

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

TESE

**Eficácia do Fipronil Oral e do Nitepiram Oral e Tópico no Controle de
Ctenocephalides felis felis em Cães.**

Raquel Moreira Pires dos Santos Melo

2011



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EFICÁCIA DO FIPRONIL ORAL E DO NITEMPIRAM ORAL E
TÓPICO NO CONTROLE DE *Ctenocephalides felis felis* EM CÃES.**

RAQUEL MOREIRA PIRES DOS SANTOS MELO

Sob a orientação do Professor

Fabio Barbour Scott

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências, no Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração em Parasitologia Veterinária.

Seropédica, RJ

Março de 2011

636.7089696

M528e

T

Melo, Raquel Moreira Pires dos Santos, 1981-

Eficácia do Fipronil oral e do Nitempiram oral e tópico no controle Ctenocephalides felis felis em cães / Raquel Moreira Pires dos Santos Melo – 2011.

68 f.: il.

Orientador: Fabio Barbour Scott.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Bibliografia: f. 47-68.


1. Cão - Parasito – Teses. 2. Pulga do gato – Teses. 3. Pulga – Controle – Teses. 4. Pesticidas – Efeito fisiológico – Teses. I. Scott, Fabio Barbour, 1966-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

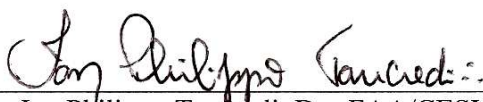
RAQUEL MOREIRA PIRES DOS SANTOS MELO

Tese submetida ao Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração em Parasitologia Veterinária, como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, em 30 de março de 2011.

TESE APROVADA EM 30/03/2011



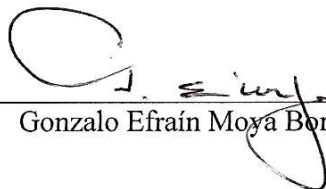
Fabio Barbour Scott, Ph.D., UFRRJ
(Orientador)



Ian Philippo Tancredi, Dr., FAA/CESVA



Isabella Vilhena Freire Martins, Dr^a., UFES



Gonzalo Efraín Moya Borja, Ph.D., UFRRJ



Laerte Grisi, Ph.D., UFRRJ

*Ao meu marido Michel, minha mãe Janete e meu irmão Gabriel
pelo apoio, incentivo e carinho em todos os momentos.
Aos meus Amigos e Mestres pelas experiências e
conhecimentos comigo compartilhados.
Dedico*

AGRADECIMENTOS

A minha avó materna LACIRE PIRES DE OLIVEIRA (*in memoriam*) e minha mãe JANETE MOREIRA PIRES DOS SANTOS, pessoas importantíssimas em minha vida, que sempre encorajaram os meus estudos, responsáveis diretas pela minha educação e formação moral.

Ao meu marido MICHEL ALVES DA SILVA, por todo carinho, companheirismo, incentivo e paciência constantes.

Ao Professor FABIO BARBOUR SCOTT, pela orientação não só neste estudo, mas desde o início das minhas atividades acadêmicas, ainda no primeiro período da minha graduação, pelo apoio e solidariedade nas situações adversas que surgiram ao longo desses doze anos de convívio, por ter contribuído para o meu crescimento e amadurecimento, profissional e pessoal.

Aos colegas de laboratório, e Amigos, JULIO ISRAEL FERNANDES, GUILHERME GOMES VEROCAI, FRANCISCO DE ASSIS RIBEIRO, THAÍS RIBEIRO CORREIA AZEVEDO, CLARISSA PIMENTEL DE SOUZA, ISABELLA VILHENA FREIRE MARTINS, KATHERINA COUMENDOUROS e VANESSA PAULINO DA CRUZ, pela troca de conhecimentos e experiências que vocês dividiram comigo, pelos momentos de trabalho e descontração que compartilhamos ao longo desses anos, pelos exemplos de determinação, competência e dedicação que vocês se tornaram para mim.

Aos demais amigos do LQEPV: PEDRO VIANNA, PEDRO IVAN, SUELEN, MARIA CLARA, MONIQUE, CLARISSA, MILENA, LILIAN, CÁSSIO, SANDRO, DIOGO, VINÍCIUS, CAROLINE, ELIZABETH, entre outros pelo apoio fundamental na parte experimental desse trabalho.

Ao CORPO DOCENTE DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da UFRRJ, pelos ensinamentos e apoio durante o mestrado e doutorado.

Aos funcionários e Amigos do Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho, entre eles os técnicos do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária, JOSÉ CLÁUDIO ANDRADE e ADEMIR MUNIZ DE ARAÚJO pela assistência nos experimentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo incentivo financeiro na modalidade de bolsista de Doutorado, Mestrado e de Iniciação Científica.

Aos animais que contribuíram não só para esta tese, mas para outros estudos, vocês foram imprescindíveis para minha formação profissional.

Às Amigas CLÁUDIA VIDEIRA, ELIANE SOARES, AÍDA BAÊTA E PATRÍCIA BRARIZON, pela amizade que contruímos durante a graduação, pelas conversas e conselhos sempre bem vindos.

À todos os contribuintes brasileiros que me possibilitaram estudar e pesquisar ao longo de todos esses anos.

À Deus, pela saúde, pelas oportunidades que me foram concedidas e pelas pessoas maravilhosas que encontro pelos caminhos que percorro.

Muito obrigada!

BIOGRAFIA

Raquel Moreira Pires dos Santos Melo, filha de Georges Freitas Machado de Melo e Janete Moreira Pires dos Santos Melo, nascida em 11 de março de 1981, no município de São Paulo, Estado de São Paulo.

Cursou o primário no Jardim Escola Morada do Campo, o ensino fundamental nas Escolas Municipais Narcisa Amália e Rosária Trotta, todos localizados no município do Rio de Janeiro, o ensino médio no Colégio Técnico da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, localizado no município de Seropédica, Estado do Rio de Janeiro.

No ano de 1999 ingressou no Curso de Licenciatura em Ciências Agrícolas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), prestou novo vestibular no ano de 2001 ingressando no curso de Zootecnia da mesma Instituição, diplomando-se em março de 2005.

Foi estagiária do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária, Instituto de Veterinária UFRRJ no período de outubro de 1999 a agosto de 2001. Foi bolsista de iniciação científica do PIBIC/CNPq, no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2005. Ambas atividades sob orientação do professor Fábio Barbour Scott.

Foi aprovada no processo de seleção para o Mestrado do Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (CPGCV), área de concentração Parasitologia Veterinária, do Instituto de Veterinária desta instituição em 2005, sob a orientação da professora Dr^a. Kátia Maria Famadas e co-orientação do professor Dr. Fabio Barbour Scott. Foi bolsista de Pós-graduação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) no período de março de 2005 a fevereiro de 2006 e bolsista nota 10 da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ) no período de março de 2006 a fevereiro de 2007, obtendo o grau de Mestre em Ciências em fevereiro de 2007.

Em 2007, foi aprovada no Processo de Seleção para o CPGCV, nível Doutorado, do Instituto de Veterinária da UFRRJ, sob orientação do Professor Fabio Barbour Scott. Foi eleita representante do discentes do CPGCV da UFRRJ no período de 2008 à 2009.

Em fevereiro de 2009, foi aprovada em concurso público nível professor Assistente I da Universidade Federal de Alagoas, tendo entrado em exercício em abril de 2010, sendo responsável pelas disciplinas de Parasitologia e Higiene Zootécnica.

RESUMO

MELO, Raquel Moreira Pires dos Santos. **Eficácia do Fipronil Oral e do Nitempiram Oral e Tópico no Controle de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.** Seropédica: UFRRJ, 2011. 68p. (Tese, Doutorado em Ciências Veterinárias, Parasitologia Veterinária), Instituto de Veterinária, Departamento de Parasitologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a eficácia de diferentes concentrações e formulações do fipronil e de nitempiram no controle de *Ctenocephalides felis felis* em cães. Os animais utilizados pertenciam ao Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV), do Departamento de Parasitologia Animal, Instituto de Veterinária, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Os espécimes de *C. f. felis* utilizados nas infestações artificiais foram provenientes da colônia mantida no LQEPV. A eficácia pulicida de formulações de uso tópico de nitempiram 10% em cães foi de 100% do dia +2 ao dia +21, para os dias +28, +35, +42 e +49 as eficácias foram de 99,59; 96,89; 92,70 e 65% respectivamente. A eficácia pulicida de formulações de uso tópico de nitempiram 15% em cães foi de 100; 99,78; 100; 100; 99,59; 98,80; 94,96 e 76,09% para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 e +49 respectivamente. Para o grupo que recebeu a formulação tópica de nitempiram a 20% a eficácia foi de 100% do dia +2 ao dia +28 e de 99,76; 98,49 e 89,35 para os dias +35, +42 e +49 respectivamente. Tais formulações demonstraram que o nitempiram quando administrado topicamente nas concentrações supracitadas obteve níveis satisfatórios de eficácia e prolongado período residual contra reinfestações por *C. f. felis*. Para o estudo que avaliou o nitempiram administrado por via oral no controle de *C. f. felis* em cães a formulação a 1% (1mg.kg^{-1}) apresentou eficácia no dia +2 de 100% e no dia +7 foi de 24,29%. A formulação de uso oral com nitempiram a 5% (5mg.kg^{-1}) a eficácia foi de 100% para o dia +2 e 57,01% para o dia +7. Quando o nitempiram foi administrado por via oral a 10% (10mg.kg^{-1}) a eficácia foi de 100; 91,59 e 61,45% para os dias +2, +7 e +14 respectivamente. O nitempiram quando administrado por via oral demonstrou eficácia pulicida por um período reduzido, não apresentando período residual curto. Para o estudo realizado com o fipronil administrado por via oral no controle de *C. felis felis* em cães a formulação com 2mg.kg^{-1} apresentou eficácia no dia +2 de 100% e no dia +7 de 83,79%. Quando o fipronil foi administrado por via oral na dose de 4mg.kg^{-1} a eficácia foi de 88,34 para o dia +2 e 67,98 para o dia +7. O fipronil fornecido por via oral na dose de 6mg.kg^{-1} teve eficácia de 97,88, 95,27, 88,75 e 71,43% para os dias +2, +7, +14 e +21 respectivamente. Por tanto o fipronil quando administrado por via oral em cães apresentou eficácia limitada no controle de *C. f. felis*, não sendo indicado para um controle a longo prazo, podendo ser indicado para eliminações rápidas de pulgas sobre o hospedeiro.

Palavras-chave: pulgas, nitempiram, fipronil, cães

ABSTRACT

MELO, Raquel Moreira Pires dos Santos. **Efficacy of Oral Fipronil and Oral and Topical Nitenpyram in the Control of *Ctenocephalides felis felis* in Dogs**. Seropédica: UFRRJ, 2011. 68p. (Thesis, Doctor Science in Veterinary Science, Veterinary Parasitology). Instituto de Veterinária, Departamento de Parasitologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

The objectives of this study were to evaluate the efficacy of different concentrations and formulations of fipronil and nitenpyram in the control of *Ctenocephalides felis felis* in dogs. The animals used belonged to the Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV), Departamento de Parasitologia Animal, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Specimens of *C. f. felis* used in the infestations were from the colony maintained in LQEPV. The pulicide efficacy of topical formulations of nitenpyram 10% in dogs was 100% of the day +2 to day +21. On days +28, +35, +42 and +49 efficiencies were 99.59, 96, 89, 92.70 and 65% respectively. The pulicide efficacy of topical formulations of nitenpyram 15% in dogs was 100, 99.78, 100, 100, 99.59, 98.80, 94.96 and 76.09% for days +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 and +49 respectively. For the group that received topical formulation nitenpyram 20% the pulicide efficiency was 100% of the day +2 to day +28 and 99.76, 98.49 and 89.35 for the day +35, +42 and +49 respectively. Such formulations of nitenpyram demonstrated that when administered topically at concentrations above obtained satisfactory levels of efficacy and long residual period against reinfestation by *C. f. felis*. For the study that assessed the nitenpyram administered orally in control of *C. f. felis* in dogs the formulation of 1% (1mg.kg^{-1}) showed an efficacy of 100% on day +2 and day +7 was 24.29%. The formulation of administered orally 5% (5mg.kg^{-1}) the efficacy was 100% for day +2 and 57.01% for the day +7. When nitenpyram was administered orally 10% (10mg.kg^{-1}) the efficacy was 100, 91.59 and 61.45% for days +2, +7 and +14 respectively. The nitenpyram when administered orally demonstrated pulicide efficacy for a short period, not to have residual period. For the study of fipronil administered orally in control of *C. f. felis* in dogs with the formulation 2mg.kg^{-1} showed an efficacy of 100% on day +2 and day +7 was 83.79%. When fipronil was administered orally at a dose of 4mg.kg^{-1} efficacy was 88.34 to 67.98% for day +2 and day +7 respectively. Fipronil provided orally at a dose of 6mg.kg^{-1} was effective in 97.88, 95.27, 88.75 and 71.43% for days +2, +7, +14 and +21 respectively. Therefore fipronil when administered orally in dogs has limited efficacy in control of *C. f. felis*, and is not suitable for a long-term control, may be suitable for rapid elimination of fleas on the host.

Key words: fleas, nitenpyram, fipronil, dogs

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e volume usado de nitempiram tópico nas doses de 10mg.kg ⁻¹ , 15mg.kg ⁻¹ e 20mg.kg ⁻¹	32
Tabela 2. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e volume de nitempiram oral nas doses de 1mg.kg ⁻¹ , 5mg.kg ⁻¹ e 10mg.kg ⁻¹	34
Tabela 3. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e quantidade administrada em cápsula de fipronil oral nas doses de 2mg.kg ⁻¹ , 4mg.kg ⁻¹ e 6mg.kg ⁻¹	36
Tabela 4. Eficácia de diferentes dosagens de nitempiram tópico no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	39
Tabela 5. Eficácia de diferentes dosagens de nitempiram oral no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	41
Tabela 6. Eficácia de diferentes dosagens de fipronil, em diferentes concentrações, no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do fipronil.....	18
Figura 2. Estrutura química do nitempiram.....	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Importância dos Animais de Companhia.....	2
2.2 Principais Ectoparasitos dos Cães.....	3
2.2.1 <i>Ctenocephalides felis felis</i> : ecologia, biologia e importância.....	3
2.3 Controle de Pulgas.....	4
2.3.1 Controle mecânico.....	4
2.3.2 Agentes biológicos.....	5
2.3.3 Inseticidas botânicos.....	6
2.3.4 Controle químico: histórico e métodos de aplicação.....	8
2.4 Principais classes químicas empregadas no controle de ectoparasitos.....	10
2.5 Fipronil (C ₁₂ H ₄ Cl ₂ F ₆ N ₄ O ₂).....	17
2.5.1 Farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade do fipronil.....	19
2.5.2 Fipronil no controle de pulgas.....	22
2.6 Nitempiram (C ₁₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₂).....	24
2.6.1 Farmacodinâmica, farmacocinética e toxicologia do nitempiram.....	25
2.6.2 Nitempiram no controle de <i>Ctenocephalides felis felis</i>	26
2.7 Resistência em <i>Ctenocephalides felis felis</i>	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 Localização da Experimentação.....	30
3.2 Origem e Manutenção das Pulgas.....	30
3.3 Compostos Químicos.....	30
3.4 Animais.....	30
3.5 Avaliação <i>in vivo</i> da eficácia do nitempiram tópico no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	30
3.6 Avaliação <i>in vivo</i> da eficácia do nitempiram oral no Controle de Adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	33
3.7 Avaliação <i>in vivo</i> da eficácia do fipronil oral no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	35
3.8 Cálculo de Eficácia e Análise de Dados.....	37
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1 Eficácia do nitempiram tópico no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	38
4.2 Eficácia do nitempiram oral no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	40
4.3 Eficácia do fipronil oral no controle de adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> em cães.....	42

5 CONCLUSÕES.....	45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, os cães ocupam um lugar de destaque em muitos lares em todo o mundo, são animais tidos como companheiros, sendo indicados até mesmo com propósito terapêutico. Porém, este estreito convívio entre humanos e animais, faz com que haja uma preocupação em saúde pública no tocante a transmissão de patógenos dos animais para o homem.

Os artrópodes hematófagos são potenciais veiculadores de patógenos, em se tratando de cães, as pulgas merecem destaque. Dentre as pulgas que parasitam o cão, *Ctenocephalides felis felis* se destaca, por ser uma espécie cosmopolita, de pouca especificidade e capacidade vetorial de uma série de patógenos, não só para os animais, mas também para o homem.

Ao longo dos anos muitas classes de inseticidas foram empregadas no controle de *C. f. felis*, tais como organofosforados, carbamatos e piretróides, em associações ou não e em diferentes formulações e modalidades de aplicação (pó, sabonete, coleira, talco, “spot-on”).

Nas últimas décadas novos grupamentos químicos surgiram para o controle de pulgas em cães e gatos, como as cloronicotil nitroguanidinas (imidacloprid), avermectinas (selamectinas), os reguladores de crescimentos de artrópodes (lufenuron), spinosinas (spinosad), assim como os fenilpirazois (fipronil) e os neonicotinóides (nitempiram).

O fipronil é um fenilpirazol que interfere na neuromodulação do inseto, levando-o à morte por hiperexcitação. Está disponível no mercado em formulações tópicas, conferindo proteção contra pulgas por até 30 dias.

O nitempiram é um neonicotinóide que possui alta seletividade para insetos, sendo altamente seguro para mamíferos. É comercializado na formulação oral, muito empregada nos casos de desinfestação imediata de pulgas, possui baixa atividade residual, sendo necessário a repetição do tratamento nos casos de infestações maciças.

Em decorrência da capacidade com que os artrópodes desenvolvem resistência aos inseticidas, se torna mister os estudos relacionados não só aos ectoparasitos, mas também o desenvolvimento de pesquisas voltadas para avaliação de novas moléculas e novos métodos de administração de ectoparasiticidas.

Este trabalho teve por objetivo avaliar a eficácia de diferentes concentrações e formulações de fipronil e de nitempiram no controle de *C. f. felis* em cães.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Importância dos Animais de Companhia

O relacionamento entre humanos e animais é documentado em diferentes períodos da história. Além da evolução dos laços entre estas duas espécies, os estudos investigam os benefícios que os animais proporcionam para a saúde mental dos seus proprietários e analisa o significado desse tipo de relacionamento vida. Os animais de estimação têm papel importante para as dinâmicas relacionais nos sistemas familiares e em terapia familiar (WALSH, 2009). Nas últimas décadas, os animais de companhia têm se tornado cada vez mais importante nas vidas das pessoas (GRIER, 2006).

Nos EUA, atualmente mais de 63% dos domicílios, e mais de 75% dos lares com crianças, possuem, pelo menos, um animal de estimação (PET OWNERS APPMA NACIONAL SURVEY, 2008). A grande maioria dos proprietários de animais consideram seus animais como seus amigos (95%) e/ou familiares (87%). Os cães são os animais de companhia mais comuns, seguidos por gatos, cavalos e pássaros. Cães e gatos da América são muito queridos por seus donos, 87% incluem seus animais de estimação nas celebrações e feriados, 65% cantam ou dançam com seu animal; 52% por cento preparam refeições especiais para seus animais de estimação, 53% tiram uma folga do trabalho para cuidar de um animal doente, e 44% por cento levam seus animais para o trabalho, para elevar a moral e sua produtividade (WELLS; PERRINE, 2001). Na internet, blogs e redes sociais, conectam proprietários de animais de companhia e fornecem informações úteis, tais como recursos de saúde, comunidades e eventos (WALSH, 2009).

A quantia em dinheiro gasto com animais de companhia dobrou na última década, superando o produto nacional bruto de muitos países em desenvolvimento. Os apaixonados por animais de estimação estão cuidando cada vez mais dos seus animais, incluindo consultas ao veterinário, despesas onerosas com tratamentos para doenças graves (WALSH, 2009).

Os proprietários de cães e gatos contribuem com mais de US\$ 80 bilhões para a economia americana a cada ano (ANTHONY; MCMANUS, 1991, JAEGERMAN, 1992). As estimativas de gastos anuais no controle de pulgas, incluindo os gastos dos proprietários, com veterinário e controle de pragas, ultrapassam US\$ 4,6 bilhões. O montante gasto em prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças onde os artrópodes são vetores varia conforme a região, mas provavelmente totaliza mais de 6,2 bilhões de dólares para cães e cerca de US\$ bilhão para os gatos, fora o custo com controle de parasitos (KOEHLER et al., 1994).

No Brasil atualmente há 32 milhões de cães e 16 milhões de gatos. Existem, mais de 100 mil pontos de venda de produtos direcionados aos animais de estimação no Brasil, desse total, aproximadamente 40 mil são pet shops. O gasto médio com produtos e serviços per capita por ano é de R\$ 390,00 entre insumos farmacêuticos, vacinas, embelezamento e acessórios, que no total representam R\$ 16 bilhões de faturamento para o setor. Esses números levam o Brasil ao segundo lugar em população de cães e gatos no mercado mundial, ao quarto lugar em população de animais de companhia, o segundo em volume de produção e o sétimo em faturamento (ANFALPET, 2009).

Os animais de companhia vêm a cada dia conquistando um maior espaço nos lares e nas vidas da população mundial. E junto com essa crescente ocupação observa-se o desenvolvimento do mercado de animais de companhia. Segundo dados do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Sanidade Animal, no ano de 2004 os animais de companhia ocupavam 9,3% do mercado veterinário, movimentando mais de 190 milhões de reais somente em nosso país (SINDAN, 2005).

2.2 Principais Ectoparasitos dos Cães

Dentre as espécies consideradas de “companhia”, a espécie canina *Canis familiaris* representa aproximadamente 10% da população humana, resultando em um elevado número de animais em convivência domiciliar (TRHUSFIELD, 1999). Estes carnívoros domésticos são hospedeiros de uma gama de endo e ectoparasitos, muitos estão comumente relacionados à transmissão de patógenos para o homem e constituem grande parte das chamadas zoonoses. Assim, o estreito relacionamento entre o homem e animais necessita de cuidados constantes, levando-se em consideração que estes frequentam sua moradia ou habitam locais próximos a ela, aumentando os riscos da ocorrência de zoonoses (DRYDEN, 1993). Além disso, os endo e ectoparasitos podem gerar prejuízos e causar danos graves para a saúde do animal (TAYLOR, 2001). Nos canídeos, dentre os parasitos, destacam-se os mais frequentes como *Dirofilaria immitis*, resultando em microfilariose na corrente sanguínea (ALMEIDA, 1981; LABARTHE et al., 1990; SOUZA, 1992) os endoparasitos *Ancylostoma caninum*, *Toxocara* spp. (NOBRE; CASTRO, 1994) e *Dipylidium caninum* (JUCKET, 1997; NOLI, 2002). Dentre os ectoparasitos mais comuns dos cães estão, *Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis*, o carrapato *Rhipicephalus sanguineus* e a pulga *C. f. felis* (TAYLOR, 2001).

Os artrópodes que parasitam animais domésticos têm suma relevância em Medicina Veterinária e em Saúde Pública (BRUM et al., 1987). Destes, aqueles com hábitos alimentares hematófagos merecem destaque pois podem transmitir agentes patogênicos tanto para o homem quanto para outros animais (RIBEIRO et al., 1997). No Brasil, várias espécies de ectoparasitos foram registradas parasitando cães, como *Ctenocephalides canis*, *C. felis*, *Pulex irritans*, *Xenopsylla cheopis*, *Linognathus setosus*, *Trichodectes canis*, *R. sanguineus*, *Amblyomma* spp. (COSTA et al., 1962; LUSTOSA et al., 1973; OLIVEIRA; RIBEIRO, 1983; BRUM et al., 1987; RIBEIRO et al., 1996; RIBEIRO et al., 1997; RASZL et al., 1998).

