

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

DISSERTAÇÃO

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DO AFOXOLANER PARA O TRATAMENTO DA
SARNA OTODÉCICA (*Otodectes cynotis*) E CONTROLE DE PULGAS
(*Ctenocephalides felis felis*) EM FELINOS**

MARÍLIA ALVES MACHADO

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DO AFOXOLANER PARA O TRATAMENTO DA
SARNA OTODÉCICA (*Otodectes cynotis*) E CONTROLE DE PULGAS
(*Ctenocephalides felis felis*) EM FELINOS

MARÍLIA ALVES MACHADO

Sob a orientação do Professor

Julio Israel Fernandes

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ

Março de 2018

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M149s

Machado, Marília Alves, 1989-
Segurança e eficácia do afoxolaner para o
tratamento da sarna otodécica (*otodectes cynotis*) e
controle de pulgas (*ctenocephalides felis felis*) em
felinos / Marília Alves Machado. - 2018.
53 f.: il.

Orientador: Júlio Israel Fernandes.
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, Pós-graduação em Medicina
Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), 2018.

1. dermatopatias. 2. otoacariase. 3. puliciose. 4.
terapia. I. Fernandes, Júlio Israel, 1979-, orient.
II Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Pós
graduação em Medicina Veterinária (Patologia e
Ciências Clínicas) III. Título.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho representa um sonho sendo realizado. Primeiramente agradeço a Deus, que caminha comigo por toda minha vida, sei que todos os acontecimentos que atravessei foram conduzidos por ele. Não foi fácil, mas ele me deu a fé e a força necessária para vencer.

Agradeço imensamente aos meus pais, Maria da Aparecida e José Walter por tudo nessa vida, pelo amor, atenção dedicada, por me ouvir nos momentos de lamentação e por sempre acreditar nos meus estudos. Se hoje me tornei essa pessoa foi graças a vocês. Agradeço toda a minha família, meus tios, primos e meus grandes amigos que acompanharam e viveram essa trajetória. Sou muito grata a todos vocês, muito obrigada!

Agradeço ao meu orientador professor Julio Fernandes, pela oportunidade, confiança deposita em mim, por sempre abraçar nossas ideias, por ser tão disponível e paciente e principalmente por buscar entender minhas dificuldades. Muito obrigada por todos os ensinamentos e carinho sempre!

Quero agradecer também a minha querida amiga e professora da graduação, Flávia Clare, que muito me ensinou e sempre me incentivou. Sendo um grande exemplo como pessoa e profissional. Sou muito grata a você por todos os ensinamentos, pelas horas de estudo, estágios, dedicação e principalmente por me acolher sempre com muito carinho, muito obrigada!

Aos amigos que conquistei nesta nova etapa, Natália Lôres, Dayane Caicó e Daniel Hainfellner, obrigado por estarem sempre presentes, por toda ajuda, pelo incentivo e por dividirem tantos momentos de alegria!

Obrigada também ao colega Diefrey Campos, pela disponibilidade, paciência e por toda ajuda para execução deste trabalho! Agradeço também toda a equipe que me ajudou durante todo o experimento, obrigada Isabella Pessoa e Natália Lôres.

Agradeço a todo o setor de dermatologia da UFRRJ, pela oportunidade de vivenciar grandes momentos e adquirir cada vez mais conhecimento.

Agradeço também a toda equipe do LQEPV, pela atenção, dedicação e disposição com nosso estudo, obrigada!

E por último, mas não menos importante quero agradecer a minha querida Vó Laura (*In memoriam*), que não pode vivenciar pessoalmente esta conquista, mas que foi extremamente fundamental para que eu chegasse até aqui. Uma pessoa que muito me amou, ensinou, se dedicou, apoiou e viveu junto comigo, muito obrigada! Hoje estou vencendo mais uma etapa graças à força e confiança que sempre foi depositada em mim. Muito obrigada por tudo!

RESUMO

MACHADO, Marília Alves. **Segurança e eficácia do afoxolaner para o tratamento da sarna otodécica (*Otodectes cynotis*) e controle de pulgas (*Ctenocephalides felis felis*) em felinos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Foram realizados três estudos com objetivo de avaliar a segurança e eficácia do afoxolaner no tratamento da otoacaríase e controle de pulgas em felinos: o primeiro para avaliar possíveis efeitos adversos clínicos laboratoriais, 16 felinos foram utilizados, os mesmos tiveram os principais parâmetros fisiológicos monitorados, bem como avaliações laboratoriais que incluíram leucometria global, hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, proteínas plasmáticas totais, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, linfócitos, ureia, creatinina, fósforo, albumina, ALT e AST, nos dias -7, +3, +10 e +31. Não foram observadas alterações clínicas ou laboratoriais nos animais medicados. O segundo estudo para avaliar a eficácia do afoxolaner no tratamento da otoacaríase em felinos, diagnosticados através de vídeo-otoscopia. Foram utilizados 16 felinos divididos em dois grupos, com oito animais cada, sendo o primeiro sem tratamento e o segundo tratado com afoxolaner na dose de 2,5 mg/kg, por via oral, em dose única. Os animais foram avaliados nos dias -7, 0, +7, +14, +21, +28 e +35. Já no dia +7 não foram observados mais ácaros no conduto auditivo, diferente do grupo controle que permaneceu com ácaros até o dia +35. O terceiro estudo buscou-se avaliar a eficácia do afoxolaner no tratamento de *Ctenocephalides felis felis* em felinos infestados artificialmente. Foram utilizados 14 gatos divididos em dois grupos com sete animais cada, sendo o primeiro grupo controle, sem tratamento e o segundo grupo tratado com afoxolaner na dose de 2,5mg/kg, por via oral, em dose única. Cada animal foi infestado com 50 casais de pulgas nos dias -2, +5, +12, +19, +26, +33, +40, +47, +54 e +63. Após 48 não possuíam pulgas presentes, permanecendo com 100% de eficácia nos próximos 14 dias. Para cálculo da eficácia foi utilizada a seguinte fórmula: $\text{Porcentagem de eficácia} = (\text{número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle} - \text{número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo tratado}) / (\text{número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle}) \times 100$, onde o número médio é representado pela média aritmética. Após 48 horas o tratamento apresentou eficácia de 100% no controle parasitário, permanecendo em 98,2% de eficácia até o 42º dia. Conclui-se que o afoxolaner é um medicamento eficaz no controle de *O. cynotis* e *C. felis felis* em gatos, sendo uma opção segura no tratamento desses ectoparasitos.

Palavras-chave: dermatopatias, otoacaríase, puliciose, terapia

ABSTRACT

MACHADO, Marília Alves. **Safety and efficacy of afoxolaner for the treatment of otodectic mange (*Otodectes cynotis*) and control of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) in felines.** 2018. Dissertation (Master's Degree in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Institute of Veterinary Medicine, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Three studies were carried out to evaluate the safety and efficacy of afoxolaner in the treatment of otoacariasis and flea control in felines: the first one to evaluate possible laboratory clinical adverse effects, 16 felines were used, they had the main physiological parameters monitored as well hemoglobin, hematocrit, platelets, total plasma proteins, neutrophils, eosinophils, monocytes, lymphocytes, urea, creatinine, phosphorus, albumin, ALT, and AST on days 7, +3, +10 and +31. No clinical or laboratory abnormalities were observed in the medicated animals. The second study to evaluate the efficacy of afoxolaner in the treatment of otoacariasis in felines, diagnosed through video-otoscopy. Sixteen felines were divided into two groups, with eight animals each, the first being untreated and the second being treated with afoxolaner at a dose of 2.5 mg / kg orally in a single dose. The animals were evaluated at days -7, 0, +7, +14, +21, +28 and +35. At day +7 no more mites were observed in the auditory canal, different from the control group that remained with mites until day +35. The third study aimed to evaluate the efficacy of afoxolaner in the treatment of *Ctenocephalides felis felis* in artificially infested felines. Fourteen cats were divided into two groups with seven animals each, being the first control group without treatment and the second group treated with afoxolaner at a dose of 2.5 mg / kg orally in a single dose. Each animal was infested with 50 couples of fleas on days -2, +5, +12, +19, +26, +33, +40, +47, +54 and +63. After 48 they did not have fleas present, remaining 100% effective in the next 14 days. The following formula was used to calculate the efficacy: Effectiveness percentage = (average number of live fleas recovered in the control group - mean number of live fleas recovered in the treated group) / (average number of live fleas recovered in the control group) x 100, where the mean number is represented by the arithmetic mean. After 48 hours the treatment showed 100% efficacy in the parasite control, remaining in 98.2% efficacy until the 42nd day. It is concluded that afoxolaner is an effective drug in the control of *O. cynotis* and *C. felis felis* in cats, being a safe option in the treatment of these ectoparasites.

Key words: dermatopathies, otoacariasis, puliciosis, therapy

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Presença de <i>Otodectes cynotis</i> no canal auditivo de gatos pertencentes aos grupo controle e tratado com afoxolaner por via oral na dose de 2,5 mg/kg em dose única, antes e depois do tratamento.	25
Tabela 2. Número de pulgas da subespécie <i>Ctenocephalides felis felis</i> recuperados através da técnica de penteação dos felinos, média, desvio padrão e eficácia do grupo e do grupo controle ao longo dos dias experimentais.	27

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. <i>Otodectes cynotis</i> .	2
Figura 2. <i>Ctenocephalides felis felis</i> , o círculo na figura ilustra a região metanotal lateral (LMA) indicando a presença de duas setas e os espiráculos menores que permite a diferenciação de <i>C. canis</i> .	6
Figura 3. Estrutura molecular do afoxolaner.	9
Figura 4. Contenção e avaliação por meio de vídeo-otoscopia em felino submetido ao tratamento com afoxolaner para o controle de <i>Otodectes cynotis</i> .	12
Figura 5. Gatos portadores de otoacariase mantidos em gatis individualizados de alvenaria, durante o período experimental, para observação de possíveis efeitos adversos e prevenção de reinfestação.	13
Figura 6. Gatil coletivo com animais positivos para <i>Otodectes cynotis</i> , onde os animais do grupo tratado com afoxolaner por via oral na dose de 2,5mg/kg em dose única, foram alojados após o dia +35 pós tratamento para avaliar período de reinfestação.	14
Figura 7. Contenção e penteação de um felino selecionado para o estudo da eficácia do afoxolaner no controle de pulgas da subespécie <i>Ctenocephalides felis felis</i> .	15
Figura 8. Valores máximos e mínimos das hemácias (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	17
Figura 9. Valores máximos e mínimos de hemácias (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	18
Figura 10. Valores máximos e mínimos de hemoglobina (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	19
Figura 11. Valores máximos e mínimos de CHCM (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	20
Figura 12. Valores máximos e mínimos de VCM (%) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	20
Figura 13. Valores máximos e mínimos de leucócitos (cel/ μ l) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	21
Figura 14. Valores máximos e mínimos de linfócitos (cel/ μ l) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	21
Figura 15. Valores máximos e mínimos de eosinófilo (cel/ μ l) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	23
Figura 16. Valores máximos e mínimos de monócito (cel/ μ l) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.	23
Figura 17. Valores máximos e mínimos de plaquetas (cel/ μ l) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle	24

e tratado. O grupo tratado foi submetido à terapia oral, em dose única de 2,5mg/kg de afoxolaner.

Figura 18. Valores máximos e mínimos de proteínas plasmáticas totais (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 25

Figura 19. Valores máximos e mínimos de ureia (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 26

Figura 20. Valores máximos e mínimos de fósforo (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 26

Figura 21. Valores máximos e mínimos de creatinina (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 27

Figura 22. Valores máximos e mínimos de fosfatase alcalina (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 28

Figura 23. Valores máximos e mínimos de AST (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 28

Figura 24. Valores máximos e mínimos de ALT (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 29

Figura 25. Valores máximos e mínimos de albumina (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado. 30

LISTA DE ABREVIACÕES

UFRRJ- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
DAPP – Dermatite Alérgica a Picada de Pulga
RCA – Reguladores de crescimento de artrópodes
IDI – Inibidores de Desenvolvimento
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
VCM – Volume Corpuscular Médio
ALT – Aspartato Aminotransferase
ALT – Alanina Aminotransferase

SUMÁRIO

1.0 Introdução	1
2.0 Revisão de literatura	2
2.1. Agente Etiológico - <i>Otodectes cynotis</i>	2
2.2. Agente Etiológico - <i>Ctenocephalides felis felis</i>	4
2.3 Isoxazolinias	6
2.3.1 Afoxolaner	7
3.0. Material e métodos	9
3.1. Autorização da CEUA	9
3.2. Critérios de inclusão e exclusão dos animais	9
3.3. Delineamento experimental	9
3.3.1. Estudo de segurança do afoxolaner em felinos	9
3.3.2. Estudo de eficácia para <i>Otodectes cynotis</i>	9
3.3.3. Estudo de eficácia para <i>Ctenocephalides felis felis</i>	12
3.4. Análise estatística	12
4.0. Resultados e discussão	14
4.1. Estudo de segurança clínica	14
4.2. Eficácia para <i>Otodectes cynotis</i>	25
4.3. Eficácia para <i>Ctenocephalides felis felis</i>	26
5.0. Conclusões	29
6.0. Referências bibliográficas	30
7.0. Anexos	37
7.1. Anexos A (CEUA)	38
7.2. Anexo B (Trabalho aceito)	39

1. INTRODUÇÃO

Atualmente os animais de companhia estão cada vez mais incorporados às famílias, mais humanizados e desempenhando funções afetivas que proporcionam melhor qualidade de vida aos tutores. Segundo a Abinpet (Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação) o Brasil possui aproximadamente 22,1 milhões de gatos.

A população de gatos cresce à medida que a sociedade busca animais com comportamento independente. Com uma sociedade mais modernizada, com menos tempo disponível em sua rotina e espaço nas moradias, os gatos estão conquistando o ambiente familiar, que antigamente em sua maioria era ocupado pelos cães.

Dentre as dermatopatias mais relevantes em felinos, as doenças parasitárias assumem uma parcela importante em sua ocorrência, seguidas por dermatites fúngicas, bacterianas e abscessos (BRAGA et al., 2010). A sarna otodécica e a infestação por pulgas são exemplos de dermatopatias parasitárias cujos clínicos lidam diariamente, causando transtornos diretamente ou indiretamente aos animais acometidos.

Atualmente as isoxazolininas são os mais novos fármacos presentes no mercado para o controle parasitário em cães (BEUGNET et al., 2015), com quatro drogas dentro dessa classe: fluralaner, sarolaner, lotilaner e afoxolaner. Dentre esses, o afoxolaner ainda não foi utilizado em gatos para o controle dos principais ectoparasitos, e conseqüentemente, não há estudos que reportam sobre a segurança do seu uso nessa espécie.

O objetivo do estudo foi avaliar a segurança e eficácia no uso do afoxolaner em gatos para o tratamento e controle de *Otodectes cynotis* e *Ctenocephalides felis felis*, respectivamente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Agente Etiológico - *Otodectes cynotis*

A sarna otodécica, ou também chamada de “sarna de ouvido”, tem como agente etiológico o ácaro pertencente ao filo Arthropoda, classe Arachnida, ordem Sarcoptiformes, subordem Astigmata, família Psoroptidae, gênero *Otodectes* e espécie *Otodectes cynotis* (FLECHTMANN, 1985).

São ácaros mais alongados que globosos e as fêmeas possuem tamanho de 0,6 mm aproximadamente. Os pares de pernas I e II apresentam pretarsos grandes e pedicelo pequeno, não segmentado, com ventosas desenvolvidas, apenas o terceiro par não possui ventosas. Os machos se equiparam as características das fêmeas, se diferenciando na apresentação do opistossoma, que é levemente lobulado. Possui o IV par de pernas com tamanho inferior aos demais e pretarsos em todos os pares de patas (BOWMAN, 2010; MARCONDES, 2011). São parasitos grandes, brancos, muito ágeis, que podem ser visíveis a olho nu, encontrados principalmente no conduto auditivo e proximidades (Figura 1) (MILLER et al., 2013).

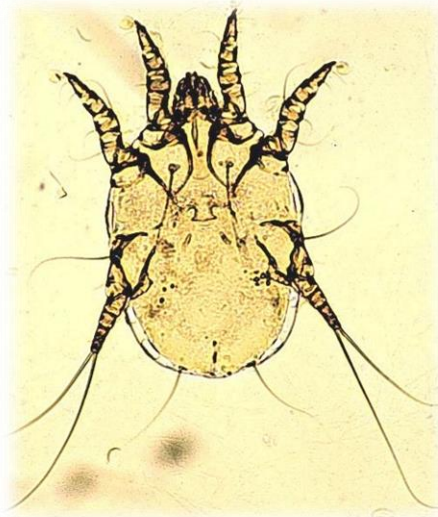


Figura 1. Vista ventral do ácaro *Otodectes cynotis*.

Fonte: www.icb.usp.br/
University of São Paulo Institute
of Biomedical Sciences
Department of Parasitology
Marcelo de Campos Pereira,
PhD.

O ciclo biológico compreende os estágios de: ovo, larva contendo seis patas, ninfa com oito patas, macho, fêmea púbere e adulta. O ciclo completo sucede em média 12 dias, sendo todo ele na superfície corporal do hospedeiro (GUIMARÃES et al., 2001).

Os ácaros podem ser encontrados na superfície do tecido e nos condutos auditivos. Acometem principalmente cães e gatos e não apresentam predisposição sexual ou etária, de forma que os filhotes, com idade média de três a seis meses de idade normalmente são mais acometidos devido à falha na resposta do sistema imune do organismo (LEFKADITIS et al., 2009; MILLER et al., 2013). Fatores comportamentais, higiênicos e imunológicos favorecem o parasitismo (SOTIRAKI et al., 2001).

A maior prevalência de otoacariase ocasionada pelo *O. cynotis* está diretamente ligada a sua facilidade em sobreviver ao clima temperado de algumas regiões, o que ocorre também no

clima tropical do Brasil, estando presente durante todas as estações do ano (LEFKADITIS et al., 2009).

