4842	-80,4	1	1	A	1	sang. purulento	amarelo verde	fétido	-	-	3	marrom	-
18	0	-	-	-	-	100	114	39,8	R	43,96	-86,7	1	1	A	1	purulento	verde	fétido	S	-	2	marrom	-
19	0	-	-	-	-	80	96	39,2	R	43,96	-86,7	1	1	A	1	sero-sang.	amarelo	-	S	-	2	marrom	-
20	0	-	-	-	-	88	96	39,0	R	43,96	-86,7	1	1	A	1	sero-sang.	amarelo	-	-	-	1	marrom	-

21	0	-	-	-	-	98	106	39,0	R	40,4118	-71,6	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	-	1	marrom	-
22	0	-	-	-	-	96	112	39,2	R	37,3032	-58,4	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	-	-	marrom	-
23	0	-	-	-	-	88	102	39,1	R	35,0424	-48,8	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	1	-	marrom	-
24	0	-	-	-	-	80	96	39,0	R	31,086	-32,0	1	1	-	1	seroso	amarelo	-	-	1	-	marrom	-
25	0	-	-	-	-	96	114	39,0	R	29,0136	-23,2	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	2	-	amarelo	-
26	0	-	-	-	-	90	102	38,8	-	23,55	0,0	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	2	-	amarelo	-
27	0	-	-	-	-	110	144	39,1	-	23,55	0,0	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	2	-	amarelo	1
28	0	-	-	-	-	96	112	39,1	-	19,625	16,7	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	1	-	amarelo	1
29	0	-	-	-	-	96	104	39,0	-	15,7	33,3	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	1	-	amarelo	1
30	0	-	-	-	-	86	98	39,2	-	15,7	33,3	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	1	-	amarelo	1
31	0	-	-	-	-	94	100	39,0	-	13,7218	41,7	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	1
32	0	-	-	-	-	100	124	39,1	-	12,9996	44,8	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	1
33	0	-	-	-	-	92	106	38,9	-	11,0528	53,1	1	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	amarelo	1
34	0	-	-	-	-	88	96	39,1	-	9,42	60,0	1	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	1
35	0	-	-	-	-	102	118	39,0	-	9,42	60,0	1	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
36	0	-	-	-	-	96	104	39,2	-	6,4056	72,8	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
37	0	-	-	-	-	102	110	39,1	-	5,181	78,0	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
38	0	-	-	-	-	90	98	39,0	-	3,6738	84,4	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
39	0	-	-	-	-	88	104	39,0	-	2,0096	91,5	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
40	0	-	-	-	-	94	110	39,0	-	0,785	96,7	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
41	0	-	-	-	-	112	144	39,1	-	0,1884	99,2	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2
42	0	-	-	-	-	82	98	39,0	-	0,1884	99,2	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	2

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 8 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 4.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	5,54		6,8		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	9,3		7,7		
	Hematócrito (%)	22 a 35	21		24		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	37		35		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	17		11		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	45		32		
	R.D.W. (%)	12 a 15	8		16		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5			6,5		
	Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	380*		426		
	Obs.: *Grumos plaquetários (+++)						
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		52.400		34.900	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	35.632	68	7.329	21
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	14.148	27	24.779*	71
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	1.048	2	349	1
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	1.572	3	2.443	7
Obs.: *Linfócitos reativos (++)							
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada			<i>Serratia</i> sp.		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Amox.+Ác.Clav.			Sensível		Sensível	
	Azitromicina			Sensível		Sensível	
	Ciprofloxacino			Sensível		Sensível	
	Cefotaxima			Sensível		Sensível	
	Gentamicina			Sensível		Sensível	
	Enrofloxacino			Sensível		Sensível	
	Levofloxacino			Sensível		Resistente	
	Norfloxacino			Sensível		Resistente	
	Tobramicina			Sensível		Sensível	
	Cafalotina			Resistente		Sensível	
	Cafovecin			Resistente		Sensível	
	Sulfametazol + Trimetoprim			Resistente		Sensível	
Tetraciclina			Resistente		Sensível		

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 05

Ovelha fêmea da raça Romney Marsh, com 8 anos de idade, pesando 65 Kg. Esta ovelha teve uma miíase localizada na fosseta lacrimal direita. A miíase ocorridas neste paciente foi identificada como Miíase V.