2.2.1 *Ctenocephalides felis felis*: ecologia, biologia e importância

Os pulicídeos são considerados os mais abundantes ectoparasitos de cães e gatos em todo o mundo (RUST, 2005). Embora *C. f. felis* tenha origem afrotropical, acredita-se que possivelmente foi introduzida no continente americano pela importação de gatos domésticos junto com os europeus na época das cruzadas (PETTER, 1973; BEAUCOURNU, 1990). Estudos realizados por Linardi e Guimarães (2000) com estes sifonápteros, demonstra a ocorrência de oito famílias, 21 gêneros e 67 espécies distribuídos em quase todo território brasileiro. São insetos holometábolos, com metamorfose completa, sendo seu ciclo biológico dividido em quatro fases diferenciadas: ovo, larva, casulo pupal e adulto (LYONS, 1915). O ciclo inicia-se quando os ovos são depositados entre os pêlos dos hospedeiros. Após a oviposição, estes caem ao solo, tendendo a acumular-se em grandes quantidades nos locais habitualmente mais freqüentados pelos hospedeiros (DRYDEN; RUST, 1994). As larvas eclodem no intervalo entre um e dez dias, de acordo com as condições ambientais de temperatura e umidade, sendo o tempo médio de desenvolvimento larval de cinco a onze dias, passando por três instares, separados entre si por duas mudas de cutícula. No final do seu desenvolvimento, o terceiro instar larval deixa de se alimentar e esvazia seu trato digestivo, iniciando a produção de tênues fios de seda viscosos, para a formação do casulo pupal, que irá aderir-se a qualquer sujidade ambiental como grãos de areia ou outro tipo de resíduo. A emergência das pulgas adultas ocorre em cerca de cinco a nove dias após o início da pupação na temperatura de 23 - 25°C, e umidade relativa de 70% a 90% acontece em quatro dias podendo chegar a 140 dias (LINARDI; GUIMARÃES, 2000). As pulgas emergentes apresentam fototropismo positivo e geotropismo negativo, além de serem atraídas por

vibrações, correntes de ar, dióxido de carbono, ruídos, odores e outros estímulos químicos. Logo após a emergência, as pulgas iniciam o repasto sanguíneo e a oviposição ocorre num tempo máximo de 36 a 48 horas do primeiro repasto sanguíneo. A longevidade das pulgas adultas varia de 12 até 113 dias, dependendo das condições de umidade e temperatura (DRYDEN, 1993; DRYDEN; RUST, 1994). De acordo com Genchi (1992) os pulicídeos adultos constituem apenas cinco por cento da população em parasitismo, ficando os 95% restantes distribuídos entre as outras fases de vida. Portanto, a maior parte do ciclo biológico se passa fora do hospedeiro, com período de incubação dos ovos oscilando entre um e 12 dias, dependendo da temperatura e umidade relativa do ar (SILVERMAN et al., 1981). Os demais estágios larvais desenvolvem-se geralmente entre cinco e 11 dias, enquanto que o de pupação, desde a postura dos ovos, varia entre sete e 24 dias; os adultos emergem com tempo médio de 15,5 a 34,4 dias (KERN et al., 1999).

As pulgas causam graves danos devido à injúria provocada pela picada e espoliação sanguínea durante o repasto e estão associadas à várias doenças, incluindo a helmintoses causadas por *Dipylidium caninum*, *Dipetalonema recinditume* *Hymenolepis nana* (BLAGBURN; DRYDEN, 2009). A Dermatite Alérgica à Picada de Pulga (DAPP), também merece destaque, pois é a mais comum doença dermatológica em cães e gatos (DRYDEN; RUST, 1994, 1997). Atualmente, estima-se que 50% dos casos de alterações dermatológicas nos animais sejam ocasionados pelas pulgas (PAYNE et al., 2001). *C. felis* também tem sido implicada na transmissão de *Rickettsia typhi*, *Rickettsia felis*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma haemofelis*, e em casos raros, até mesmo *Yersinia pestis* (BREITSCHWERDT, 2008; SILVERMAN et al., 1981).

2.3 Controle de Pulgas

Infestações por pulgas e carrapatos nos animais de companhia e no ambiente são comuns e a eliminação pode ser problemática, dispendiosa e demorada. Muitos problemas na realização do controle podem estar relacionados a uma falta de compreensão da biologia do parasito e da sua ecologia. Na verdade, muitos avanços no controle das pulgas podem ser relacionados aos avanços no conhecimento de fatores relacionados ao parasito, a sua relação com o hospedeiro, reprodução, e de sobrevivência no ambiente. O controle de pulgas e carrapatos nos animais de companhia e no meio ambiente é um desafio (DRYDEN; RUST, 1994; RUST; DRYDEN, 1997; RUST, 2005). Para se ter sucesso na eliminação das pulgas e carrapatos dos animais de estimação e de seus ambientes é necessária uma combinação de estratégias (MARSELLA; 1999; PERRINS; HENDRICKS, 2007).

2.3.1 Controle mecânico

O controle mecânico de pulgas envolve muitos aspectos, inclusive o sociocultural. Este método visa principalmente alternar e/ou remover as condições que propiciam o desenvolvimento das populações de pulgas no ambiente interno e externo (PEREIRA; SANTOS, 1998).

Com relação ao controle mecânico das populações de pulgas em ambientes internos o principal item é a limpeza, com remoção de matéria orgânica que fica retida entre os tacos, tábuas corridas, debaixo dos carpetes, tapetes e móveis (SCOTT, 2002). Essa remoção poderá ser feita com um aspirador de pó, tendo sempre o cuidado de fechar o saco de coleta após o processo de aspiração, com a conseguinte eliminação dos detritos (PEREIRA; SANTOS, 1998).

A utilização do aspirador de pó é eficaz na remoção dos detritos, dos ovos, das larvas e pupas, e também estimula a saída dos adultos do pupário, que serão aspirados (DRYDEN; PRESTWOOD, 1993). Estudos realizados com utilização de aspirador de pó removeram cerca de 90% dos ovos e 50% das larvas de carpetes (OLSEN, 1982). Byro; Robinson, 1986 usaram o método de aspiração para recuperação de larvas e ovos de pulga, removendo 15 a 27% e 32 a 59%, respectivamente. A aspiração também é capaz de remover 95% das pulgas adultas emergidas e de estimular a emergência das mesmas (OSBRINK; RUST, 1985). Porém é extremamente importante que o proprietário continue a aspirar o ambiente após os tratamentos dos carpetes (RUST; DRYDEN, 1997). Quanto maior a densidade do carpete, menor a taxa de recuperação das formas imaturas (BYRO; ROBINSON, 1986).

Em todos esses processos de limpeza, uma atenção especial deve ser dada ao local onde os animais descansam ou permanecem na maior parte do tempo (DRYDEN, 1995). Peças utilizadas na cama dos animais, como cobertas, mantas, tapete e panos devem ser rigorosamente aspiradas e/ou lavadas. Em ambiente com alto nível de infestação, a limpeza com a emissão de vapor superaquecido é eficaz no controle mecânico interno das formas imaturas remanescentes (GREEK, 1994). A adoção de simples medidas de controle físico através do impedimento ou da restrição do acesso dos animais a determinados cômodos da residência, são fatores que contribuem para um eficaz controle nos ambientes internos (DRYDEN; PRESTWOOD, 1993; GREEK, 1994; DRYDEN, 1995).

Nas residências com áreas externas, como jardins e quintais, todos os esforços devem ser dirigidos para a limpeza de áreas sombreadas, úmidas e protegidas da incidência dos raios solares. Locais como canis, garagens, áreas de serviço, gramados com muitos arbustos e acúmulo de folhagem e matéria orgânica, e que são mais frequentados pelos animais nas horas mais quentes do dia, podem se transformar em focos de criação de formas imaturas de *C. f. felis*, principalmente se as condições de temperatura e de umidade relativa forem favoráveis (DRYDEN, 1995). A correta adoção e aplicação de medidas básicas de limpeza ambiental constitui técnica útil e eficiente em um programa de controle integrado (DRYDEN; PRESTWOOD, 1993; GREEK, 1994).

2.3.2 Agentes biológicos

A busca de alternativas que auxiliem no controle de artrópodes com menor impacto ambiental, diminuindo a utilização de compostos químicos, têm sido uma constante na pesquisa nos últimos anos (HOGSETTE, 1999). Dentre as estratégias estudadas está a utilização de fungos entomopatogênicos, o que parece ser uma alternativa eficiente e segura, o uso de insetos, protozoários, bactérias e vírus também é uma opção (HOGSETTE, 1999; PAIÃO, et al., 2001; SILVA 2001).

Denomina-se de controle biológico natural a regulação espontânea, por organismos vivos (antagonistas), da população de outras espécies animais sem a necessidade de intervenção humana. Este tipo de controle não deve ser subestimado, já que populações de muitos protozoários, artrópodes e helmintos parasitos podem apresentar crescimento descontrolado na ausência de seus respectivos antagonistas naturais (GRONVOLD, 1996). Com base neste comportamento natural, surgiu o conceito de controle biológico, agora com a intervenção humana, para controlar e/ou combater as chamadas pragas parasitárias, observadas tanto na agricultura quanto em medicina veterinária (PRETTE, 2007).

Quando comparados com outros grupos de patógenos, os fungos levam uma certa vantagem, pois a maioria deles é altamente especializada na penetração via tegumento do inseto, diferente dos outros que só penetram via oral. A penetração normal dos fungos é pelo tegumento, através de atividade enzimática ou pressão mecânica exercida pelo tubo

germinativo e apressório. Os ciclos desta relação apresentam-se de um modo geral pelas fases de adesão, germinação, formação de apressórios, formação de grampo de penetração, penetração, colonização e ainda, reprodução e disseminação do patógeno (ALVES, 1998). Os fungos são patógenos capazes de infectar diferentes estágios de desenvolvimento dos hospedeiros, como ovos, larvas, pupas e adultos, sendo esta característica bastante desejável. Muitos fungos entomopatogênicos como *Metarhizium anisopliae* infectam a cutícula dos hospedeiros via conídios que se aderem e germinam formando uma série de estruturas durante a penetração (ALVES, 1998; WANG; ST. LEGER, 2005). Esta espécie fúngica produz uma variedade de enzimas degradantes de cutícula durante a penetração no hospedeiro (ST LEGER et al., 1991).

Melo et al. (2007) testaram isolados de *M. anisopliae* e *Beauveria bassiana* completaram seu ciclo sobre a cutícula da pulga *C. f. felis*. Os conídios de ambos fungos estudados se aderiram à cutícula com duas horas após a infecção, apresentaram germinação 15 horas após infecção e 96 horas após infecção verificou-se a conidiogênese dos fungos sobre a cutícula de *C. f. felis*.

2.3.3 Inseticidas botânicos

Algumas plantas, ao longo de sua evolução, desenvolveram sua própria defesa química contra os insetos herbívoros, sintetizando metabólicos secundários com propriedades inseticidas; isto é, com atividade tóxica contra os insetos ou que causem sua morte por outros modos de ação, ou mesmo sua repelência. Os inseticidas botânicos são produtos derivados dessas plantas ou partes das mesmas, podendo ser o próprio material vegetal, normalmente moído até ser reduzido a pó, ou seus produtos derivados por extração aquosa ou com solventes orgânicos, tais como álcool, éter, acetona, clorofórmio etc. ou por destilação (WIESBROOK, 2004).

A proposta dos inseticidas botânicos é a redução específica da população considerada praga, rápida decomposição no ambiente, e baixa toxicidade para humanos e outros mamíferos. Algumas alternativas como os produtos naturais, sabões, óleos hortícolas, antimicrobianos, inseticidas minerais e botânicos que são menos tóxicos (BUSS; PARK-BROWN, 2002).

Muitos inseticidas botânicos têm sido conhecido e utilizado por centenas de anos, mas foram substituídos no mercado por inseticidas sintéticos na década de 1950. Os inseticidas botânicos possuem diferentes estruturas químicas e modos de ação. Dentre os inseticidas botânicos destacam-se o d-limoneno e o linalol, produtos refinados, oriundos de óleos de citrus, extraídos das laranjas e outras cascas de frutas cítricas (BUSS; PARK-BROWN, 2002).

O d-limoneno e linalol agem por contato (toxinas nervosas) e pode ter alguma atividade fumigante contra pulgas. Eles têm baixa toxicidade oral e dérmica, ambos os compostos evaporam facilmente a partir de superfícies tratadas e não deixam resíduo. Eles são eficazes contra os ectoparasitos dos animais de estimação, incluindo pulgas, piolhos, ácaros e carrapatos. Os produtos comerciais, geralmente chamados de "d-limoneno" estão disponíveis como sprays, aerossóis, shampoos, e banhos para o tratamento dos animais de estimação (BUSS; PARK-BROWN, 2002).

Azadiractina, nim ou óleo de nim é extraído das sementes da árvore *Azadirachta indica*, originária da Índia (MARTINEZ, 2002). A árvore nim fornece pelo menos dois compostos com atividade inseticida, a azadiractina e a salanina, e outros compostos desconhecidos com atividade antifúngica. A azadiractina age como um elemento dissuasor de alimentação do inseto e regulador de crescimento, o inseto geralmente não realiza muda para próxima etapa da vida e morre. O nim atua como um repelente quando aplicado não leva a um rápido efeito "knockdown" e morte. Tem baixa toxicidade para mamíferos e não causa irritação na pele na

maioria das formulações. O nim tem atividade no controle de uma variedade de insetos sugadores e mastigadores, ele é mais eficaz impedindo o desenvolvimento de insetos imaturos (MATSUMURA, 1976; KATHRINA; ANTONIO, 2004).

A nicotina um dos derivados do tabaco, é um dos inseticidas botânicos mais tóxicos. Possui toxina de ação rápida e é altamente tóxico para os mamíferos, é facilmente absorvida através dos olhos, pele e mucosas. Se decompõe rapidamente e tem baixo efeito residual. A nicotina é usada principalmente contra insetos sugadores, tais como pulgões, moscas, cigarrinhas e ácaros. A nicotina é mais efetiva quando aplicada durante as épocas mais quentes do ano (KATHRINA; ANTONIO, 2004). A nicotina é neurotóxica, sendo uma substância estruturalmente semelhante a acetilcolina, o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central dos insetos. A nicotina é, portanto, um agonista (análogo) da acetilcolina, e assim, imita a sua ação, competindo com a acetilcolina pelos seus receptores presentes na membrana pós-sináptica. Ao contrário da ligação natural da acetilcolina com esses receptores, a ligação dos mesmos com a nicotina é persistente, uma vez que é insensível a ação da enzima acetilcolinesterase (enzima responsável pela degradação da acetilcolina). A ativação dos receptores da acetilcolina pela nicotina é, portanto, prolongada de modo anormal, causando hiperexcitabilidade do sistema nervoso central devido a transmissão contínua e descontrolada de impulsos nervosos, causando tremores e paralisia (MATSUMURA, 1976; KATHRINA; ANTONIO, 2004).

As piretrinas são compostos altamente ativos, extraídos da flor de *Chrysanthemum cinerariaefolium*, cultivados comercialmente no Quênia. Quando a flor é moída, resulta em um pó, esse produto é chamado de piretro. O piretro é o inseticida botânico mais utilizado nos Estados Unidos. Inseticidas sintéticos que imitam a ação das piretrinas são conhecidos como piretróides, como por exemplo a bifentrina, a ciflutrina, e a permetrina. A maioria dos insetos são altamente sensíveis a baixas concentrações de piretrinas, as toxinas provocam um efeito “knockdown” imediato ou paralisia por contato, mas muitas vezes os insetos, as metabolizam. As piretrinas decompõem rapidamente, têm um baixo efeito residual e baixa toxicidade em mamíferos, sendo entre inseticidas botânicos em uso, o mais seguro. No entanto, as pessoas podem ter reações alérgicas de pele e os gatos são altamente susceptíveis a intoxicações por formulações contra pulga. As piretrinas podem ser usadas contra uma gama de pragas, incluindo formigas, pulgões, baratas, pulgas, moscas e carrapatos. Estão disponíveis em diferentes formas de apresentação, tais como pó, sprays e aerossóis (MATSUMURA, 1976; STROLL, 1986; BUSS; PARK-BROWN, 2002; KATHRINA; ANTONIO, 2004; WIESBROOK, 2004).

A rotenona é extraída das raízes de duas leguminosas tropicais, *Lonchocarpus* e *Derris*. Insetos quando expostos a essa substância em questão de horas ou alguns dias param de se alimentar e morrem. Quando exposta ao ar e a luz solar a rotenona é degradada rapidamente, não é fitotóxica, mas é extremamente tóxica para peixes e moderadamente tóxica para os mamíferos, sendo mais tóxica para mamíferos por inalação do que por ingestão, quando em contato com a pele pode resultar em irritação e inflamação das mucosas. Podem ser misturadas com piretrinas ou butóxido de piperonila para melhorar a sua eficácia. A rotenona é um inseticida de amplo espectro e age por contato, no estômago, é eficaz contra insetos sugadores, como pulgões, besouros, lagartas, bem como pulgas e piolhos nos animais. É vendido geralmente como um pó (CAMINHA FILHO, 1940; STROLL, 1986; BUSS; PARK-BROWN, 2002; KATHRINA; ANTONIO, 2004; WIESBROOK, 2004).

A rianina é extraída do caule de uma planta encontrada na América do Sul, *Ryania speciosa*. Embora seja um inseticida de ação estomacal lenta, faz com que os insetos parem a alimentação logo após a sua ingestão. Ele funciona bem em locais de clima quente. Apresenta toxicidade moderada em mamíferos, quando ingerida, geralmente não é prejudicial para maioria das pragas, mas pode ser tóxica para determinados ácaros. Possui atividade residual

superior a maioria das outras plantas. É usada comercialmente na produção de frutas e vegetais, agindo contra lagartas e cigarrinhas. A riania pode ser encontrada no mercado em formulações simples ou misturada com rotenona e piretrina (JACOBSON, 1975; STROLL, 1986).

A sabadila provem das sementes maduras do lírio tropical *Schoenocaulon officinale*, os alcalóides que possuem afetam as células nervosas dos insetos, causando perda da função nervosa, paralisia e morte. Os extratos são muito tóxicos quando ingeridos ou absorvidos através da pele e das mucosas. Ela é degradada rapidamente pela luz solar e ação do ar, não deixando resíduo. A sabadila é um inseticida de amplo espectro que age por contato, mas possui também atividade no estômago do inseto, é comumente usada contra cigarrinhas, lagartas, e percevejos. As formulações disponíveis incluem iscas, pós e sprays (AGUIAR-MENEZES, 2005).

2.3.4 Controle químico: histórico e métodos de aplicação

O controle das infestações por ectoparasitos tem sido um dos principais objetivos das empresas farmacêuticas, não somente pelo desconforto causado por estes artrópodes, como também, pelos patógenos transmitidos aos animais e ao homem (BRANDÃO, 2004).

Por mais de 50 anos, o conceito de controle estratégico de pulgas e carrapatos envolveu tratamentos químicos de áreas internas e externas, bem como o tratamento do animal. Uma variedade de carbamatos, organofosforados, piretrinas, e piretróides tem sido recomendados em formulações aerossóis, talcos, sprays, shampoos, ou loções, usados em coleiras ou aplicados sistemicamente (WHO, 1992).

No passado, o controle químico de pulgas no animal era realizado, quase que de forma exclusiva, através de produtos à base de organofosforados, carbamatos e piretróides, em associações ou não e em diferentes formulações e modalidades de aplicação (pó, sabonete, coleira, talco, “spot-on” (SHIPSTONE; KENNETH, 1995, SCOTT et al., 2002). O ideal é utilização de inseticidas sobre os animais e no ambiente (RUST; DRYDEN, 1997).

Nas últimas décadas surgiram novos grupamentos químicos para o controle de pulgas em cães e gatos, como os fenilpirazois (fipronil), cloronicotil nitroguanidinas (imidacloprid), os neonicotinóides (nitempiram), assim como as avermectinas (selamectina). Além desses grupamentos químicos que interferem no processo fisiológico do parasito, levando-o a morte, merecem destaque os compostos intitulados Reguladores de Crescimento de Artrópodes, análogos do hormônio juvenil e os inibidores da síntese ou deposição de quitina (SCOTT, 2002).

Os ectoparasiticidas são responsáveis por 13,5% das classes terapêuticas disponíveis, só perdendo para os produtos biológicos e antimicrobianos. A ciência médico veterinária tem atingido importantes avanços em relação ao conhecimento, tratamento e controle das ectoparasitoses dos animais de companhia (BRANDÃO, 2004; SINDAN, 2005).

Atualmente, os métodos de controle mais corriqueiramente utilizados, e que merecem maior destaque, incluem o emprego dos reguladores de crescimento dos insetos e de substâncias adulticidas com prolongado poder residual (SCOTT et al., 2002).

O controle dos pulicídeos para ser bem sucedido deve associar estratégias e produtos. O uso de adulticidas associado à produtos que atuam nas formas imaturas, possibilitam uma redução efetiva não só das pulgas que estão sobre os animais, mas também aquelas que estão no ambiente. O monitoramento das infestações é componente extremamente importante no programa de controle de pulgas (OSBRINK; RUST, 1985; BRANDÃO, 2004). Todavia, deve-se sempre ter em mente que, independente da adoção de qualquer metodologia de controle permanece inalterada a finalidade precípua do controle de pulgas sobre o hospedeiro e a prevenção contra as reinfestações (PEREIRA; SANTOS, 1998).

O conhecimento da biologia do parasito propicia a elaboração de um esquema de combate estratégico visando a diminuição de destes sifonápteros. Existem alguns fármacos com atuação na pré-oviposição e outros que impedem o seu ciclo no ambiente (LINARDI; GUIMARÃES, 2000). Dessa maneira, o tratamento é efetuado, principalmente por meio da utilização de compostos químicos, visto que anualmente estima-se os custos nos Estados Unidos da América em mais de um bilhão de dólares com produtos veterinários destinados ao seu controle (KRAMER; MENCKE, 2001).

O desenvolvimento de populações de pulgas resistentes a muito destes novos compostos químicos exige de todos a utilização cautelosa e racional das formulações disponíveis (BRANDÃO, 2004).

Um dos maiores avanços no controle de ectoparasitos em animais domésticos tem sido no desenvolvimento de melhores métodos de aplicação. Os produtos estão disponíveis tanto para a administração parenteral como para aplicação tópica por vários métodos incluindo imersão, sprays, "pour-ons", "spot-ons", pós, brincos, shampoos e espumas dependendo do parasito e do hospedeiro (TAYLOR, 2001).

Ectoparasiticidas sistêmicos podem ser administrados por via parenteral ou aplicados topicamente na pele, por onde a substância ativa é absorvida por via percutânea e levado para a circulação sanguínea. Os ectoparasiticidas disponíveis em preparações orais são poucos, como por exemplo o citioato, que é usado para a prevenção de pulgas em gatos e cães, os compostos químicos agem sistemicamente no sangue que será ingerido pelas pulgas (TAYLOR, 2000).

Os talcos e pós foram amplamente utilizados no tratamento tópico de infestações por ectoparasitos, mas têm sido substituídos por outros métodos de aplicação. Os inseticidas organoclorados, organofosforados e piretróides são formulados com uma base inerte, ou agentes aglutinantes, para aplicação tópica direta. A dosagem exata pode ser difícil de determinar, a recomendação então toma como base o tamanho do animal. Os pós também têm o inconveniente da atividade residual limitada necessitando freqüentes reaplicações. Outro método muito usado para a aplicação tópica em animais de companhia para o controle de ectoparasitos é o uso de sprays. Uma gama de formulações está disponível como concentrados líquidos que exigem diluição com água para produzir uma emulsão para aplicação por aspersão. O uso de técnicas de micro-encapsulação em que uma fina camada de produto químico é aplicada ao redor dos compostos ativos aumentam a atividade residual de sprays (KEANE, 1998).