De 50% a 80% dos quadros de otite diagnosticados em felinos são ocasionados pela presença do parasito *Otodectes cynotis* (YANG; HUANG, 2016). O mesmo está sendo relatado como um dos ectoparasitos mais ocorrentes em felinos no contexto mundial (FARKAS et al., 2007). Países como Hungria e Grécia descrevem a sarna otodécica como principal dermatopatia parasitária em felinos (SOTIRAK et al., 2001; AKUCEWICH et al., 2002).

Na Grécia, realizou-se um estudo com felinos sem alterações clínicas e puderam ser observados 25,5 % dos animais acometidos pelo parasito *O. cynotis* (SOTIRAKI et al., 2001). Segundo Thomas et al. (2016), nos Estados Unidos 19,3 % dos gatos são positivos, sendo que na Florida, 37 % são portadores deste parasito (AKUCEWICH et al., 2002). De acordo com os estudos de Beugnet et al. (2014a), um número de 1519 gatos oriundos de vários países da Europa foram avaliados por meio de exames laboratoriais e físicos, sendo o principal parasito encontrado, *O. cynotis*, representando cerca de 17,4 % dos casos.

No Brasil, em um estudo realizado na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) observou-se prevalência de 49 % de felinos acometidos por otoacariase (SOUZA et al., 2013).

As infestações são principalmente assintomáticas e, quando presentes, os sinais clínicos são caracterizados pelo surgimento de quadros de otite pruriginosa, eritematosa, com exsudato enegrecido, que se faz lembrar um aspecto de “borra de café”, lesões ulceradas e alopecias em região periauricular e cervical que podem surgir devido à presença de intenso prurido (AHADUZZAMAN, 2014). De acordo com os estudos de Souza et al. (2013), os achados clínicos mais relevantes são: aumento de secreção ceruminosa, eritema no pavilhão auricular e hipotricose.

Animais visivelmente estressados, que se auto traumatizam, com sinal de balançar a cabeça repetidas vezes são indicativos característicos da presença do ácaro no conduto auditivo (FARKAS et al., 2007).

Nos estudos de Souza et al. (2015) observou-se que o aumento na produção de cerúmen e ocorrência de otite clínica está diretamente relacionado à presença do ácaro, uma vez que, ao se alimentar de restos teciduais, os ácaros promovem a proliferação de secreção nos condutos. Enquanto que nos estudos de Sotiraki et al. (2001), resultados diferentes foram observados como: o aumento de secreção em condutos com poucos exemplares do parasito, relacionando-se com a presença de inflamação no conduto auditivo, o que impede a sobrevivência dos ácaros.

Para o diagnóstico da sarna otodécica, é importante que a anamnese associada ao exame físico sejam rigorosamente realizados, observando-se presença de sinais clínicos característicos, sendo também indispensável a realização da inspeção direta do pavilhão auricular e ouvido por meio de avaliação com vídeo otoscópio ou otoscópio associado ao exame parasitológico do cerúmen para visualização do material em microscopia óptica (SOUZA et al., 2004; SASIKALA et al., 2011; NEVES et al., 2015). Para uma maior precisão do diagnóstico deve ser utilizada a técnica de vídeo-otoscopia, uma vez que esta apresentou resultados semelhantes ao exame parasitológico do cerúmen e melhores resultados quando comparados à avaliação com otoscópio (SOUZA et al., 2013). Foram comparadas outras técnicas como inspeção a olho nu e reflexo otopodal, que apresentaram baixa sensibilidade e especificidade. A técnica de reflexo otopodal foi considerada falha, uma vez que grande parte dos animais com diagnóstico de otite derivados de outras etiologias podem apresentar o reflexo (BLOT et al., 2003).

O tratamento da otoacariase consiste na eliminação completa dos parasitos. Variadas formulações comerciais estão disponíveis no mercado Pet para o tratamento das dermatites parasitárias em felinos. Muitas das vezes, elas são associações de diferentes classes farmacológicas, tais como: organofosforados (SOUZA et al., 2006), piretróides (LARSSON; LUCAS, 2016), fenilpirazoles (BEUGNET et al., 2014b), lactonas macrocíclicas (PAGE; DE

JAHAM; PARADIS, 2000) e as pertencentes à família das isoxazolininas, o fluralaner e o sarolaner (CARITHERS et al., 2016; BECSKEI et al., 2017; TAENZLER et al., 2017).

Fitoterapia já foi utilizada no tratamento. Estudos descrevem o uso de *Azadirachta indica* (Nim) como uma opção fracamente eficaz no tratamento otológico, mesmo com aplicação diária, na eliminação dos ácaros presentes nos ouvidos de cães diagnosticados com otoacariase (FERNANDES et al., 2010).

A terapia a base de diazinon, um organofosforado, foi 100% eficaz no tratamento de otites parasitárias em casos de infecções secundárias em cães, quando administrado 10mg do fármaco em solução otológica, durante sete dias (SOUZA et al., 2006b). O tiabendazol, quando utilizado 50mg em meio de solução otológica, durante sete dias, encontrou-se 100% de eficácia em cães (SOUZA et al., 2006a).

Piretroides, d-fenotrina e piriproxifen associados, com aplicações em spray também se mostraram eficazes no controle parasitário em felinos, sendo 71,4% eficaz no combate a infestações por linxacariose (SOUZA, et al., 2012). Associações de fipronil -(S)- metopreno, eprinomectina e pazuquantel demonstraram 96% de eficácia em felinos, pour on, como via de administração (BEUGNET et al., 2014b). O uso de associações de imidacloprida 10% com 1% de moxidectina em formulações spot on, com única aplicação foram 100% eficazes ao longo de 16 dias (FARKAS et al., 2007).

Uma única aplicação spot on de formulações a base de selamectina e sarolaner comprovou ser eficaz no tratamento de gatos diagnosticados com otoacariase (BECSKEI et al., 2017). Apenas a selamectina foi 100% eficaz quando administradas duas aplicações tópicas com intervalos de 30 dias em felinos diagnosticados com otoacariase (BLOT et al., 2003).

Outra recente opção terapêutica é o fluralaner, pertencente também à família das isoxazolininas, que administrado por via oral em dose única ou uma única administração tópica comprovou ser eficaz para o tratamento de cães e gatos, ambos diagnosticados com sarna otodécica e os gatos com linxacariose (HAN et al., 2016; TAENZLER et al., 2017).

Atualmente, no Brasil, a maioria das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da otoacariase são por veículos tópicos, o que pode ser desfavorável em algumas situações, como dificuldade de manipulação em animais agressivos, abrigos ou ambientes com lotação excessiva de animais a serem tratados, o próprio hábito de higienização e lambadura dos felinos podem interferir. Apesar de a terapia tópica ser eficaz esses fatores podem ser prejudiciais ao tratamento, dessa forma, se faz importante uma opção terapêutica de uso sistêmico para o tratamento da otoacariase felina (LARSSON; LUCAS, 2016).

2.2. Agente Etiológico - *Ctenocephalides felis felis*

As pulgas que mais são encontradas em pequenos animais pertencem às famílias: Pulicidae, Leptopsyllidae, Ceratophyllidae, Vermipsyllidae (DOBLER; PFEFFER, 2011). As principais espécies de pulgas encontradas no Brasil são: *Pulex irritans* (Linnaeus, 1758), *Xenopsylla cheopis* (Rothschild, 1903), *Ctenocephalides canis* (Curtis, 1826), *Tunga penetrans* (Heukelbach et al., 2005) e *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (LINARDI; GUIMARÃES, 2000).

O parasito *C. felis felis*, é a subespécie da família Pulicidae mais diagnosticada em pequenos animais no Brasil (RUST; DRYNDEN, 1997), com casos relatados já em 17 estados do país (LINARDI; SANTOS, 2012). Pertencente ao filo Artropoda, classe Insecta, ordem Siphonaptera, família Pulicidae, gênero *Ctenocephalides*, espécie *C. felis*, subespécie *C. felis felis* (LEHANE, 2005; MARCONDES, 2011).

Morfológicamente, os adultos apresentam-se com corpo fino e achatado lateralmente, com média de 2,5 a 3 mm de comprimento, apresentando coloração marrom (Figura 2). A localização do aparelho reprodutor difere entre os sexos, nos machos está localizado caudalmente e nas fêmeas na região abdominal nas proximidades dos segmentos VII e VIII

(MARCONDES, 2011). O pente frontal e pente genal são estruturas importantes para diferenciação das demais espécies (BOWMAN, 2010).



Figura 2. *Ctenocephalides felis felis*, o círculo na figura ilustra a região metanotal lateral (LMA) indicando a presença de duas setas e os espiráculos menores que permite a diferenciação da espécie *C. canis*.

Fonte: LINARDI; SANTOS, 2012.

O ciclo biológico destes parasitos tem início a partir da presença de machos e fêmeas na pelagem do hospedeiro, a deposição dos ovos pode ocorrer no ambiente ou no próprio animal, assim após quatro dias os mesmos eclodem dando origem ao primeiro estágio larval, que futuramente em condições ambientais favoráveis evoluirá para mais dois estágios em um período médio de quatorze dias, então ocorre transição para pupa adulta em até 28 dias, podendo assim parasitar o hospedeiro (BOWMAN, 2010; MARCONDES, 2011). Especificamente *Ctenocephalides spp.* tem como característica a deposição de ovos no hospedeiro (BOWMAN, 2010). As formas adultas dos parasitos possuem características hematófagas, sendo o hospedeiro indispensável para sua sobrevivência (ZENTKO; RICHMAN, 2014).

As pulgas possuem uma importante função quanto à transmissão de doenças, agindo como vetores para alguns, como fonte de disseminação do parasito *Dypilidium caninum* e também de zoonoses ocasionadas por *Rickettsia spp.*, *Mycoplasma-Haemoplasma* e *Bartonella henselae* (“arranhadura do gato”) (BOUHSIRA et al., 2015; CHANDRA et al., 2017).

A presença do parasito ocasiona inúmeros prejuízos à saúde do animal, devido ao desenvolvimento de quadros anêmicos, intenso prurido que ocasiona irritabilidade e desencadeia doenças alérgicas como a dermatite alérgica a pica de puga (DAPP), desenvolvendo sinais clínicos como hipotricose, alopecia e dermatite miliar (MILLER et al., 2013).

O surgimento de sinais clínicos em hospedeiros sensíveis ao parasitismo pode ser um fator primordial para iniciar o diagnóstico de alergopatias, juntamente com a pesquisa do parasito por meio da colheita de material superficial, podendo ser evidenciado junto às fezes a presença de hemoglobina (BOWMAN, 2010).

Opções farmacológicas disponíveis para o controle pulcida incluem: organosfosforados, carbamatos, piretróides e lactonas macrocíclicas, que podem ser administrados por várias vias, como aplicações spot on, spray, colares e por via oral (SCOTT et al., 2002).

Para um melhor resultado a combinação de produtos entre o controle parasiticida no animal com o controle ambiental é o ideal, onde produtos que agem como reguladores de

crescimento (RCA) ou também chamados reguladores de crescimento de artrópodes, como exemplos o piriproxifeno e a ciflutrina, devem ser empregados (CORREIA et al., 2010).

Além do controle parasitário do animal, controles ambientais com inseticidas pulverizados, como por exemplo a base de piretróides, limpeza e aspiração do ambiente devem ser realizados, mimetizando a proliferação dos parasitos (CORREIA et al., 2010).

Com o passar dos anos, parasitos tornaram-se resistentes a inseticidas pertencentes a classes como a dos organoclorados e organofosforados, e nos últimos anos formulações tópicas em spot on ou spray e sistêmicas a base de fipronil, imidacloprida, lufenuron e selamectina estão sendo eficazes (RUST, 2005).

Experimentos utilizando formulações tópicas de fipronil 10% em gatos mostraram-se 100% eficazes em um período de 15 dias, com declínio da eficácia de 74% a 86% com 35 dias de avaliação (TANCREDI et al., 2009), enquanto que aplicações spot on de fipronil-(S)-metopreno, eprinomectina e praziquantel apresentam eficácia de até 95% com uso mensal para terapia em gatos (BAKER et al., 2014). Terapias tópicas a base de dinotefurano associado ao fipronil representam eficácia de 97% em formulação spot on para felinos (DELCOMBEL et al., 2017).

Opções terapêuticas como os colares compostos por flumetrina e imidacloprida mostraram-se mais eficazes quando comparado ao tratamento com fipronil spot on, apresentando 98 a 100% de eficácia em um período de 240 dias, enquanto que a eficácia do fipronil chegando a 68 a 99% em 210 dias (DRYDEN et al., 2016).

A selamectina, pertencente ao grupo das lactonas macrocíclicas, foi 100% eficaz no controle parasitário e também na prevenção da transmissão do parasito *B. henselae*, com duas aplicações spot on, com intervalo mensal (BOUHSIRA et al., 2015).

O spinosad também integra o protocolo para o controle parasitário em cães e gatos, com aplicações spot on que foram 98% eficazes para infestações de *C. felis* (PAARRLBERG et al., 2013). De acordo com os estudos de Franc et al. (2014), a administração oral do spinosad em gatos apresentou 98% de eficácia, sendo um fármaco seguro e eficaz no controle de *C. felis felis*.

Dentre os fármacos mais atuais para o controle de ectoparasitas estão os compostos do grupo das isoxazolininas, com indicações de administração oral para uso em cães (BEUGNET et al., 2015). Estudos demonstraram que as isoxazolininas (afoxolaner e fluralaner), utilizadas em cães com uma única administração por via oral, foram 100% eficazes após 24 horas do uso (BEUGNET et al., 2015).

Em outros países associações de formulações tópicas a base de selamectina e sarolaner já foram utilizadas e obtiveram bons resultados no controle pulicida em gatos. Apenas uma única administração foi 100% eficaz no período de cinco semanas (BECSKEI et al., 2017a).

Fármacos da classe das isoxazolininas associados aos piretróides são importantes associações por apresentarem ação rápida quanto à morte dos parasitos e repelência, características essas que favorecem o controle e combate a doenças (OTRANTO, 2018).

2.3. Isoxazolininas

As isoxazolininas representam uma nova classe de inseticida e acaricida que é indicada para o controle parasitário em pequenos animais (SHOOP et al., 2014). São potentes inibidores dos canais de cloreto gama ácido-aminobutírico e dos cloretos L-glutamato, atuando no bloqueio das terminações nervosas dos parasitos ocasionando sua parasilia (GASSEL et al., 2014). Compreendem essa classe os compostos: fluralaner, sarolaner, lotilaner e afoxolaner (KILP et al., 2014; SIX et al., 2016; SNYDER et al., 2017; LETENDRE et al., 2014).

Dentre o grupo das isoxazolininas, o fluralaner, foi considerado um fármaco seguro para cães e gatos quando administrado por via tópica e sistêmica, como relatado por Kilp et al. (2016) apresentando alto volume de distribuição, baixa depuração plasmática, uma meia-vida terminal longa, com longo tempo de permanência, sendo considerado um fármaco com alta resistência em ambas as espécies.

Duangkaew et al. (2018), descreveram o uso extra bula da administração oral do fluralaner em gatos para o tratamento da sarna demodécica ocasionada por *Demodex gatoi*, sendo 100% eficaz e não apresentando alterações clínicas. De acordo com Han et al. (2016), o fluralaner administrado por via oral foi eficaz em felinos com linxacariose.

De acordo com os estudos de Taenzler et al. (2017), o fluralaner quando administrado em felinos diagnosticados com otoacariase na dose de 40mg/kg, por via spot on, dose única foi 100% eficaz no período de 28 dias pós tratamento.

Por meio de pesquisas laboratoriais associando a química medicinal e a parasitologia veterinária uma nova molécula foi desenvolvida, o sarolaner, com recomendações seguras do uso em cães e gatos (MCTIER et al., 2016; BECSKEI et al., 2017a).

Segundo o estudo de Becskei et al. (2018), o sarolaner quando administrado em cães, por via oral na dose de 2-4mg/kg para o controle de *Otodectes cynotis* comprovou eficácia de 99,4% em sua avaliação após única dose de tratamento. Quando instituído a dose de 2 mg/kg, sendo realizado uma ou duas administrações, também pode ser observado eficácia de 99,5% no tratamento de cães acometidos por otoacariase (SIX et al., 2016a).

Os estudos de Becskei et al. (2017b), demonstraram que uma única aplicação spot-on da formulação contendo selamectina e sarolaner na dose de 6,0mg/kg e 1mg/kg respectivamente, em felinos apresentou eficácia de 99,2% no controle de *Otodectes cynotis*. Resultados semelhantes puderam ser observados no estudo Becskei et al. (2017a), onde uma aplicação spot on contendo 6 mg/kg de selamectina e 1mg/kg de sarolaner foi 100% eficaz no controle de *Ctenocephalides felis* em gatos.

Recentemente foi introduzido o lotilaner, composto pertencente à classe das isoxazolininas disponíveis no mercado com o objetivo de promover o controle de ectoparasitos em cães (CAVALLERI et al., 2017a).

Como descrito por Cavalleri et al. (2017b), a administração oral de 20mg/kg de lotilaner em cães resulta em 100% de eficácia no controle de *Ctenocephalides felis* no período de 35 dias.

2.3.1. Afoxolaner

Estudos que avaliaram o afoxolaner concluíram que se trata de uma droga rapidamente absorvida, no período de duas a seis horas, com alta biodisponibilidade, semi-vida de aproximadamente duas semanas e concentrações plasmáticas aceitas, características essas que proporcionam sua longa duração. Os metabólitos são eliminados por via hepática e renal e seu uso no período prandial não interfere na sua ação (LETENDRE et al., 2014).

Atua sistemicamente nos receptores de cloreto gama ácido-aminobutírico (GABA-gated) e nos canais de cloreto L-glutamato dos aracnídeos, regulando a absorção de íons de cloreto, tendo como resultado um aumento na estimulação neural e morte dos parasitos (BEUGNET et al., 2015). Um importante fator para medicamentos antiparasitários é a especificidade do fármaco para com ligações de neuroreceptores dos parasitos, não se ligando aos neuroreceptores de mamíferos, mostrando-se assim maior segurança (SHOOP et al., 2014).