Miíase V:

- Tempo total de tratamento: 11 dias

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase V estão apresentados a seguir na Tabela 9. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 5 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 10.

Tabela 9 – Resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH sobre a miíase V.

Dia	Miíase					Exame clínico				Exame da lesão														
	Grau	L1	L2	L3	Ovip.	Freq. Card	Freq. Resp	Temp. retal	Linf.	Área (cm²)	Contração da ferida (%)	Edem	Dor	Temp	Secreção				Coág.	Tecid. gran.	Tecid. necro	Crostras	Pelos	
															Quant	Aspecto	Cor	Odor						
0	2	100	50	-	-	120	140	40,0	-	-	-	2	3	-	3	sang.	vermelho	-	-	-	-	-	-	-
1	0	-	-	-	-	104	116	39,5	-	-	-	2	3	-	3	sang.	amarelo	fétido	-	-	-	-	-	-
2	0	-	-	-	-	100	118	38,8	-	-	-	1	3	-	2	sero-sang	amarelo	fétido	-	-	-	-	-	-
3	0	-	-	-	-	96	100	39,0	-	-	-	1	3	-	2	sero-sang	amarelo	-	-	-	-	-	-	-
4	0	-	-	-	-	96	104	39,0	-	-	-	1	2	-	1	sero-sang	amarelo	-	-	-	-	-	-	-
5	0	-	-	-	-	100	112	39,1	-	-	-	0	2	-	1	seroso	amarelo	-	-	-	-	-	-	-
6	0	-	-	-	-	98	108	39,0	-	-	-	0	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
7	0	-	-	-	-	86	102	38,7	-	-	-	0	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
8	0	-	-	-	-	94	114	39,0	-	-	-	0	2	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
9	0	-	-	-	-	90	102	38,8	-	-	-	0	1	-	1	seroso	translúcido	-	-	-	-	-	-	-
10	0	-	-	-	-	84	100	39,1	-	-	-	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	0	-	-	-	-	92	120	39,1	-	-	-	0	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abreviações: L1, Larva de primeiro estágio; L2, Larva de segundo estágio; L3, Larva de terceiro estágio; Freq. Card., Frequência Cardíaca; Freq. Resp., Frequência Respiratória; Temp. retal, Temperatura retal; Linf., Linfonodos; R, Reativos; Temp., Temperatura ao toque; Quant., Quantidade; Coág., Coágulo; Tec. Gran., Tecido de Granulação; Tec. Necro., Tecido Necrosado.

Tabela 10 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 5.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	6,5		8,9		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	7,2		10,1		
	Hematócrito (%)	22 a 35	23		32		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	35		37		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	11		11		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	31		32		
	R.D.W. (%)	12 a 15	14		16		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,4		6,2		
	Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	324		426		
	Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		32.100		17.800
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
Mielócitos		0	0	0	0	0	0
Metamielócitos		0	0	0	0	0	0
Bastões		0 a 300	0 a 3	0	0	0	0
Segmentados		1.000 a 6.500	30 a 48	10.272	32	3.916	22
Linfócitos		2.000 a 8.800	50 a 70	17.976*	56	11.748**	66
Eosinófilos		50 a 750	2 a 10	963	3	356	2
Basófilos		0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
Monócitos		0 a 350	3 a 5	2.889	9	1.780	10
Obs.: *Linfócitos reativos (+) **Linfócitos reativos (++)							
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Pseudomonas</i> sp.		<i>Pseudomonas</i> sp.			
	Azitromicina	Sensível		Sensível			
	Amox.+Ác.Clav.	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Cefovecin	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Enrofloxacino	Sensível		Sensível			
	Levofloxacino	Sensível		Sensível			
	Norfloxacino	Sensível		Sensível			
	Tobramicina	Sensível		Sensível			
	Amox. + Ác. Clav.	Resistente		Sensível			
	Cafalotina	Resistente		Sensível			
Sulfametazol + Trimetropim	Resistente		Sensível				

Tetraciclina	Resistente	Sensível
--------------	------------	----------

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

Paciente 06

Carneiro adulto macho da raça Crioula Lanada, com 3 anos de idade, pesando 38 Kg.