Formulações spray de compostos piretróides e organofosforados foram utilizadas no controle de pulgas em cães e gatos por muitos anos (FISHER et al., 1994). Eles conferem um efeito razoável e uma baixo custo no controle de pulgas quando usados paralelamente com produtos no ambiente. No entanto, sua limitada ação residual, estreita margem de segurança juntamente com o advento de produtos mais convenientes, menos tóxicos têm sido responsáveis pelo declínio do seu uso nos últimos anos (CURTIS, 1999). Os shampoos são usados principalmente para pequenos animais, particularmente nos cães, no tratamento e prevenção de infestações por pulgas, e no tratamento das sarnas sarcóptica e demodécica. Banhos em gatos não são frequentes, em particular, eles são mais sensíveis a vários inseticidas e não toleram o barulho dos aerossóis. Como um alternativa, existem as espumas, que podem ser aplicadas na palma das mãos antes da aplicação e, em seguida massageada no pêlo ou preparações podem ser diretamente aplicadas no pêlo, apesar de animais com pelames compridos podem, necessitar de tosa antes do tratamento (CURTIS, 1999).

Avanços significativos referentes a aplicação tópica de pesticidas têm sido feitas com a introdução de dispositivos impregnados, e tratamento, "pour-on" e "spot-on" (TAYLOR, 2000). Os dispositivos impregnados incluem, fitas, faixas e colares, geralmente de plástico ou algum tipo de tecido, é impregnado com a substância química que é depois, lentamente, liberada para o pelame do animal. Os colares, tais como o colar de vinil, tem sido a mais

comum dessas formulações disponíveis no qual o ativo composto é misturado com o polímero (WITCHEY-LAKSHMANAN, 1999). Uma longa vida residual de vários meses pode ser esperada de tais dispositivos. Colares podem fornecer a proteção por vários meses contra pulgas e carrapatos em cães e gatos (TAYLOR, 2001).

Formulações “pour-on” e “spot-on” contêm os produtos químicos em concentrações relativamente elevadas, penetram na pele e agem sistemicamente, ou são distribuídos por toda a superfície da pele e atuam por contato (TAYLOR, 1997; 2000). Os tratamentos pour-on são usualmente aplicados ao longo da linha dorsal do animal ou em um único ponto entre as escápulas usando um aplicador específico. As formulações “spot-on” estão disponíveis para o controle de pulgas e carrapatos em animais de companhia, essas formulações oferecem uma método prático e simples de aplicação do uma pequena quantidade do ingrediente ativo em um ou mais pontos do animal (TAYLOR, 2001).

2.4 Principais Classes Químicas Empregadas no Controle de Ectoparasitos

Os organoclorados (OCs) tiveram a sua popularidade e uso diminuídos devido à persistência ambiental e preocupações, mas vários compostos ainda estão disponíveis em alguns países. Os OCs se dividem em três grupos principais: (a) derivados do cloroetano, como o DDT (diclorodifeniltricloroetano), DDE (dichlorodifenildicloroetano) e DDD (dicofol, metoxicloro), (b) os ciclodienos que incluem aldrin, clordano, dieldrin, hepatoclor, endrin, tozafene, (c) o hexaclorociclo-hexano (HCH) como hexacloride benzeno (BHC), que inclui o isômero, lindano. Os cloroetanos causam inibição de condutância do sódio ao longo das fibras nervosas motoras e sensoriais, mantendo abertos os canais de sódio, resultando em atraso na repolarização axonal da membrana (SAUNDERS; HARPER, 1994). Este estado torna o nervo vulnerável a descarga repetitiva a partir de pequenos estímulos que normalmente provocam um potencial de ação repolarizando o neurônio (TAYLOR, 2001). Os ciclodienos parecem ter pelo menos dois modos de ação: inibição da ácido gamaaminobutírico (GABA) estimulam o fluxo de cloro, interferindo no fluxo de Ca^{2+} . A inibição resultante dos potenciais pós-sinápticos leva a um estado de parcial despolarização da membrana pós-sináptica e vulnerabilidade a descargas repetidas (SAUNDERS; HARPER, 1994). Modo de ação similar foi relatado para o lindane, que se liga à picrotoxina ao lado do GABA receptor, resultando em uma inibição do fluxo de Cl^- nos neurônios GABA -dependentes (SAUNDERS; HARPER, 1994). O DDT e o Lindane (BHC) foram usados extensivamente para controle de moscas, mas foram posteriormente substituídos, em muitos países por mais compostos eficazes ciclodieno, dieldrin e aldrin (LEVOT, 1995). O desenvolvimento de resistência, bem como preocupações com o ambiente, têm ambos grande importância na sua retirada desses produtos do mercado. O DDT e o BHC foram amplamente utilizados em formulações para o controle da sarna de ovinos mas os organofosforados e piretróides sintéticos têm, em geral, os substituiu (KIRKWOOD, 1979; KIRKWOOD; BATES, 1987).

As amidinas tem como seu principal membro o amitraz, que age em receptores de octopamina dos artrópodes, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e morte (NATHANSON, 1985). Ele está disponível para pulverização ou imersão eficaz contra ácaros, piolhos e carrapatos em animais domésticos (TAYLOR, 2000). Em pequenos animais, o amitraz está disponível para o tópico aplicação para o tratamento e controle de carrapatos, e para demodicose canina causada por *Demodex canis* (FARMER; SEAWRIGHT, 1980) e sarna sarcóptica por *Sarcoptes scabiei* (CURTIS, 1999). O amitraz é contra-indicado em cavalos, cadelas e gatas prenhes ou em fase de lactação (AUER et al., 1984; COWMAN; CAMPBELL, 1988). Também formulado em coleiras para o controle de carrapatos em cães (TAYLOR, 2001).

Os organofosforados (OPs) são ésteres neutros de ácido fosfórico que agem inibindo a ação da acetilcolinesterase (AChE) em sinapses colinérgicas e nos músculos. O OP mimetiza a estrutura da acetilcolina (ACh) e quando se liga ao AChE causa transfosforilação da enzima. A AChE transfosforilada é incapaz de evitar o acúmulo de ACh na membrana pós-sináptica levando a paralisia neuromuscular. O grau de transfosforilação do enzima ajuda a determinar a atividade do OP. Este não é um processo irreversível, como eventualmente a ACh é metabolizada por sistemas enzimáticos de oxidação e hidrólise (SAUNDERS; HARPER, 1994). Foram muitos produtos disponíveis no mundo inteiro para uso em animais domésticos, embora apenas alguns dos compostos disponíveis continuam a ser utilizados no tratamento animal (MACDONALD, 1995). Os compostos OPs podem ser extremamente tóxicos para os animais e seres humanos, causando a inibição da AChE, e outros colinesterases. Eles são geralmente ativo contra larvas de moscas, moscas, piolhos, carrapatos e ácaros nos animais de produção e pulgas e carrapatos em cães e gatos, embora a atividade varia entre os compostos e formulações diferentes. O clorpirifós está disponível em alguns países em várias formulações e é melhor utilizado na forma microencapsulada, pois melhora a atividade residual e a segurança (MACDONALD, 1995). O composto é extremamente tóxico para os gatos e deve ser usado com cautela para o tratamento ambiental onde os gatos podem ter contato. Muitos dos compostos OPs são usados para o tratamento ambiental contra larvas de moscas e estágios imaturos de pulga. Dois compostos OPs, o diazinon, e o propetanfós estão disponíveis em formulações para banho para controle de sarna psoróptica. O diazinon confere maior efeito residual do que propetanfós (LEWIS, 1997). O citioato é administrado por via oral para cães e gatos para o controle de pulgas. O composto é absorvido a partir pelo trato gastro-intestinal duas à três horas após a administração. As pulgas adultas são mortas quando ingerem sangue contendo a droga ativa (TAYLOR, 2001).

Os carbamatos são inseticidas intimamente relacionados aos organofosforados (OPs), são anticolinesterásicos, mas ao contrário de compostos OP, eles aparecem para causar espontaneamente um bloqueio reversível na enzima acetilcolinesterase (AChE), sem alterá-la. Os dois principais compostos carbamatos mais usados na medicina veterinária são o carbaril e o propoxur (TAYLOR, 2000). O carbaril tem baixa toxicidade para mamíferos, mas pode ser cancerígeno e é muitas vezes combinados com outros ingredientes ativos. Outro carbamato, o fenoxicarb, que age como um regulador de crescimento de inseto (IGR) e impede o desenvolvimento embrionário nos ovos de pulgas, o desenvolvimento larval e a emergência de adultos (GRENIER; GRENIER, 1993). Ele tem sido formulado com permetrina ou clorpirifós para uso em animais ou na forma de concentrado emulsionável para o controle de pulgas do ambiente (MACDONALD, 1995).

As lactonas macrocíclicas, dentre elas, as avermectinas, e as milbemicinas são estruturalmente relacionadas, são produtos da fermentação macrocíclica de *Streptomyces avermilitis* e *Streptomyces cyanogriseus* respectivamente (SHOOP et al., 1995). As avermectinas diferem uma das outras quimicamente devido as substituições das cadeias laterais ao anel de lactona, enquanto as milbemicinas diferem das avermectinas pela ausência de um molécula de açúcar na estrutura da lactona (SHOOP et al., 1995). Uma série de lactonas macrocíclicas estão disponíveis para o uso em medicina veterinária e, atualmente, incluem a avermectinas-abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, selamectina, e as milbemicinas moxidectina e milbemicina oxima. Estes compostos são ativos contra uma variedade de nematóides e artrópodes sendo denominados de endectocidas. A atividade dos endectocidas, particularmente contra ectoparasitos, é variável entre os produtos e é dependente tanto da molécula ativa, quanto da formulação do produto e do método de aplicação. As lactonas macrocíclicas podem ser administradas por via oral, parenteral ou tópica. O método de aplicação varia de acordo com o animal a ser tratado e com o parasito alvo (JHONES; DIPIERRO, 1996). Em pequenos animais, avermectinas e milbemicinas são usadas para a

prevenção de dirofilariose causada por *D. immitis* e no controle de ácaros (YAZWINSKI et al., 1981; SCHEIDT et al., 1984). As ivermectinas em particular recebem um destaque considerável pela sua utilização no tratamento de ácaros em uma ampla variedade de espécies de pequenos animais (MEDLEAU, 1994). Embora estes compostos tenham uma maior margem de segurança, algumas raças de cães, como os collies, são mais sensíveis à ivermectina (PULLIAM et al., 1985; HOUSTON et al., 1987; HOPKINS et al., 1990). A avermectina mais recentemente, a selamectina, tem ação contra pulgas (*Ctenocephalides*), ácaros de orelha (*Otodectes*), sarna sarcóptica (*S. scabiei*) e carrapatos em cães e gatos (EVANS et al., 1999). A via de administração e a formulação do produto influenciam as taxas de absorção, o metabolismo e excreção, e a subsequente biodisponibilidade e farmacocinética dos compostos (PRICHARD et al., 1985; MARRINER et al., 1987; FINK; PORRAS, 1989). As avermectinas e milbemicinas são altamente lipofílicas, com lipofilicidade variando apenas com pequenas modificações na estrutura molecular ou na configuração. Após a administração, as lactonas macrocíclicas são armazenadas no tecido adiposo de onde são liberadas lentamente, metabolizadas e excretadas (TAYLOR, 2001). A ivermectina demonstrou ser absorvida sistemicamente após a administração oral, subcutânea ou por via tópica, mas é absorvida em maior grau, e tem uma meia-vida maior, quando administrada por via subcutânea ou dérmica. Um depósito temporário parece ocorrer na gordura e no fígado, de onde ocorre uma liberação lenta (FINK; PORRAS, 1989). A afinidade destes compostos por gordura, explica a sua persistência no organismo e os longos períodos de proteção contra algumas espécies de parasitos internos e externos, com variações individuais nestes períodos de proteção refletindo as diferenças na distribuição das substâncias, metabolismo e excreção (CAMPBELL; BENZ, 1984). A ivermectina é conhecida por agir no neurotransmissor GABA (BURG et al., 1979). Ocorre então o bloqueio da estimulação interneuronal dos neurônios motores excitatórios, levando a uma paralisia. Isso se deve ao estímulo da liberação do GABA nas terminações nervosas inibindo a ligação do GABA ao seu receptor na membrana pós-sináptica do neurônio motor excitatório. A ligação do GABA resulta no aumento do fluxo de íons de cloro na célula levando a hiperpolarização (CAMPBELL, 1985). Nos mamíferos, o neurotransmissor GABA está confinado ao sistema nervoso central, a falta de efeito da ivermectina em concentrações terapêuticas no sistema nervoso de mamíferos provavelmente se deve ao grande tamanho molécula, que não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (TURNER; SCHAEFFER, 1989).

Os piretróides são sintetizados à partir das piretrinas naturais, são classificados segundo o mecanismo de ação nas categorias de tipo I (piretrina e permetrina) e do Tipo II (cipermetrina e deltametrina). Ao iniciarem a ação inseticida, os piretróides alteram a cinética junto aos canais de Na^+ e K^+ dos insetos, acarretando estímulo neuronal através da produção repetitiva de descargas elétricas (Tipo I) ou por meio da despolarização das membranas nervosas e atuando também como agonistas nos receptores do GABA (Tipo II). Em vista da presença destes receptores no tecido muscular dos insetos, os piretróides Tipo II apresentam maior toxicidade para os invertebrados (PEREIRA; SANTOS, 1998). Embora os piretróides tenham propriedades residuais adequadas e com baixa toxicidade quando comparados com os organofosforados e carbamatos, eles possuem efeito “knock down” sobre pulgas adultas (LEMKE et al., 1989; VALENTINE, 1990; MACDONALD, 1995). Estes compostos podem ser empregados no controle de pulgas adultas e carrapatos sob várias formas de apresentação, como sabonetes, talcos, shampoos, loções, sprays, coleiras e formulações “spot-on”. A eficácia e o período de proteção dos piretróides contra reinfestações depende da molécula e do tipo de aplicação do produto (SCOTT et al., 2002).

Os reguladores de crescimento de insetos (RCIs) representam uma nova categoria de agentes no controle de artrópodes. Eles constituem um grupo de compostos químicos que não matam o parasito diretamente, mas interferem no crescimento e no desenvolvimento

(TAYLOR, 2001). Os RCIs atuam principalmente nos estágios imaturos do parasito e, como tal, não são normalmente adequados para o controle rápido de populações de parasitos adultos. Com base em seu modo de ação podem ser divididos em inibidores da síntese de quitina (benzoilfenil uréias), inibidores da deposição de quitina (triazina / derivados de pirimidina) e análogos do hormônio juvenil (GRAF, 1993). Os RCIs são utilizados no controle de pulgas em território nacional em animais de estimação e no controle de moscas causadoras de miíases em ovelhas, mas têm limitado uso em outras espécies hospedeiras. As drogas provenientes deste grupo são muito seguras para os mamíferos, pois os mesmos não apresentam hormônios juvenis e estruturas quitinosas ou ainda, receptores para estas moléculas (BOWMAN, 2003). Estas moléculas vêm sendo amplamente empregadas no controle de pulgas em cães e gatos, sendo que sua eficiência em carrapatos permanece muito discutida (ZENNER et al., 2004).

As benzoilfeniluréias são inibidoras de quitina, muitas foram introduzidas no mercado para o controle de ectoparasitos de importância veterinária. Embora o modo exato de ação dos RCIs não seja totalmente entendido, eles inibem a síntese de quitina, mas não têm efeito sobre a enzima quitina sintetase, tem sido sugerido que eles interferem na montagem das cadeias de quitina nas microfibrilas (VAN ECK, 1979; COHEN, 1993). Quando estágios imaturos de insetos são expostos a estes compostos, eles não conseguem completar a ecdise e, como consequência morrem durante o processo de muda. As benzoilfeniluréias também parecem mostrar efeito transovariano (GRAF, 1999). As fêmeas adultas de insetos quando expostas aos RCAs produzem ovos nos quais o composto foi incorporado aos nutrientes. Os ovos se desenvolvem normalmente, mas as larvas recém-eclodidas são incapazes de evoluírem. As benzoilfeniluréias mostram um amplo espectro de atividade contra insetos, mas têm uma eficácia relativamente baixa contra carrapatos e ácaros (GRAF, 1993). A exceção a isso é o fluazurom, que tem maior atividade contra carrapatos e algumas espécies de ácaros. O fluazurom, quando aplicado via “pour-on” fornece a proteção a longo prazo contra o carrapato *R. (Boophilus) microplus* (BULL et al., 1996). As benzoilfeniluréias são moléculas altamente lipofílicas e, quando administradas ao hospedeiro, se acumulam na gordura corporal, de onde elas são liberadas lentamente na corrente sanguínea e excretadas praticamente inalteradas. O diflubenzuron é usado no controle de um grande número de pragas importantes, tais como moscas e mosquitos culicíneos (ALI; NAYER, 1981; WOUTERS, 1993; MULLA, 1995, LEVOT, 1995). MacDonald (1995) destacou o uso do lufenuron no controle de diversos artrópodes de importância médico-veterinária, como baratas, moscas, pulgas e carrapatos. A droga deve ser administrada por via oral, logo após a alimentação, podendo ser melhor absorvida no trato digestório, atingindo a corrente sanguínea em poucas horas. O lufenuron é administrado por via oral e é usado no controle de pulgas em cães e gatos (GRAF, 1993). A droga se acumula no tecido adiposo permitindo uma liberação lenta, as pulgas ingerem a droga através do sangue e a transferem para seus ovos, que se tornam inviáveis no prazo de 24 horas após a administração (DEAN et al., 1999). Na larva de pulga a formação das estruturas de quitina é bloqueada inibindo o desenvolvimento normal das larvas e proporcionando controle ambiental da população de pulgas (BLAGBURN et al., 1995; DEAN et al., 1998; MEOLA et al., 1999). Outros membros deste grupo incluem flufenoxurom, que tem atividade contra moscas e triflumuro, que é ativo contra piolhos e pulgas (TAYLOR, 2001).

A triazina e derivados da pirimidina são compostos relacionados também inibidores de quitina. Eles diferem das benzoilfeniluréias tanto na estrutura química como no modo de ação. Eles alteram a deposição de quitina na cutícula ao invés de sua síntese (FRIEDEL et al., 1989). A ciromazina, derivada da triazina, é eficaz contra larvas de moscas, mosquitos etc (LEVOT, 1995). O diciclanil, um derivado de pirimidina, é altamente usado na apresentação “pour-on” para o controle de mosca conferindo proteção por até 20 semanas (BOWEN et al., 1999). Os análogos do hormônio juvenil (AHJ) mimetizam a atividade natural de hormônios juvenil e impedem a metamorfose do inseto para a fase adulta. Uma vez que a larva é totalmente

desenvolvida, as enzimas do sistema circulatório do inseto destroem os hormônios juvenis endógenos e ocorre o desenvolvimento do inseto até a fase adulta. Os AHJ, se ligam aos sítios de receptores do hormônio juvenil, mas como eles estão estruturalmente diferentes não são destruídos pelas esterases do inseto. Como consequência a metamorfose e o desenvolvimento até a fase adulta não acontece (DHADIALLA; CARLSON, 1998). Os análogos do hormônio juvenil são absorvidos pela cutícula do inseto e previnem a ativação de sequências genéticas que determinam o desenvolvimento de órgãos e tecidos dos insetos imaturos (SCOTT et al., 2002). O metoprene é um composto terpenóide com muito baixa toxicidade para mamíferos que mimetiza um hormônio juvenil de inseto é comumente usado no controle de pulgas. O metoprene é sensível à luz e não persiste em ambientes externos. Tem sido amplamente utilizado e com sucesso em ambientes internos, em forma de colares, shampoos, sprays, concentrados emulsionáveis em animais de companhia, e também como larvicida no controle de *Haematobia irritans* em bovinos (GRAF, 1993). Outro membro desse grupo utilizado para o controle da pulga é o piriproxifen, que atua nas pulgas, inibindo o desenvolvimento de ovos, larvas e pupas oriundas de animais medicados (JACOBS et al., 1997). Segundo o mesmo autor, as pulgas podem absorver o produto tanto por contato direto, bem como através do repasto, quando ingerem o sangue de animal tratado. O Piriproxifen é um inibidor de crescimento de insetos que está sendo utilizado para o combate às pulgas, e que tem diferentes apresentações comerciais (PALMA et al., 1993; JACOBS et al., 1997; KAWADA; HIRANO, 1996; MEOLA et al., 1996; MAYNARD et al., 2001; BOWMAN, 2003; STANNENECK et al., 2003). O carbamato de fenoxicarb parece ter um modo de ação estreitamente relacionado com os hormônios juvenis (GRENIER; GRENIER, 1993).

A metaflumizona é um ectoparasiticida que pertence ao grupo dos compostos de semicarbazone. A metaflumizona é um antagonista dos canais de sódio e impede a função dos nervos, resultando na paralisia e morte dos insetos (TAKAGI et al., 2007). A metaflumizona é utilizada no tratamento e prevenção de infestações por pulgas *C. canis* e *C. felis* em gatos, com o nome comercial de ProMeris® (Fort Dodge Animal Health™). A metaflumizona também é empregada associada ao amitraz no controle de pulgas e carrapatos em cães, comercializada como ProMerisDuo® (Fort Dodge Animal Health™). O medicamento veterinário pode ser utilizado como coadjuvante na estratégia de tratamento da dermatite alérgica por picada de pulga (HOLZMER et al., 2007). A metaflumizona é ativa contra pulgas devido à exposição não sistêmica dos parasitas na pele e pêlo. A eficácia máxima é alcançada em 48 horas. Após administração tópica num sítio único no pescoço do animal junto à base do crânio, a metaflumizona espalha-se rapidamente na pele. As concentrações máximas no pêlo foram geralmente atingidas entre um a dois dias após o tratamento, diminuindo gradualmente até ao 56º dia após o tratamento. A dose mínima recomendada é de 40mg de metaflumizona.kg⁻¹ peso vivo, equivalente a 0,20 ml.kg⁻¹ peso vivo (HOLZMER et al., 2007; SALGADO; HAYASHI, 2007).

As spinosinas surgiram da fermentação do actinomiceto *Saccharopolyspora spinosa* isolado de solo. O spinosad, uma spinosina, consiste de dois compostos ativos, as spinosinas A e D. Estruturalmente, estes compostos são macrolídeos e contêm um único sistema de anel tetracíclico para que dois diferentes açúcares sejam inseridos. Seu modo de ação é por contato com o estômago dos insetos, é eficaz no controle de coleopteros, dípteros, himenópteros, isópteros, lepidópteros, sifonápteros e tisanópteros, mas tem pouca ou nenhuma atividade contra ácaros. Spinosad está registrado em muitos países para o uso em uma variedade de culturas, incluindo algodão, milho, soja, frutas e produtos hortícolas. Tem um baixo nível de toxicidade para os mamíferos, aves e peixes e também tem um perfil ambiental favorável, uma vez que não sofre lixiviação, bioacumulação, volatilizam ou persistência no meio ambiente (SHARMA et al., 2008). Quanto ao mecanismo de ação, as spinosinas são moduladas primeiramente por meio da sua ligação à sítios dos receptores nicotínicos e secundariamente

vinculadas aos sítios de ligação dos receptores do ácido γ -aminobutírico. Os insetos expostos às spinosinas manifestam hiperexcitação neurológica, contrações musculares involuntárias e tremores, resultando em prostração, paralisia, e morte rápida dos insetos (SALGADO, 1998; SPARKS et al., 2001). Snyder et al. (2007) realizaram um teste preliminar com uma formulação experimental de spinosad administrada oralmente na dose eficaz mínima de 30 mg.kg⁻¹, demonstrou seu potencial para controle de adultos *C. f. felis* em cães infestados experimentalmente por 30 dias. Robertson-Plouch et al. (2008) descreveram um estudo para avaliar a eficácia e segurança clínica da formulação comercial de spinosad no controle de *C. f. felis* em cães. Este estudo foi incluído no processo de registo para uso do spinosad em cães, foi realizado para testar a hipótese de que o spinosad (sob o nome comercial Comfortis® (Eli Lilly™) poderia ser usado para atingir um elevado nível de controle de pulgas em cães em condições de campo. O spinosad na dose de 30mg.kg⁻¹ 15 dias após o tratamento apresentou eficácia de 98,6% e 90 dias pós-tratamento foi 99,9% eficaz no controle de *C. f. felis* em cães.