Possuem características mais incisivas quanto às ligações com os receptores de GABA-gated, com menores chances de ocorrer resistência como gerações passadas de antiparasitários, como exemplos os ciclodienos (SHOOP et al., 2014; BUCKINGHAM et al., 2017).

Além da ação contra as espécies de *Ctenocephalides felis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus* e *Haemaphysalis longicornis* (EMA, 2014), trabalhos demonstram a eficácia do afoxolaner quando administrado na dose de 2,5mg/kg, por via oral, no tratamento da sarna demodécica (*Demodex canis*) em cães (BEUGNET et al., 2016a).

Também foi eficaz no tratamento para escabiose canina (*Sarcoptes scabiei*). Quando administrado em duas doses de 2,5mg/kg, por via oral, com intervalos de 28 dias, observou-se cura parasitológica e clínica completa ao final de 56 dias (BEUGNET et al., 2016b).

Em cães com sarna otodéica, foi utilizado como terapia sistêmica com apenas uma única administração, por via oral, na dose mínima de 2,5mg/Kg (CARITHERS et al., 2016).

A administração oral do afoxolaner apresenta vantagens em relação ao controle parasitário quando realizado por produtos tópicos, não sofrendo alterações em sua atividade ao contrário das pipetas (spot on e pour on) e sprays que podem ter sua eficácia reduzida após determinado período devido à prática dos banhos (MITCHELL et al., 2014).

O composto afoxolaner (Figura 3), possui indicação de uso sistêmico apenas para cães (BUCKINGHAM et al., 2017). Ainda não documentado seu uso na espécie felina, por isso estudos são necessários.

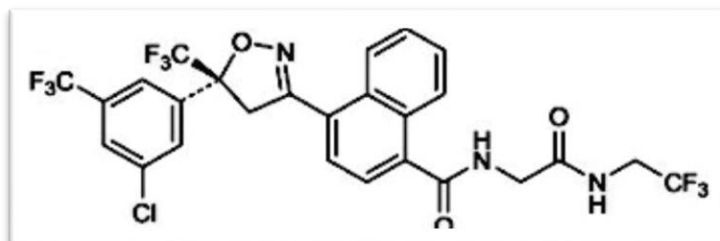


Figura 3. Estrutura molecular do afoxolaner (1-Naphthalenecarboxamide, 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]- Fórmula Molecular: $C_{26}H_{17}ClF_9N_3O_3$. Fonte: Technical Monography, 2014.

3.0. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Autorização da CEUA

O estudo foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) sob o número 6041210417 (ANEXO 1), e foi conduzido em respeito às boas normas de manejo com animais segundo critérios definidos pela ISFM - Feline-Friendly Handling Guidelines (RODAN et al., 2011).

3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão dos Animais

Para identificação dos animais foram utilizados transponders implantados no tecido subcutâneo. Foram utilizados comedouros e bebedouros individuais de plástico, higienizados diariamente com água e sabão neutro. Os animais não receberam qualquer suplementação ou aditivo alimentar durante o período experimental.

Animais submetidos a qualquer tratamento prévio no período anterior a 60 dias do início do estudo não foram utilizados. Os gatos que foram medicados durante o estudo também foram excluídos. Qualquer animal que manifestasse efeito adverso ao produto seria excluído do experimento.

3.3. Delineamento Experimental

3.3.1. Estudo de segurança do afoxolaner em felinos

Para realização do estudo de segurança do afoxolaner em felinos, foram utilizados 16 felinos. Os animais foram examinados diariamente, analisando os principais parâmetros clínicos, incluindo alterações neurológicas e gastrointestinais, sempre pelo mesmo médico veterinário, por um período de 35 dias.

Todos os animais foram separados em gaiolas individuais sete dias antes de iniciar o tratamento, realizando-se a análise laboratorial (Leucometria global, hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, proteínas plasmáticas totais, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, linfócitos, ureia, creatinina, fósforo, albumina, ALT e AST), através da coleta de 5 ml de sangue oriundos da veia jugular com auxílio de scalp 22G e seringa de 5ml. Após a inclusão no estudo foram realizadas avaliações laboratoriais nos dias, -7, +3, +10 e +31. Os felinos não receberam qualquer terapia por um período mínimo de 60 dias antes do início do experimento. O sangue era imediatamente processado no Laboratório de Patologia clínica do LQEPV.

3.3.2. Estudo de eficácia para *Otodectes cynotis*

Para avaliação da eficácia do afoxolaner para *O. cynotis*, foi realizado um estudo clínico, randomizado, aleatório, longitudinal, e com grupo controle negativo. Foram selecionados 16 felinos, os mesmos utilizados para o estudo de segurança, naturalmente infestados por *O. cynotis*, diagnosticados por vídeo-otoscopia (figura 4), apresentando quadro clínico eritematoso, presença de exsudato, crostas e lesões alopecias em base do pavilhão auricular.

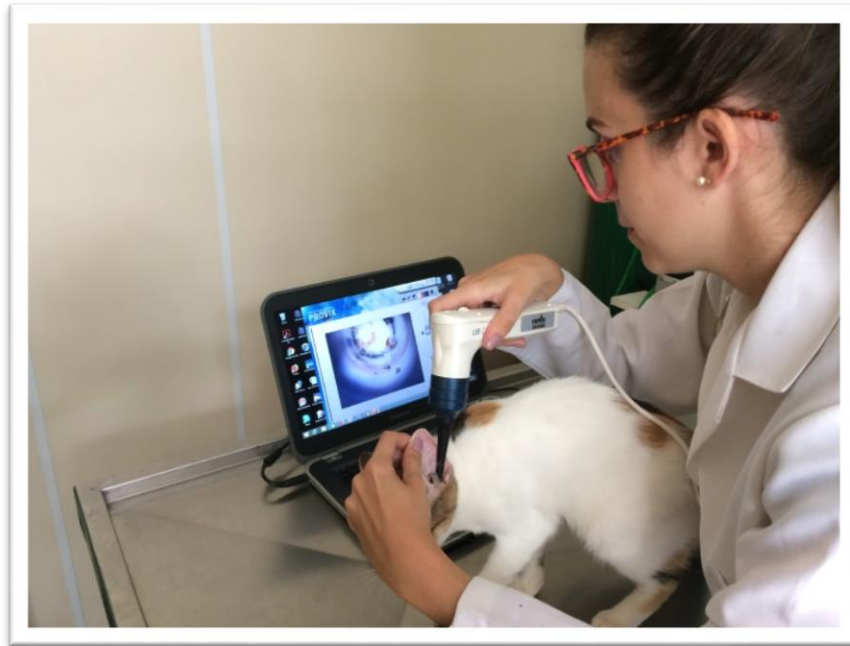


Figura 4. Contenção e avaliação por meio de vídeo-otoscopia em felino submetido ao tratamento com afoxolaner para o controle de *Otodectes cynotis*.
Fonte: Arquivo pessoal.

Os animais foram alojados em gaiolas individuais (Figura 5) sete dias antes do tratamento, efetuando-se a análise laboratorial, eritrograma (hemácias e hematócrito), índices hematiméticos (CHCM e VCM) e bioquímica (ureia, creatinina, albumina, fósforo, ALT e AST) e a inclusão no estudo. O diagnóstico de otoacariase foi confirmado por vídeo-otoscopia bilateral, avaliando a presença de ácaros, utilizado para definição e classificação do escore de um a três, definido a partir do número de ácaros encontrados. Animais classificados com escore um, dois e três, respectivamente apresentaram menos de cinco, cinco a 10 ácaros e mais de 10 ácaros.

Os gatos foram divididos em dois grupos: controle (sem tratamento) e tratado (medicados com 2,5 mg/kg de afoxolaner, por via oral, em dose única). Os animais foram observados quanto ao quadro clínico geral, como sinais de intoxicação, vômitos, diarreia e salivação excessiva, diariamente durante 35 dias. No dia 0, o grupo tratado depois de medicado, permaneceu sob observação durante três horas para avaliar a ocorrência de possíveis eventos adversos.

Após 48 horas, e nos dias +7, +14, +21, +28 e +35, os animais de ambos os grupos foram reavaliados quanto à presença de ácaros por vídeo-otoscopia (UB CAM *PRO*).



Figura 5. Gatos portadores de otoacariase mantidos em gatis individualizados de alvenaria, durante o período experimental, para observação de possíveis efeitos adversos e prevenção de reinfestação. Fonte: Arquivo pessoal.

Para avaliar a eficácia do tratamento foi utilizada a fórmula: (eficácia = número de animais infestados com os ácaros vivos antes do tratamento - número de animais infestados com os ácaros vivos após o tratamento) / (número de animais infestados com os ácaros vivos antes do tratamento) x 100 (Adaptado de MARCHIONDO et al., 2013).

Para avaliar a eficácia quanto à reinfestação dos animais, após o período experimental, todos os animais foram reintroduzidos no gatil com a presença de felinos portadores de otoacariases (figura 6), e foram avaliados semanalmente por meio da vídeo-otoscopia por um período de 30 dias.



Figura 6. Gatil coletivo com animais positivos para *Otodectes cynotis*, onde os animais do grupo tratado com afoxolaner por via oral na dose de 2,5mg/kg em dose única, foram alojados após o dia +35 pós tratamento para avaliar período de reinfestação. Fonte: Arquivo pessoal.

3.3.3. Estudo de eficácia para *Ctenocephalides felis felis*

Foram selecionados 14 felinos, sem raça definida, com peso entre 2,6 e 4,7 kg e idade entre dois e seis anos. Após o ranqueamento dos animais, no dia -2 cada um foi infestado com 50 casais de pulgas adultas não alimentadas. Os gatos foram divididos em dois grupos: controle (sem tratamento) e um grupo tratado com afoxolaner na dose de 2,5 mg/kg, por via oral, em dose única.

No dia -14, os animais foram alojados individualmente em gatis para aclimação. No dia -7 foram penteados para remoção de pulgas do ambiente e em seguida infestados com 50 casais de pulgas. Após 48 horas (dia -5), todos os animais foram penteados (“combtest”) e todas as pulgas foram retiradas dos animais (figura 7). Para a randomização do ensaio, foi efetuado um sorteio de cada animal, do mais parasitado para o menos parasitado, alocando-se um animal em cada grupo experimental.

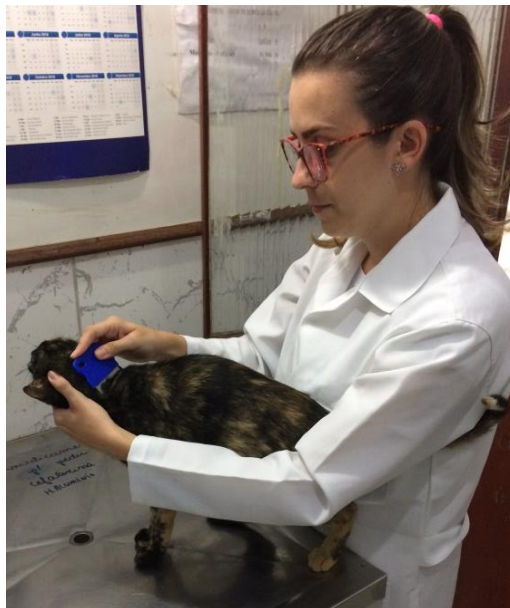


Figura 7. Contenção e penteação de um felino selecionado para o estudo da eficácia do afoxolaner no controle de pulgas da subespécie *Ctenocephalides felis felis*.

Fonte: Arquivo pessoal.

Os animais foram contidos manualmente e infestados individualmente com 50 casais de *Ctenocephalides felis felis* na região cervical nos dias -2, +5, +12, +19, +26, +33, +40, +47, +54 e +61 e as avaliações da carga parasitaria foram nos dias +2, +7, +14, +21, +28 e +35 + 42, +49, +56 e +63 para determinação da atividade da formulação. As avaliações das eficácias, que sempre ocorreram 48 horas após as infestações, consistiam na remoção mecânica e contagem das pulgas retiradas encontradas no animal. Para os ensaios com pulgas, os animais eram avaliados com o auxílio de um pente fino, com aproximadamente 13 dentes por centímetro linear.

A eficácia pulcida foi calculada com base na seguinte fórmula: Percentagem de eficácia = (número médio controle) x 100, onde o número médio é representado pela média aritmética (Adaptado de MARCHIONDO et al. 2013).

3.4. Análise Estatística

Para análise dos valores hematológicos e bioquímicos os mesmos foram analisados quanto a sua distribuição (normal ou não) pelo teste de Shapiro Wilk. Considerou-se que os dados com distribuição normal, o valor deveria ser >0,05. Como os dados não apresentaram

distribuição normal foi empregado o teste não paramétrico de Kruskal Wallis. Para a comparação das médias do grupo tratado antes e após tratamento foi utilizado o teste de Wilcoxon.

O nível de significância considerado foi de 5% ($P \leq 0,05$) (SAMPAIO, 1998). As análises estatísticas foram realizadas pelos programas estatísticos computacionais BioEstat 5.3 (AYRES et al., 2007).

4.0. RESULTADOS e DISCUSSÃO

4.1. Teste de Segurança Clínica

Os resultados obtidos referentes aos valores das hemácias (He) e o número de animais que apresentou variação nos valores de normalidade dos grupos controle e tratado podem ser observados na figura 8.

As médias para os grupos controle e tratado referente aos dias de avaliação -7, +3, +10, +31 foram respectivamente: 9,6; 9,2; 9,9; 9,3 e 9,2; 9,8; 10,0; 9,6. Os desvios padrões foram para o grupo controle e tratado, 1,4; 1,7; 1,6; 2,2 e 0,6; 1,0; 1,0; 1,2, respectivamente.

Para o grupo controle no dia -7 e +3 estavam dois animais acima dos valores de normalidade, no dia +10 eram três e no dia +31 dois animais. Para o grupo tratado apenas um animal estava acima da normalidade, enquanto no dia +3 e +10 manteve-se quatro animais acima do normal e no dia +31 dois animais foram registrados com níveis acima da referência. Os valores de referência utilizados foram de 5,5 a 10 cel/ μ l (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não houve diferença significativa, onde os valores de foram $p > 0,05$ quando foi comparado os valores de ambos os grupos e também não houve significância observada apenas entre o grupo tratado.

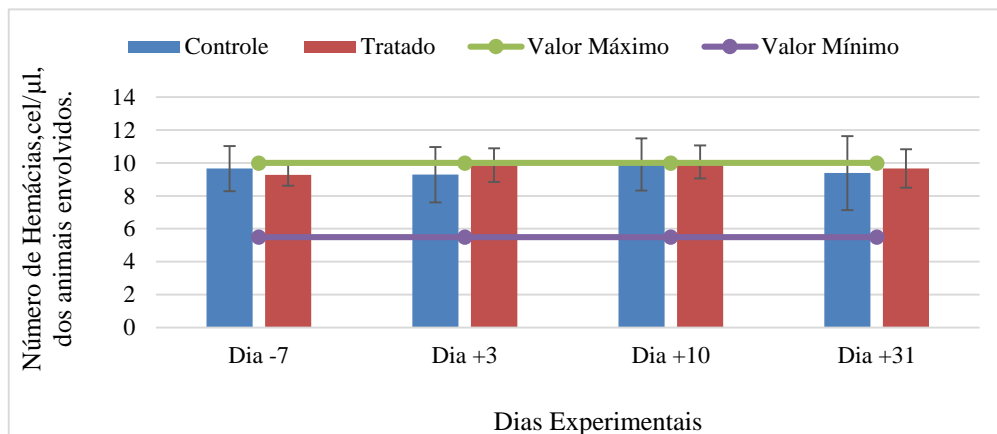


Figura 8. Valores máximos e mínimos das hemácias (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Os valores referentes ao hematócrito e número dos animais dentro dos padrões de normalidade dos grupos controle e tratado podem ser observados na figura 9.

As médias para os grupos controle e tratado foram: 37,7; 36,1; 40,3; 37,6 e 37,9; 39,9; 39,2; 37,1 respectivamente. Os desvios padrões foram para o grupo controle e tratado, 7; 7; 6; 8 e 5; 4; 4; 5 respectivamente. Os valores de referência utilizados foram: 24 a 45 % (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Níveis de normalidades aumentados em um animal foram observados em todos os dias do estudo, em ambos os grupos, sendo que no dia +10 e +31 o grupo controle apresentou dois animais.

Não houve diferença significativa durante o tratamento, sendo os valores de $p > 0,05$, comparando-se os grupos e quando se observou apenas o grupo tratado.

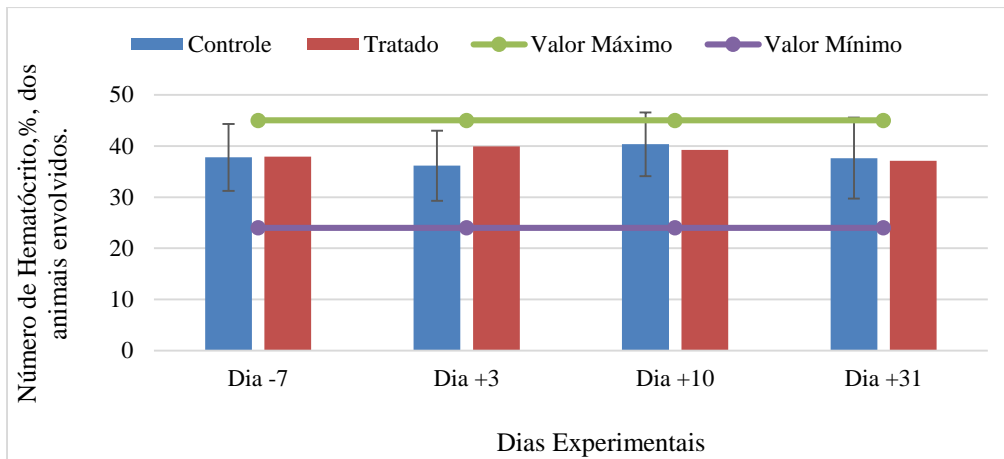


Figura 9. Valores máximos e mínimos de hemácias (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Os valores de hemoglobina avaliados nos dias -7, +3, +10, +31 podem ser visualizados na figura 10 seguinte. As médias dos grupos controle e tratado foram: 12,23; 12,15; 12,57; 11,47 e 11,4; 12,21; 12,11; 11,07, respectivamente. Os desvios padrões do grupo controle foram: 1,4; 1,6; 1,7; 2,4. Os desvios do grupo tratado foram: 1,1; 1,8; 1,6; 2,0.