Esta ovelha teve uma miíase localizada no chifre esquerdo originada em uma briga com outro carneiro macho. A miíase ocorridas neste paciente foi identificada como Miíase VI:

Miíase VI:

- Tamanho inicial da lesão: 37.68 cm²
- Tempo total de tratamento: 26 dias
- Redução diária média: 1.44 cm²/dia
- Contração média de diária: 15.97%

Os resultados dos exames clínicos realizados durante o tratamento com a pomada homeopática sobre a miíase VI estão apresentados a seguir na Tabela 11. Os resultados para a área da ferida (cm²) e a sua contração diária (%) estão apresentados na Figura 5. Os resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados na Paciente 6 antes e após o tratamento homeopático estão apresentados a seguir na Tabela 12.

Figura 5 – Área (cm²) e contração da ferida (%) da miíase VI tratada com pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH em função do tempo (dias).

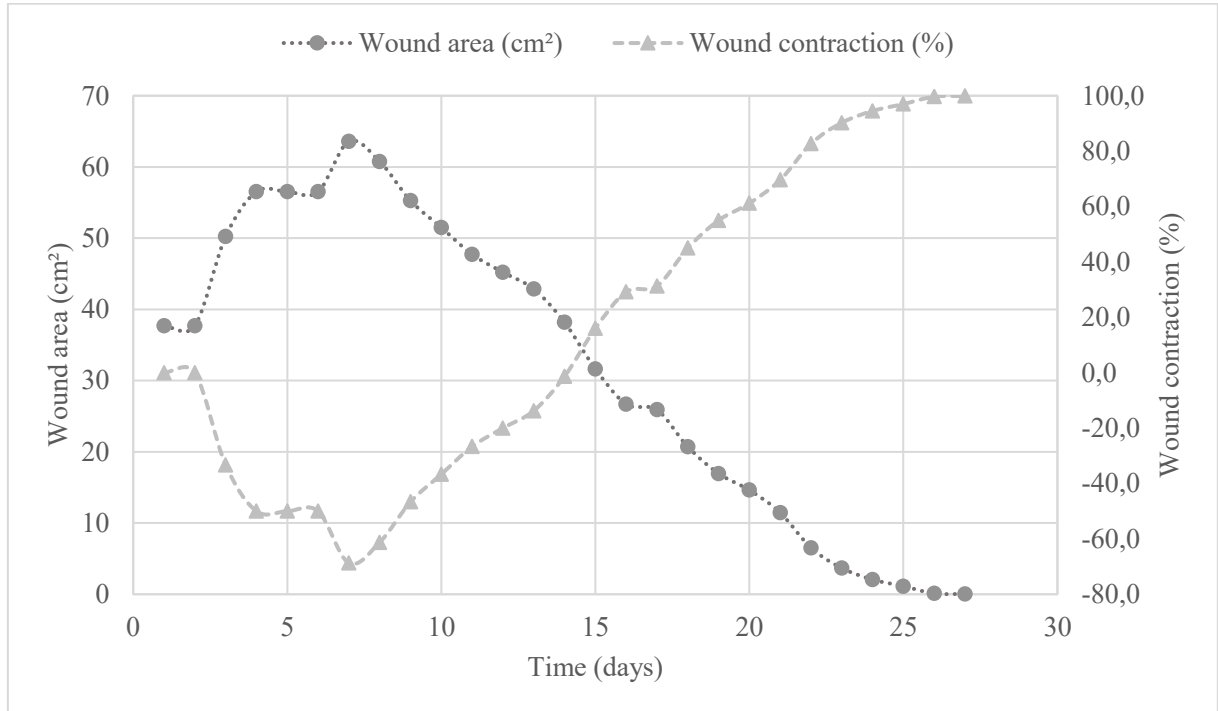


Tabela 12 – Resultados dos exames hematológicos e bacteriológicos realizados antes e após o tratamento com a pomada homeopática *Pyrogenium 12cH* na paciente 6.