Os fenilpirazóis foram desenvolvidos na década de 1980 e introduzidos no mercado nos meados dos anos 90 com diversas indicações tanto para uso agrícola como em medicina veterinária (TANNER et al., 1997; CHANDLER et al., 2004). A molécula desta classe que é mais empregada no controle ectoparasitário em animais domésticos é o fipronil (SCOTT et al., 2004). O mais recente representante dos fenilpirazóis é o piriprole, que também vem sendo utilizado no controle de ectoparasitos de cães e gatos (BARNETT et al., 2008; SCHUELE et al., 2008). O piriprole a 12,5%, possui atividade comprovada contra pulgas e carrapatos que infestam cães (SCHUELE et al., 2008). O piriprole possui alta afinidade pelos canais de cloro ligados ao GABA e sua formulação comercial atua por contato, eliminando carrapatos dentro de 24-48 horas. Devido às propriedades farmacocinéticas, é de absorção lenta e rápida metabolização (SCHUELE et al., 2007).

A descoberta dos neonicotinóides pode ser considerada um marco na pesquisa dos inseticidas nas últimas três décadas (NAUEN; BRETSCHEIDER, 2002). Atualmente os neonicotinóides compõem a classe química mais importante de inseticidas introduzido no mercado global desde dos piretróides sintéticos. Hoje, os neonicotinóides são registrados globalmente em mais de 120 países no controle de vários insetos considerados praga, como pulgões, moscas brancas, besouros etc. No ano de 2006 representavam um volume no mercado mundial de aproximadamente 1,7 bilhão de dólares nos EUA. Estes inseticidas não são apenas empregados no controle de insetos na agricultura, mas também são usados em medicina veterinária, como no controle da pulga do gato e de moscas, no meio urbano. (NAUEN; JESCHKE, 2008). O primeiro neonicotinóide, foi descoberto em 1970 pela Shell Development Company na Califórnia, 2- (dibromonitrometil) -3-metilpiridina, apresentou atividade moderada contra moscas domésticas e pulgões (SOLOWAY et al., 1978; KOLLMEYER et al., 1999). Modificações moleculares resultaram em um composto mais eficaz no controle de insetos, a nitiazina, mas não pode ser comercializada nas culturas, devido à fotoinstabilidade (SOLOWAY et al., 1978; KLEIER et al., 1985). O uso da nitiazina ficou restrito ao controle de moscas em criações de aves e de outros animais de produção (KOLLMEYER et al., 1999). A Nihon Tokushu Noyaku Seizo no Japão (atualmente Bayer Crop Science Japão) realizou alterações na estrutura da nitiazina, introduzindo um grupo cloropiridinilmetil, levando a um composto nitrometileno eficaz no controle de pragas em plantações de arroz e legumes. No entanto, a fotoinstabilidade novamente impediu a sua utilização na proteção das culturas. Estudos que substituíam a imidazolidina por tiazolidina ou oxadiazinano e o cloropiridinilmetil por clorotiazolilmetil ou tetrahidrofuranmetil resultaram em boa atividade. A fotoestabilidade foi alcançada quando o nitrometileno foi substituído pela nitroguanidina ou cianoamidina, resultando em um composto altamente eficaz em condições de campo (KAGABU; MEDEJ, 1995; KAGABU; AKAGI, 1997). A história de sucesso desta classe química começou em 1991 com o lançamento do imidacloprid pela Bayer CropScience™. Os neonicotinóides também

revolucionaram as pesquisas associadas aos seus alvos bioquímicos, o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) (NAUEN; JESCHKE, 2008). Devido às suas excelentes propriedades físico-químicas, tais como sistemicidade, os inseticidas neonicotinóides também permitiram o desenvolvimento de técnicas de aplicação totalmente novas e métodos de aplicação específicos, como no tratamento de sementes, se inseticidas tornando mais comum e eficiente. Outro fator que explica o seu sucesso é que os neonicotinóides foram bastante resistentes ao desenvolvimento de resistência a algumas pragas bem conhecidas, tais como *Bemisia tabaci* e *Myzus persicae* (NAUEN; JESCHKE, 2008).

Como o que ocorre naturalmente com a nicotina, os neonicotinóides agem sobre o sistema nervoso central dos insetos como agonistas dos receptores nicotínicos pós-sinápticos de acetilcolina (nAChRs) (BAI et al., 1991; LIU; CASIDA, 1993; YAMAMOTO, 1996; CHAO et al., 1997; ZHANG et al., 2000; NAUEN et al., 2001), com seletividade notável, eficácia contra insetos e seguro para mamíferos (JESCHKE; NAUEN, 2005). Como resultado deste modo de ação, não há nenhuma resistência cruzada com as classes de inseticidas convencionais, e portanto, os neonicotinóides já começaram substituindo os piretróides, hidrocarbonetos clorados, organofosforados, carbamatos e várias outras classes de compostos inseticidas no controle de insetos (DENHOLM et al., 2002). Os neonicotinóides representam a última grande classe de novos inseticidas, desenvolvida nas últimas três décadas. As vendas mundiais anuais dos neonicotinóides são aproximadamente de US\$ 1 bilhão de dólares, respondendo por 11 a 15% do mercado total de inseticidas. Eles são facilmente absorvidos pelas plantas e agir rapidamente, em baixas doses, em insetos sugadores, tais como, pulgões, cigarrinhas e moscas brancas, pragas das principais culturas. Os neonicotinóides são pouco eficazes como inseticidas de contato e para o controle de larvas de lepidópteros. Eles são utilizados principalmente como sistêmicos de plantas, quando aplicado às sementes e no solo. Alguns organofosforados e metilcarbamatos também apresentam boa atividade sistêmica, mas seu uso está em declínio devido à seleção de insetos resistentes e as crescentes restrições baseadas em considerações de segurança humana. A importância crescente de culturas de *B. thuringiensis* expressando δ -endotoxina estimula o uso de neonicotinóides, porque alguns tipos de pragas que não são controladas pela endotoxina, são muitas vezes altamente sensíveis aos neonicotinóides. Embora a proteção das culturas tenha sido o objetivo inicial da utilização dos neonicotinóides, atualmente o mercado veterinário, de animais de companhia e de produção, é representativo. O imidacloprid e o nitempiram são altamente eficazes no controle de pulgas em cães e gatos, estão disponíveis no mercado, respectivamente em formulações tópicas e orais, e esta última na forma de comprimido (SCHENCKER et al. 2003).

Os neonicotinóides e piretróides apresentam fatores de maior seletividade para insetos que para mamíferos, quando comparados aos organofosforados, metilcarbamatos e organoclorados. Isto pode ser atribuído tanto a especificidade do local de ação e desintoxicação. Os neonicotinóides agem como agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) de insetos e mamíferos (principalmente o subtipo $\alpha 4\beta 2$) (TOMIZAWA; CASIDA, 2003). Dos neonicotinóides comerciais, o acetamiprid, o imidacloprid, e o tiacloprid são os mais tóxicos para as aves (TOMIZAWA; CASIDA, 2005). A toxicidade dos neonicotinóides em mamíferos é considerada mediana porque os sintomas de intoxicação são semelhantes aos da nicotina. A toxicidade correlaciona-se com ação agonista e afinidade de ligação com os vertebrados $\alpha 4\beta 2$ nAChR, o principal alvo no cérebro (TOMIZAWA et al., 2001). A exposição crônica a inseticidas neonicotinóides, e certos metabólitos, bem como a nicotina, níveis de $\alpha 4\beta 2$ nAChR sem alterar a sensibilidade do sítio de ligação (TOMIZAWA; CASIDA, 2002). Os neonicotinóides e seus metabólitos também obtêm respostas agudas intracelulares, particularmente em relação ao sinal de integração em células de mamíferos. Em células de neuroblastoma em ratos, baixos níveis destes compostos ativam a proteína extracelular (também chamada ativada por mitógeno) que regula a quinase da cascata através

do nAChR e mobilização de cálcio intracelular, levando para possível atenuação das funções neuronais (TOMIZAWA; CASIDA, 2002). A nicotina e outros nicotinóides são candidatos terapêuticos como analgésicos e tratamento de doenças neurodegenerativas (DECKER; MEYER, 1999; LLOYD; WILLIAMS, 2000; CORDERO-ERAUSQUIM et al., 2000). O neonicotinóide nitrometilene, com ação agonista moderada no $\alpha 4\beta 2$ nAChR, é tão potente quanto a nicotina em induzir atividade antinociceptiva em modelos pré-clínicos de dor em camundongos. Esse efeito persiste por mais tempo do que o de nicotina ou epibatidina e parece envolver um mecanismo diferente de ação (TOMIZAWA et al., 2001). Não há antídoto específico para o envenenamento por neonicotinóides em mamíferos (SHEETS, 2002). O tratamento com a enzima acetilcolinesterase (AChE) reativando a oxima, por exemplo, a pralidoxima que é importante na intoxicação por organofosforado ou um antagonista nicotínico pode ser ineficaz ou contra-indicada. O tratamento sintomático é recomendado para qualquer caso de intoxicação aguda possível (TOMIZAWA; CASIDA, 2005). Com a introdução do imidacloprid no mercado, os neonicotinóides tornaram-se a classe química de inseticidas que mais cresceu nos últimos anos. Este sucesso pode ser explicado por suas propriedades químicas e biológicas específicas, tais como o amplo espectro de atividade inseticida, baixa taxa de aplicação, excelentes características sistêmicas como a absorção e translocação, novo mecanismo de ação e perfil de segurança favorável (NAUEN; BRETSCHNEIDER, 2002). Os neonicotinóides comercializados e seus anos de patente são a nitiazina heterocíclicas (1977), imidacloprid (1985), tiaclopride (1985), e tiametoxam (1992), os nitempirans acíclicos (1988), acetamiprid (1989), clotianidina (1989) e dinotefuran (1994) (TOMIZAWA; CASIDA, 2005).

Mehlhorn et al (2001), avaliaram a atividade adulticida utilizando pêlos de cães tratados com imidacloprid em uma formulação “spot-on” observou atividade adulticida semelhante, o autor ressaltou a importância do resíduo nos pêlos que se desprendem dos animais como forma de controle ambiental das formas adultas, larvas e ovos de pulgas de cães. Correia et al. (2008), em ensaio semelhante ao realizado por Mehlhorn et al. (2001) avaliaram a atividade adulticida de formulações spray e “strip-on”, de dinotefuran entre 16 e 24 horas após a exposição de *C. f. felis* aos pêlos tratados. Os resultados deste estudo demonstraram que uma formulação “strip-on” permaneceu por mais tempo no animal, em função da sua dispersibilidade, prolongando assim a sua atividade residual inseticida.

2.5 Fipronil (C₁₂H₄Cl₂F₆N₄OS)

O (RS) 5-amino-1-(2,6-dicloro- α, α, α -trifluoro-p-tolil)-4-trifluoro etilsulfinilpirazole-3-carbonitrila, conhecido pelo nome comum de fipronil (Figura 1) foi descoberto e desenvolvido pela Rhône-Poulenc™, entre 1985-1987 e colocados no mercado em 1993. Embora eficaz contra uma variedade de pragas, há preocupações sobre seus efeitos ambientais e na saúde. É ativamente comercializado em muitos países industrializados e em desenvolvimento, o seu uso é crescente em todo o mundo. O fipronil é um derivado fenil-pirazólico com amplo espectro inseticida e acaricida (TINGLE et al., 2003).

Em 1997, a sua produção foi de cerca de 480 toneladas por ano, e subiu para 800 toneladas em 2000 (ANON, 1997). A produção é feita na Biochimie Rhône-Poulenc™, em Saint-Aubin-Lès Elbeuf, França (ANON, 2000b), mas a aprovação foi adquirida por outra unidade de produção na China, que garantiu a síntese, formulação e distribuição para o mercado chinês (ANON, 1997).

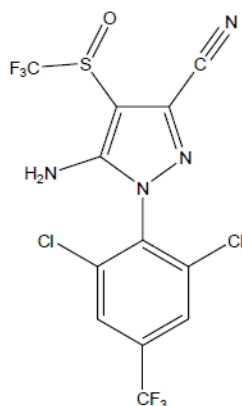


Figura 1. Estrutura química do fipronil.
(Fonte: <http://www.pw.ucr.edu/textfiles/fipronil>)

Entre 1987 e 1996, a ação do fipronil foi avaliada em mais de 250 pragas em 60 culturas em todo o mundo (HAMON et al., 1996). O fipronil foi comercializado sob o nome comercial de Regent® no uso contra as principais pragas, lepidópteros e ortópteros em uma ampla gama de plantações e culturas hortícolas e contra larvas de coleópteros no solo (USEPA, 1996). Também foi utilizado para controle de baratas e formigas (USEPA, 1998). Sob os nomes comerciais Golias® e Nexa® incluindo nos EUA, onde também foi usado contra pragas de milho e dos campos de golfe (USEPA, 1996). O fipronil também foi utilizado no controle de cupins em ensaios de campo na África (TRAN VAN CAHN et al., 1998; HENDERSON; FORSCHLER, 1997) e na Austrália (AHMED et al., 1997). Em 1999, 400.000 hectares foram tratados com o Regent®. Tornou-se o principal produto importado na área de inseticidas no cultivo do arroz e o segundo maior no mercado de algodão na China (AVENTIS, 2000).

O fipronil também passou a ser usado na forma “spot-on” para controlar pulgas carrapatos e ácaros em animais domésticos, e na forma “pour-on” ou concentrado emulsionável para controlar carrapatos em bovinos. É utilizado no controle de uma ampla gama de espécies de importância em higiene pública, na agricultura e em medicina veterinária (RHÔNE-POULENC, 1996).

Vem sendo utilizado no controle de várias pragas domésticas, como formigas, baratas, cupins, pulgas e carrapatos (COLLINS; CALCOTT, 1998; MELO FILHO; VEIGA, 1998; PRADO et al., 2003). Também tem atividade contra *S. scabiei*, *O. cynotis* (CURTIS, 1996). Outras espécies de ácaros, como *Trombicula* e *Cheyletiella* spp., e contra o piolho do cão *T. canis* (COOPER; PENALIGGON, 1996; CHEDWICK, 1997; NUTTALL et al., 1998).

O fipronil também é empregado no controle de outros ectoparasitos de cães e gatos. Para o controle de *S. scabiei*, agente etiológico da sarna sarcóptica, o fipronil quando empregado em uma formulação spray apresenta bons níveis de eficácia terapêutica (CURTIS, 1996; BORDEAU, 1998; ITOH; MURAOKA, 2000; BORDEAU; HUBERT, 2000).

O fipronil quando aplicado diretamente no conduto auditivo de cães e gatos é eficaz no tratamento da sarna otodécica (VINCENZI; GENCHI, 2000; ITOH; ITOH, 2001; CURTIS, 2004; SOUZA et al., 2004).

Também é empregado no controle de infestações por ácaros trombiculídeos da espécie *Trombicula autumnalis* em cães e gatos (NUTTALL et al. 1998), no tratamento da queiletielose (*Cheyletiella* spp.) em pequenos animais (CHADWICK, 1997; CURTIS, 2004; SCARAMPELLA et al. 2005) e no tratamento da linxacariose em gatos (LEMONS et al., 2003; CLARE et al., 2004).

É eficaz no controle do piolho parasito de cães *T.canis* (COOPER; PENALIGGON, 1996; POLLMEIER et al., 2002) e do piolho parasito de gatos *Felicola subrostratus* (POLLMEIER et al., 2004).

2.5.1 Farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade do fipronil

O fipronil age como um inseticida de contato com ação no estômago do inseto, é pouco solúvel em água, é estável a temperaturas normais, mas não é estável na presença de íons metálicos e é degradado pela luz solar produzindo uma variedade de metabólitos um dos quais o dessulfínilo-fipronil que é extremamente estável e mais tóxico que o composto de origem (ANON, 2000a).

O mecanismo de ação do fipronil ocorre pelo antagonismo do receptor GABA (ácido γ -aminobutírico), o composto se liga aos canais de cloro e conseqüentemente, inibe o fluxo de Cl⁻ nas células nervosas, resultando em hiperexcitação do sistema nervoso dos insetos (RAUGH et al., 1990; POSTAL et al., 1995). Assim, os parasitos morrem por terem sua neuromodulação alterada pela hiperexcitação (TANNER et al., 1997; SCOTT et al., 2002).

No caso dos invertebrados, devido à afinidade do fipronil com os seus receptores, o produto torna-se mais eficaz devido a suscetibilidade dos mesmos (MATSUDA et al., 2001; TINGLE et al., 2000).

Estudos realizados para avaliação da distribuição de fipronil na pele após aplicação de formulação “spot on”, demonstraram que a droga é amplamente distribuída no estrato córneo, epiderme e unidades pilo sebáceas, mas não na derme e hipoderme. Nas unidades pilossebáceas se localiza preferencialmente nas glândulas sebáceas e ao redor dos pêlos, sendo liberado lentamente pelos ductos foliculares (TANNER et al., 1997). A distribuição do fipronil através da epiderme e das unidades pilossebáceas permite seu armazenamento nas glândulas sebáceas e sua gradual liberação via ductos foliculares. A migração do fipronil é atribuída a um processo chamado translocação, que consiste numa difusão passiva através das secreções sebáceas presentes nos pêlos e na pele. Essa particularidade do fipronil garante, independentemente da formulação escolhida, sua persistência em altas concentrações na cobertura pilosa de cães e de gatos (TANNER et al., 1997).

O fipronil é resistente a lavagens da pele e a utilização de shampoo, consistindo numa boa indicação para animais que nadam ou precisam de banhos freqüentes (GORTEL, 1997; TANNER et al., 1997; CUNNINGHAM; RYAN, 1999). Mas como a maior parte dos produtos que são aplicados em uma pequena área, este deve primeiro ser translocado por todo o corpo do animal antes dos parasitos terem contato com o princípio ativo. Este processo leva em torno de 24 horas, mas pode se prolongar caso o animal tenha uma pele muito seca, tiver sido banhado recentemente ou estiver com movimentação limitada.

A formulação spray elimina os parasitos em até 48 horas, começa a exercer sua ação aduicida por contato, muitos ectoparasitos são mortos antes de se alimentarem (TANNER et al., 1997). Esse efeito “knock-down”, é especialmente útil em casos de dermatite alérgica por pulgas (CURTIS, 1999).

Quando os pêlos dos animais tratados caem no ambiente, exercem significativo controle sobre as formas imaturas (HUNTER et al., 1994).

O fipronil quando administrado por via oral em baixas concentrações possui uma meia vida mais longa, um percentual elevado do produto fica armazenado nos tecidos dos animais, sendo liberado mais lentamente. Quando fornecido em doses elevadas, um percentual significativo da droga é eliminado pelas fezes e pela urina, o acúmulo nos tecidos é nulo (DEFRA, 1999).

Nos vertebrados, especificamente nos mamíferos, tem efeito tóxico via ingestão, com a DL50 para ratos estimada em 500mg.kg⁻¹ (USEPA, 1998). A aplicação tópica é pouco tóxica com uma DL50 maior que 2000mg.kg⁻¹ em ratos devido a sua baixa penetrabilidade dérmica (CONNELLY, 2001; GUNASELARA et al., 2007; TINGLE et al., 2000; USEPA, 1998).

Segundo estudos, o maior problema que se tem com a utilização do fipronil é que quando ingerido, seus resíduos podem ser depositados nas células do tecido adiposo, acarretando, conseqüentemente, uma acumulação ao longo da cadeia trófica, efeito ecotóxico (CONNELLY, 2001; GUNASEKARA et al., 2007; TINGLE et al., 2003). Dessa forma, ficou comprovado que o fipronil causa alterações no sistema nervoso dos organismos, porém estudos recentes têm mostrado que a sua ação, assim como de outros inseticidas e agrotóxicos, pode chegar, também, a outros órgãos e sistemas como, por exemplo, o caso da detecção de efeitos carcinogênicos no fígado e tireóide (HURLEY et al., 1998).

Quanto a toxicidade aguda, o fipronil é classificado como um pesticida classe II, de ação moderada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A dose oral necessária para matar metade de uma população de ratos de laboratório foi de 97 mg.kg⁻¹ (USEPA, 1996). É menos tóxico para os mamíferos do que para alguns pássaros, peixes e invertebrados. Apresenta toxicidade aguda a moderada por via oral e por inalação em ratos, a absorção dérmica em ratos é inferior a 1% após 24 h, a toxicidade é considerada baixa. Em contraste, é de toxicidade cutânea moderada em coelhos (USEPA, 1996).

O fipronil foi neurotóxico para ratos e cães (USEPA, 1996). Em tratamentos com Frontline spray® - Merial Saúde Animal, houve uma baixa incidência de reações cutâneas graves, já na formulação “spot-on” para gatos e cães, a maioria dos animais apresentou irritação da pele e / ou perda de pêlo no local da aplicação. Os cães são mais severamente afetados do que os gatos (USEPA, 1998).

Fipronil é carcinogênico para ratos em doses de 300 ppm, 12,68 mg.kg⁻¹ por dia para os machos e 16,75 mg.kg⁻¹ dia para as fêmeas (USEPA, 1996), causando câncer de tireóide relacionados com a desregulação do estado da tireóide e da hipófise (HURLEY, 1996). No entanto, fipronil não foi carcinogênico para ratos fêmeas quando administrada em doses de 30 ppm (USEPA, 1996).

Fipronil foi associado a efeitos reprodutivos em 95,4% dos ratos alimentados continuamente com 300 ppm de fipronil na dieta. Com base em sinais clínicos de toxicidade, diminuição do tamanho da leitegada, diminuição do peso corporal, diminuição da percentagem de acasalamento dos animais, redução no índice de fertilidade, redução da pós- sobrevivência implantação e sobrevivência descendentes pós-parto e atraso no desenvolvimento físico (USEPA, 1996).

São poucos os estudos de carcinogenicidade realizados com seres humanos, embora as células humanas têm sido usadas em alguns estudos em que não foram detectados efeitos adversos (USEPA, 1998). O Departamento de Conservação Ambiental do Estado de Nova York determinou que os produtos “spot-on” não apresentam riscos de exposição significativa para os proprietários ao aplicar o produto, no entanto, foram levantadas preocupações sobre a exposição humana a formulação spray. Em 1996, o produto em spray teve seu registro negado. Os trabalhadores de petshop e veterinários são considerados grupo de risco, devido a exposição crônica por inalação e absorção dérmica durante a aplicação do spray, quando se assume a possibilidade de tratamento de até 20 cães de grande porte por dia (NYSDEC, 1996). Pode causar leve irritação na pele e olhos. É sugerido que uma significativa e prolongada exposição oral cause alterações no sistema nervoso, rins e tireóide (HOVDA; HOOSER, 2002).