Em relação aos valores de normalidade, o grupo controle apresentou um animal com níveis elevados no dia +31 e o grupo tratado foi observado um único animal no dia +10 (figura). Os valores de referência utilizados foram: 8 a 15g/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016). Não houve diferença significativa entre os grupos, onde $p > 0,05$.

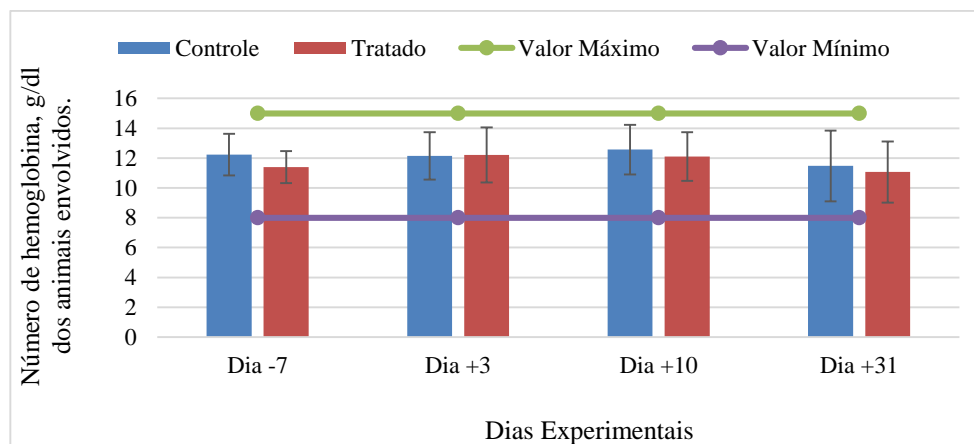


Figura 10. Valores máximos e mínimos de hemoglobina (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Os valores hematimétricos, CHCM e VCM dos grupos controle e tratado, que foram avaliados nos dias -7, +3, +10 e +31 encontram-se descritos na figura 11 e 12 abaixo.

As médias do grupo tratado e controle foram: 32,7; 32,7; 31,2; 30,4 e 31,6; 31,6; 31,4; 30,7 respectivamente. As médias quanto ao VCM foram: 40,6; 40,4; 40,7; 40,3 e 38,9; 38,8; 39,0; 39,4 para os grupos controle e tratado, respectivamente. Os desvios padrões foram de 4,4; 4,3; 0,9; 1,5 e 1,5; 1,2; 1,4; 1,1 para o CHCM e 1,7; 1,8; 2,3; 2,8 e 2,0; 2,0; 2,0; 3,3 para VCM

Os valores de CHCM no dia -7, cinco animais do grupo controle estavam com valores abaixo da normalidade e um acima, seguindo para o dia +3 e +10 três animais estavam com valores menores e apenas um aumentado no dia +3. No último dia cinco animais possuíam

valores menores que a referência. O grupo tratado não apresentou nenhum animal com níveis elevados. Nos dias -7 e +31 quatro deles estavam abaixo do normal e nos dias +3 e +10 três foram notados com valores inferiores a referência. Valores utilizados como referência foram: 31 e 36g/dl (MAZZOTI & ROZA, 2016).

Nos dias -7, +3 e +10 para o valor de VCM apenas um animal do grupo controle foi encontrado abaixo da normalidade e no dia +31 três animais puderam ser observados. Quanto ao grupo tratado, nos dias -7 e +31 cinco animais apresentaram valores inferiores à normalidade e nos dias +3 e +10 seis deles estavam a baixo. Os valores de referência utilizados para VCM foram: 39 a 55% (MAZZOTI & ROZA, 2016). Não houve diferença significativa entre os grupos, sendo $p > 0,05$, assim como não houve significância no grupo tratado.

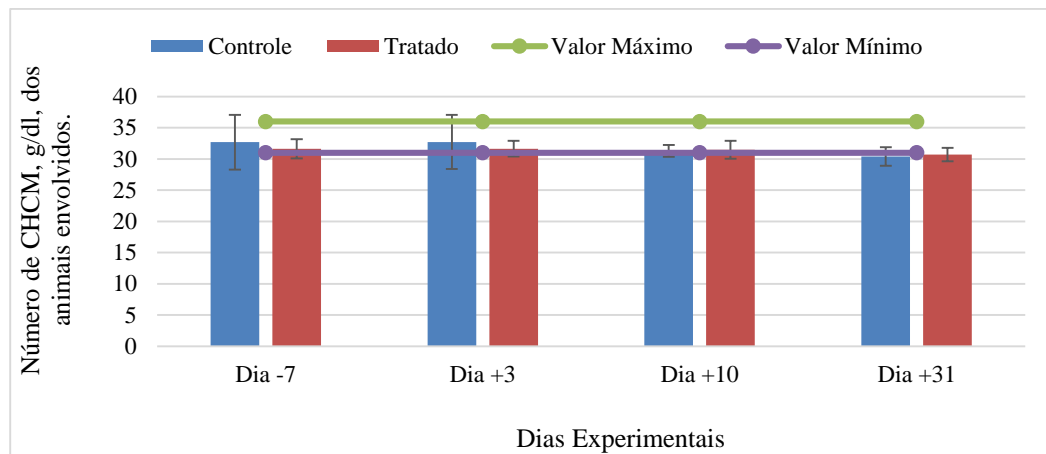


Figura 11. Valores máximos e mínimos de CHCM (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

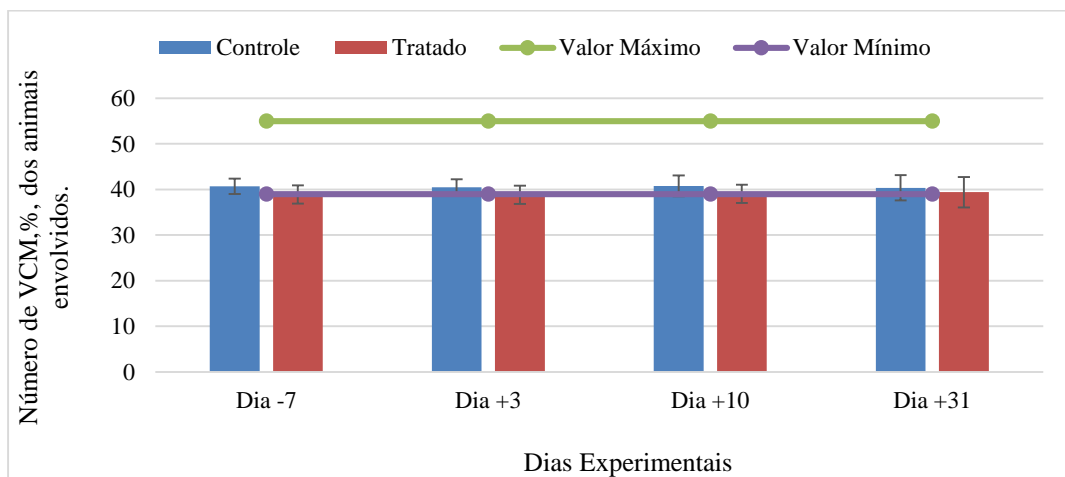


Figura 12. Valores máximos e mínimos de VCM (%) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Em relação às análises dos leucócitos totais nos dias -7, +3, +10 e +31 nos grupos controle e tratado podem ser observados na figura 13. As médias encontradas foram: 13362,5; 11462,5; 14162,5; 16612,5 e 14925,00; 14525,00; 15800,00; 15350,00 nos grupos controle e tratado, respectivamente. Os desvios padrões variaram de 4222; 5043; 7842; 8848 e 4880; 6871; 6007; 7967 para grupo controle e tratado respectivamente.

Os animais pertencentes ao grupo controle apresentaram as seguintes variações de máximo e mínimo: um animal no dia -7, outro no dia +10 e três no dia +31 estavam acima da normalidade. Apenas um animal no dia +3 e outro no dia +10 foram notados abaixo da normalidade. Enquanto no grupo tratado três animais estavam acima do normal no dia -7 e nos dias seguintes pode ser observado dois animais. Nenhum animal apresentou valores abaixo da normalidade para o grupo tratado.

Os valores de referência utilizados foram: 5500 a 19500 cel/ μ l. Diferenças significativas não foram observadas entre os grupos onde $p > 0,05$, não apresentando diferenças entre os animais tratados.

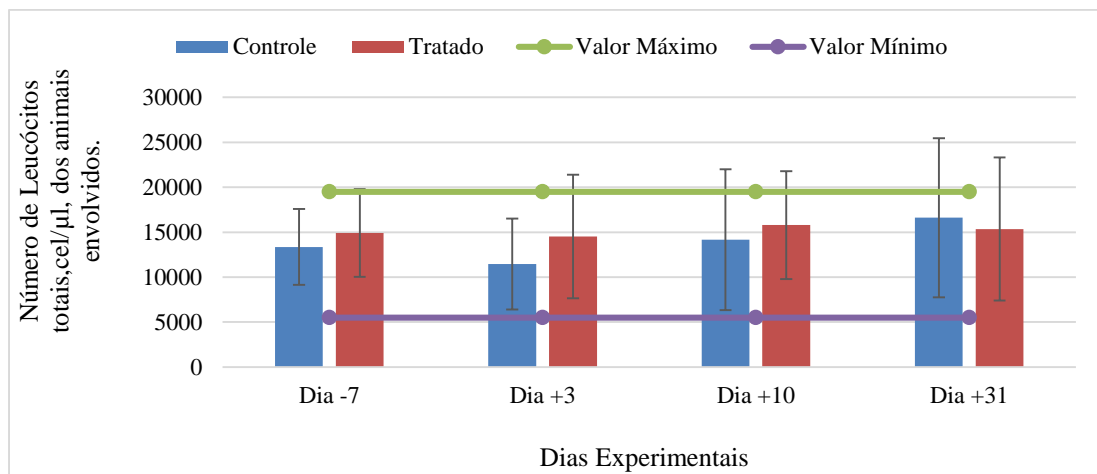


Figura 13. Valores máximos e mínimos de leucócitos (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Na avaliação dos linfócitos também não houve diferença. As médias, desvio padrão e valores de normalidade podem ser observados na figura 14 a seguir.

As médias observadas nos grupos, controle e tratado foram: 2823; 2828; 2700; 3650 e 3462,5; 3737,5; 4025; 3900, respectivamente. Os desvios padrões foram: 1390; 954; 1076; 1566 e 2146,7; 1612,4; 2228,9; 2062,6 para o grupo controle e tratado, respectivamente.

Nos dias -7 e +3, dois animais do grupo tratado apresentaram níveis abaixo da normalidade. Seguindo dentro da normalidade nos outros dias de avaliação. O grupo tratado apresentou apenas um animal acima da normalidade no dia -7, após um animal no dia +10 e outro no dia +31. Nenhum animal foi observado com valores inferiores à normalidade. Os valores de referência utilizados foram: 1500 a 700 cel/ μ l (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos e comparando-se apenas o grupo tratado não pode ser observado, onde os valores de $p > 0,05$.

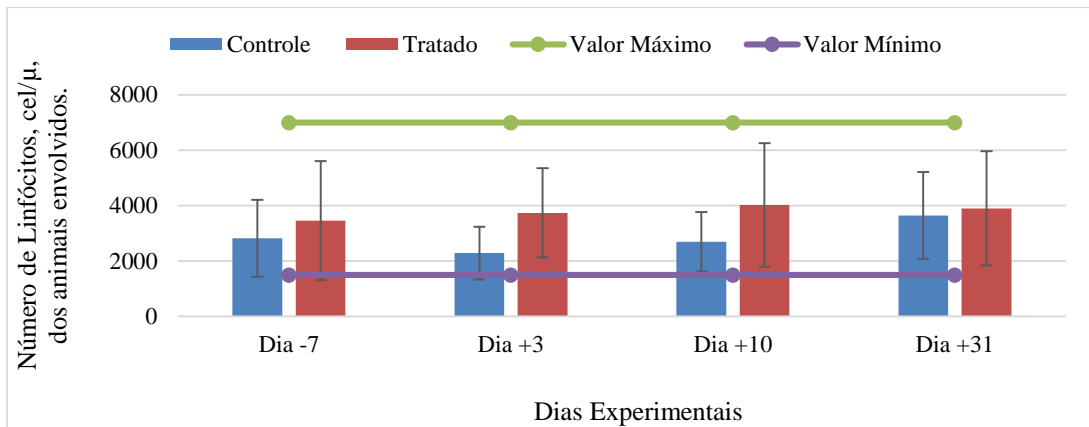


Figura 14. Valores máximos e mínimos de linfócitos (cél/μL) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As médias dos animais do grupo controle e tratado nas contagens de eosinófilos, os desvios padrões e os valores de normalidade podem ser observados na figura 15.

O grupo controle e tratado apresentaram média de 438; 211; 299; 550 e 1837,5; 1837,5; 2087,5; 1250, respectivamente. Os desvios padrões foram de 245; 188; 378; 469 e 1048,7; 1326,6; 1735,7; 814,2 para os grupos controle e tratado, respectivamente.

Valores dentro da normalidade durante todo o experimento para o grupo controle e o grupo tratado apresentaram valores acima do normal em todos os dias do estudo. Foi utilizado como valor de referência: 0 a 1500 cel/μl (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não foram observadas diferenças estatísticas em ambos os grupos, onde os valores de $p > 0,05$.

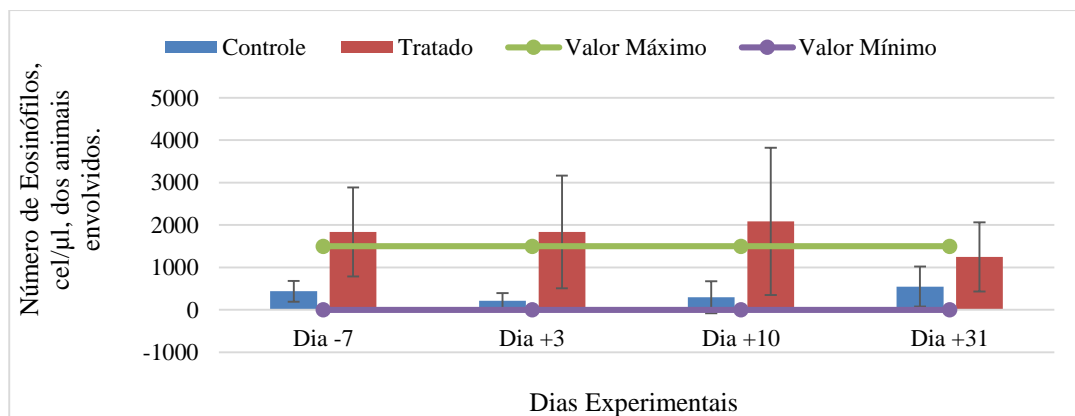


Figura 15. Valores máximos e mínimos de eosinófilos (cél/μL) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As médias dos animais do grupo controle e tratado nas contagens de monócitos, os desvios padrões e os valores de normalidade podem ser observados na figura 16.

As medias evidenciadas pelos grupos controle e tratado foram: 438; 211; 299; 550 e 437; 400; 575; 443, respectivamente. Os desvios padrões para o grupo controle foram: 245; 188; 378; 469 e o grupo controle apresentaram: 366,2; 400,0; 462,8; 430,5.

A maior parte dos animais estava dentro dos padrões de normalidade, onde apenas no dia +10 um animal e dois animais no dia +31 estavam além dos valores normais. O grupo tratado apresentou uma variação de um a dois animais acima dos limites durante todo o período

experimental. Os valores de referência utilizados foram: 0 a 800 cel/ μ l (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não houve diferença estatística quando se comparou os grupos e quando foi observado apenas o grupo tratado, onde os valores de $p > 0,05$.

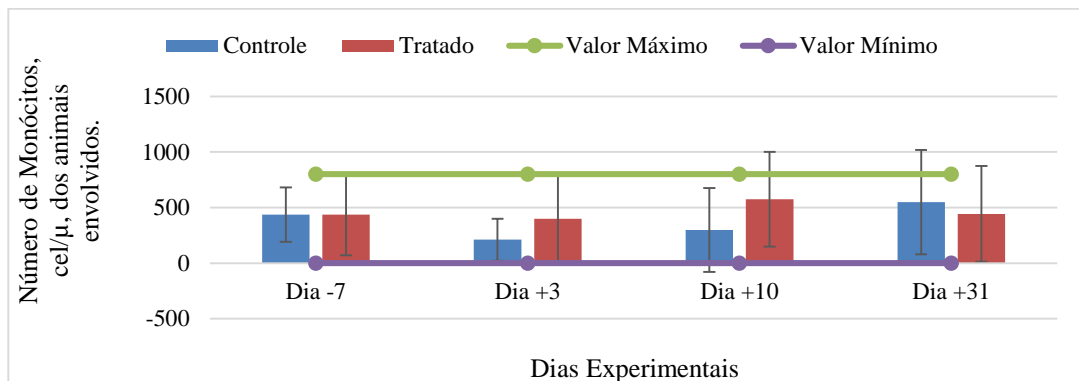


Figura 16. Valores máximos e mínimos de monócitos (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As médias e desvios padrões na contagem de plaquetas podem ser observados na figura 17 a seguir. As médias do grupo controle e tratado foram: 17200; 17900; 20100; 118000 e 18365; 153750; 231500; 120500, respectivamente. Os desvios padrões foram de: 96275; 84068; 59871; 93595 para o grupo controle e de 83937; 73907; 80367; 91854 para o grupo tratado.