	Valor de referência	PRÉ TRATAMENTO		PÓS TRATAMENTO			
Hemograma	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	7,50 a 15,5	4,7		6,9		
	Hemoglobina (g/dL)	8,00 a 12,00	7,2		8,7		
	Hematócrito (%)	22 a 35	19		26		
	V.C.M. (µm ³)	16 a 27	40		38		
	H.C.M. (10 ⁻¹² g)	09 a 23	15		13		
	C.H.G.M. (g/dL)	30 a 36	39		33		
	R.D.W. (%)	12 a 15	9		15		
	Proteína (g/dL)	6 a 7,5	6,2		5,8		
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	275 a 500	819		392			
Leucograma	Leucócitos	4.000 a 13.000		66.100		9.600	
		(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)	(%)
	Mielócitos	0	0	0	0	0	0
	Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
	Bastões	0 a 300	0 a 3	1.983	3	0	0
	Segmentados	1.000 a 6.500	30 a 48	50.236	76	2.496	26
	Linfócitos	2.000 a 8.800	50 a 70	6.610	10	6.624	69
	Eosinófilos	50 a 750	2 a 10	4.627	7	192	2
	Basófilos	0 a 100	0 a 1	0	0	0	0
	Monócitos	0 a 350	3 a 5	2.644	4	288	3
Cultura bacteriológica e antibiograma	Bactéria isolada	<i>Enterobacter</i> sp.		<i>Escherichia coli</i>			
	Amox.+Ác.Clav.	Resistente		Sensível			
	Azitromicina	Resistente		Sensível			
	Cafalotina	Resistente		Sensível			
	Sulfametazol + Trimetoprim	Sensível		Sensível			
	Tetraciclina	Sensível		Sensível			
	Tobramicina	Sensível		Sensível			
	Ciprofloxacino	Sensível		Sensível			
	Cefotaxima	Sensível		Sensível			
	Gentamicina	Sensível		Sensível			
	Enrofloxacino	Sensível		Sensível			
	Levofloxacino	Sensível		Sensível			
	Norfloxacin	Sensível		Sensível			

Abreviações: V.C.M., Volume Corpuscular Médio; H.C.M., Hemoglobina corpuscular média; C.H.G.M., Concentração de hemoglobina corpuscular média; R.D.W., Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; Amox., Amoxicilina; Ác. Clav., Ácido Clavulânico.

5 DISCUSSÃO

A pomada homeopática *Pyrogenium* 12cH desempenhou uma boa eficácia no tratamento dos animais acometidos por miíases profundas e contaminadas ocorridas naturalmente. Assim, o tratamento homeopático se mostrou uma nova opção ao controle desta doença tão importante para os países em desenvolvimento, como o Brasil. Os dados anteriores sobre a eficácia do *Pyrogenium* no contexto *in vitro*⁷ se confirmaram neste estudo e, através destes novos achados, podemos ampliar a compreensão sobre os usos da homeopatia aplicada a parasitologia veterinária.