Alguns autores consideram que o fipronil possui uma ampla margem de segurança em virtude da diferença estrutural do receptor GABA dos invertebrados e dos vertebrados, apresentando especificidade bem maior pelos canais dos insetos, sendo bem mais tóxicos para estes parasitos do que para os mamíferos (PAYNE et al., 2001; HOVDA; HOOSER, 2002).

Isto justifica sua segurança em vertebrados e a aprovação do seu uso em cadelas e gatas gestantes ou em lactação e, em filhotes a partir de dois dias de vida, na forma de spray. A formulação “spot-on” não deve ser utilizada em filhotes de gatos com menos de três meses de idade e cães com menos de 1kg de peso corporal (ANDRADE; SANTARÉM, 2002).

Dryden et al. (2000) e Jacobs et al. (2001) demonstraram através de ensaios controlados e clínicos os altos níveis de eficácia e segurança do fipronil no controle de pulgas *C. f. felis*.

Um estudo relacionado com a toxicologia do fipronil oral em cães beagle, empregou $0,05\text{mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$, $2\text{ mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ e $10\text{ mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$, cada grupo composto por oito animais. Foi reportado morte de quatro dos oito animais que receberam a dose mais elevada. Nenhum sinal de toxicidade foi observado na dose mais baixa, na dose intermediária dois animais exibiram redução no consumo de alimento nas quatro primeiras semanas pós-tratamento. Os cães tratados com a dose mais elevada, nas três primeiras semanas pós-tratamento apresentaram sinais de toxicidade, foram perda de apetite, postura curvada e inatividade. Mais sinais, sugestivos para toxicidade foram relatados nesta dose durante as primeiras sete semanas, dentre eles, convulsões, tremores no corpo e balançar de cabeça. Os estudos hematológicos e de urinalise não mostraram alterações (ACP, 1999).

ACP (1999) em um outro estudo em ratos, administrando 4mg.kg^{-1} ou 150mg.kg^{-1} de marcador radioativo adicionado à dieta, realizando coletas diárias de fezes e de urina, nos tempos de 0-6h, 6-24h e de 24-24h por até 5 dias depois do tratamento. No grupo tratado com a menor dose 1% da dose administrada foi recuperada, sendo aproximadamente 75% na carcaça, 25% nas fezes e 4% na urina. No grupo que recebeu a maior dose foi recuperado entre 75 – 90% do fipronil administrado, sendo 58 – 64% nas fezes, 15-23% na urina, nenhum resíduo foi encontrado na carcaça.

Em um estudo semelhante ao anterior administrou-se além das doses supracitadas, doses diárias de $4\text{mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ por um período de 14 dias seguidos de dose de ^{14}C , e as coletas de material foram realizadas por 7 dias. Para a dose única de 4mg.kg^{-1} , 6% da dose foi recuperada na urina, 46% nas fezes e 46% nos tecidos, com quatro a seis horas depois do tratamento, foi encontrado no sangue a concentração máxima (C_{max}) de $0,6\text{-}0,7\mu\text{g equivalente.g}^{-1}$. Depois de 168 horas as C_{max} foram próximas de 40% e as meias-vidas de eliminação foram de 150h nos machos e 200h nas fêmeas. No grupo que recebeu repetidas doses de 4mg.kg^{-1} , recuperou-se 14-16% na urina, 56-61% nas fezes e 20-23% nos tecidos. Quando administrada a dose de 150mg.kg^{-1} foi recuperado, 22-29% na urina, 67-75% nas fezes e 3-5% nos tecidos, a C_{max} no sangue entre 48-72h pós-tratamento foi de aproximadamente $20\mu\text{g equivalente.g}^{-1}$. Depois de 168 horas, 10-12% da dose estava presente no sangue e as meias-vidas de eliminação foram entre 51-54h para ambos os sexos. Posteriormente por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) os metabólitos recuperados nas fezes e urina dos animais foram identificados (ACP, 1999).

Um metabólito primário do fipronil em invertebrados e mamíferos é o fipronil sulfona, que chega a ser vinte vezes mais ativo nos canais de cloro de mamíferos do que de insetos (HAINZL et al., 1998).

São poucos os estudos sobre a capacidade do fipronil ser metabolizado nos vertebrados. Estudos *in vivo* com mamíferos indicam que a via metabólica primária para fipronil envolve a formação oxidativa do metabólito sulfona. Estudos recentes com microsomas hepáticos humanos e CYP isoformas recombinantes demonstraram que a formação de sulfona é quase exclusivamente o resultado da atividade da CYP3A4, o metabolismo, embora limitado pela CYP2C19 também foi relatado. O metabólito sulfona, bem como o produto da fotodegradação, o fipronil dessulfínio, foram relatados como sendo mais tóxicos para os insetos, mamíferos, peixes e aves do que o composto fipronil. A capacidade de produtos químicos para induzir enzimas metabólicas, incluindo citocromo P450 (CYP), tem sido considerada uma das respostas bioquímicas mais sensíveis para gerar toxicidade, uma vez que é mais comum que

ocorra doses menores da substância química do que aqueles conhecidos por causar efeitos tóxicos ou letais. Estudos recentes com hepatócitos humanos e de ratos têm demonstrado que os pesticidas são capazes de induzir muitas enzimas metabólicas nestas células (DAS et al., 2006).

Estudos com ratos mostraram que o fipronil e o fipronil sulfona são significativamente mais tóxicos para hepatócitos do que outras classes de pesticidas. O fipronil é um substrato da CYP3A4 e tem potencial significativo para induzir a CYP1A1 e CYP3A4, resultando em um aumento da interação entre uma ampla gama de xenobióticos e hormônios endógenos. Por causa da ausência de dados farmacocinéticos do fipronil tanto em baixo nível de exposição quanto a longo prazo, é difícil chegar a conclusões sobre os potenciais riscos de exposição ao fipronil para a população humana (DAS et al., 2006).

2.5.2 Fipronil no controle de pulgas

O fipronil é utilizado mundialmente no tratamento e controle de infestações por pulgas e carrapatos em cães e gatos. O fipronil está disponível nas formulações spray e “spot-on” e é supostamente seguro para o uso em adultos e filhotes (TAYLOR, 2000).

O fipronil é atualmente comercializado como um spray a 0,29% à base de álcool, e como uma solução de 9,7% para administração “spot-on” para cães e gatos. O produto “spot-on” mais popular combina fipronil e metoprene para controle adicional de ovos e larvas de de pulgas (FRANC et al., 2008). A dose da formulação spray fipronil é de 3 mL.kg⁻¹. O “spot-on” é administrado na dose mínima de aproximadamente 7,5 mg.kg⁻¹. (BLAGBURN; DRYDEN, 2009).

Postal et al. (1995) empregaram uma formulação spray à base de fipronil a 0,25% no controle de pulgas em cães e gatos na dose de 3 mL.kg⁻¹, correspondendo a 0,75 mg/kg e dois meses após o tratamento observou-se eficácia de 61%. Em gatos esta formulação foi utilizada na dose de 7,5 mg/kg, sendo observada eficácia de 100, 73 e 91%, duas, quatro e oito semanas após o tratamento, respectivamente. E os autores ainda comentam que estas variações na eficácia provavelmente ocorreram, devido ao fato de que o fipronil matar as pulgas rapidamente, antes que façam oviposição, afetando o ciclo do parasito. Mais uma vez esta formulação foi aplicada em gatos na dose de 5 a 6 mg.kg⁻¹, o que equivale a 1,25 a 1,5 mg.kg⁻¹ e demonstrou eficácia maior que 99,5% (PAYNE et al., 2001).

A formulação “top spot” de fipronil a 10%, aplicada na dose recomendada pelo fabricante, foi eficaz em 100% de gatos observados durante 84 dias após o tratamento e, em cães por 35 e 45 dias, sendo ainda demonstrado que banho com shampoo não inseticida imediatamente antes do tratamento não afetou a eficácia contra pulgas (HUTCHINSON et al., 1998; CUNNINGHAM; RYAN, 1999; CADIERGUES et al., 2001). Esta mesma formulação foi testada por Dryden et al. (2000) em cães e gatos domiciliados que receberam três aplicações com intervalos mensais, obtendo satisfatórios níveis de eficácia ao longo do período experimental. Medleau et al. (2002) também utilizaram este mesmo protocolo de tratamento em gatos e obtiveram eficácia de 75, 73, 85 e 94% nos dias +14, +30, +60 e +90, respectivamente.

Jeannin (2000) desenvolveu coleiras antipulgas e carrapatos à base de fipronil com formulações de 0,5%, 5% e 10% em cães. A formulação de 0,5% mostrou eficácia acima de 90% contra pulgas por 17 meses, e eficácia variando entre 67 e 92,4% contra carrapatos por quase 10 meses. A coleira contendo cinco por cento de fipronil apresentou eficácia de 98,5% contra carrapatos por 13 meses e acima de 98% para pulgas por até 18 meses. A maior concentração teve eficácia acima de 90% para carrapatos por 14 meses e acima de 98% por até 18 meses.

O fipronil é usado mundialmente para tratamento e controle de infestações pela pulga *C. f. felis*. Estudos avaliando diversos parâmetros como eficácia adulticida, atividade residual, influência do banho sobre a eficácia adulticida, entre outros. Em um estudo realizado para observar a velocidade de atuação de alguns compostos contra pulgas, foi demonstrado que o fipronil “top spot” 10% apresentou eficácia de 24,3 e 62,2% nos intervalos de três e oito horas após o tratamento em gatos e 35,9 e 46,5% em cães, respectivamente (SCHENKER et al., 2003).

Young et al (2004) avaliaram a eficácia adulticida da formulação referência e de uma associação de fipronil com o inibidor de crescimento de insetos S- metoprene (IGR) no controle de *C. f. felis* em cães obtendo para ambos os tratamentos eficácias bastante próximas a 100% até a quinta semana. McCall et al. (2004) empregando a formulação fipronil 10% associada ao metoprene 9% (Frontline Combo® Merial), disponível no mercado no controle de *C. f. felis* e *R. sanguineus* obtendo eficácia de 100 e 96,2% com controle de pulgas e 98,6 e 91,1% no controle de carrapatos com 21 e 28 dias pós-tratamento, respectivamente.

Dryden et al. (2005) avaliaram a velocidade de ação da selamectina, imidacloprid e do fipronil e (S)-metoprene contra infestações *C. f. felis* em gatos por um mês após um único tratamento. Nos dias -2, +7, +14, +21 e +28, cada gato foi infestado com 100 adultos de *C. f. felis*. Nas primeiras seis horas após a aplicação, apenas o imidacloprid causou uma redução significativa de pulgas após 24 horas, no entanto, todas as três formulações mataram pelo menos 96,7% das pulgas. Sete dias após o tratamento, todas as três formulações reduziram a população de pulgas, pelo menos, 68,4%. Aos 21 e 28 dias após o tratamento, nenhuma das formulações matou um número significativo de pulgas, 6h após a infestação. Aos 28 dias após o tratamento, selamectina, fipronil (S)-metoprene, imidacloprid mataram 99,0%, 86,4% e 72,6% das pulgas, respectivamente, no prazo de 48 horas após a infestação. Este estudo demonstra que a velocidade pulicida de produtos com efeitos residuais em gatos diminui 30 dias após o tratamento. Ele também demonstra que selamectina fornece o maior nível de atividade residual em gatos contra pulgas.

Franc e Yao (2007) avaliaram a eficácia comparativa da mesma formulação de fipronil frente à selamectina e ao imidacloprid, no controle de *C. f. felis* e *C. f. strongylus* em gatos, obtendo com o fipronil, 100% de eficácia para ambas as subespécies por até 37 dias após o tratamento.

Tancredi et al. (2009) avaliaram duas formulações comerciais tópicas, contendo 10% de fipronil, para o controle da pulga *C. f. felis* em gatos. Foram empregados 18 gatos, sem raça definida, divididos em tres grupos de seis. Um grupo permaneceu sem tratamento (controle), e os demais foram medicados com uma formulação referência do mercado veterinário Frontline® TopSpot – Merial Saude Animal) ou com uma nova formulação em teste (Fiprolex® Drop Spot – Sespo Industria e Comercio Ltda). Ambas as formulações demonstraram eficácia acima de 99% por até 21 dias após o tratamento, não havendo diferenças entre seus níveis de eficácia ao longo do período experimental.

Hosking et al. (2009) comparam a eficácia entre fipronil 10% em associação com o metoprene 9% com o piriprole 12,5%, dois fenilpirazoles, no controle de *C. f. felis* em cães naturalmente infestados. Durante 90 dias de estudo a eficácia variou entre 100 e 94,6% para o piriprole e 100 e 93,8% para o fipronil associado ao IGR, não diferindo estatisticamente entre si. Bonneau et al. (2010) realizaram um estudo comparativo entre Effipro® e Frontline®, que diferiram somente no tipo de veículo, no controle de *C. f. felis*, reportaram eficácia de 99,7% para o Effipro® e 100% para o Frontline®. No segundo dia após o tratamento dos cães a eficácia foi superior a 95% para ambos por até 93 dias depois do tratamento.

O uso de inseticidas sistêmicos para controlar pulgas já é conhecido por várias décadas, mas poucas vezes é colocado em prática (LEIRS et al., 2001).

Leirs et al. (2001) avaliaram o efeito sistêmico do fipronil nas concentrações de 0,05; 0,005 e 0,0005% diluídos em acetona e 0,05% diluído em propilenoglicol foram fornecidos aos ratos na forma de isca rodenticida já foi avaliado no controle de *Xenopsylla cheopis* em *Rattus rattus*. O fipronil nas concentrações de 0,05; 0,005 e 0,0005% diluídos em acetona e 0,05% diluído em propilenoglicol foram fornecidos aos ratos na forma de isca rodenticida, contendo 0,005% do anticoagulante bromadiolona. Todas as concentrações apresentaram eficácia acima de 95%, e quando ingerido pelo menos um miligrama por quilograma de peso corporal o fipronil foi 100% eficaz no controle de *X. cheopis* em ratos.

Associações entre fenilpirazoles e avermectinas foram desenvolvidas objetivando o controle de ectoparasitos como pulgas e carrapatos e possivelmente piolhos e ácaros e endoparasitos tais como filarídeos e vermes redondos do trato digestivo de cães e gatos. Uma das combinações escolhidas foi a composta por 200mg de fipronil e 2,5mg de ivermectina. Os cães com até 10kg de peso corporal receberam a “combinação teste” em cápsulas de gelatina, esta foi eficaz contra pulgas e carrapatos por até 42 dias após o tratamento (HUET et al., 2002).

2.6 Nitempiram (C₁₁H₁₅ClN₄O₂)

O (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etil-N'-metil-2-nitro-vinilidenediamina, também conhecido pelo nome comum de nitempiram (Figura 2) foi descoberto pela Takeda Indústrias Químicas. Foi desenvolvido pela Novartis Saúde Animal como um adulticida de rápida ação contra pulgas em cães e gatos. Está disponível no mercado na forma de comprimidos, sob o nome de Capstar®. A dose mínima recomendada é de 1 mg.kg⁻¹ de peso corporal. Duas formas farmacêuticas estão disponíveis. Os comprimidos que contêm 11,4 mg nitempiram são indicados para gatos e cães com peso até 11 kg e os comprimidos contendo 57,0 mg são indicados para cães com peso entre 11 e 57 kg (SCHENKER et al., 2001).

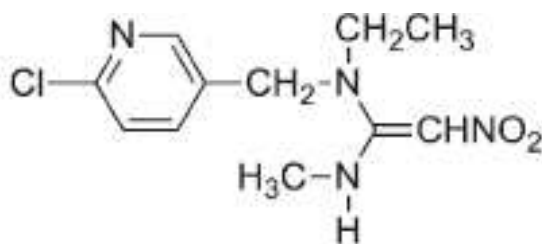


Figura 2. Estrutura química do nitempiram.
(Fonte: Uneme, 2010)

Chatellier (2001) reportou que o nitempiram não foi eficaz no controle carrapatos. O nitempiram também tem sido rotineiramente utilizado na prática de pequenos animais no tratamento de infestações por berne, geralmente com uma dose única e na expulsão rápida e eficaz de larvas de *Cochliomyia hominivorax* de mífases, duas doses com intervalo de seis horas, seguindo a dose indicada pelo fabricante para o controle de pulgas (MACHADO; RODRIGUES, 2002; CORREIA et al., 2010).

2.6.1 Farmacodinâmica, farmacocinética e toxicologia do nitempiram

O nitempiram tem ação sistêmica, se liga a receptores nicotínicos específicos de acetilcolina, interfere na transmissão nervosa normal na pulga, levando a morte (DOBSON et al., 2000; CHATELLIER, 2001). A acetilcolina é um neurotransmissor, substância química fundamental na comunicação entre sinapses. Em um funcionamento normal das sinapses nervosas, a acetilcolina passa o sinal entre dois neurônios ou entre um nervo e um músculo receptor (HOFFMAN et al., 1996). O nitempiram bloqueia esta transmissão pela ocupação do receptor nicotínico de acetilcolina, impedindo que a acetilcolina se ligue ao receptor. Este bloqueio leva à paralisia e morte das pulgas adultas, o inseto morre por interferência na transmissão nervosa (SCHENKER et al., 2001; SCOTT et al., 2002; HOVDA; HOSER, 2002). Mahoney et al. (2001) especulam que o tremor das pulgas morrendo pode irritar o hospedeiro, resultando em aumento do prurido. Rust et al. (2003) discordaram de tal colocação, justificando que isto parece improvável, pois o intenso prurido perdura por até sete horas, depois das pulgas terem caído do hospedeiro após tratamento com o nitempiram.

Fornecer o nitempiram com alimentos não altera a sua absorção. Estudos indicam que o pico das concentrações plasmáticas é atingido dentro de 30 minutos após a administração oral em cães e gatos (CHATELLIER, 2001). O nitempiram é solúvel em água e tem uma biodisponibilidade extremamente alta quando administrado por via oral para cães e gatos (DOBSON et al., 2000).

O nitempiram é altamente seletivo para receptores nicotínicos de insetos e tem uma afinidade muito baixa para receptores de mamíferos. Assim, é improvável que represente qualquer risco indevido para os seres humanos, cães ou gatos ou para o ambiente, quando ele é usado de acordo com as instruções (DOBSON et al. 2000).

Não existem relatos de interações medicamentosas com o uso de nitempiram em cães e gatos, ele pode ser administrado com outros medicamentos, incluindo corticosteróides, antibióticos e vacinas. (DOBSON et al., 2000; CHATELLIER, 2001).

O efeito do nitempiram sobre *C. f. felis* é observado entre 15-30 minutos após administração oral ao animal hospedeiro. A eficácia chega entre 95-100% dentro de seis horas após a administração e a 100% dentro de 24 horas, pós-tratamento (CHATELLIER, 2001).

Após a administração oral em cães e gatos nitempiram tem absorção rápida, acima de 90%. A ingestão de alimentos não afeta a absorção da droga pelos cães, mas atrasa um pouco o tempo de absorção máxima em gatos, porém sem afetar outros parâmetros farmacocinéticos e sem nenhum efeito sobre a eficiência. A concentração sanguínea máxima é atingida cerca de 30-120 minutos pós-tratamento, em cães e gatos em jejum. A meia-vida é de quatro horas em cães e oito horas em gatos. Mais de 90% é excretado em 24 horas pela urina em cães e em gatos a eliminação ocorre em 48 horas (NOVARTIS, 2008).

Uma vez administrado por via oral é rapidamente absorvido pela corrente sanguínea, e também é rapidamente excretado, sendo considerado de baixa toxicidade para mamíferos (SCHENKER et al., 2001; SCOTT et al., 2002; HOVDAE HOSER, 2002).

O fato da droga ser excretada rapidamente, aumenta a segurança e reduz a possibilidade de resistência. O nitempiram é uma molécula altamente solúvel em água (CHATELLIER, 2001).

Não há relatos na literatura sobre efeitos colaterais graves relacionados com nitempiram nas doses indicadas, e mesmo quando administrado em doses 10 vezes maiores que a dose indicada (CHATELLIER, 2001).

2.6.2 Nitempiram no controle de *Ctenocephalides felis felis*

O nitempiram não mata estágios imaturos de pulgas, tais como as larvas ou ovos no animal ou no ambiente (CHATELLIER, 2001). Esta droga tem sido utilizada para controle de pulgas em cães e gatos, normalmente associada a reguladores de crescimento de artrópodes, estudos têm demonstrado que nitempiram pode ser administrado com segurança com lufenuron (DOBSON et al., 2000).

O nitempiram atinge mais de 90% de eficácia contra as pulgas adultas em cães dentro de quatro horas e gatos dentro seis horas de administração, pode ser usado em filhotes destas espécies a partir de quatro semanas de idade e com pelo menos um quilograma de peso vivo. Demonstra uma satisfatória margem de segurança em filhotes de cães e gatos, com 4 semanas de idade e em adultos em reprodução e lactantes, bem como quando ele é usado em conjunto com lufenuron ou quando aplicado concomitantemente com outros pulgicidas (DOBSON et al., 2000; CHATELLIER, 2001).

O nitempiram fornecido em dose única é muito prático e útil, pois elimina pulgas rapidamente em ambiente de pesquisa ou como clínico. Ele estimula a ingestão das pulgas pelos animais que a ingerem na tentativa de removê-las do corpo, resultando em um meio efetivo de eliminação de pulgas adultas sem a necessidade de banhar os animais. É uma opção melhor do que ter que pentear ou tratar os animais com shampoo ou talcos. No entanto, em pesquisas de laboratório, deve-se ter cuidados, pois os animais tratados com o nitempiram oral não devem ser reinfestados com pulgas por aproximadamente 96 horas após o tratamento (RUST et al., 2003).

Cadiergues et al. (1999) sugeriram que o nitempiram pode ter algum efeito residual em populações de pulgas. Eles reportaram que doses únicas de nitempiram semanais por 14 dias permitiam um controle de 90% das pulgas sobre os animais em condições que permitiam reinfestações. Os níveis sanguíneos de nitempiram ainda são letais para pulgas pelo menos 48 horas após o tratamento. Depois de 72 horas, os níveis de nitempiram no sangue dos animais já não eram letais para as pulgas. No entanto, os efeitos subletais, a redução na produção de ovos por fêmeas de *C. f. felis*, persistem por pelo menos mais 24 horas (CARDIEGUES et al., 1999).

A administração de nitempiram para gatos infestados por pulgas resultou em intenso prurido, lambeduras e mordeduras dos animais. Esta reação intensa durou duas horas. Com a queda das pulgas do corpo do hospedeiro após o tratamento, o comportamento supracitado diminuiu drasticamente após duas horas, mas continuou em um nível elevado por mais cinco horas (RUST et al., 2003).

Dobson et al. (2000) avaliaram a eficácia de comprimidos contendo nitempiram contra infestações naturais por pulgas em cães e gatos. A queda da primeira pulga do animal ocorreu cinco horas e 30 minutos após o tratamento. Seis horas após o tratamento a eficácia da droga chegou a 96,7% nos cães e 95,2% nos gatos, e 85,9% das pulgas foram encontradas fora dos animais tratados, comparado com 1,8% nos animais não tratados. Os animais não apresentaram reações adversas durante o estudo.

Nitempiram é uma opção para eliminação inicial de pulgas em animais que sofrem de DAPP, pois reduz rapidamente o número de pulgas sobre o animal, minimiza o número de picadas de pulga nos animais altamente sensíveis (SCHENKER et al., 2003). Quando animais abrigam uma grande carga de pulgas uma rápida ação adulticida proporciona alívio rápido dos efeitos irritantes da infestação e minimizam a exposição aos antígenos (CARLOTTI, 2001).