Em relação aos valores de referência, em todos os dias do experimento animais com níveis abaixo da normalidade puderam ser observados. Nenhum animal acima dos valores normais. Os valores de referência utilizados como base foram: 200000 a 600000 cel/ μ l (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não houve diferença estatística significativa em ambos os grupos até o dia+31, onde pode ser observada uma pequena diferença $p < 0,05$. Quando se compara animais pertencentes ao mesmo grupo tratado, não foram encontradas diferenças significativas.

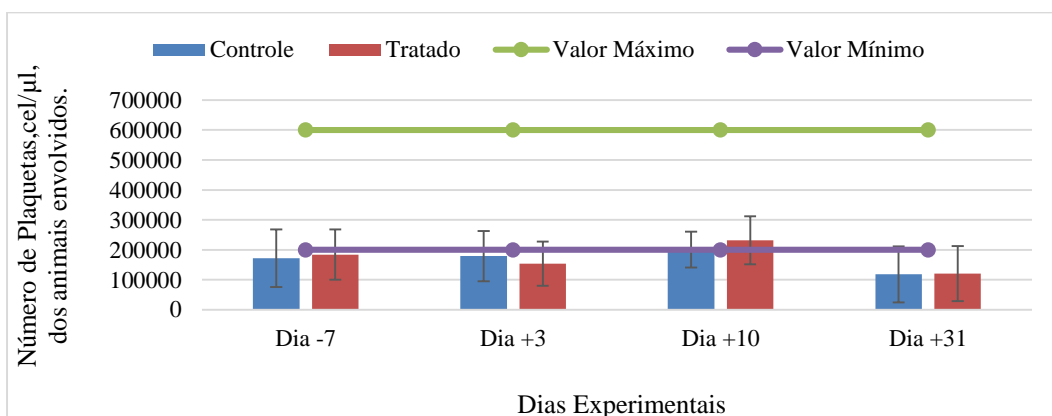


Figura 17. Valores máximos e mínimos de plaquetas (cél/ μ L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Concentrações de proteínas totais foram avaliadas e as médias e os desvios padrões foram: grupo controle 7,2; 7,1; 7,2; 7,4, o grupo tratado: 7,1; 7,0; 7,0; 7,2, o grupo controle: 0,4; 0,2; 0,5; 0,4, grupo tratado: 0,3; 0,4; 0,3 e 0,1, respectivamente (figura 18).

O grupo controle apresentou níveis normais em todos os dias do estudo. O grupo tratado apresentou apenas um animal abaixo da normalidade no dia +3. Os valores de referência utilizados foram: 6,1 a 8,8g/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas no período do experimento, comparando o grupo controle e tratado e entre os animais tratados, onde $p > 0,05$.

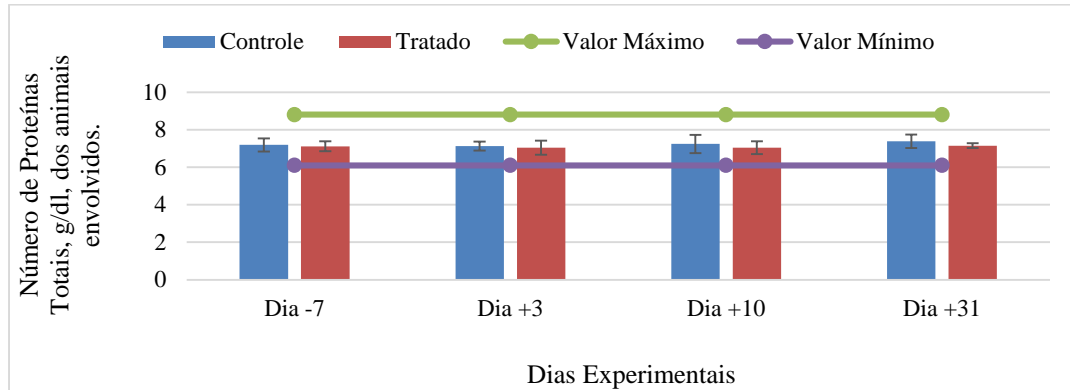


Figura 18. Valores máximos e mínimos de proteínas totais (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Exames laboratoriais bioquímicos foram realizados com o objetivo de comparar funções renais através de exames de ureia, fósforo e creatinina, funções hepáticas por meio de dosagem de fosfatase alcalina, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e albumina.

As médias e desvios padrões na concentração de ureia podem ser observados na figura 19 a seguir. As médias do grupo controle e tratado foram: 48,5; 39,1; 37,5; 46,3 e 54,5; 38,1; 38,8; 65,6, respectivamente. Os valores dos desvios padrões foram para o grupo controle: 9,5; 6,2; 4,5; 5,7 e para o grupo tratado: 14,9; 5,9; 6,6; 47,1.

O grupo controle apresentou apenas um animal com nível inferior a normalidade no dia +3. O grupo tratado apresentou apenas um animal abaixo da normalidade no dia +10 e um animal acima dos limites no dia +31. Os valores de referência utilizados foram: 32 a 75mg/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas nas concentrações de ureia entre os animais tratados. Pode ser observada uma diferença estatística, onde $p < 0,05$, nos primeiros 10 dias após o tratamento quando foi comparado o grupo controle com o grupo tratado. Após não houve diferença estatística considerável.

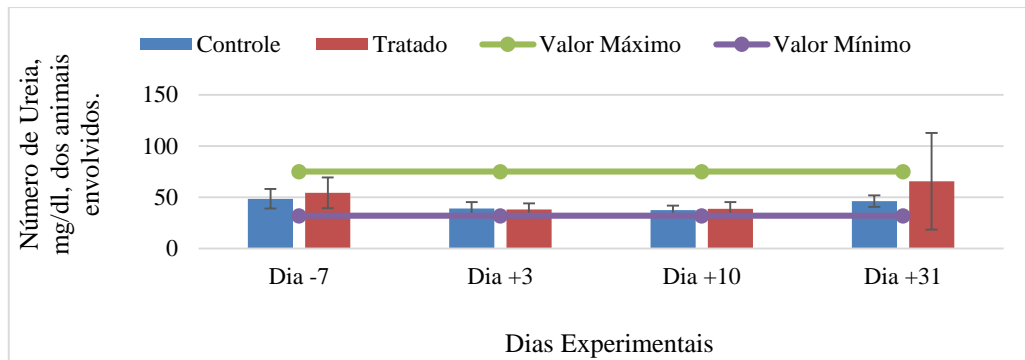


Figura 19. Valores máximos e mínimos de ureia (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Nas avaliações das concentrações dos níveis de fósforo (figura 20) obtiveram-se as seguintes médias para grupo controle e tratado: 6,0; 6,7; 6,2; 6,1 e 6,0; 5,7; 5,8; 6,0, respectivamente. Os desvios padrões observados foram: 0,7; 2,4; 0,7; 0,7 para o grupo controle e 1,0; 0,8; 1,0; 1,0 para o grupo tratado.

Valores acima da normalidade foram identificados em alguns animais todos os dias de avaliação, em ambos os grupos. Não foram encontrados valores inferiores ao referencial. Os valores de referência utilizados foram: 1,8 a 6,4mg/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Diferenças estatísticas significativas não foram encontradas na leitura das concentrações de fósforo em ambos os grupos e também entre os animais do grupo tratado, onde $p < 0,05$.

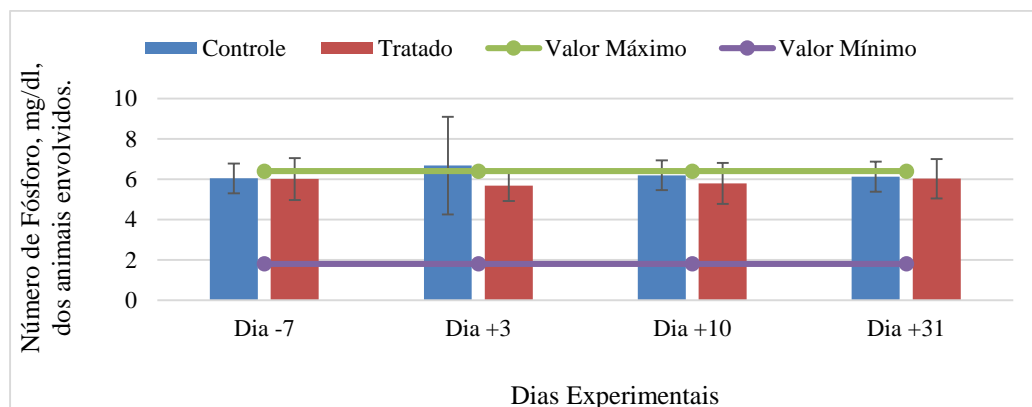


Figura 20. Valores máximos e mínimos de fósforo (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As concentrações dos níveis de creatinina (figura 21) obtiveram-se as seguintes médias para os grupos controle e tratados: 1,3; 1,2; 1,2; 1,2 e 1,2; 1,1; 1,0; 1,2, respectivamente. Os desvios padrões observados foram: 0,2; 0,2; 0,2; 0,2 para o grupo controle e 0,2; 0,2; 0,1; 0,2 para o grupo tratado.

Todos os animais do grupo controle apresentaram valores de creatinina dentro da normalidade durante todo o experimento. Um animal pertencente ao grupo tratado apresentou concentração inferior à normalidade no dia +3. Os valores de referência adotados foram: 0,8 a 2mg/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Diferenças estatísticas significativas não foram encontradas na leitura das concentrações de creatinina quando foram comparados com os animais do grupo tratado. Diferenças estatísticas foram observadas no dia +10 quando ambos os grupos foram comparados. Essa

alteração não pode ser considerada significativa devido aos valores de referência estar próximos às médias.

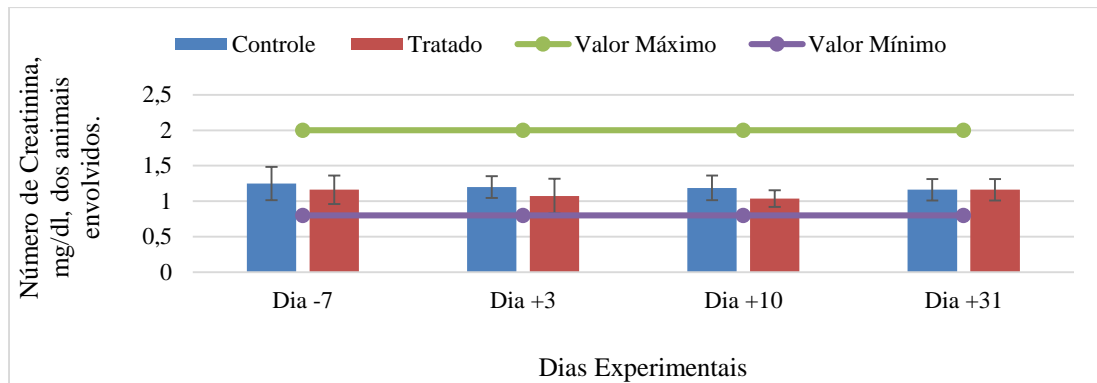


Figura 21. Valores máximos e mínimos de creatinina (mg/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As médias e desvios padrões obtidos nas avaliações das concentrações de fosfatase alcalina podem ser observados na figura 22 a seguir. As médias do grupo controle e tratado foram: 30,75; 30,625; 57,875; 83,75 e 24,5; 30,875; 69,25; 35, respectivamente. Os valores dos desvios padrões foram para o grupo controle: 19,80; 15,07; 38,55; 118,00 e para o grupo tratado: 6,16; 15,28; 38,98; 20,55.

O grupo controle apresentou três animais com valores elevados no dia +10 e um animal no dia +31. O grupo tratado apresentou alterações elevadas em quatro animais no dia +10. Os valores de referência utilizados foram: 10 a 80U/L (MAZZOTI; ROZA, 2016).

Diferenças estatísticas não foram encontradas quando dados do mesmo grupo tratado foram comparados. Já quando se comparou ambos os grupos ocorreram uma diferença significativa, onde $p < 0,05$, no dia +10. Não sendo encontradas diferenças ao final do estudo.

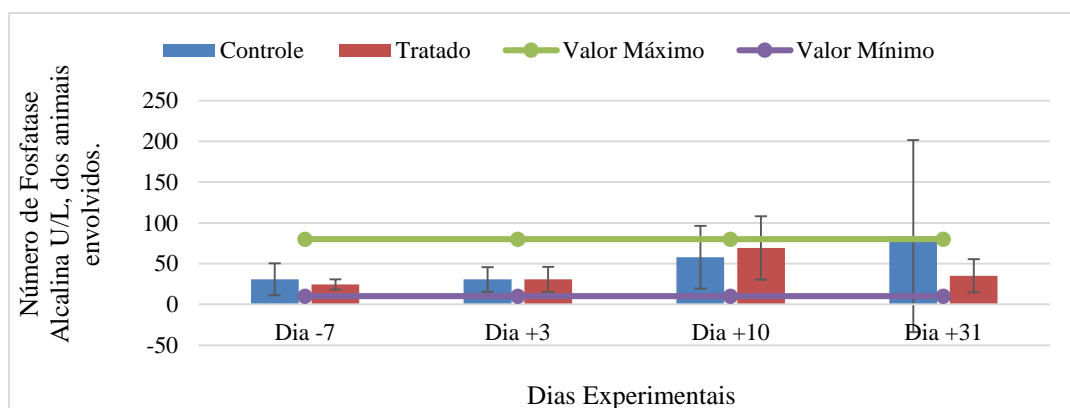


Figura 22. Valores máximos e mínimos de fosfatase alcalina (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As concentrações dos valores de AST (aspartato aminotransferase) obtiveram-se as seguintes médias para grupo controle e tratado: 28,1; 32,0; 24,6; 27,9 e 22,4; 23,3; 23,5; 23,0, respectivamente (figura 23). Os desvios padrões observados foram: 14,0; 12,6; 4,3; 4,4 para o grupo controle e 6,1; 3,6; 2,7; 4,4 para o grupo tratado. Todos os animais incluídos no estudo

apresentaram valores de AST dentro da normalidade durante todo o experimento. Os valores de referência adotados foram: 10 a 88U/L (MAZZOTI; ROZA, 2016). Não foram observadas diferenças estatísticas durante a avaliação dos níveis de AST em ambos os grupos.

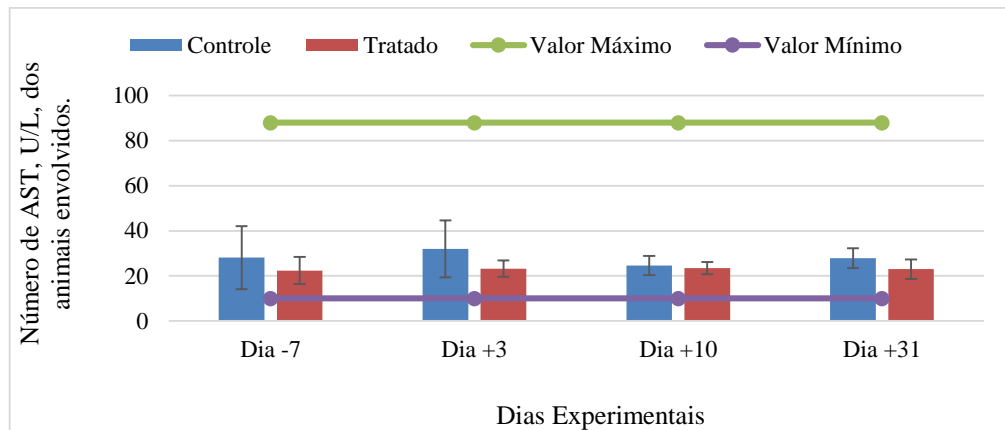


Figura 23. Valores máximos e mínimos de AST (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As médias e desvios padrões obtidos nas avaliações das concentrações de ALT (alanina aminotransferase) podem ser observados (figura 24) a seguir. As médias do grupo controle e tratado foram: 44,875; 50; 42,625; 45,625 e 47,25; 50,5; 50,75; 45, respectivamente.

Os valores dos desvios padrões foram para o grupo controle: 20,2; 18,0; 18,2; 16,5 e para o grupo tratado: 16,2; 18,2; 21,9; 17,6. Todos os animais incluídos no estudo apresentaram valores de ALT dentro da normalidade durante todo o experimento. Os valores de referência adotados foram: 10 a 88U/L (MAZZOTI; ROZA, 2016). Não houve diferenças estatísticas durante a avaliação dos níveis de ALT em ambos os grupos.

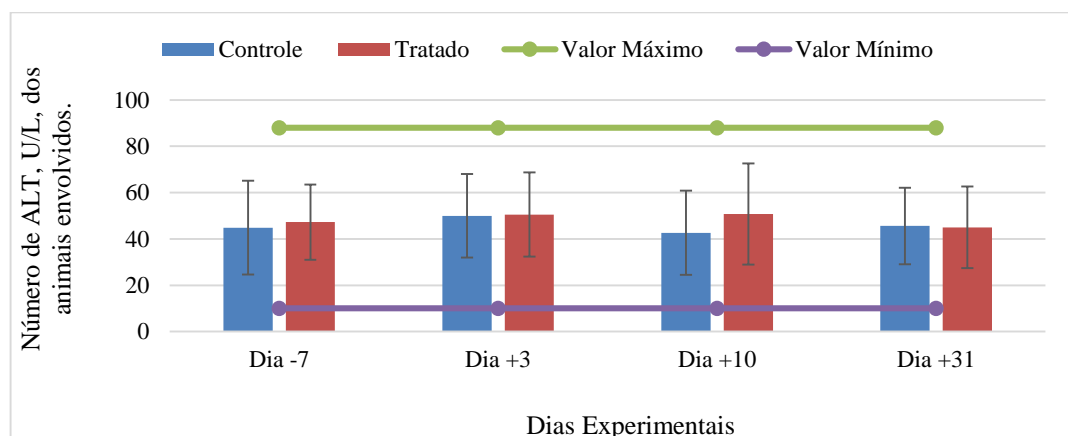


Figura 24. Valores máximos e mínimos de ALT (U/L) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

As concentrações dos valores de albumina obtiveram as seguintes médias para grupo controle e tratado: 2,4; 2,2; 2,2; 2,3 e 2,3; 2,3; 2,3; 2,4 respectivamente. Os desvios padrões observados foram: 0,36; 0,20; 0,11; 0,21 para o grupo controle e 0,18; 0,30; 0,17; 0,29 para o grupo tratado. As médias e desvios padrões obtidos nas avaliações das concentrações de albumina podem ser observados (figura 25) a seguir.