A pomada de *Pyrogenium* 12cH foi capaz de inibir o desenvolvimento das larvas de *C. hominivorax* que causaram as miíases do presente estudo, facilitando sua remoção das feridas. Este efeito foi demonstrado pelo exame clínico específico da lesão, este apontou que todas as lesões estavam totalmente livres de larvas até no máximo 3 dias após a primeira aplicação. Na maioria dos casos acompanhados, as feridas já se encontravam sem larvas vivas logo após a primeira aplicação da pomada. Esse resultado confirmou os achados anteriores de testes *in vitro*⁷, nestes ensaios o medicamento já havia demonstrado este efeito sobre larvas deste díptero criadas em laboratório. Esta capacidade é fundamental para que o tratamento das miíases seja efetivo. Porém, não é a única necessária, ainda é preciso possuir poder cicatrizante e é desejado um poder antibacteriano, especialmente para tratar miíases mais profundas e contaminadas.^{2,15}

No contexto do tratamento das miíases profundas e em estadiamento mais avançado (como as do presente estudo), o combate da contaminação bacteriana e controle da inflamação local é fundamental.⁴ Neste sentido, a pomada de *Pyrogenium* se mostrou uma excelente opção

de tratamento, pois o processo fisiológico de controle da inflamação local aconteceu de forma efetiva e nenhum caso evoluiu para septicemia. Devido a severidade dos casos clínicos relatados neste estudo, talvez este ponto seja um dos destaques do estudo. O tratamento homeopático favorece o organismo animal e lhe auxilia na resposta frente ao agente agressor, possibilitando uma recuperação mais adequada e menos violenta.

Quando se compara os resultados aqui relatados com dados de outros na mesma temática,¹⁶⁻²⁰ pode-se perceber que o processo inflamatório local transcorreu como já seria esperado para um quadro de miíases mais profundas que receberam os devidos cuidados veterinários.²¹ Nos primeiros dias de tratamento houve um predomínio de secreções purulentas (amarelada e esverdeada) nas lesões e presença de odor intenso pútrido característico desta doença, indicando a grande intensidade da reação inflamatória. Este quadro é totalmente esperado como resposta fisiológica positiva a uma agressão tão severa como uma miíase profunda por *C. hominivorax*.²² Os resultados dos hemogramas e leucogramas após o tratamento corroboram essa hipótese.

Neste momento inicial de grande resposta inflamatória, o organismo do animal está mobilizando suas forças para se exonerar dos restos das larvas mortas que permanecem em seus tecido e para tanto é fundamental que a reação inflamatória esteja acontecendo de forma intensa: o pus é resultado da ação das células inflamatórias (principalmente macrófagos) que estão a mediar os primeiros passos rumo a cura desta doença.¹³ Esta reação local é acompanhada de uma reação sistêmica: a febre. A febre ocorreu sempre nos primeiros dias do tratamento e quase sempre não retornou após transcorrida essa fase. A homeopatia age neste sentido, modulando a resposta inflamatória local e sistêmica de forma a conduzir o processo de cura da forma mais adequada possível ao organismo do animal. Os resultados dos exames de sangue e microbiológicos mostraram que ocorreu a contaminação bacteriana das lesões no início do tratamento, como já era esperado.

A elevação da temperatura corporal é um mecanismo positivo e desejado da resposta fisiológica às infecções bacterianas. Porém, sua efetividade é maior quando restrita a um período de tempo não muito prolongado, pois a febre intermitente pode levar a outros problemas de saúde, principalmente relacionados a apatia e perda do apetite.²² No caso dos animais tratados neste estudo, este fenômeno ocorreu de forma adequada, pois a febre ficou restrita aos primeiros dias do tratamento, a maior parte dos animais não apresentou febre a partir do terceiro dia. Nos casos de miíases tratadas por métodos convencionais, é comum de haver o prolongamento do estado febril por muito tempo^{23,24}, alguns estudos reportaram até a morte de animais por septicemias quando não eram utilizados antibióticos como apoio ao tratamento.

19,20,25

Além do efeito sobre a resposta inflamatória local e de controle da resposta inflamatória sistêmica, um bom método de tratamento para as miíases mais profundas e contaminadas deve ser capaz de proporcionar condições adequadas para que as perdas teciduais decorrentes do parasitismo larval sejam reparadas,³ ou seja: possuir um poder cicatrizante.²⁶ A perda tecidual decorrente destas miíases pode ser muito grande e levar a mutilações irreparáveis dependendo do local anatômico afetado.² As medidas de área e da contração das feridas, apoiadas pelos resultados dos exames da lesão mostraram a forma pela qual o processo de reparação e cicatrização ocorreu em cada caso clínico ocorreu de forma satisfatória, mesmo naquelas mais profundas e que por isso necessitaram de mais tempo para que o processo de reparação ocorresse completamente.