O nitempiram também mostrou sua utilidade em uma abordagem integrada de controle de pulgas. Um estudo de campo mostrou que uma terapia de combinação com nitempiram e o IGR lufenuron, resultou em controle de pulgas superior em termos de números de pulgas nos animais e no ambiente quando comparado a um adulticida tópico usado sozinho (MILLER et al., 2001).

Dryden et al. (2001) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a eficácia de uma combinação oral entre o inseticida nitempiram (Capstar®, Novartis Animal Health™) e o regulador de crescimento de artrópodes, lufenuron (Program®, Novartis Animal Health™, Greensboro, NC), no controle de infestações por pulgas em cães e gatos naturalmente infestados. A dose média de lufenuron administrada mensalmente foi semelhante para animais dos dois grupos tratados. Os gatos do Grupo 1 que receberam lufenuron de $40,7 \pm 11,7 \text{ mg.kg}^{-1}$ e cães que receberam $16,4 \pm 2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$. No Grupo 2, a dose média foi de $37,8 \pm 11,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ para gatos e $16,0 \pm 6,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ para cães. O nitempiram foi administrado em $2,2 \pm 0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$ para os animais incluídos no Grupo 1 e $1,9 \pm 0,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ para os do Grupo 2. Os animais do Grupo 1 receberam um comprimido de nitempiram 15 vezes durante os primeiros 28 dias. O grupo 2 do estudo continuou a receber os comprimidos até o final do estudo. No grupo 2, durante os primeiros 28 dias de o estudo, a administração de comprimidos diminuiu acentuadamente neste grupo entre os dias + 28 e + 90. O número de pulgas nos animais foi reduzido em 97,3% em todos os tempos de contagem após o dia 0. As contagens em ambos os grupos foram reduzidas em 100% entre os dias + 84 e + 90. Não houve diferença significativa entre as contagens de pulgas entre os animais dos dois grupos, em qualquer avaliação ($P > 0,05$). Nenhuma relação foi encontrada entre os números das pulgas presentes no animal e a frequência com a qual o nitempiram foi administrado no Grupo 2. As infestações por pulgas foram drasticamente reduzidas nos animais e nas instalações, e a taxa de administração caiu drasticamente.

Schenker (2003) realizou um estudo onde comparou a velocidade da ação pulicida entre o nitempiram, o fipronil, a selamectina, o imidacloprid e o citiato contra adultos de *C. f. felis* em cães e gatos. O nitempiram atingiu 100% de eficácia no prazo de três horas em gatos, o citiato próximo de 100% com oito horas. A eficácia foi menor para o imidacloprid, mas o produto obteve 82,8% de eficácia em oito horas. O fipronil demonstrou um início de atividade mais lento, resultando em uma menor eficácia global com 62,6% de eficácia após oito horas. A eficácia de nitempiram em cães e gatos foi significativamente maior três horas após o tratamento tempo levado em consideração para todos os compostos testados. Depois de oito horas do tratamento a eficácia do nitempiram ainda era significativamente maior do que a do fipronil e do imidacloprid, embora este estudo tenha confirmado a alta eficácia do nitempiram em menos três horas após o tratamento os estudos clínicos sugeriram que as pulgas foram afetadas precocemente.

Os resultados do estudo de Schenker (2003) foram consistentes com outros estudos variando apenas os intervalos de tempo entre a contagem de pulgas e tratamento variam de estudo para estudo (CRUTHERS et al., 1999; DRYDEN et al., 2001; EVERETT et al., 2000).

Rust et al. (2003) determinaram a longevidade do nitempiram oral contra *C. f. felis* em gatos em dose. O nitempiram na dose recomendada pelo fabricante, de 11,4mg para animais entre um e 11kg de peso vivo atuou nos 30 minutos após a administração. Dentro de 24 horas, 100% das pulgas adultas dos gatos tratados estavam mortas. Quando novas amostras de pulgas foram liberadas sobre os gatos tratados 24 horas após o tratamento, 98,6% das pulgas morreram dentro de 24 horas. Entre 48 e 72 horas, apenas 5% das pulgas adultas morreram.

McCoy et al. (2008) avaliaram a alimentação de pulgas em gatos tratados com nitempiram oral, imidacloprid, fipronil e selamectina tópicos. Os animais foram infestados com pulgas uma hora após cada um dos quatro tratamentos, nos dias +7, +14, +21 e +28 e após uma única aplicação das formulações “spot-on” de imidacloprid, fipronil, ou selamectina. No grupo que recebeu o nitempiram 38% das pulgas estavam mortas ou moribundas uma hora após o tratamento, quatro horas pós-tratamento 100% das pulgas estavam mortas. O nitempiram produziu uma redução significativa no consumo de sangue pelas pulgas ($p < 0,05$), que pareceu cessar 15 minutos após a infestação. Dos inseticidas sistêmicos aplicados topicamente, a

selamectina foi mais eficaz em interferir na ingestão de sangue pela pulga do que o imidacloprid e fipronil.

2.7 Resistência em *Ctenocephalides felis felis*

Em resposta a aplicações de uso intensivo de inseticidas, *C. f. felis* tem potencial para o desenvolvimento de resistência, principalmente para os ciclodienos, carbamatos, organofosforados e piretróides (BOSSARD et al., 1998, 2002). Amostras coletadas a campo continuam a mostrar resistência quando expostos ao carbaril, clorpirifós, malation e piretrinas (DRYDEN et al., 1999). No entanto, poucos são os estudos recentes relatando o grau de resistência de *C. f. felis* frente as moléculas disponíveis no mercado. Um estudo comprovou a resistência de *C. f. felis* a adulticidas contendo carbamatos, organoclorados e piretróides e mostrou resistência "limitada" ao fipronil. Todos os AGRs testados foram eficazes. Em outro estudo, Payne et al. (2001) relataram que sprays fipronil foram mais ativos para estirpes de laboratório do que para estirpes de campo, quando as pulgas foram testados com 30 dias de idade.

Segundo Dryden (2003), é extremamente importante que um programa seja desenvolvido para estender a eficácia e longevidade dos atuais agentes terapêuticos contra pulgas de gato. Os programas de monitorização de resistência a inseticidas são o primeiro passo importante para minimizar a probabilidade de resistência aos inseticidas. Os bioensaios devem ser desenvolvidos para esses novos produtos químicos e seus níveis basais de suscetibilidade estabelecidos.

É imperativo que novas cepas de laboratório sejam selecionadas, mantidas e disponibilizadas aos pesquisadores do mundo inteiro. Com o advento destes novos produtos químicos para o controle da pulga do gato, o desenvolvimento de bioensaios para testar a atividade biológica é extremamente importante. A atividade tóxica de 13 inseticidas, incluindo nitempiram, fipronil, imidacloprid, e deltametrina em pulgas adultas mostrou que a menos de um nannograma dos ativos deve matar uma pulga (MOYSES; GFELLAR, 2001). Novas técnicas moleculares têm expandido as capacidades de levantamento de alelos de resistência em potencial, isolados de pulgas. Bass et al. (2004a) desenvolveram uma técnica de PCR para a detecção de mutações responsáveis pela resistência à piretróides e DDT. Uma mutação em local específico do gene confere resistência à ciclodienos e resistência cruzada desses inseticidas com fipronil (FFRENCH-CONSTANT et al., 1993). Um isolado de *C. f. felis* do Reino Unido foi submetido a um processo de Reação em Cadeia da TaqMan Polimerase (qPCR) para identificar gene resistente, reportando mutações associadas a resistência do gene (rdl) (DABORN et al., 2004). Bass et al. (2004b), utilizando uma técnica para amplificação de alelos específicos com PCR bidirecional, conhecida como Bi-PASA também identificaram mutação, rdl em cepas de laboratório e em muitas cepas de campo. Bass et al. (2004b) testaram três cepas de pulga estudadas por Payne et al. (2001) e verificaram que a cepa menos suscetível era homozigota para o alelo resistente, e uma outra estirpe mais suscetível (tipo selvagem) foi homozigota para o alelo sensível. Essas técnicas são ferramentas extremamente poderosas e precisam ser amplamente incorporadas nos estudos de resistência (DRYDEN, 2003).

Um dos grandes desafios para a comunidade acadêmica e veterinária é o desenvolvimento de estratégias de controle que ajudem a preservar as moléculas. A identificação do potencial de isolados com resistência é o primeiro passo no desenvolvimento de um programa mais abrangente. Existe um programa de monitoramento do imidacloprid, mas pesquisas abrangentes para os demais inseticidas não existem. A administração de tratamentos para controle de pulgas é uma responsabilidade coletiva, da comunidade de pesquisa e

veterinária, que devem estar atentas para um manejo que não favoreça a resistência das pulgas a inseticidas (DRYDEN, 2005).

O desenvolvimento de resistência pelos parasitos ao se realizar o controle deve sempre ser considerado pelos profissionais responsáveis pela saúde animal (BORGES et al., 2007). De acordo com Hoy (1998) deve-se postergar o aparecimento da resistência, e esta é uma resposta ao manejo de controle realizado.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Localização da Experimentação

O trabalho foi realizado nas dependências do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) pertencente ao Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), localizada no município de Seropédica - RJ.

3.2 Origem e Manutenção das Pulgas

As pulgas da espécie *Ctenocephalides felis felis* foram provenientes da colônia mantida nas dependências do LQEPV desde de 1998, utilizando gatos como hospedeiros. As pulgas empregadas nas infestações dos animais deste estudo tinham sempre a mesma idade.

3.3 Compostos Químicos

Os fármacos utilizados foram o nitempiram por via tópica e oral e o fipronil administrado por via oral. Em um primeiro estudo foram testadas formulações “strip-on” de nitempiram nas doses de 10, 15 e 20mg.kg⁻¹, o veículo foi o álcool benzílico. No segundo desafio três concentrações de uma formulação oral de nitempiram nas doses de 1, 5 e 10mg.kg⁻¹, o dietilenoglicol monoetileter foi o veículo. As formulações de nitempiram foram administradas em seringa plásticas graduadas. No terceiro estudo foi empregado o fipronil a 2, 4 e 6mg.kg⁻¹ de peso corporal. O fipronil apresentava grau de pureza de 95,5 % e foi pesado proporcionalmente ao peso do animal e envasado em cápsulas de gelatina. A manipulação dos compostos químicos foi realizada no laboratório de farmacometria do LQEPV.

3.4 Animais

Para cada ensaio foram utilizados 24 cães da raça Beagle com idades semelhantes, de ambos os sexos e pesando entre nove e 17kg, divididos em três grupos tratados e um grupo controle, sem tratamento. Antes dos estudos os animais ficaram sem contato prévio com agentes ectoparasiticidas e animais tratados, sendo ainda desparasitados mecanicamente antes do início dos desafios. Os animais envolvidos nos estudos foram provenientes do Canil de Experimentação do LQEPV, todos identificados com chip.

3.5 Avaliação *in vivo* da Eficácia do Nitempiram Tópico no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

Neste ensaio foram testadas três formulações tópicas de nitempiram nas doses de 10, 15 e 20mg.kg⁻¹. Todos os cães foram submetidos a exame clínico e infestados com 100 adultos de *C. f. felis*, na proporção 1:1, macho/fêmea sete dias antes do tratamento (dia -7), dois dias após esta infestação (Dia -5), foi realizada a contagem de pulgas sobre os animais e o raqueamento dos animais foi feito seguido do sorteio dos grupos, cada um com seis cães (Tabela 1). Dois

dias antes do tratamento (dia -2), os animais foram infestados com 100 pulgas, conforme no dia -7, infestações subsequentes foram realizadas nos dias +5, +12 e +19, antes das infestações, os animais foram penteados para remoção das pulgas oriundas de infestações naturais. No dia 0 foi aplicado o nitempiram nos animais na região entre as escápulas, com auxílio de seringa graduada. Um outro grupo denominado controle não recebeu tratamento. Durante o período de 48 horas, entre as infestações e as avaliações do número de pulgas, os cães foram mantidos em canis individuais, para evitar uma possível infestação por pulgas presentes no ambiente. As avaliações dos animais após o tratamento foram realizadas nos dias +2, +7, +14 e +21, com o auxílio de um pente fino de aço apropriado as pulgas foram retiradas e quantificadas.

Tabela 1. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e volume usado de nitempiram tópico nas doses de 10mg.kg⁻¹, 15mg.kg⁻¹ e 20mg.kg⁻¹.

Grupos / Nº. Animal	Sexo	Peso (kg)	Dose (mg)	Volume Empregado(ml)
Controle				
1	F	9,350	-	-
2	M	18,200	-	-
3	F	11,100	-	-
4	F	11,400	-	-
5	F	11,800	-	-
6	M	14,500	-	-
Nitempiram 10mg.kg⁻¹				
1	M	11,850	10	1,2
2	M	14,500	10	1,5
3	F	14,300	10	1,5
4	F	15,500	10	1,6
5	M	14,900	10	1,5
6	F	10,300	10	1,1
Nitempiram 15mg.kg⁻¹				
1	M	12,300	15	1,3
2	F	14,600	15	1,5
3	F	15,800	15	1,6
4	F	10,500	15	1,1
5	M	12,200	15	1,3
6	F	16,350	15	1,7
Nitempiram 20mg.kg⁻¹				
1	F	12,900	20	1,3
2	M	15,300	20	1,6
3	M	10,850	20	1,1
4	M	13,000	20	1,3
5	M	13,900	20	1,4
6	M	13,500	20	1,4

3.6 Avaliação *in vivo* da Eficácia do Nitempiram Oral no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

Foram testadas três formulações orais de nitempiram, em doses únicas de 1mg.kg^{-1} , 5mg.kg^{-1} e 10mg.kg^{-1} de peso corporal. Todos os cães foram submetidos a exame clínico e infestados com 100 adultos de *C. f. felis*, na proporção 1:1, macho/fêmea sete dias antes do tratamento (dia -7), dois dias após esta infestação (dia -5), foi realizada a contagem de pulgas sobre os animais e o raqueamento dos animais foi feito seguido do sorteio dos grupos, cada um com seis cães (Tabela 2). Dois dias antes do tratamento (dia -2), os animais foram infestados com 100 pulgas, conforme no dia -7, infestações subsequentes foram realizadas nos dias +5, +12, +19, +26, +33, +40 e +47, antes das infestações os animais foram penteados para remoção das pulgas oriundas de infestações naturais. No dia 0 os animais dos grupos tratados receberam o nitempiram na forma líquida, administrada com auxílio de seringa graduada. Durante o período de 48 horas, entre as infestações e as avaliações do número de pulgas, os cães foram mantidos em canis individuais, para evitar uma possível infestação por pulgas presentes no ambiente. As avaliações dos animais após o tratamento foram realizadas nos dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 e +49 com o auxílio de um pente fino de aço apropriado as pulgas foram retiradas e quantificadas.

Tabela 2. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e volume de nitempiram oral nas doses de 1mg.kg^{-1} , 5mg.kg^{-1} e 10mg.kg^{-1} .

Grupos / Nº. Animal	Sexo	Peso (kg)	Dose (mg)	Volume Empregado(ml)
Controle				
1	M	13,900	-	-
2	M	12,800	-	-
3	M	12,750	-	-
4	M	13,850	-	-
5	F	17,750	-	-
6	F	9,800	-	-
Nitempiram 1mg.kg^{-1}				
1	M	13,400	1	1,4
2	M	14,400	1	1,5
3	F	13,200	1	1,4
4	M	12,900	1	1,3
5	M	9,400	1	1,0
6	F	11,200	1	1,2
Nitempiram 5mg.kg^{-1}				
1	M	10,000	5	1,0
2	M	9,600	5	1,0
3	M	11,900	5	1,2
4	M	13,500	5	1,4
5	F	12,450	5	1,3
6	F	12,950	5	1,3
Nitempiram 10mg.kg^{-1}				
1	M	13,150	10	1,4
2	M	14,400	10	1,5
3	M	13,400	10	1,4
4	M	12,600	10	1,3
5	F	11,250	10	1,2
6	F	13,000	10	1,3

3.7 Avaliação *in vivo* da Eficácia do Fipronil Oral no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

Neste estudo foram avaliadas três formulações orais de fipronil em cães: 2mg.kg^{-1} , 4mg.kg^{-1} e 6mg.kg^{-1} de peso corporal. Os animais dos grupos tratados receberam o fipronil em cápsula gelatinosa. Sete dias antes do tratamento (dia-7), os animais foram submetidos à exame clínico e posteriormente infestados, cada um com 50 casais de *C. f. felis*. As demais infestações ocorreram nos dias -2, +5, +12 e +19.

No dia 0, todos os animais foram submetidos a contagens de pulgas e posteriormente foram ranqueados, sorteados um a um e distribuídos em quatro grupos experimentais, com seis cães cada, sendo um deles o controle, que não recebeu tratamento (Tabela 3). Para observação de possíveis alterações clínicas e comportamentais os animais foram avaliados nos tempos de 10 min, 1h, 2h, 24h, 48h, 7, 14 e 21 dias pós-tratamento.

Durante o período de 48 horas, entre as infestações e as avaliações do número de pulgas, os cães foram mantidos em canis individuais para evitar uma possível infestação por pulgas presentes no ambiente. Nos dias -5, +2, +7, +14 e +21, os cães foram penteados com o auxílio de um pente fino de aço apropriado as pulgas foram retiradas e quantificadas.

Tabela 3. Grupos experimentais, sexo, peso, dosagem e quantidade administrada em cápsula de fipronil oral nas doses de 2mg.kg⁻¹, 4mg.kg⁻¹ e 6mg. kg⁻¹.

Grupos / N°. Animal	Sexo	Peso (kg)	Dose (mg)	Quantidade Administrada (mg)
Controle				
1	F	11,500	-	-
2	M	13,250	-	-
3	M	10,800	-	-
4	M	11,150	-	-
5	M	9,950	-	-
6	M	10,400	-	-
Fipronil 2mg.kg⁻¹				
1	F	10,950	2	23,0
2	M	11,200	2	23,5
3	M	10,800	2	22,7
4	M	11,200	2	23,5
5	M	11,800	2	24,7
6	M	12,950	2	27,2
Fipronil 4mg.kg⁻¹				
1	F	10,200	4	42,7
2	M	15,000	4	62,8
3	M	11,550	4	48,4
4	M	14,750	4	61,8
5	M	11,500	4	48,2
6	M	11,800	4	49,4
Fipronil 6mg. kg⁻¹				
1	M	12,700	6	79,8
2	M	10,000	6	62,8
3	F	9,200	6	57,8
4	M	13,150	6	82,6
5	M	12,600	6	79,1
6	M	11,200	6	70,4

3.8 Cálculo de Eficácia e Análise de Dados

Para determinar a eficácia das formulações usadas e suas respectivas concentrações foi empregada a seguinte fórmula: **Eficácia = [(número médio de espécimes vivos no grupo controle - número médio de espécimes no grupo tratado) / número médio de espécimes no grupo controle] x 100** (ABBOTT, 1925).

Todos os dados brutos obtidos tiveram sua normalidade testada por Shapiro-Wilk e posteriormente foram submetidos os testes adequados. Em se tratando de análise com dois tratamentos, empregou-se Teste t para amostras independentes, ou Mann Whitney, quando $p > 0,05$ e $p \leq 0,05$, respectivamente. Para os casos de ensaios com mais de dois tratamentos, utilizou-se ANOVA um critério, ou Kruscall-Wallis, quando $p > 0,05$ e $p \leq 0,05$, respectivamente (SAMPAIO, 2002; AYRES et al., 2005).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Eficácia do Nitempiram Tópico no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

As médias das contagens de pulgas, antes e depois do tratamento, assim como o desvio padrão e a eficácia estão contidos na tabela 4. As médias de pulgas vivas do grupo controle foram 55,17; 76; 76,67; 60,50; 81,17; 69,67; 66,17 e 76,67 para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 e +49 respectivamente. As médias de *C. f. felis* do grupo tratado com 10mg.kg⁻¹ de nitempiram tópico foram de 0 para os dias +2, +7, +14 e +21, 0,33; 2,17; 4,83 e 26,83 para os dias +28, +35, +42 e +49 respectivamente. A eficácia foi de 100% do dia +2 ao dia +21, para os dias +28, +35, +42 e +49 as eficácias foram de 99,59; 96,89; 92,70 e 65% respectivamente. O grupo que recebeu 15mg.kg⁻¹ de nitempiram tópico apresentou a seguinte contagem média de pulgas: 0; 0,17; 0; 0; 0,33; 0,83; 3,33 e 18,33 para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 e +49 respectivamente. As eficácias foram de 100; 99,78; 100; 100; 99,59; 98,80; 94,96 e 76,09% para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42 e +49 respectivamente. A contagem média de pulgas no grupo tratado com 20mg.kg⁻¹ nitempiram tópico foi de 0 para os dias +2, +7, +14, +21, +28 e de 0,17; 1; e 8,17 para os dias +35, +42 e +49 respectivamente. A eficácia foi de 100% do dia +2 ao dia +28 e de 99,76; 98,49 e 89,35 para os dias +35, +42 e +49 respectivamente. Todos os grupos tratados apresentaram suas médias diferindo estatisticamente das contagens do grupo controle, exceto para o dia +49, onde o grupo que recebeu o 10mg.kg⁻¹ nitempiram, diferiu estatisticamente do grupo controle e do grupo de maior concentração.

Ao analisar os resultados da eficácia do nitempiram tópico, observou-se que as três doses foram equivalentes no controle de *C. f. felis* em cães. A eficácia foi superior a 92% para as três doses, durante 42 dias pós-tratamento, a menor dose empregada equivale a disponível no mercado para uso oral, um miligrama de nitempiram por quilogramas de peso corporal. Até o presente momento nenhum estudo com nitempiram tópico foi realizado, os dados de eficácia observados neste estudo foram superiores aos reportados na literatura, ao utilizar o nitempiram por via oral.

Rust et al. (2003) que reportaram eficácias de 100; 98,6 e 5% com 24 horas, 48 horas e entre 48 - 72 horas quando utilizou a dose comercial para o controle de *C. f. felis* em gatos. Dobson et al. (2000) avaliaram a eficácia de comprimidos contendo nitempiram contra infestações naturais por pulgas em cães e gatos. Seis horas após o tratamento a eficácia da droga chegou a 96,7% nos cães e 95,2% nos gatos, e 85,9% das pulgas foram encontradas fora dos animais tratados. No presente estudo a eficácia foi de 100% para todas as concentrações por até 21 dias depois do tratamento.

O nitempiram de uso oral tem efeito por um curto período, diferente do longo período de eficácia no controle de *C. f. felis* quando o fármaco é usado topicamente. Este fato pode ser devido a farmacocinética do nitempiram, quando no trato gastrointestinal, este neonicotinóide é metabolizado rapidamente e 90% dele é prontamente excretado intacto pela urina (SCHENKER et al., 2001; SCOTT et al., 2002; HOVDAE HOSER, 2002; NOVARTIS, 2008). O tratamento tópico permitiu que o nitempiram ficasse por mais tempo em contato com as pulgas, sobre a cobertura dos cães.

Tabela 4. Eficácia de diferentes dosagens de nitempiram tópico no controle de adultos de *Ctenocephalides felis felis* em cães.