Os animais de ambos os grupos submetidos ao estudo possuíam níveis abaixo da normalidade nos valores de albumina. Os valores de referência utilizados foram: 2,6 a 4,3g/dl (MAZZOTI; ROZA, 2016). Diferenças estatísticas significativas não foram observadas entre os grupos controle e tratado e também não houve diferença entre os animais pertencentes apenas ao grupo tratado, onde os valores de p foram $> 0,05$.

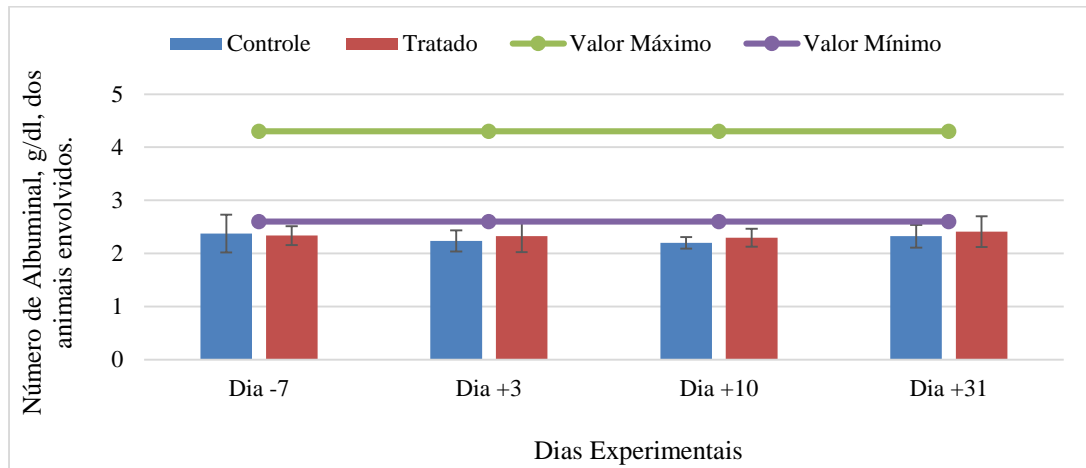


Figura 25. Valores máximos e mínimos de albumina (g/dl) referentes aos dias de avaliação -7, +3, +10 e +31 dos felinos pertencentes aos grupos controle e tratado.

Apesar de alguns parâmetros serem observados além da normalidade, nenhum animal apresentou alterações clínicas como presença de êmese, diarreia e anúria ou qualquer sinal indicativo de toxicidade. Em relação às pequenas alterações laboratoriais, as mesmas podem ser explicadas devido à proximidade dos valores de referência tanto para o mínimo quanto para os valores máximos dos animais, esse fator pode ocorrer devido a alterações mínimas apresentadas no cotidiano dos animais ou até mesmo por leituras errôneas mínimas provocadas pelo equipamento ao avaliar os dados.

Dentro da classe das isoxazolinias as formulações que possuem descrições em felinos são o sarolaner e fluralaner. O sarolaner como descrito por Becskei et al. (2017a) em formulação spot-on não apresentou qualquer alteração clínica adversa, apenas um animal com quadro de salivação que rapidamente regrediu e outro com alopecia em região da aplicação.

Administração por via oral de sarolaner em cães foi relatada por Becskei et al. (2018) como uma opção farmacológica segura, visto que os parâmetros clínicos como: locomoção, frequência respiratória e cardíaca, membranas mucosas, salivação, fezes, urina e êmese não foram observadas alterações durante as avaliações. Assim ocorreu com o uso do afoxolaner em felinos, todos os animais foram avaliados e considerados dentro dos parâmetros de normalidade de sinais clínicos e alterações laboratoriais.

Os estudos de Walther et al. (2016) descrevem o fluralaner em administração spot-on em felinos como uma formulação segura, onde associações farmacológicas podem ser realizadas sem ocorrência de alterações clínicas. Como relatado por Taenzler et al. (2017), administração spot-on a base de fluralaner em gatos não apresentou qualquer efeito adverso.

Como relatado por Drag et al. (2014), formulação oral de afoxolaner administradas por via oral em cães demonstrou-se segura, visto que os animais suportaram doses cinco vezes maiores que o indicado, assim nenhuma alteração clínica, laboratorial e histopatológica foram identificadas. Contudo, pode ser observado resultado positivo com seu uso na dose de 2,5mg/kg em felinos, apesar de não apresentar indicações em bula o produto foi eficaz e isento de alterações clínicas e laboratoriais durante todo o experimento.

Conclui-se que a classe farmacológica que compreende as isoxazolininas é considerada altamente segura, seja por meio de administração tópica ou oral. Corroborando os dados obtidos no estudo, onde os felinos não desenvolveram qualquer alteração clínica e laboratorial.

4.2. Eficácia para *Otodectes cynotis*

Os resultados quanto à presença de *O. cynotis*, representados através de escores (1 – Menos de cinco ácaros; 2 – de cinco até dez ácaros; 3 – mais de dez ácaros visualizados), para os grupos de tratamento e controle podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Presença de *Otodectes cynotis* em conduto auditivo de gatos pertencentes ao grupo controle e tratado com afoxolaner, antes e após o tratamento.

Grupo/Animal	D-7	D0	D+7	D+14	D+21	D+28	D+35	Peso (kg)	Sexo
Controle									
1	2	2	2	2	1	2	2	3,770	F
2	2	2	2	2	1	2	2	2,880	F
3	2	2	2	2	2	2	2	2,830	F
4	2	2	2	2	1	2	1	3,00	F
5	2	2	2	2	2	2	2	4,320	M
6	3	3	3	3	3	3	3	4,655	M
7	2	2	2	2	2	2	2	4,390	M
8	3	3	3	3	3	3	3	4,600	M
Média	2,3	2,3	2,3	2,3	1,9	2,3	2,1		
DP	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,5	0,6		
Tratados									
9	2	2	0	0	0	0	0	2,650	F
10	2	2	0	0	0	0	0	2,615	F
11	2	2	0	0	0	0	0	2,610	F
12	2	2	0	0	0	0	0	2,785	F
13	2	2	0	0	0	0	0	3,675	M
14	2	2	0	0	0	0	0	4,040	M
15	2	2	0	0	0	0	0	3,720	M
16	2	2	0	0	0	0	0	2,830	F
Média	2,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
DP	0	0	0	0	0	0	0		
Eficácia (%)			100	100	100	100	100		
Valor de p	0,14	0,14	0,0008	0,008	0,008	0,008	0,008		

Legenda: 1= escore tipo 1 animais que apresentavam menos de 5 ácaros; 2= escore tipo 2 animais que apresentaram uma média de 5 a 10 ácaros; 3= escore tipo 3 para aqueles que possuíam mais de 10 ácaros. DP: desvio padrão.

Os animais de ambos os grupos, controle e tratados com afoxolaner, apresentavam ao início do experimento otite externa bilateral com cerúmen enegrecido, hiperemia e prurido intenso. Um gato possuía lesão ulcerada na base do pavilhão auricular, que apresentou resolução logo após a terapia.

Observa-se que após 48 horas, os animais do grupo tratado não apresentavam ácaros visíveis por meio da vídeo-otoscopia, diferente do grupo controle que permaneceu infestado durante todo o experimento. Nas avaliações subsequentes os animais tratados permaneceram negativos, evidenciando-se 100 % de eficácia do afoxolaner no tratamento da infestação por *O. cynotis*.

O grupo controle apresentou uma variação de escore tipo 2 e 3 do D0 até o dia +14, com variação entre escore tipo 1 a 3 no dia +14 ao 35º dia. O hábito de higienização e lambedura dos felinos associado à rápida locomoção dos ácaros e ao intenso prurido provocado pelos mesmos explica a variação do escore. Nos mesmos períodos os animais tratados foram todos negativos.

Nos dias +7, +14, +21, +28 e +35 todos os animais do grupo tratado apresentaram resultados negativos para presença do ácaro, sendo a eficácia do produto de 100 %.

No final de 35 dias todos os gatos foram reintroduzidos em seu habitat, em contato com outros gatos, o grupo tratado avaliado semanalmente e não sendo observada reinfestação pelo período de 30 dias. O afoxolaner manteve os níveis de eficácia para o controle de *O. cynotis* durante um período de 65 dias.

Durante todo o experimento, nenhum efeito adverso foi observado nos gatos submetidos à terapia com afoxolaner na dose de 2,5 mg/kg.

O afoxolaner na dose única de 2,5 mg/kg, por via oral mostrou-se eficaz no tratamento de infestações naturais por *Otodectes cynotis*, tendo como resultado a eliminação completa dos parasitos no período de 48 horas, sem efeitos colaterais e sem reinfestações por 30 dias.

Apesar da recomendação de uso mensal em cães, devido à falta de estudos com a molécula em gatos, não foi possível determinar o tempo de atuação da droga no organismo. Pode-se certificar, como relatado por Letendre et al. (2014) que o fármaco possui uma rápida ação, visto que em 48 horas os animais apresentaram-se negativos.

Além do controle de pulgas e carrapatos, outros estudos apontaram para a eficácia do afoxolaner no tratamento de doenças parasitárias como a demodicose (BEUGNET et al., 2016; SIX et al., 2016a), escabiose (BEUGNET et al., 2016) e otoacariase (CARITHERS et al., 2016), todos testados apenas em cães. Este é o primeiro experimento com uso do afoxolaner em gatos no tratamento da sarna otodécica.

Dentro da classe das isoxazolinias, o sarolaner, confere boa eficácia como terapia tópica no tratamento da sarna otodécica em felinos (BECSKEI et al., 2017b), também bons resultados são descritos em sua utilização com duas administrações mensais em casos de otoacariase canina (SIX et al., 2016a), apresentando eficácia acaricida semelhante ao afoxalaner em dose única com administração oral como utilizado neste experimento.

A eficácia de 100 % com afoxolaner por via oral foi semelhante à observada por Taenzler et al. (2017) com fluralaner tópico e por Shanks et al. (2000) com selamectina aos 14 e 30 dias após o tratamento, respectivamente. O que diferiu entre eles foi o tempo de eliminação dos ácaros, visto que, o grupo tratado com afoxolaner negativou-se 48 horas após a medicação.

Em gatos, Guaguère e Prélaud (2006) e Foster (2006), observaram bons resultados com a terapia tópica utilizando terpineol, crotamiton, carbaril e fipronil duas a três semanas de tratamento da otocariase, mas a terapia oral como realizada neste estudo, apresenta vantagens quanto ao período de tratamento, uma vez que o afoxolnaer foi dose única. Adicionalmente não foram evidenciados efeitos adversos nos gatos tratados com dose única de afoxolaner, considerando-se uma boa opção terapêutica.

Reinfestações não foram observadas durante as avaliações, porém ainda não foi esclarecida sua atividade contra outros parasitos, bem como a disponibilidade do fármaco nos tecidos.

4.3. Eficácia para *Ctenocephalides felis felis*

Todos os animais do grupo tratado mantiveram-se negativos durante um maior período do experimento, em relação ao grupo controle onde todos foram positivos para a presença de *Ctenocephalides felis felis* ao longo do estudo. Os resultados podem ser visualizados na tabela 2.

Após 48 horas da administração do fármaco pode ser observado que os animais do grupo tratado não possuíam mais presença de pulgas, esse resultado permaneceu durante os próximos 14 dias, com 100 % de eficácia. Após 21 dias dois animais apresentaram apenas um único parasito, fazendo com que a eficácia fosse de 99,5%. Com 35 dias após a medicação observou-se em um gato a presença de dois parasitos, mantendo-se a mesma eficácia (99,5%). No 42º dia pós-tratamento foi visualizado a presença de cinco parasitos em apenas um único animal, referindo-se a 98,2% de eficácia. Nos dias 56º e 63º foram notados três e quatro gatos apresentando uma variação entre 1 a 22 parasitos, respectivamente, neste momento a eficácia baixou para 94,3% e 95,3%. A eficácia do fármaco variou de 100 % a 95,3 % no período de 21 a 63 dias após administração, onde $p = 0,0017$.

Os resultados encontrados com uso do afoxolaner em gatos para o controle de *Ctenocephalides felis felis* foram eficazes, onde após 30 dias do uso da medicação como recomendado para o uso em cães, observou-se controle dos parasitos (MITCHELL et al., 2014).

Corroborando os estudos de Shoop et al. (2014), que verificaram que o afoxolaner em cães administrado em uma única dose apresentou longa eficácia contra pulgas e carrapatos. Letendre et al. (2014), descrevem o afoxolaner como um fármaco com uma rápida ação e eficácia prolongada, o que permite que o controle de *C. felis* seja realizado mensalmente. Essas características foram observadas no experimento realizado, os parasitos foram completamente eliminados após 48h da administração do fármaco utilizado em gatos.

Segundo Six et al. (2016b), o tempo de eliminação das pulgas em cães medicados com afoxolaner, no 35º dia foi de 24 horas após a infestação, obtendo eficácia em torno de 99,8%. Em relação aos felinos obteve os seguintes resultados: 100% eficaz após 48 horas de infestação durante os 21 dias, 99,5% no 35º dia e no 63º dia de avaliação chegou a 95% de eficácia.

Medicamentos que agem logo após a administração são importantes fontes para o controle das infestações e também uma ferramenta utilizada no tratamento de doenças desencadeadas pela hipersensibilidade a picadas de pulgas, efeitos em longo prazo são necessários com objetivo de impedir novas infestações e então controlar a transmissão de doenças (BOUHSIRA et al., 2015; CHANDRA et al., 2017).

A maioria dos fármacos inseticidas recomendados para cães e gatos possui proteção em média de 30 dias, considerando que uma única apresentação do afoxalaner proporcionou eficácia em torno de 100 a 98% durante um período de 63 dias (CVEJIC et al., 2017).

Outros compostos são eficazes para o controle pulicida em gatos, como apontado por Becskei et al. (2017a) a associação de selamectina com sarolaner em formulação spot-on, mas nos casos em que os animais são de difícil manipulação e no caso dos felinos com intenso hábito de higienização a administração por via oral como foi realizada no estudo se torna uma opção mais favorável.

O antiparasitário utilizado no experimento possui mecanismo de ação distinto de outras classes de inseticidas, logo os neuroreceptores estão em localidades diferentes, não provocando resistência como ocorrida no passado com outros fármacos (SHOOP et al., 2014; BUCKINGHAM et al., 2017).

De acordo com os estudos de Kunkler et al. (2014), a administração oral de afoxolaner em cães na dose de 2,5mg/kg eliminou 99,5% da infestação por *Ctenocephalis felis*. Assim como os resultados obtidos com seu uso em felinos, que após 48 horas pode ser observada eliminação completa dos parasitos.

Como descrito por Hunter et al. (2014), cães tratados com afoxolaner na dose de 2,5mg/kg as infestações de *C. felis* permanecem controladas com 100% de eficácia durante 36 dias. O que corrobora o experimento onde, os gatos tratados permaneceram 100% controlados durante 21 dias, alcançando 98,2% em 42 dias após o tratamento.

Neste estudo obtiveram-se bons resultados com o uso do afoxolaner em gatos, e assim como em cães (SHOOP et al., 2014) não foi observado nenhuma alteração nos parâmetros clínicos e laboratoriais.

5.0. CONCLUSÕES

- ✓ O afoxalaner na dose de 2,5 mg/kg administrada por via oral em dose única foi eficaz no tratamento da otoacaríase (*Otodectes cynotis*) em felinos naturalmente infestados, prevenindo reinfestações por um período mínimo de 30 dias.
- ✓ O afoxalaner na dose de 2,5 mg/kg administrada por via oral em dose única foi eficaz no tratamento da Puliciose (*Ctenocephalides felis felis*) em felinos infestados artificialmente por um período de 63 dias
- ✓ O uso do afoxalaner na dose de 2,5 mg/kg administrada por via oral em dose única não promoveu alterações clínicas laboratoriais nos felinos medicados.

6.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHADUZZAMAN, MD. Ear Mite (*Otodectes cynotis*) Induced Otitis Externa and Complicated by Staphylococci Infection in a Persian cat. **The Journal of Advances in Parasitology**. v.2, n.2, p.21 – 23, 2014.

AKUCEWICH, L. H.; PHILMAN, K.; CLARK, A.; GILLESPIE, J.; KUNKLE, G.; NICKLIN, C. F.; GREINER, E. C. Prevalence of ectoparasites in a population of feral cats from north central Florida during the summer. **Veterinary Parasitology**. v. 109, p.129–139, 2002.

AYRES, M., AYRES JR, M., AYRES, D. L., SANTOS, A. A. S. Bioestat 5.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. **Sociedade Civil Mamirauá**. 364p. 2007.

BAKER, C.; TIELEMANS, E.; PRULLAGE, J. B.; CHESTER, S. T.; KNAUS, M.; REHBEIN, S.; FOURIE, J. J.; YOUNG, D. R.; EVERETT, W. R.; ROSENTEL, J. K. Efficacy of a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel against adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*) on cats. **Veterinary Parasitology**. v. 202, p.54–58, 2014.

BECSKEI, C.; CUPPENS, O., MAHABIR, S. P. Efficacy and safety of sarolaner in the treatment of canine ear mite infestation caused by *Otodectes cynotis*: a non-inferiority study. **Veterinary Dermatology**. p. 1-6, 2018.