Observando os gráficos de evolução da área das lesões, nota-se que a cicatrização das miíases seguiram o padrão de comportamento esperado de feridas profundas e contaminadas, similar a forma como ocorreu como nos estudos de Oliveira¹⁶, Sanavria et al¹⁹ e Sanavria²⁰. Inicialmente, devido a menor significância do efeito de borda, a velocidade de fechamento da ferida é menor, porém, com o passar dos dias, a velocidade aumentou exponencialmente até o

fechamento completo da ferida.^{22,27} Este fato fica evidenciado pela análise do formato das curvas que expressam a evolução do fechamento da ferida em função do tempo, onde nota-se uma tendência a curva do tipo exponencial. Aquelas feridas inicialmente maiores e com maior estadiamento da miíase também precisaram de maior tempo para sua reparação e cicatrização. Estes fatos já eram esperados, pois quanto mais desenvolvida a miíase (maior grau de estadiamento), maior é a perda tecidual e obviamente que mais tempo é necessário para que o organismo se reestabeleça por completo. Estes achados corroboram aos achados de Oliveira¹⁶ que relatou maior tempo de recuperação para feridas mais profundas e mais contaminadas quando comparado às feridas menores e mais limpas.

Um dos casos relatados aqui (paciente 5) foi de uma miíase de extrema dificuldade de tratamento pelos métodos convencionais. Devido a sua localização anatômica peculiar (fosseta lacrimal), é quase impossível de se realizar uma boa remoção mecânica das larvas. Nestes casos, a utilização de endectocidas como a ivermectina pode piorar o caso, pois as larvas mortas ficarão aderidas dentro da cavidade natural e o ideal é que estas sejam sempre removidas. A evolução deste caso particular merece destaque, pois a recuperação ocorreu em um curto espaço de tempo e sem agravamento, como seria esperado no tratamento via produtos quimiossintéticos convencionais.

Os achados hematológicos dos exames antes do tratamento são compatíveis com os dados relatados pela literatura científica disponível.¹⁶ Nestes se notou-se uma leve anemia, provavelmente ocasionada pela perda de sangue intensa decorrente do parasitismo larval. A reatividade de plaquetas foi um achado bastante presente nos exames iniciais. Este achado pode ser decorrente ao processo de sangramento ativo¹³ em curso no momento da coleta derivado ao parasitismo larval.

Os resultados obtidos nos exames bacteriológicos deste estudo revelaram um efeito biológico muito interessante e que já havia sido relatado anteriormente em estudos *in vitro*

envolvendo medicamentos homeopáticos e culturas bacterianas^{28,29} e também em ensaios clínicos^{30,31}: a mudança do perfil de resistência e susceptibilidade aos antimicrobianos após contato com a homeopatia. Ao se comparar os resultados dos exames bacteriológicos antes e após o tratamento homeopático dos ovinos acometidos por miíases verifica-se que houve mudanças no perfil de resistência bacteriana a alguns antibióticos comumente utilizados na clínica médica veterinária. A redução da pressão de seleção sobre a microbiota das feridas permite que as novas bactérias que virão a colonizar o sítio sejam oriundas de uma maior diversidade genética, portanto com maiores chances de serem sensíveis à antibióticos. O retorno a susceptibilidade aos antibióticos nas culturas isoladas após o tratamento homeopático já foi demonstrado anteriormente em alguns estudos *in vitro*^{28,29} e também em estudos envolvendo relatos de casos clínicos^{31,32}.