Grupos / N°. Animal	Número de pulgas vivas após o tratamento							
	Dia +2	Dia +7	Dia +14	Dia +21	Dia +28	Dia +35	Dia +42	Dia +49
Controle								
1	84	81	82	64	98	68	61	71
2	29	48	66	51	104	72	85	100
3	74	78	69	64	66	73	58	103
4	30	85	70	54	91	69	61	63
5	59	65	85	59	52	60	63	74
6	55	99	88	71	76	76	69	49
Total	331	456	460	363	487	418	397	460
Média	55,17^a	76,00^a	76,67^a	60,50^a	81,17^a	69,67^a	66,17^a	76,67^a
Nitempiram 10mg.kg⁻¹								
1	0	0	0	0	2	5	16	43
2	0	0	0	0	0	6	8	22
3	0	0	0	0	0	0	0	32
4	0	0	0	0	0	0	0	17
5	0	0	0	0	0	0	0	23
6	0	0	0	0	0	2	5	24
Total	0	0	0	0	2	13	29	161
Média	0^b	0^b	0^b	0^b	0,33^b	2,17^b	4,83^b	26,83^{a,b}
Eficácia	100,00	100,00	100,00	100,00	99,59	96,89	92,70	65,00
Nitempiram 15mg.kg⁻¹								
1	0	0	0	0	0	0	0	34
2	0	0	0	0	0	0	0	7
3	0	1	0	0	1	0	0	11
4	0	0	0	0	0	4	9	21
5	0	0	0	0	0	0	0	14
6	0	0	0	0	1	1	11	23
Total	0	1	0	0	2	5	20	110
Média	0^b	0,17^b	0^b	0^b	0,33^b	0,83^b	3,33^b	18,33^{b,c}
Eficácia	100,00	99,78	100,00	100,00	99,59	98,80	94,96	76,09
Nitempiram 20mg.kg⁻¹								
1	0	0	0	0	0	0	0	8
2	0	0	0	0	0	1	6	18
3	0	0	0	0	0	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0	9
5	0	0	0	0	0	0	0	11
6	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	1	6	49
Média	0^b	0^b	0^b	0^b	0^b	0,17^b	1^b	8,17^c
Eficácia	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,76	98,49	89,35

^{abc}Colunas com médias com a mesma letra não diferem significativamente (p>0,05).

4.2 Eficácia do Nitempiram Oral no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

As médias das contagens de pulgas, antes e depois do tratamento, assim como o desvio padrão e a eficácia estão contidos na tabela 5. As médias de pulgas vivas do grupo controle para os dias +2, +7 e +14 foram de 58,17; 71,33 e 59,67 respectivamente.

As médias de *C. f. felis* do grupo que recebeu 1mg.kg^{-1} de nitempiram oral foram 0 e 54 para os dias +2 e +7, respectivamente. Para o dia +2 a eficácia foi de 100% e no dia +7 foi de 24,29%. Este grupo teve sua participação encerrada no estudo no dia +7 por apresentar eficácia reduzida.

As contagens médias de pulgas vivas no grupo que 5mg.kg^{-1} de nitempiram por via oral foram 0 e 30,66 para os dias +2 e +7 respectivamente. Para este grupo a eficácia foi de 100% para o dia +2 e 57,01% para o dia +7.

As médias de pulgas no grupo que recebeu 10mg.kg^{-1} de nitempiram oral foram 0; 6 e 23, já as eficácias foram de 100; 91,59 e 61,45% para os dias +2, +7 e +14 respectivamente. Todos os grupos tratados apresentaram suas médias diferindo estatisticamente das contagens do grupo controle.

Um animal no grupo de maior concentração que recebeu 112,50mg apresentou sialorréia durante o tratamento.

O nitempiram oral nas doses de 1mg.kg^{-1} (comercial) e 5mg.kg^{-1} só apresentaram níveis satisfatórios de eficácia até o segundo dia pós-tratamento. Quando administrado na dose de 10mg.kg^{-1} o nitempiram apresentou eficácia satisfatória por até sete dias pós-tratamento. Os resultados encontrados no presente estudo foram superiores aos trabalhos que também utilizaram uma formulação de uso oral de nitempiram na concentração disponível no mercado (DOBSON et al., 2000; CHATELLIER, 2001).

Quando administrado por via oral, em dose 10 vezes maior que a dose comercial, o nitempiram provavelmente é excretado mais lentamente pelo sistema urinário, sua meia-vida se torna maior, ficando por mais tempo disponível na corrente sanguínea do animal tratado. De acordo com Novartis (2008) a concentração máxima de nitempiram, 1mg.kg^{-1} na corrente sanguínea é atingida cerca de 30 - 120 minutos pós-tratamento, em cães em jejum e a meia-vida é de quatro horas em cães. Para potencializar a eficiência no controle de pulgas é recomendado o uso do nitempiram em formulação de uso oral, associado a um regulador de crescimento de insetos (MILLER et al., 2001).

Tabela 5. Eficácia de diferentes dosagens de nitempiram oral no controle de adultos de *Ctenocephalides felis felis* em cães.

Grupos / Nº. Animal	Número de pulgas vivas após o tratamento		
	Dia +2	Dia +7	Dia +14
Controle			
1	62	80	66
2	50	85	71
3	52	99	53
4	60	38	63
5	58	79	54
6	67	47	51
Total	349	428	358
Média	58,17^a	71,33^a	59,67^a
Nitempiram 1mg.kg⁻¹			
1	0	99	-
2	0	37	-
3	0	43	-
4	0	35	-
5	0	70	-
6	0	40	-
Total	0	324	-
Média	0^b	54^b	-
Eficácia	100	24,29	-
Nitempiram 5mg.kg⁻¹			
1	0	24	-
2	0	68	-
3	0	19	-
4	0	36	-
5	0	18	-
6	0	19	-
Total	0	184	-
Média	0^b	30,66^{b,c}	-
Eficácia	100	57,01	-
Nitempiram 10mg.kg⁻¹			
1	0	13	40
2	0	8	23
3	0	5	16
4	0	6	30
5	0	2	8
6	0	2	21
Total	0	36	138
Média	0^b	6^c	23^b
Eficácia	100	91,59	61,45

^{ab}Colunas com médias com a mesma letra não diferem significativamente (p>0,05).

4.3 Eficácia do Fipronil Oral no Controle de Adultos de *Ctenocephalides felis felis* em Cães.

As médias das contagens de pulgas, antes e depois do tratamento, assim como o desvio padrão e a eficácia estão contidos na tabela 6. As médias de pulgas vivas do grupo controle foram 47,16; 59,83; 63,66 e 59,50 para os dias +2, +7, +14 e +21, respectivamente. As médias de *C. f. felis* do grupo tratado com 2mg.kg⁻¹ de fipronil oral foram 0 e 9,7 para os dias +2 e +7, respectivamente. Para o dia +2 a eficácia foi de 100% e no dia +7 foi de 83,79%. As contagens médias de pulgas vivas no grupo tratado com 4mg.kg⁻¹ de fipronil por via oral foram 5,5 e 19,16 respectivamente, diferindo estatisticamente do controle. Para este grupo as eficácias foram de 88,34 para o dia +2 e 67,98 para o dia +7. As médias de pulgas no grupo que recebeu 6mg.kg⁻¹ de fipronil por via oral foram 1; 2,83; 7,17 e 17, já as eficácias foram 97,88, 95,27, 88,75 e 71,43% para os dias +2, +7, +14 e +21 respectivamente. As médias de pulgas dos grupos que receberam o fipronil oral diferiram estatisticamente do controle para todos os dias de estudo (p<0,05). Os grupos tratados com 2 e 4mg.kg⁻¹ de fipronil foram retirados do estudo no dia +7 e o grupo tratado com 6mg.kg⁻¹ no dia +21 por apresentarem eficácia inferior a 80%.

Postal et al. (1995) empregaram uma formulação spray à base de fipronil a 0,25% no controle de pulgas em cães e gatos na dose de 3 ml.kg⁻¹, correspondendo a 0,75 mg/kg e dois meses após o tratamento observou-se eficácia de 61%. Jeannin (2000) desenvolveu coleiras anti pulgas e carrapatos à base de fipronil com formulações de 0,5%, 5% e 10% em cães. A formulação de 0,5% mostrou eficácia acima de 90% contra pulgas por 17 meses, e eficácia variando entre 67 e 92,4% contra carrapatos por quase 10 meses. A coleira contendo cinco por cento de fipronil apresentou eficácia de 98,5% contra carrapatos por 13 meses e acima de 98% para pulgas por até 18 meses. A maior concentração teve eficácia acima de 90% para carrapatos por 14 meses e acima de 98% por até 18 meses. Hosking et al (2009) compararam a eficácia do fipronil 10% em associação com o metoprene 9% e do piriprole 12,5%, dois fenilpirazoles no controle de *C. f. felis* em cães naturalmente infestados. Durante 90 dias de estudo a eficácia variou entre 100 e 94,6% para o piriprole e 100 e 93,8% para o fipronil associado ao IGR, não diferindo estatisticamente entre si. Bonneau et al. (2010) realizaram um estudo comparativo entre Effipro® e Frontline®, que diferem somente no tipo de veículo, no controle de *C. f. felis*, reportaram eficácia de 99,7% para o Effipro® e 100% para o Frontline® no segundo dia após tratamento dos cães foi superior a 95% para ambos por até 93 dias depois do tratamento.

Em todos os estudos supracitados, o fenilpirazole foi administrado topicamente, para controle de *C. f. felis* mostrando resultados superiores aos percentuais de eficácia encontrados no presente estudo, onde o fipronil foi administrado por via oral. Provavelmente devido a pronta biodisponibilização e eliminação do fipronil quando administrado em formulação de uso oral.

Leirs et al (2001) avaliaram o efeito sistêmico do fipronil nas concentrações de 0,05; 0,005 e 0,0005% diluídos em acetona e 0,05% diluído em propilenoglicol foram fornecidos aos ratos na forma de isca rodenticida já foi avaliado no controle de *Xenopsylla cheopis* em *Rattus rattus*. O fipronil nas concentrações de 0,05; 0,005 e 0,0005% diluídos em acetona e 0,05% diluído em propilenoglicol foram fornecidos aos ratos na forma de isca rodenticida, contendo 0,005% do anticoagulante bromadiolona. Todas as concentrações apresentaram eficácia acima de 95%, e quando ingerido pelo menos um miligrama.kg⁻¹ de peso corporal o fipronil foi 100% eficaz no controle de *X. cheopis* em ratos ao longo de 14 dias de estudo. Esse resultado foi superior ao do presente estudo, porém os ratos foram infestados uma única vez, e além disso os mesmos poderiam ter ingerido as pulgas ao longo do estudo.

Huet et al (2002) avaliaram associações entre fenilpirazoles e avermectinas objetivando o controle de ectoparasitos como pulgas e carrapatos e possivelmente piolhos e ácaros e endoparasitos tais como filarídeos e vermes redondos do trato digestivo de cães e gatos. Uma

das combinações escolhidas foi a composta por 200mg de fipronil e 2,5mg de ivermectina. Os cães com até 10kg de peso corporal receberam a “combinação teste” em cápsulas de gelatina, esta foi eficaz contra pulgas e carrapatos por até 42 dias após o tratamento. O estudo supra citado não forneceu os valores de eficácia encontrados durante os 42 dias de estudo, o que dificulta a discussão, porém parte da eficácia reportada pode ser devido a dose elevada de fipronil fornecida aos cães.

Defra (1999) reportou que o fipronil quando administrado por via oral em baixas concentrações possui uma meia vida mais longa, além disso um percentual elevado do produto fica armazenado nos tecidos dos animais, sendo liberado mais lentamente. Quando fornecido em doses elevadas, um percentual significativo da droga é eliminado pelas fezes e pela urina, o acúmulo nos tecidos é nulo. Tal afirmação contraria os achados de Huet et al (2002). Um cão do grupo tratado com $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corporal apresentou vômito, tal animal recebeu 57,8mg de fipronil, esta quantidade administrada se aproxima da dose que leva a intoxicação moderada, provavelmente a atividade do sistema nervoso central foi alterada pelo fipronil.

O fipronil por via oral é de fácil administração e mais seguro para os indivíduos, principalmente para aqueles que abraçam e seguram os animais no colo tais como as crianças, diminui o risco de intoxicações. O curto período residual do fipronil oral quando comparado com a formulação tópica comercializada pode ser minimizado pela segurança que a formulação oral proporciona.

Tabela 6. Eficácia de diferentes dosagens de fipronil oral no controle de adultos de *Ctenocephalides felis felis* em cães.

Grupos / Nº. Animal	Número de pulgas vivas após o tratamento			
	Dia +2	Dia +7	Dia +14	Dia +21
Controle				
Média	47,16^a	59,83^a	63,66^a	59,50^a
Fipronil 2mg.kg⁻¹				
1	0	1	-	-
2	0	5	-	-
3	0	13	-	-
4	0	30	-	-
5	0	9	-	-
6	0	0	-	-
Total	0	58	-	-
Média	0^b	9,7^b	-	-
Eficácia	100	83,79	-	-
Fipronil 4mg.kg⁻¹				
1	4	57	-	-
2	18	23	-	-
3	1	0	-	-
4	0	3	-	-
5	6	13	-	-
6	4	19	-	-
Total	33	115	-	-
Média	5,5^{a,b}	19,16^b	-	-
Eficácia	88,34	67,98	-	-
Fipronil 6mg.kg⁻¹				
1	0	0	0	3
2	4	0	11	21
3	2	4	9	21
4	0	0	0	8
5	0	0	4	8
6	0	13	19	41
Total	6	17	43	102
Média	1^b	2,83^b	7,16^b	17^b
Eficácia	97,88	95,27	88,75	71,43

^{ab}Colunas com médias com a mesma letra não diferem significativamente (p>0,05).

5 CONCLUSÕES

O neonicotinóide nitempiram administrado por via tópica é eficaz no controle de *C. f. felis* por até 42 dias pós-tratamento, nas doses de 10, 15 e 20mg.kg⁻¹.

O nitempiram na formulação oral de 10mg.kg⁻¹ é eficaz no controle de *C. f. felis* por até sete dias pós-tratamento.

A formulação oral de fipronil com 6mg.kg⁻¹ é eficaz no controle de *C. f. felis* em cães por até sete dias.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na décadas de 60 e 70 a busca foi por moléculas e/ou formulações que apresentassem eficácia e de preferência efeito “knock down” sobre os insetos. Nos anos 80 e 90, o desejado em um inseticida era uma maior especificidade, que fossem pouco ou não tóxicos para mamíferos, um longo período residual e praticidade na forma de administração. Atualmente o conceito de “inseticida ideal” envolve além das qualidades supracitadas, as questões do impacto ambiental, que seja o mínimo possível e a segurança para o animal e para o proprietário, mesmo que para isso tenha de se abrir mão de um longo período residual.

As ações integradas são desejáveis no controle de *C. f. felis*, pois possibilitam a preservação das moléculas disponíveis e prorrogam o desenvolvimento de resistência.

Os estudos da biologia, ecologia, epidemiologia e resistência de *C. f. felis* continuam sendo indispensáveis para uma melhor aplicabilidade e efetividade das medidas de controle.

O controle de *Ctenocephalides felis felis* continuará sendo um grande desafio no controle dos ectoparasitos dos animais de companhia, pois além de ser um parasito comum, é frequente, ocorrendo ao longo de todo o ano, sendo por isso continuamente expostos à diferentes moléculas inseticidas, prática esta que favorece o desenvolvimento ou aceleração da resistência.

A perspectiva para os próximos anos na área farmacêutica voltada para o controle de parasitos dos animais de companhia é de investimento contínuo na descoberta de produtos que associem, amplo espectro de atuação, segurança para o animal e para o proprietário e baixo impacto ambiental.

É necessário que os estudos de biologia, ecologia e controle de pulgas sejam contínuos. Porém, a conscientização dos profissionais da área animal e dos proprietários sobre os benefícios de ações integrando outras opções de controle além do controle químico, também são mister para preservar as moléculas, diminuir o impacto no meio ambiente e prorrogar o possível surgimento de resistência desses insetos aos produtos disponíveis no mercado.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACP. *Evaluation of fipronil use as a public hygiene insecticide*. Advisory Committee on Pesticides. Food and Environmental Protection Act 1985, part III. York: Pesticides Safety Directorate, MAFF, 1999.

AGUIAR-MENEZES, E.L. *Inseticidas botânicos: seus princípios ativos, modo de ação e uso agrícola*. Seropédica: Embrapa Agrobiologia, 2005. 58 p.

AHMED, B., FRENCH, J. R. J., KWINT, P.; WEBB, G. Laboratory evaluation of fipronil (a phenyl pyrazole) as a candidate termiticide in the protection of wood against the subterranean termite, *Coptotermes acinaciformis* (Froggatt) Rhinotermitidae. *Annual Meeting*, Whistler, B.C., Canada. 25-30 May 1997. 7 p.

ALI, A.; NAYER, J. K. Laboratory toxicity of a new benzoylphenylurea insect growth regulator (UC- 84572) against mosquitos and chironomid midges. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 3, v. 309 - 11, 1987.

ALMEIDA, G.L.G. *Reavaliação da filariose canina no Rio de Janeiro. Epidemiologia e diagnóstico*. 1981. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

ALVES, S. B. *Controle microbiano de insetos*. São Paulo: Manole, 1998. 386p.

ANALFAPET, 2009. Associação Nacional de Fabricantes de Produtos pra Animais de Estimação. Pet South America movimentando mercado de animais de estimação Disponível em: <http://www.s2publicom.com.br/imprensa/ReleaseTextoS2Publicom.aspx?press_release_id=22913>. Acessado em 25/02/2011.

ANDRADE, S. F.; SANTARÉM, V. A. Endoparasitocidas e Ectoparasitocidas. In: ANDRADE, S.F. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 2. ed., São Paulo, Roca, 2002. 437 – 468p.

ANON. Rhone-Poulenc Agro to boost fipronil production. *Agrow*, v. 294, p. 17, 1997.

ANON. Aventis sales flat in 1999. *Agrow*, v. 346, v. 3, 2000a.

ANON. Aventis fipronil deal in China. *Agrow*, v. 350, p. 1, 2000b.

APPMA. National Pet Owners Survey 2007-2008. *American Pet Products Manufacturers Association*, 2008.

AUER, D. E., SEAWRIGHT, A. A., POLLITT, C. C.; WILLIAMS, G. Illness in horses following spraying with amitraz. *Australian Veterinary Journal*, v.61, p. 257 - 259, 1984.

AVENTIS. Aventis CropScience. *Chinese Insecticide Joint Venture Approved*, 2000.

- BAI, D.; LUMMIS, S. C. R.; LEICHT, W. BREER, H.; SATELLE, D. B. Actions of imidacloprid and related nitromethylene on cholinergic receptors of an identified insect motor neuron. *Pesticide and Science*, v. 33, p. 197 - 204, 1991.
- BARNETT, S.; LUEMPFT, L.; SCHUELE, G.; QUEZADA, A.; STREHLAU, G.,; DOHERTY, P. Efficacy of pyriprole topical solution against the cat flea, *Ctenocephalides felis*, on dogs. *Veterinary Therapeutics*, v. 9, n. 1, p. 4 - 14, 2008.
- BASS, C.; SCHROEDER, I.; TURBERG, A.; FIELD, L. M.; WILLIAMSON, M. S. Identification of the Rdl mutation in laboratory and field strains of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Pest Management Science*, v. 60, p. 1157 - 1162, 2004a.
- BASS, C.; SCHROEDER, I.; TURBERG, A.; FIELD, L. M.; WILLIAMSON, M. S. Identification of mutations associated with pyrethroid resistance in the para-type sodium channel of the cat flea, *Ctenocephalides felis*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, v. 34, p.1305 – 1313, 2004b.
- BEAUCOURNU, J. C. Les puces synanthropes. *Bull Society France Parasitology*, v. 8, p. 145-156, 1990.
- BELAYNEH, Y. T. Options for including fipronil as an anti-locust insecticide. *Amendment III to the USAID/Madagascar supplemental environmental assessment for locust control program*. USAID, Washington D.C. September 1998. 14 p.
- BITTENCOURT, V. R. E. P. Trials to control South American ticks with entomopathogenic fungi. *Annals of the New York Academy of Science*, v. 916, p. 555 - 558, 2000.
- BITTENCOURT, V. R. E. P., MASCARENHAS, A. G.; FACCINI, J. L. H. Mecanismo de infecção do fungo *Metarhizium anisopliae* no carrapato *Boophilus microplus* em condições experimentais. *Ciência Rural*, v. 29, n. 2, p. 351-354, 1999.
- BITTENCOURT, V.R.E.P.; MASSARD, C.L.; LIMA, A.F. Dinâmica da infecção do fungo *Metarhizium anisopliae* (Metschnikoff, 1879) Sorokin, 1883, sobre o carrapato *Boophilus microplus*. (canestrini, 1887). *Revista Universidade Rural – Série Ciências da Vida*, v.17, n.1, p. 83 – 88, 1995.
- BLAGBURN, B. L.; DRYDEN, M. W. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 39, p. 1173 - 1200, 2009.
- BLAGHURN, B. L., HENDRIX, C. M., VAUGHAN, J. L., LINDSAY, D. S.; BARNETT, S. H. Efficacy of lufenuron against developmental stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) in dogs housed in simulated home environments. *American Journal of Veterinary Research*, v. 56, p. 464 – 467, 1995.
- BONNEAU, S.; FOURIER, J. J.; ROUSSEAU, C.; CADIERGUES, M. C. Comparative efficacy of two fipronil spot-on formulations against experimental flea infestations (*Ctenocephalides felis*) in dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v. 8, p. 16 - 20, 2010.

- BORDEAU, W. Treatment of a case of canine sarcoptic mange using fipronil. *Pratique Medicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, v. 33, n.6, p. 521-526, 1998.
- BORDEAU, W.; HUBERT, B. Treatment of 36 cases of canine *Sarcoptes* using a 0.25% fipronil solution. *Veterinary Dermatology*, v. 11. suppl. 1, p. 27, 2000.
- BORGES, F. A.; SILVA, H. C.; BUZZULINI, C.; SOARES, V. E.; SANTOS, E.; OLIVEIRA, G. P.; COSTA, A. J. Endectocide activity of a new long-action formulation containing 2.25% ivermectin + 1.25% abamectin in cattle. *Veterinary Parasitology*, v. 155, n. 3 – 4, p. 299 – 307, 2008.
- BOSSARD, R.L.; DRYDEN, M. W.; BROCE, A. B. Insecticide susceptibilities of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) from several regions of the United States, *Journal Medical Entomology*, v. 39, p. 742–746, 2002.
- BOSSARD, R. L.; HINKLE, N. C. RUST, M. K. Review of Insecticide Resistance in Cat Fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 35, p. 415 - 422, 1998.
- BOWEN, F. L., FISARA, P., JUNQUERA, P., KEEVERS, D. T., MAHONEY, R. H.; SCHMID, H. R. Long-lasting prevention against blowfly strike using the insect Journal, v. 77, p. 454 - 460, 1999.
- BOWMAN, D. D. *Georgis' Parasitology for veterinarians*. 8ª Edição. Elsevier Science (USA), 2003, 422p.
- BRANDÃO, L. P. Pulicidas empregados na medicina de pequenos animais. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 13, s. 1, p. 107, 2004.
- BREITSCHWERDT, E. B. Feline bartonellosis and cat scratch disease. *Veterinary Immunology and Immunopatology*, v. 15, n. 123 (1-2), p.167 - 171, 2008.
- BRUM, J. G. W.; RIBEIRO; P. R.; COSTA; P. R. P.; OLIVEIRA, C. M. B. Artrópodos Parasitos dos animais domésticos da zona sul do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 39, n. 5, p. 533-537, 1987.
- BULL, M. S., SWANDALE, S., OVEREND, D.; HESS, E. A. Suppression of *Boophilus microplus* populations with fluazuron – an acarine growth regulator. *Australian Veterinary Journal*, v. 74, p. 468 - 476, 1996.
- BUSS, E. A.; PARK - BROWN, S. G. Natural Products for Insect Pest Management. Chapman Hall, London, 2002.
- BURG, R. W., MILLER, B. M., BAKER, E. E., BIRNBAUM, J., CURRIES, J. A., HARMAN, R., KONG, V. L., MONAGHAN, R. L., OLSON, G., PUTTER, I., TUNAC, J. P., WALLICK, H., STAPLEY, E. O., OIWA, R.; OMURA, S. The action of avermectin on identified central neurons from *Helix* and its interaction with acetylcholine and gamma-aminobutyric acid responses. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy*, v. 15, p. 361 – 367, 1979.
- BYRON, D. W.; ROBINSON, W. H. Research on household flea control. *Pest Manage*, v. 5, p. 29 - 31, 1986.