BECSKEI, C.; CHERNI, J. A.; VATTA, A. F.; KING, V. L.; LIN, D.; RUGG, D. Efficacy and speed of kill of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against flea infestations in cats. **Veterinary Parasitology**. v. 238, p.18–21, 2017a.

BECSKEI, C.; REINEMEYER, C.; KING, V. L.; LIN, D.; MYERS, M. R.; VATTA, A. F. Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of *Otodectes cynotis* in cats. **Veterinary Parasitology**. v. 238, p.27–30, 2017b.

BEUGNET, F.; BOURDEAU, P.; CHALVET-MONFRAY, K.; COZMA, V.; FARKAS, R.; GUILLOT, J.; HALOS, L.; JOACHIM, A.; LOSSON, B.; MIRÓ, G.; OTRANTO, D.; RENAUD, M.; RINALDI, L. Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors. **Parasites & Vectors**. v.7, 291, 2014a.

BEUGNET, F.; BOUHSIRA, E.; HALOS, L.; FRANC, M. Preventive efficacy of a topical combination of fipronil (S)-methoprene – eprinomectin – praziquantel against ear mite (*Otodectes cynotis*) infestation of cats through a natural infestation model. **Parasite**. v. 40, n. 21, 2014b.

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

BEUGNET, F.; HALOS, L.; LARSEN, D.; VOS, C. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. **Parasite**. v.23, n.14, 1-8, 2016a.

BEUGNET, F.; VOS, C.; LIEBENBERG, J.; HALOS, L.; LARSEN, D., FOURIE, J. Efficacy of afoxolaner in a clinical field study in dogs naturally infested with *Sarcoptes scabiei*. **Parasite**. v.23, n.26, p.1-12, 2016b.

BLOT, C.; KODJO, A.; REYNAUD, M.-C.; BOURDOISEAU, G. Efficacy of selamectin administered topically in the treatment of feline otocariosis. **Veterinary Parasitology**.v.112, n.3, p. 241-247, 2003.

BOWMAN, Dwight D. Georgis – **Parasitologia veterinária**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

BOUHSIRA, E.; FRANC, M.; LIENARD, E.; BOUILLIN, C.; GANDOIN, C.; GEURDEN, T.; BECSKEI, C.; JACQUIET, P.; THOMAS, A.; BOULOUIS, H. J. The efficacy of a selamectin (Stronghold®) spot on treatment in the prevention of Bartonella henselae transmission by Ctenocephalides felis in cats, using a new high-challenge model. **Parasitology Research**. v. 114, p.1045–1050, 2015.

BRAGA, C. A.; ARRUDA, A. F. O.; CASTRO, M. C.N.; SOARES, A. M. B.; DIECKMANN, A. M. Perfil dos cães e gatos dermatopatas atendidos na Policlínica da Faculdade de Veterinária da UFF – março / 98 – fevereiro / 2004, Niterói, RJ. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 17, n. 2, p. 73-76, 2010.

BUCKINGHAM, S. D.; IHARA, M.; SATTELLE, D. B.; MATSUDA, K. Mechanisms of Action, Resistance and Toxicity of Insecticides Targeting GABA Receptors. **Current Medicinal Chemistry**. 24, 2935-2945, 2017.

CARITHERS, D., CRAWFORD, J., VOS, C., LOTRIET, A., FOURIE, J. Assessment of afoxolaner efficacy against *Otodectes cynotis* infestations of dogs. **Parasites & Vectors**, v.9, n.635, p.1-5, 2016.

CAVALLERI, DANIELA., MURPHY, M., SEEWALD, W., DRAKE, J., NANCHEN, S. Assessment of the onset of lotilaner (Credelio™) speed of kill of fleas on dogs. **Parasites & Vectors**, v.10, n.521, p.1-5, 2017a.

CAVALLERI, DANIELA., MURPHY, M., SEEWALD, W., DRAKE, J., NANCHEN, S. Assessment of the speed of flea kill of lotilaner (Credelio™) throughout the month following oral administration to dogs. **Parasites & Vectors**, v.10, n.529, p.1-8, 2017b.

CHANDRA, S.; FORSYTH, M.; LAWRENCE, A. L.; EMERY, D.; SLAPETA, J. Cat fleas (*Ctenocephalides felis*) from cats and dogs in New Zealand: Molecular characterisation, presence of Rickettsia felis and Bartonella clarridgeiae and comparison with Australia. **Veterinary Parasitology**. 234, p.25–30, 2017.

CORREIA, T. R.; MELO, R. M. P. S.; FERNANDES, J. I.; FREITAS, I. F.; VIEIRA, V. P. C.; RIBEIRO, F. A.; VEROCAI, G. G.; SCOTT, F. B. Eficácia de uma formulação para aplicação ambiental contendo o piretróide ciflutrina e o regulador de crescimento de insetos piriproxifen no controle de *ctenocephalides felis felis* (bouché, 1835) (siphonaptera: pulicidae)*. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.32, supl.1, p.17-20, 2010.

CVEJIĆ, D.; SCHNEIDER, C.; NEETHLING, W.; HELLMANN, K.; LIEBENBERG, J.; NAVARRO, C. The sustained speed of kill of ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) and fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs by a spot-on combination of fipronil and permethrin (Effitix®) compared with oral afoxolaner (NexGard®). **Veterinary Parasitology**, v. 243, p.52–57, 2017.

DELCOMBEL, R.; KAREMBE, H.; NARE, B.; BURTON, A.; LIEBENBERG, J.; FOURIE, J.; VARLOUD, M. Synergy between dinotefuran and fipronil against the cat flea (*Ctenocephalides felis*): improved onset of action and residual speed of kill in adult cats. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 341, p.1-10, 2017.

DIETRICH, R. F.; CORDOVA, D.; SCHROEDER, M. E.; RHOADES, D. F.; BENNER, E. A.; CONFALONE, P. N. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, p.179–189, 2014.

DOBLER, G.; PFEFFER, M. Fleas as parasites of the family Canidae. **Parasites & Vectors**, v. 4, n. 139, p.1-12, 2011.

DRAG, M.; SAIK, J.; HARRIMAN, J.; LARSEN, D. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, p.198–203, 2014.

DRYDEN, M. W.; SMITH, V.; DAVIS, W. L.; SETTJE, T.; HOSTETLER, J. Evaluation and comparison of a flumethrinimidacloprid collar and repeated monthly treatments of fipronil/(s)-methoprene to control flea, *Ctenocephalides f. felis*, infestations on cats for eight months. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 287, p.1-6, 2016.

DUANGKAEW, L.; HOFFMAN, H. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of Demodex gatoi in two shelter cats. **Veterinary Dermatology**, v.12520, 2018.

EMA. 2014. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/>. Acesso em 05 mar. 2018, 10:30.

FARKAS, R.; GERMANN, T.; SZEIDEMANN, Z. Assessment of the Ear Mite (*Otodectes cynotis*) Infestation and the Efficacy of an Imidacloprid plus Moxidectin Combination in the Treatment of Otoacariosis in a Hungarian Cat Shelter. **Parasitology Research**, v.101, p.35–44, 2007.

FERNANDES, J. I.; CORREIA, T. R.; RIBEIRO, F. A.; CID, Y. P.; TAVARES, P. V.; SCOTT, F. B. Eficácia do nim (*azadirachta indica*) no controle de *otodectes cynotis* (hering, 1838) em cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 32, supl.1, p.55-58, 2010.

FLECHTMANN, Carlos Holger Wenzel. **Ácaros de importância médico veterinária**. 3 ed. São Paulo: Nobel, 192p., 1985.

FRANC, M.; BOUHSIRA, E.; BÖHM, C.; WOLKEN, S.; WOLF, O.; LÖHLEIN, W.; WISEMAN, S.; HAYES, B.; SCHNITZLER, B.; FISHER, M. Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on cats in Europe. **Veterinary Research Open**, v. 1, n.1, p.1-7, 2014.

FOSTER, A. P. Pele. In: CHANDLER, E. A., GASKEL, C.J., GASKEL, R. M., **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3º ed. Roca, p. 62-68, 2006.

GASSEL, M.; WOLF, C.; NOACK, S.; WILLIAMS, H.; IIG, T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**. v. 45, p.111-124, 2014.

GUAGUÈRE, E.; PRÉLAUD, P. Gale otodectique In: **Guia Pratique De Dermatologie Canine**. Ed Kalianxis, 2006.

GUIMARÃES, J. E.; TUCCI, E. C.; BARROS-BATTESTI, D. M. **Ectoparasitos de importância veterinária**. Plêiade/FAPESP, São Paulo, 2001.

HAN, H. S.; NOLI, C.; CENA, T. Efficacy and duration of action of oral fluralaner and spot-on moxidectin/imidacloprid in cats infested with *Lynxacarus radovskyi*. **Veterinary Dermatology**. v. 27, p.474-477, 2016.

HEUKELBACH, J.; COSTA, A. M. L.; WILCKE, T.; MENCKE, N. & FELDMEIERS, H., 2003a. The animal reservoir of *Tunga penetrans* in severely affected communities in northeast Brazil. **Medical and Veterinarian Entomology**. v.18, n.4, p.329-335, 2005.

HUNTER, J. S.; DUMONT, P.; CHESTER, T. S.; YOUNG, D. R.; FOURIE, J. J.; LARSEN, D. L. Evaluation of the curative and preventive efficacy of a single oral administration of afoxolaner against cat flea *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. **Veterinary Dermatology**. v. 201, p. 207-211, 2014.

KILP, S.; RAMIREZ, D.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. KA., NUERNBERGER, M. C. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. **Parasites & Vectors**. v. 7, n. 85, p.1-5, 2014.

KUNKLE, N. B.; DRAG, M. D.; CHESTER, T. S.; LARSEN, D. L. Assessment of the onset of action of afoxolaner against existing adult flea (*Ctenocephalides felis*) infestations on dogs. **Veterinary Parasitology**. v.201, p. 204-206, 2014.

LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. Interbook, cap. 23, Erica Hamann Delayte, p. 399-404, São Caetano do Sul, SP, 2016.

LEFKADITIS, M. A.; KOUKERI, S. E.; MIHALCA, E. D. Prevalence and intensity of *Otodectes cynotis* in kittens from Thessaloniki area, Greece. **Veterinary Parasitology**, v. 163, p.374–375, 2009.

LEHANE, M. J. **The Biology of Blood-Sucking in insects**. Cambridge, UK, 2 ed, 337p. 2005.

LETENDRE, L.; HUANG, R.; KVATERNICK, V.; HARRIMAN, J.; DRAG, M.; SOLL, M. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, p.190–197, 2014.

LINARDI, P. M.; GUIMARÃES, L. R. **Sifonápteros do Brasil**. São Paulo: Editora Museu de Zoologia USP/FAPESP, 291 p. 2000.

LINARDI, P. M.; SANTOS, J. L. C. *Ctenocephalides felis felis* vs. *Ctenocephalides canis* (Siphonaptera: Pulicidae): some issues in correctly identify these species. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, n. 4, p. 345-354, Jaboticabal, 2012.

MARCHIONDO A.A.; HOLDSWORTH P.A.; FOURIE L.J.; RUGG D.; HELLMANN K.; SNYDER, D.E.; DRYDEN M.W. Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. 2ed. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. **Veterinary Parasitology**, v. 194, n.1, p.84-97, 2013.

MARCONDES, Carlos Brisola. **Entomologia médica e veterinária**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 526p. 2011.

MAZZOTTI, G. A. & ROZA, M. R. **Medicina Felina Essencial Guia Prático**. Ed. Equalis, p. 1000, 2016.

MCTIER, TOM. L.; CHUBB, N.; CURTIS, M. P.; HEDGES, L.; INSKEEP, G. A.; KNAUER, C. S.; MENON, S.; MILLS, B.; PULLINS, A.; ZINSER, E.; WOODS, D. J.; MEEUS, P. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**. v.22, p.3-11, 2016.

MILLER, G., KIRK, R.R. **Parasitic skin disease**. In: MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E., CAMPBELL, K.L. (Eds.), *Small Animal Dermatology*. , 7th ed. Saunders Elsevier, St.Louis, pp. 298–299, 2013.

MITCHELL, E.; DORR, P.; EVERETT, W. R.; CHESTER, T. S. Efficacy of afoxolaner against *Dermacentor variabilis* ticks in dogs. **Veterinary Parasitology**. v.201, p.220-222, 2014.

NEVES, R. C. S. M.; MATEUS, L. A. F.; LIMA, S. R.; CRUZ, F. A. C. S.; ROSA, J. G.; FERRAZ, R. H. S.; MENDONÇA, A. J.; BARROS, L. A. Avaliação dos métodos de otoscopia e exame do *swab* parasitológico no diagnóstico da otocariose canina: uma abordagem bayesiana. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n.7, p.659-663, 2015.

OTRANTO, D. Arthropod-borne pathogens of dogs and cats: From pathways and times of transmission to disease control. **Veterinary Parasitology**. v.251, p.-68-77, 2018.

PAGE, N.; DE JAHAM, C.; PARADIS, M. Observations on topical ivermectin in the treatment of otoacariosis, cheyletiellosis, and toxocariosis in cats. **Canadian Veterinary Journal**, v. 41, p.773-776, 2000.

RODAN, I.; SUNDAHL, E.; CARNEY, H.; GAGNON, A. C.; HEALT, S.; LANDSBERG, G.; SEKSEL, K.; YIN, S. AAFP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 13, p.364-375, 2011.

RUST, M. K.; Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. **Trends in Parasitology**, v.21, n.5, p. 232-236, 2005.

RUST, M. K.; DRYDEN, M. K. The biology, ecology and management of the cat flea. **Annual Review of Entomology**. v. 42, p. 451-73, 1997.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística Aplicada à Experimentação Animal**. Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecina, 1998.

SASIKALA, V.; SARAVANAN, M.; RANJITHKUMAR, M.; SARMA, K.; VIJAYAKARAN, K. Management of Ear Mites in Cats. **Indian Pet Journal- Online**. v.11, p.5-11, 2011.

SCOTT, F. B.; MARTINS, V.F.; SOUZA, C.P.; CORREIA, T. R. Aspectos gerais do controle da pulga *Ctenocephalides felisfelis* em cães. **A HoraVeterinária**. v. 21, n. 125, p. 13-18, 2002.

SHANKS, D. J.; MCTIER, T. L.; ROWAN, T. G.; WATSON, P.; THOMASB, C. A.; BOWMAN, D. D.; HAIR, J. A.; PENGO, G.; GENCHI, G. C.; SMOTHERS, C. D.; SMITH, D. G.; JERNIGAN, A. D. The efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired aural infestations of *Otodectes cynotis* on dogs and cats. **Veterinary Parasitology**, v.91, p.283–290, 2000.

SHOOP, W. L.; HARTLINE, E. J.; GOULD, B. R.; WADDELL, M. E.; MCDOWELL, R. G.; KINNEY, J. B.; LAHM, G. P.; LONG, J. K.; XU, M.; WAGERLE, TY.; JONES, G. S.; DIETRICH, R. F.; CORDOVA, D.; SCHROEDER, M. E.; RHOADES, D. F.; BENNER, E. A.; CONFALONE, P. N. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**. v. 201, p.179-189, 2014.

SIX, R.H., BECSKEI, C., MAZALESKI, M.M., FOURIE, J.J., MAHABIR, S.P., MYERS, M.R., SLOOTMANS, N. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against twocommon mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. **Veterinary Parasitology**. v. 222, p.62–66, 2016a.

SIX, R. H.; LIEBENBERG, J.; HOSBERGER, N. A.; MAHABIR, S. P. Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of *Ctenocephalides felis* on dogs. **Parasites & Vectors**. v. 9, n.90, p.1-6, 2016b.

SNYDER, D. E.; SCOTT WISEMAN, S.; LIEBENBERG, J. E. Efficacy of lotilaner (Credelio™), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 532, p.1-7, 2017.

SOTIRAKI, S. T.; A. F. KOUTINAS; L.S. LEONTIDES; K. K. ADAMAMA-MORAITOU; C. A. HIMONAS. Factors affecting the frequency of ear canal and face infestation by *Otodectes cynotis* in the cat. **Veterinary Parasitology**. v.96, p.309-315, 2001.

SOUZA, C. P.; CORREIA, T. R.; MELO R. M. P. S.; VEROCAI, G. G.; CASTRO, D. S. S. E.; CAVALCANTI M. C. H.; SCOTT, F. B. Eficácia Acaricida Do Tiabendazol Sobre *Otodectes cynotis* (HERING, 1838) EM CÃES. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, 15, 4, 143-146, 2006.

SOUZA, C. P.; SCOTT, F. B.; PEREIRA, M. J. S. Validade e reprodutibilidade da otoscopia e do reflexo otopodal no diagnóstico da infestação por *otodectes cynotis* em cães. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v. 13, n. 3, p.111-114, 2004.

SOUZA, C. P.; PEREZ, V. G.; FLAVIA BORGES TAVARES, F. B.; BALBI, M. Frequência, diagnóstico e sinais clínicos da otoacaríase em gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 35, p. 57-60, 2013.

SOUZA, C. P.; SOUZA, M. M. S.; SCOTT, F. B. Perfil clínico e microbiológico de cães com e sem otoacaríase. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.67, n.6, p.1563-1571, 2015.

SOUZA, C.; VEROCAI, G. G.; SOARES, L. B.; VIEIRA, V. P. C.; TAVARES, P. V.; NUNES, T. A. P.; MAGALHÃES, V. S.; SCOTT, F. B. Eficácia da associação de d-fenotrina e piriproxifen no controle de *Lynxacarus radovskyi* em felinos domésticos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, n.34, p.28-30, 2012.

SOUZA, C. P.; VEROCAI, G. G.; CORREIA, T. R.; MELO, R. M. P. S.; CAVALCANTI, M. C. H.; SCOTT, F. B. Eficácia do diazinon em uma formulação de uso otológico no tratamento da sarna otodéica em cães. **Parasitologia Latinoamericana**. v.61, n.3-4, p.176 - 178, 2006.