A resistência antimicrobiana é reconhecida como sendo um dos maiores desafios contemporâneos no que se refere a saúde, seja a humana, a animal e mais recentemente a ambiental.^{33,34} Os achados destes estudos aliados aos do presente mostram que a homeopatia pode ser um sistema terapêutico apto a ser empregado neste contexto, pois pode colaborar para a diminuição do uso irracional de antibióticos além de restabelecer a pressão de seleção sobre as bactérias em determinadas situações clínicas de interesse.

6 CONCLUSÕES

O medicamento homeopático *Pyrogenium* manipulado na forma de pomada pode ser uma opção interessante de ser empregada no tratamento de animais acometidos por miíases por *C. hominivorax* mais profundas e contaminadas. *Pyrogenium* é capaz de limitar o desenvolvimento das larvas parasitas e auxiliar na reparação das perdas tissulares decorrentes dessas miíases. O seu poder de ação para estes quadros parece estar relacionado com o controle

da febre e modulação do processo inflamatório local. Estudos clínicos mais controlados podem atestar essas hipóteses.

REFERÊNCIAS

1. Hall M, Wall R. Myiasis of Humans and Domestic Animals. *Adv Parasitol* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2018 Sep 27];35:257–334. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X08600731>
2. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Trop Dermatology* Second Ed. 2016;393–400.
3. Radostits OM. GCC. BDC. HKW. *Medicina Veterinaria: Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. Vol. I y II.* [Internet]. McGraw-Hill; 2002 [cited 2019 Mar 5]. Available from: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=camoaxis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=000268>
4. Sunny B, Sulthana L, James A, Sivakumar T. Maggot Infestation: Various Treatment Modalities. *J Am Coll Clin Wound Spec* [Internet]. 2016;8(1–3):51–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2018.03.002>
5. J. A LATHOUD. *Estudos de Matéria Médica Homeopática.* Organon, editor. 2001. 150 p.
6. VIJNOVSKY B. *TRATADO DE MATÉRIA MÉDICA HOMEOPÁTICA.* 1st ed. EDITORA ORGANON; 2003. 2028 p.
7. Barros GP de, Seugling J, Bricarello PA. Effect of Homeopathic Medicines and a Nosode on Larvae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). *Homeopathy*

- [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2019 Mar 5]; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1677479>
8. Farmacopéia ANDVS. Farmacopeia Brasileira. Farmacopeia Brasileira. 2010.
 9. BRASIL. Farmacopeia Homeopática Brasileira 3ª edição. São Paulo. 2011;1(3):364.
 10. B.OLIVEIRA BGR, CASTRO JBDA, ANDRADE NC. Técnicas Utilizadas na Aferição de Feridas e Avaliação do Processo Cicatricial. Saúde Coletiva [Internet]. 2005;2(6):57–62. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84220795005>
 11. Prata M. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea: estudo experimental em rato. 1987 [cited 2019 Mar 10]; Available from: <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/14829>
 12. Ramsey DT, Pope ER, Wagner-Mann C, Berg JN, Swaim SF. Effects of three occlusive dressing materials on healing of full-thickness skin wounds in dogs. Am J Vet Res [Internet]. 1995 Jul [cited 2019 Mar 10];56(7):941–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574165>
 13. Thrall MA, Thrall MJ, Baker HC, Campbell MW, Denicola D, Fettman MJ, et al. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. 2007.
 14. Carter GR. Fundamentos de Bacteriologia e Micologia Veterinária [Internet]. São Paulo: Roca; 1988 [cited 2019 Mar 10]. 118–121 p. Available from: <https://www.estantevirtual.com.br/sebotorredepapel/g-r-carter-fundamentos-de-bacteriologia-e-micologia-veterinaria-799493375>
 15. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. Clin Microbiol Rev. 2012;25(1):79–105.
 16. OLIVEIRA CMB DE. BIOLOGIA, FLUTUAÇÃO POPULACIONAL E PATOLOGIA

DA *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858) (DIPTERA: CALLIPHORIDAE).
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 1980.

17. Amos CA de A. Atividade terapêutica do spinosad contra larvas de *Cochliomyia hominivorax* (L¹, L² e L³) em bovinos infestados natural e artificialmente. 2009;
18. Correia TR, Scott FB, Verocai GG, Souza CP, Fernandes JI, Melo RMPS, et al. Larvicidal efficacy of nitenpyram on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in dogs. *Vet Parasitol* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.mendeley.com/research/larvicidal-efficacy-nitenpyram-treatment-myiasis-caused-cochliomyia-hominivorax-diptera-calliphorida>
19. Sanavria A, Muniz RA, Gonçalves LCB, Rew RS, Silva DS. Eficácia profilática de doramectin contra infestações naturais por *Cochliomyia hominivorax* em bovinos após castração. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 1996;5(1):07–10.
20. Sanavria A, Prata MCA. Eficácia profilática do doramectin contra infestações naturais por *Cochliomyia hominivorax* em ovinos pós-castração. *Rev Bras Parasitol Vet*. 1996;5(2):113–7.
21. Brisola C, Jacqueline P. Myiasis-causing Flies. In: *Encyclopedia of Infection and Immunity* [Internet]. Elsevier Inc.; 2020. p. 1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00017-3>
22. Pugh DG, Baird AN. *Sheep and Goat Medicine*. Sheep and Goat Medicine. Elsevier Inc.; 2012.
23. Moya-Borja GE, Oliveira CMB, Muniz RA, Goncalves LCB. Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. *Vet Parasitol*. 1993;49(1):95–105.

24. Moya-Borja GE, Muniz RA, Umehara O, Goncalves LCB, Silva DSF, McKenzie ME. Protective efficacy of doramectin and ivermectin against *Cochliomyia hominivorax*. *Vet Parasitol* [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2018 Nov 19];72(1):101–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401797000824>
25. Costa-Júnior LM, Chaves DP, Brito DRB, Santos VAF dos, Costa-Júnior HN, Barros ATM. A review on the occurrence of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2019;2961.
26. Franco D, Gonçalves LF. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. *Rev Col Bras Cir*. 2008;
27. Coelho HE. *Patologia veterinária*. Manole; 2002.
28. Paseti TA, Bissoli LR, Macedo AP, Libame RB, Diniz S, Waisse S. Action of antibiotic oxacillin on in vitro growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) previously treated with homeopathic medicines. *Homeopathy*. 2017;106(1):27–31.
29. Paseti TA, Manzoni ADJ, Ambrozino LGP, Marina L, Rodrigues PFP, Bissoli LR, et al. Ação dos medicamentos homeopáticos *Arnica montana*, *Gelsemium sempervirens*, *Belladonna*, *Mercurius solubillis* e *nosódio* sobre o crescimento in vitro da bactéria *Streptococcus pyogenes*. *Rev Homeopat*. 2014;77:1–9.
30. Fixsen A. Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: Is It a Viable Treatment for Upper Respiratory Tract Infections? *Homeopathy*. 2018;107(2):99–114.
31. Nayak C. *Thlaspi Bursa Pastoris* in Treatment of Urinary Stones : A Case Series. 2020;1–5.
32. Chand KS, Kapoor P. Two Case Reports of Integrated Management of Antibiotic-

Resistant Urinary Tract Infection. *Homeopathy*. 2020;109(2):97–106.

33. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America AND LACK OF ANTIBIOTIC DEVELOPMENT. 2008;90502:155–64.
34. Anderson RM. The pandemic of antibiotic resistance. Vol. 5, *Nature Medicine*. 1999. p. 147–9.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos homeopáticos *Sulphur* e *Pyrogenium* possuem capacidade terapêutica evidente sobre os quadros de miíases causados por *C. hominivorax* em animais, mesmo aqueles mais complicados, para os quais o *Pyrogenium* parece ser o medicamento mais adequado.

A ação destes medicamentos sobre a dinâmica bacteriana que ocorre naturalmente nas feridas contaminadas como as miíases merece maior atenção da pesquisa. A homeopatia pode ser uma grande aliada no combate da epidemia de resistência antimicrobiana que enfrentamos na atualidade.