TAENZLER, J.; VOS, C.; ROEPKE, R. K. A.; FRÉNAIS, R.; HECKEROTH, A. R. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2017.

TANCREDI, M. G. F.; CORREIA, T. R.; RIBEIRO, F. A.; BOTELHO, M. C. S. N.; TAVARES, P. V.; SCOTT, F. B.; VEROCAI, G. G.; COUMENDOUROS, K. Eficácia comparativa de duas formulações de uso tópico contendo fipronil 10% no controle de *Ctenocephalides felis felis* em gatos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, n. 4, p.74-77, Jaboticabal, 2009.

THOMAS, J. E.; STAUBUSB, L.; GOOLSBYA, J. L.; REICHARD, M. V. Ectoparasites of free-roaming domestic cats in the central United States. **Veterinary Parasitology**. v. 228, p. 17-22, 2016.

WALTHER, F. M.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K. A. Safety of concurrent treatment of cats with fluralaner and emodepsid-praziquantel. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 322, p. 1-3, 2016.

YANG, C.; HUANG, H. Evidence-based veterinary dermatology: a review of published studies of treatments for *Otodectes cynotis* (ear mite) infestation in cats. **Veterinary Dermatology**, n. 27, p. 221–235, 2016.

ZENTKO, D. C.; RICHMAN, D. L. Cat Flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché). **IFAS Extension University of Florida**. p. 1-4, 2014.

ANEXO 1



UFRRJ
Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**
Instituto de Veterinária



Seropédica, 22 de agosto de 2017
CEUA N 6041210417

Ilmo(a). Sr(a).
Responsável: Júlio Israel Fernandes
Área: Clínica Médica

Título da proposta: "EFICÁCIA DO AFOXOLANER PARA O TRATAMENTO DA SARNA OTODÉCICA (*Otodectes cynotis*) EM FELINOS NATURALMENTE INFESTADOS".

Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética no Uso de Animais UFRRJ

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no cumprimento das suas atribuições, analisou e **APROVOU** a Emenda (versão de 06/julho/2017) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "Com a finalidade de reduzir o número de animais usados na experimentação serão aproveitados os mesmos para testar a eficácia do afoxolaner frente à pulga *Ctenocephalides felis felis*. Para isso, os animais do estudo serão infestados nos dias -7, -2, +5, +12, +19, +26, +33, +40, +47, +54, +61. Com 100 exemplares (50 machos e 50 fêmeas) de pulgas. Após 48 horas das infestações (-5, +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42, +49, +56, +63) os animais serão penteados para recuperação das pulgas adultas para determinar a eficácia do produto. Durante as infestações e as penteações os animais serão abordados e contidos segundo os critérios definidos pela ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines (RODAN et al., 2011).".

Comentário da CEUA: "".

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

ANEXO 2

Trabalho aceito na revista *Veterinary Parasitology*

Veterinary Parasitology 256 (2018) 29–31



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Parasitology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetpar

Short communication

Efficacy of afoxolaner in the treatment of otodectic mange in naturally infested cats



Marília Alves Machado^{a,*}, Diefrey Ribeiro Campos^b, Natália Lôres Lopes^c,
Isabela Pessôa Barbieri Bastos^d, Cristiane Bazaga Botelho^c, Thais Ribeiro Correia^e,
Fábio Barbour Scott^e, Julio Israel Fernandes^f

^a Veterinary Medicine of the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), BR 465, Km 07, 23897-000, Seropédica, RJ, Brazil

^b Veterinary Sciences, UFRRJ, Brazil

^c Veterinary Medicine, UFRRJ, Brazil

^d School of Veterinary Medicine, UFRRJ, Brazil

^e Animal Parasitology Department, UFRRJ, Brazil

^f Department of Veterinary Medicine and Surgery, UFRRJ, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Antiparasitic
Control
Isoxazolines
Otoacariasis
Otodectes cynotis

ABSTRACT

Afoxolaner is a drug belonging to the isoxazolines' family, and it is recommended for ectoparasite control in dogs. The objective of this study was to evaluate the efficacy of afoxolaner in the treatment of otodectic mange in naturally infested cats. Sixteen cats were divided into two groups (treated and control). The treated group (n = 8) underwent a single oral presentation of afoxolaner at a dose of 2.5 mg/kg. The control group (n = 8) received no antiparasitic treatment. The detection of mite infestations were performed by video otoscopy before the medication, 48 h after the medication and at weekly intervals up to 35 days after treatment (+7, +14, +21, +28, +35). In the treated group, the animals were negative for the presence of the mite 48 h after the medication and throughout the evaluation period. The control group remained positive throughout the experiment, demonstrating 100% efficacy (p < 0.05) for the treated cats naturally infested with *Otodectes cynotis* in a single dose over a period of 35 days. The animals were reintroduced into their natural habitat, allowed to regain contact with other cats and then reassessed for possible reinfestation. It was found that afoxolaner was effective in the treatment of otodectic mange the animals presented no adverse reaction to the use of afoxolaner.

1. Introduction

Otodectic mange, also called "ear mange", is caused by the *Otodectes cynotis* mite that belongs to the Psoroptidae family. These mites are considered highly contagious (Sotiraki et al., 2002), and inhabit the skin surface and ear canals of most felines and canines (Miller et al., 2013). These on average, are responsible for 50–80% cases of otitis externa in cats (Yang and Huang, 2016).

Among the clinical signs observed in parasitized animals, pruritic and/or erythematous otitis are common, with the presence of dark brown exudates, popularly known as "coffee grounds", ulcerated and alopecic lesions in the area around the ear and cervical regions (Miller et al., 2013). Diagnosis can be made through parasitological examinations of the cerumen or by video-otoscopy (Neves et al., 2015). As a topical treatment option, reference can be made to products formulated

with selamectin (Shanks et al., 2000), fipronil in association with eprinomectin (Beugnet et al., 2014), ivermectin (Foster et al., 2006), imidacloprid associated with moxidectin (Arther et al., 2015) and fluralaner (Taenzler et al., 2017).

Afoxolaner is an insecticidal and acaricidal drug belonging to the class isoxazoline. It acts systemically on the gamma-aminobutyric acid receptor (GABA) of arachnids to regulate the absorption of chloride ions, thereby resulting in increased neural stimulation and death of the parasites (Beugnet et al., 2015). Its efficacy has been proven against *Sarcoptes scabiei* (Beugnet et al., 2016), *Demodex canis* (Beugnet et al., 2016; SIX et al., 2016), and *O. cynotis* (Carithers et al., 2016) in dogs.

According to Letendre et al. (2014), afoxolaner is rapidly absorbed, has high bioavailability and moderate distribution in tissues; hence, its monthly use is recommended. However, commercial formulations are available only for use in dogs.

* Corresponding author at: BR 465, Km 07, 23897-000, Seropédica, RJ, Brazil.

E-mail addresses: ninaalvesvet@gmail.com (M.A. Machado), diefrey8@hotmail.com (D.R. Campos), natloresvet@gmail.com (N.L. Lopes), isabelapbbastos@gmail.com (I.P. Barbieri Bastos), vetcris@gmail.com (C.B. Botelho), thairsca@gmail.com (T.R. Correia), scott.fabio@gmail.com (F.B. Scott), vetjulio@yahoo.com.br (J.I. Fernandes).

<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.04.013>

Received 16 November 2017; Received in revised form 24 April 2018; Accepted 26 April 2018
0304-4017/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

This is the first study to investigate the use of afoxolaner in cats against *O. cynotis* only.

2. Materials and methods

The present study was approved by the ethics and animal use committee of the Federal Rural University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) under number 6,041,210,417 and was conducted in compliance with the good standards of animal husbandry, according to the criteria defined by ISFM - Feline-Friendly Handling Guidelines (Rodan et al., 2011). During the study period a commercial diet was offered twice daily and water was available 24 h to all animals, with the contents refreshed twice a day.

To evaluate the efficacy of afoxolaner, a clinical, randomized, longitudinal and negative control study was conducted.

2.1. Experimental animals

Sixteen felines originally from the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology, aged between 2 and 6 years were selected. The animals weighed between 2.6 and 4.7 kg, were naturally infested with *O. cynotis*, presented clinical manifestations of erythema, as well as the presence of otic exudate, crusts and alopecia in the auricular pavilion.

The animals were kept in individual cages, measuring about 2 m², with visibility to other animals. To be included in the study, laboratory analysis (erythrogram, biochemistry, ALT, AST, albumin, urea and creatinine) were performed 7 days prior to the beginning of the experiment. The animals were also kept on those cages for a period of 7 days after the end of the study. Felines, identified by microchips did not receive any ectoparasiticide therapy for at least 30 days before the start of the experimental period.

The diagnosis of otocariasis was confirmed by bilateral video-otoscopy, and by evaluating the presence of mites. This was used to define and classify the score from one to three, based on the number of mites found. Animals classified with scores of one, two and three; respectively, presented less than five, five to 10 and more than 10 mites respectively. The mean of the control group was 2.3 and for the treated group of 2.0, presenting no statistically significant difference before the start of treatment.

Cats were allocated into two groups: control (untreated) and treated (medicated with 2.5 mg/kg afoxolaner, orally, in a single dose, respectively).

At day 0 the animals were observed daily on a general clinical base for 35 days. At day 0, after receiving medication, the treated group remained under observation for three hours to assess the occurrence of possible adverse events.

After 48 h, and on days +7, +14, +21, +28 and +35, the animals in both groups were reevaluated for the presence of mites by video-otoscopy at the end of the 35-day trial period. The following formula was used to evaluate the efficacy of the treatment, (number of animals infested with live mites prior to treatment – number of animals infested with live mites after treatment)/(number of animals infested with live mites prior to treatment) × 100 (Adapted from Marchiondo et al., 2013).

For data analysis, after the application of the Shapiro-Wilks normality test, the Kruskal-Wallis test was used between the groups followed by the Student-Newman-Keuls test for analysis of variance at 5% significance level. Calculations were performed using the Bioestat program version 5.3.

3. Results

Animals from the control group and those treated with afoxolaner, presented bilateral otitis externa at the beginning of the experiment with dark brown cerumen, hyperemic pinna and intense pruritus. One

Table 1

Presence of *O. cynotis* in the auditory canal of cats belonging to the control group and treated with afoxolaner, before and after treatment.

Group/Animal	D + 7	D + 14	D + 21	D + 28	D + 35
Control					
Average	2.3	2.3	1.9	2.3	2.1
SD	0.5	0.5	0.8	0.5	0.6
Treated					
Average	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SD	0	0	0	0	0
Effect (%)	100	100	100	100	100
p-value	0.0008	0.008	0.008	0.008	0.008

SD: standard deviation.

Averages differ from each other when p-value ($p \leq 0.05$).

cat presented with an ulcerated lesion at the base of the ear, which presented resolution soon after therapy.

The results obtained for the treated and control groups are presented in Table 1. After 48 h, the animals in the treated group, which did not receive afoxolaner, did not present visible mites by video-otoscopy, different from the control group that remained infested throughout the experiment. In subsequent evaluations, the treated animals remained negative, suggesting 100% cure of afoxolaner for the treatment of *O. cynotis* infestation.

The control group mean scores varied between 2–3 from 7 to 14 days, and between 1 and 3 from 14 to 35 days. After 35 days, all cats were reintroduced into their habitats, to regain contact with other cats, and the treated group was evaluated weekly and no reinfestation was observed for a period of 30 days. The efficacy of afoxolaner was maintained for 65 days.

Throughout the experiment, no adverse effects were observed in cats receiving afoxolaner therapy at a dose of 2.5 mg/kg.

4. Discussion

At a single oral dose of 2.5 mg/kg, afoxolaner was effective in the treatment of natural infestations by *O. cynotis*, resulting in the complete elimination of parasites within 48 h, with no apparent side effects for 30 days. Despite being recommended for monthly use in dogs, as a result of the lack of studies of the molecule in cats, it was not possible to determine the length of action of the drug in the body. As reported by Letendre et al. (2014), it can be ascertained that the drug has a rapid action, since the animals were negative after 48 h.

In addition to the control of fleas and ticks, other studies have emphasized the efficacy of afoxolaner in the treatment of parasitic diseases such as canine demodicosis (Beugnet et al., 2016; Six et al., 2016), canine scabies (Beugnet et al., 2016) and canine otocariasis (Carithers et al., 2016). This is the first study on the use of afoxolaner for the treatment of otodectic mange in cats.

In the class of isoxazolines, sarolaner provides a good efficacy in the treatment of otodectic mange in felines (Becskei et al., 2017). Also, good results have also been reported after two monthly administrations in cases of canine otocariasis (Six et al., 2016), confirming efficacy as demonstrated in the study.

The 100% efficacy obtained with oral afoxolaner is similar to that observed by Taenzler et al. (2017) with topical fluralaner and by Shanks et al. (2000) with selamectin at 14 and 30 days post treatment, respectively. The difference between those and the present study was the time of elimination of the mites, since the group treated with afoxolaner was negative, 48 h after the medication.

Guaguère and Prélard (2006) and Foster et al. (2006) observed good results with topical therapy using terpineol, crotamiton, carbaryl and fipronil, two to three weeks after treatment of otocariasis in cats. As performed in this study, oral therapy has advantages to the treatment period, since afoxolaner was a single dose. Additionally, no adverse

effects were observed in cats treated with a single dose of afoxolaner during the evaluation period, indicating a good therapeutic option compared to ivermectin, which has potential for intoxication in cats (Magalhães et al., 2015).

Reinfestations were not observed during the evaluations, but their activity against other parasites has not yet been clarified, as well as the availability of the drug in the organism.

5. Conclusion

Afoxolaner, at a dose of 2.5 mg/kg, was effective in treating cats naturally infested by *O. cynotis*, from 48 h onwards. It successfully prevented reinfestation for up to 65 days.

References

- Arther, R.G., Davis, W.L., Jacobsen, J.A., Lewis, V.A., Settje, T.L., 2015. Clinical evaluation of the safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin topical solution for the treatment of ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations in dogs. *Vet. Parasitol.* 210 (1), 64–68.
- Becskei, C., Reinemeyer, C., King, V.L., Lin, D., Myers, M.R., Vatta, A.F., 2017. Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of *Otodectes cynotis* in cats. *Vet. Parasitol.* 238, 27–30.
- Beugnet, F., Bouhsira, E., Halos, L., Franc, M., 2014. Preventive efficacy of a topical combination of fipronil – (S)-methoprene–eprinomectin – praziquantel against ear mite (*Otodectes cynotis*) infestation of cats through a natural infestation model. *Parasite* 21 (40), 1–5.
- Beugnet, F., Liebenbergh, J., Halos, L., 2015. Comparative speed of efficacy against *Ctenocephalides felis* of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner. *Vet. Parasitol.* 207, 297–301.
- Beugnet, F., Halos, L., Larsen, D., Vos, C., 2016. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite* 23 (14), 1–8.
- Carithers, D., Crawford, J., Vos, C., Lotriet, A., Fourie, J., 2016. Assessment of afoxolaner efficacy against *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Parasites Vectors* 9 (635), 1–5.
- Poster, A.P., 2006. Pele. In: Chandler, E.A., Gaskel, C.J., Gaskel, R.M. (Eds.), *Clínica e Terapêutica em Felinos*, 3ª ed. Roca, pp. 62–68.
- Guaguère, E., Prélau, P., 2006. *Guide Pratique de dermatologie Canine*. Ed Kallianxis, pp. 596.
- Yang, C., Huang, H., 2016. Evidence-based veterinary dermatology: a review of published studies of treatments for *Otodectes cynotis* (ear mite) infestation in cats. *Vet. Dermatol.* 27 221–e56.
- Letendre, L., Huang, R., Kvaternick, V., Harriman, J., Drag, M., Soll, M., 2014. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Vet. Parasitol.* 201, 190–197.
- Magalhães, K.N.H., Santos, L.F.L., Leite, A.K.R.M., Ribeiro, W.L.C., Coutinho, B.P., 2015. Intoxicação por ivermectina em gato - Relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade* 1 (9), 69–77.
- Marchiondo, A.A., Holdsworth, P.A., Fourie, L.J., Rugg, D., Hellmann, K., Snyder, D.E., Dryden, M.W., 2013. Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. 2nd ed. World association for the advancement of veterinary parasitology. *Vet. Parasitol.* 194 (1), 84–97.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L., 2013. *Small Animal Dermatology*, 7th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 938.
- Neves, R.C.S.M., Mateus, L.A.F., Lima, S.R., Cruz, F.A.C.S., Rosa, J.G., Ferraz, R.H.S., Mendonça, A.J., Barros, L.A., 2015. Avaliação dos métodos de otoscopia e exame do swab parasitológico no diagnóstico da otocariose canina: uma abordagem bayesiana. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 35 (7), 659–663.
- Rodan, I., Sundahl, E., Carney, H., Gagnon, A.C., Healt, S., Landsberg, G., Seksel, K., Yin, S., 2011. AAEP and ISFM feline-friendly handling guidelines. *J. Feline Med. Surg.* 13, 364–375.
- Shanks, D.J., Mctier, T.L., Rowan, T.G., Watson, P., Thomasb, C.A., Bowman, D.D., Hair, J.A., Pengo, G., Genchi, G.C., Smothers, C.D., Smith, D.G., Jernigan, A.D., 2000. The efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired aural infestations of *Otodectes cynotis* on dogs and cats. *Vet. Parasitol.* 91, 283–290.
- Six, R.H., Becskei, C., Mazaleski, M.M., Fourie, J.J., Mahabir, S.P., Myers, M.R., Sloomans, N., 2016. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. *Vet. Parasitol.* 222, 62–66.
- Sotiraki, S.T., Koutinas, A.F., Leontides, L.S., Adamama-moraitou, K.K., Himonas, C.A., 2002. Factors affecting the frequency of ear canal and face infestation by *Otodectes cynotis* in the cat. *Vet. Parasitol.* 96, 309–325.
- Taenzler, J., Vos, C., Roepke, R.K.A., Frénais, R., Heckertho, A.R., 2017. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasites Vectors* 10 (1), 30.