- CADIERGUES, M. C.; STEFFAN, O.; TINEMBANT, J.; FRANC, M. Efficacy of an adulticide used alone or in combination with an insect growth regulator for flea infestations of dogs housed in simulated house environments. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, p. 1122-1125, 1999.
- CADIERGUES, M. C.; CAUBET, C.; FRANC, M. Comparison of the activity of selamectin, imidacloprid and fipronil for the treatment of dogs infested experimentally with *Ctenocephalides canis* and *Ctenocephalides felis felis*, *Veterinary Record*, v. 149, p. 704 – 706, 2001.
- CAMINHA FILHO, A. Timbós e rotenona: uma riqueza nacional inexplorada. 2. ed. Rio de Janeiro: Serviço de Informação Agrícola, 1940. 14 p.
- CAMPBELL, W. C. Ivermectin: An update. *Parasitology Today*, v. 1, p. 10 - 16, 1985.
- CAMPBELL, W. C.; BENZ, G. W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 7, 1 - 16, 1984.
- CARLOTTI, D. N. Therapy of Flea Allergy Dermatitis. In: Proceedings of the 26th World Congress WSAVA, Vancouver, BC, Canada, 8 - 11 August, 2001. 282 - 285p.
- CHANDLER, G. T. et al. Fipronil effects on estuarine copepod (*Amphiascus tenuiremis*) development, fertility and reproduction: a rapid life cycle assay in 96-well microplate format. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 23, n. 1, p. 117 - 124, 2004.
- CHADWICK, A. J. Use of a 0.25 per cent fipronil pump spray formulation to treat canine cheyletiellosis. *Journal of Small Animal Practice*, v. 38, n. p. 261 - 262, 1997.
- CHAO, S. L.; DENNEHY, T. J.; CASIDA, J. E. Whitefly (Hemiptera: Aleyrodidae) binding site for imidacloprid and related insecticides: a putative nicotinic acetylcholine receptor. *Journal of Economic Entomology*, v. 90, p. 879 – 882, 1997.
- CHATELLIER, K. Nitenpyram. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinaria*, v. 23, n. 8, p. 748-749, 2001.
- CHEDWICK, P. J. Use of 0.25 per cent fipronil pump spray formulation to treat canine cheyletiellosis. *Veterinary Record*, v. 38, p. 261 – 262, 1997.
- CLARE, F.; MELLO, M. L. C.; BASTOS, T. V.; LESSA, C.; CONCEIÇÃO, L. G. Use of fipronil for treatment of *Lynxacarus radovskyi* in outdoor cats in Rio de Janeiro (Brazil). *Veterinary Dermatology*, v. 15, suppl. 1, p. 50, 2004.
- COHEN, E. Chitin Synthesis and Degradation as Targets for Pesticide Action. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, v. 22, p. 245 – 261, 1993.
- COSTA, H. M. A.; BATISTA JR., J. A.; FREITAS, M. G. Endo e ectoparasitos de *Canis familiaris* em Belo Horizonte. *Arquivos da Escola de Veterinária*, v.14, n. 103 - 112, 1962.

- COLLINS, H. L.; CALLCOTT, A. M. A. Fipronil: An ultra-low-dose bait toxicant for control of red imported fire ants (Hymenoptera: Formicidae). *The Florida Entomologist*, v. 81, n. 3, p. 407-415, sep, 1998. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/3495930> >. Acesso em: 25/08/2009.
- CONNELLY, P. Environmental fate of Fipronil. Dec, 2001 Disponível em: <<http://www.pw.ucr.edu/textfiles/fipronil.pdf>>. Acesso em: 01/09/2009.
- COOPER, P. R.; PENALIGGON, E. J. Use of fibronil to eliminate recurrent infestation by *Trichodectes canis* in a pack of bloodhounds. *Veterinary Record*, v. 139, p. 95, 1996.
- CORDERO-ERAUSQUIN, M.; MARUBIO, L. M.; KLINK, R.; CHANGEUX, J. P. Nicotinic receptor function: newperspectives from knockout mice. *Trends in Pharmacooogy and Scence*, 21:211-17, 2000.
- CORREIA, T. R.; CRUZ, V. P.; RIBEIRO, F. A.; MELO, R. M. P. S.; FERNANDES, J. I.; VEROCAI, G. G.; SCOTT, F. B. Atividade residual in vitro do pelo de cobertura de cães tratados com dinotefuran sobre larvas e adultos de *Ctenocephalides felisfelis* (BOUCHÉ, 1835) (SIPHONAPTERA: PULICIDAE). *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 17, n. 4, p. 195-199, (2008).
- CORREIA, T. R.; SCOTT, F. B.; VEROCI, G. G.; SOUZA, C.P.; FERNANDES, J. I.; MELO, R. M. P. S.; VIEIRA, V. P. C.; RIBEIRO, F. A. Larvicidal efficacy of nitenpyram on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 173, n. 1-2, p. 169-172, 2010.
- COWMAN, L. A.; CAMPBELL, K. Generalised demodicosis in a cat responsive to amitraz. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 192, p. 1442 - 1444, 1988.
- CRUTHERS, L.; GUERRERO, J.; ROBERTSON-PLOUCH, C.; SLONE, R. Evaluation of the speed of kill of fleas and ticks with fipronil or imidacloprid. *In: Proceedings of the Fifth International Symposium on Ectoparasites of Pets*, Fort Collins, 11-13 April 111p. 1999.
- CUNNINGHAM, J.R., RYAN, W.G. Comparação entre Fipronil (Top Spot) e Imidacloprid (Spot On) no controle de infestações por pulgas quando aplicados logo após banho com xampu. *A Hora Veterinária*, v.109, p.15 - 8, 1999.
- CURTIS, C. F. Use of 0,25% fipronil spray to treat sarcoptic mange in a litter of five-week-old puppies. *Veterinary Record*, n. 139, v. 2, p. 43 - 44, 1996.
- CURTIS, C. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats. Part 2. *In Practice*, v. 21, p. 448 - 54, 1999.
- CURTIS, C. F. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, v. 15, p. 108 - 114, 2004.
- DHADIALLA, T. S.; CARLSON, G. R. New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity. *Annual Review of Entomology*, v. 43, p. 545 - 69, 1998.

- DABORN, P.; MCCART, C.; WOODS, D.; FFRENCH-CONSTANT, R. F. Detection of insecticide resistance-associated mutations in cat flea *RDL* by TaqMan-allele specific amplification. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 79, p. 25–30, 2004.
- DANTAS-TORRES, F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites & Vectors*, v.3, n.26, p. 1 -11, 2010.
- DAS, P. C., YAN, C., CHERRINGTON, N., HODGSON, E., ROSE, R. L. Fipronil induces CYP isoforms and cytotoxicity in human hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions* v. 164 p. 200–214, 2006.
- DEAN, S. R., MEOLA, R. W., MEOLA, S. M., SITTERZBHATKAR, H. & SCHENKER, R. Mode of action of lufenuron on larval cat fleas (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Medical Entomology*, v. 35, p. 720 - 724, 1998.
- DEAN, S. R.; MEOLA, R. W.; MEOLA, S. M.; BHATKAR, H. S.; SCHENKER, R.. Mode of action of lufenuron in adult cat *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 36, p. 486-492, 1999.
- DECKER, M. W.; MEYER, M. D. Therapeutic potential of neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as novel analgesics. *Biochemistry and Pharmacology*, v. 58, p. 917–23, 1999.
- DEFRA. *Evaluation on: fipronil use as a public hygiene insecticide*. Department for Environment, Food and Rural Affairs, 1999. 116p.
- DENHOLM, I.; DEVINE, G.; FOSTER, S.; GORMAN, K.; NAUEN, R. Incidence and management of insecticide resistance to neonicotinoids. *Proc Brighton Crop Prot Conf – Pests and Diseases*, BCPC, Farnham, Surrey, UK, 2002. 161 - 168p.
- DOBSON P, TINEMBART O, FISCH RD, JUNQUERA P: Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. *Veterinary Record*, v. 25, n. 147, p. 709 - 713, 2000.
- DRYDEN, M. W. Highlights and horizons in flea control. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinaria*, v. 21, n. 4, p. 296-297, 327, 1999.
- DRYDEN, M. W. Integrated flea control for the 21st century. *The North American Veterinary Conference 2003, Small Animal and Exotics*. Orlando, Florida, USA, p. 808-809, 2003.
- DRYDEN, M. W. Management of flea infestations. In: *Congress of the World Veterinary Association*, v. 25, p. 308 - 313, 1995.
- DRYDEN, M. W., MAGID-DENENBERG, M. W.; BUNCH, S. T.; BOYER, J.; SCHENKER, R. Control of Fleas on Dogs and Cats and in Homes with the Combination of Oral Lufenuron and Nitenpyram. *Veterinary Therapeutics*, v. 2, n. 3, p. 208-214, 2001.
- DRYDEN, M. W.; BOYER, J. E.; SMITH, V. Techniques for estimating on-animal populations of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 31, p. 631-634, 1994.

- DRYDEN, M. W.; BROWN, H.; BUCK, S.; SCHWAHN, R.; SLOAN, T.; SUMMERS, S. Giving pets effective long-term protection against flea infestation. *Veterinary Medicine*, p. 16-18, 1998.
- DRYDEN, M. W.; DENENBERG, T.M.; BUNCH, S. Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid. *Veterinary Parasitology*, v. 93, p. 69-75, 2000.
- DRYDEN, M. W.; PRESTWOOD, A. K. Successful flea control. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 15, n. 6, p. 821 - 831, 1993.
- DRYDEN, M. W.; RUST, M. K. The cat flea: biology, ecology and control. *Veterinary Parasitology*, v.52, n. 1, p. 19, 1994.
- DRYDEN, M. W.; SMITH, V.; PAYNE, P. A.; MCTIER, T. L. Comparative Speed of Kill of Selamectin, Imidacloprid, and Fipronil-(S)-Methoprene Spot-On Formulations against Fleas on Cats. *Veterinary Therapeutics Fall*, v. 6, n. 3, p. 2005.
- DRYDEN, M.W. Biology of fleas of dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinaria*, v. 15, p. 569 - 79, 1993.
- EVANS, N. A.; BISHOP, B. F.; BRUCE, C. I.; GOADIE, A. C.; GRATON, K. A.; GIBSON, S. P.; PACEY, M. S.; PERRY, D. A.; WITTY, M. J. Discovery and biological spectrum of selamectin. Ectoparasitic activity of Selamectin. A novel endectocide for dogs and cats. Symposium 17th International Conference of WAAVP, Copenhagen, Denmark, August 1999.
- EVERETT, R. CUNNINGHAM, J.; ARTHUR, R.; BLEDSOE, D. L.; MENCKE, N. Comparative evaluation of the speed of flea kill of imidacloprid and selamectin on dogs. *Veterinary Therapy*, v. 1, n. 4, p. 229-234, 2000.
- FARMER, H.; SEAWRIGHT, A. A. The use of amitraz (N1-2, 4(dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl) imino)-methyl]-N-methylmethanimidamide) in demodicosis in dogs. *Australian Veterinary Journal*, v. 56, p. 537 - 541, 1980.
- FINK, D. W.; PORRAS, A. G. Pharmacokinetics of Ivermectin in Animal and Humans. In *Ivermectin and Abamectin*, p 113-130, 1989.
- FISHER, M. A., HUTCHINSON, M. J., JACOBS, D. E.; DICK, I. G. C. Comparative efficacy of fenthion, dichlorios/fenitrothian and permethrin against the flea *Ctenocephalides felis* on the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 35, p. 244 - 246, 1994.
- FRANC, M.; BEUGNET, M.; VERMOT, S. Efficacy of fipronil-(S)-methoprene on fleas, flea egg collection, and flea egg development following transplantation of gravid fleas onto cats. *Veterinary Therapy*, v. 8, p. 285 - 292, 2008.
- FRANC, M.; YAO, K. P. Comparison of the activity of selamectin, imidacloprid and fipronil for the treatment of cats infested experimentally with *Ctenocephalides felis felis* and *Ctenocephalides felis strongylus*. *Veterinary Parasitology*, v. 143, p. 131 - 133, 2007.

- FFRENCH-CONSTANT, R. H.; STEICHEN, J.; ROCHELEAU, T. A.; ARONSTEIN, K.; ROUSH, R. T. A single amino acid substitution in a b-aminobutyric acid subtype A receptor locus associated with cyclodiene insecticide resistance in *Drosophila* populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, p. 1957 - 1961, 1993.
- FRIEDEL, T., HALES, D. F.; BIRCH, D. Cyromazine induced effects on the larval cutical of sheep blowfly *Lucilia cuprina*: ultrastructural evidence for a possible mode of action. *Pesticidal Biochemistry and Physiology*, v. 31, p. 99 – 107, 1989.
- GENCHI, C. Arthropods as zoonoses and their implications. *Veterinary Parasitology*, v. 44, p. 21-33, 1992.
- GRAF, J. F. The role of insect growth regulators in arthropod control. *Parasitol Today*, v. 9, p. 471 - 474, 1993.
- GRAF, J. F. The role of insect growth regulators in the control of ectoparasites. Novartis Animal Health Scientific Communications. 17th International Conference of WAAVP, p. 1 - 5, 1999.
- GRIER, K. *Pets in America: A history*. New York: Harvest Book, Harcourt, 2006. 392p.
- GREEK, J.S. Environmental flea control - general guidelines and recent advances. *Veterinary Medicine*, v. 89, n. 8, p. 763 - 769, 1994.
- GRENIER, S.; GRENIER, A. M. Fenoxycarb, a fairly new insect growth regulator: a review of its effects on insects. *Annals of Applied Biology*, v. 122, p. 369 - 403, 1993.
- GRONVOLD, J.; HENRIKSEN, S. A.; LARSEN, M., NANSEN, P.; WOLSTRUP, J. Aspects of biological control with special reference to arthropods, protozoans and helminthes of domesticated animals. *Veterinary Parasitology*, v.64, p.47-64, 1996.
- GORTEL, K. Advances in topical and systemic therapy for flea control in dogs. *Canine Practice*, v. 22, n. 3, p. 16–21, 1997.
- GUNASEKARA, A.S.; TRUONG, T.; GOH, K.S.; SPURLOCK, F.; TJEERDEMA, R.S. Environmental fate and toxicology of fipronil. *Journal of Pesticide Science*. Japan, v. 32, n. 3, p.198-199, 2007.
- HAINZL, D.; COLE, L.M.; CASIDA, J.E. Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chemical Research in Toxicology*. v. 11, n. 12, p. 1529-1535, dec, 1998.
- HAMANN SR, MARTIN WR. Opioid and nicotinic analgesic and hyperalgesic loci in the rat brain stem. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 261, p.707–15, 1992.
- HAMON, N. M., GAMBOA, H.; GARCIA, J. E. M. Fipronil: a major advance for the control of boll weevil in Columbia. *Cotton insect research and control conference*. N.C.C., Memphis, TN. vol. 2, p. 990-994, 1996.

- HINK, W. F., DROUGHT, D. C.; BARNETT, S. Effect of an experimental systemic compound, CGA-184699, on life stages of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 28, p. 424-427, 1991.
- HOSKING, B.; SMITH, B. K.; SCHUELE, G.; STREHLAU, G.; JUNQUERA, P. EFFICACY OF A 12.5% PYRIPROLE SPOT-ON SOLUTION AGAINST NATURAL FLEA (*Ctenocephalides felis*) infestations on dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* v. 7, n. 1, p. 32 – 35, 2009.
- HOVDA, L. R.; HOOSER, S. B. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 32, n.2, p. 455 – 467, 2002.
- HENDERSON, G.; FORSCHLER, B. T. Termite bait tests. *Louisiana Agriculture*, v. 40, n. 3, p. 9-11, 1997.
- HOFFMAN, B.; LEFKOWITZ, R.; TAYLOR, M.. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous system. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1996, 105–139p.
- HOGSETTE, J. A. Management of ectoparasites with biological control organisms. *International Journal of Parasitology*, v. 29, p. 147 - 151, 1999.
- HOLZMER, S.; HAIR, J. A.; DRYDEN, M. W.; YOUNG, D. R.; CARTER, L. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone for the control of fleas (*Ctenocephalides felis*) on cats *Veterinary Parasitology*, V. 150, p. 219–224, 2007.
- HOPKINS, K. D., MARCELLA, K. L.; STRECKER, A. E. Ivermectin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 197, p. 93 -94, 1990.
- HOUSTON, D. M., PARENT, J. & MATUSHEK, K. J. (1987). Ivermectin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* v. 191, p. 78–80.
- HOVDA, L. R.; HOSER, S. B. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 32, p. 455 – 467, 2002.
- HOY, M.A. Myths, models, and mitigation of resistance to pesticides. *Proceedings of the Royal Society of London (Series B)*, v. 353, n. 1376, p. 1787 - 1795, 1998.
- HUET, A. N. et al. Merial. Lyons-França. Parasiticidal Combination. US 006482425b1. 17 mar. 1999, 19 nov. 2002. Unites states Patent, USA.
- HUNTER, J.S., KEISTER, D.M., JEANNIN, P. Fipronil: a new compound for animal health. In: Proceeding of the American Association of Veterinary Parasitologists, 39th Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, 1994, p. 40.
- HURLEY, P. M.; HILL, R. N.; WHITING, R. J. Mode of Carcinogenic Action of Pesticides Inducing Thyroid Follicular Cell Tumors in Rodents. *Environmental Health Perspectives*, v.106, n.8, p. 437-445, 1998.

HUTCHINSON, M. J.; JACOB, S D. E.; FOX, M. T.; JEANNIN, P.; POSTAL, J. M. Evaluation of flea control strategies using fipronil on cats in a controlled simulated home environment. *Veterinary Record*, v. 142, n. 14, p. 356-357, 1998.

ITOH, N.; MURAOKA, N. Efficacy of fipronil against *Sarcoptes scabiei* in dogs. *Journal of Veterinary Medicine – Japan*, v. 53, n. 6, p. 472 - 475, 2000.

ITOH, N; ITOH, S. Efficacy of 10% fipronil against infestation of dogs by *Otodectes cynotis*. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*, v. 54, n. 4, 279 - 281, 2001.

JACKSON, D.; CORNELL, C. B.; LUUKINEN, B.; BUHL, K.; STONE, D. Fipronil Technical Fact Sheet. National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. <http://npic.orst.edu/factsheets/fiptech.pdf> (accessed outubro 2010), 2009.

JACOBS, D. E., HUTCHINSON, M. J., FOX, M. T.; KRIEGER, K. J. Comparison of flea control strategies using imidacloprid or lufenuron on cats in acontrolled simulated home environment. *American Journal of Veterinary Research*, v. 58, p. 260 – 262, 1997.

JACOBS, D. E., M. J. HUTCHINSON, W.; RYAN, G. Control of Flea populations in a simulated home environment model using lufenuron, imidacloprid or Fipronil. *Medical Veterinary Entomology*, v. 25, p. 73-77, 2001.

JACOBSON, M. Insecticides from plants; a review of the literature. Washington DC: USDA, 1971, 138p.

JAEGERMAN, M. Price tag: the top ten pets. *New York Times* (National Edition), November 12, p. 5, 1992.

JEANNIN, P. N – Phenylpyrazole based anti-flea and anti-tick collar for cats and dogs. United States Patent US006083519A, July 4 2000.

JESCHKEI, P.; NAUEN, R. Neonicotinoid insecticides. *Comprehensive Molecular Insect Science*, v.6, p. 53 – 105, 2005.

JOHNES, C. J.; DI PIERRO, J. A. Biology and Control of Arthropod Parasites of Horses. *Compendium of Continuing Veterinary Education*, v. 18, p.551 – 558, 1996.

JUCKETT, G. Pets and parasites. *American Family Physician*, v.56, p. 1763 - 1775, 1997.

KAAYA, G.P.; MWANGI, E.N.; OUNA, E.A. Prospects for biological control of livestock ticks, *Rhipicephalus appendiculatus* and *Amblyomma variegatum*. Using the Entomogenous Fungi *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae*. *Journal of Invertebrate Pathology*, San Diego, v. 67, p. 15-20, 1996.

KAGABU, S. Client product information: Capstar™. Greensboro, NC, Novartis, 2000.

KAGABU, S.; AKAGI, T. Quantum chemical consideration of photostability of imidacloprid and related compounds. *Journal of Pesticide Science*, v. 22, p. 84–89, 1997.

- KAGABU, S.; MEDEJ, S. Stability comparison of imidacloprid and related compounds under simulated sunlight, hydrolysis conditions, and to oxygen. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, v. 59, p. 980–85, 1995.
- KAGABU, S. Chloronicotinyl insecticides— discovery, application and future perspective. *Review in Toxicology*, v. 1, p. 75– 129, 1997.
- KASHIWADA, Y. BESTGUARD (nitenpyram, TI-304) a new systemic insecticide. *Agrochemicals Japan*, v. 68, p. 18-19, 1996.
- KATHRINA, G. A.; ANTONIO, L. O. J. Controle biológico de insetos mediante extractos botánicos. In: CARBALL, M.; GUAHARAY, F. (Ed.). Control biologico de plagas agrícolas. Managua: CATIE, 2004. p. 137-160.
- KAWADA, H.; HIRANO, M. Insecticidal Effects of the Insect Growth Regulators Methoprene and Pyriproxyfen on the Cat Flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 33, n. 5, p. 819 - 822, 1996.
- KEANE, P. The use of Piperonyl butoxide in formulations for the control of pests in humans, domestic pets and food animals. In: *Piperonyl Butoxide. The Insect Synergist* ed D.G. Jones. Chapter 18, 1998, p 289–300.
- KERN, W. H. JR.; RICHMAN, D. L.; KOEHLER, P. G.; BRENNER, R. J. Outdoor survival and development of immature cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) in Florida. *Journal of Medical Entomology*, v. 36, p. 207-211, 1999.
- KHAN, I. M.; STANISLAUS, S.; ZHANG, L.; TAYLOR, P.; YAKSH, T. L. A-85380 and epibatidine each interact with disparate spinal nicotinic receptor subtypes to activate analgesia and nociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, v. 297, p. 230–39, 2001.
- KHAN, I. M.; YAKSH, T.L.; TAYLOR, P. Epibatidine binding sites and activity in the spinal cord. *Brain Research*, v. 753, p. 269–82, 1997.
- KIRKWOOD, A. C. Dipping for the control of sheep scab. *State Veterinary Journal*, v. 34, p. 134 - 41, 1979.
- KIRKWOOD, A. C.; BATES, P. G. Sheep Scab: Some important aspects of dipping. *State Veterinary Journal*, v.41, p. 42 – 9, 1987.
- KLEIER, D.; HOLDEN, I.; CASIDA, J. E.; RUZO, L. O. Novel photoreactions of an insecticidal nitromethylene heterocycle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. n. 33, p. 998-1000, 1985.
- KOEHLER, J. E.; GLASER, C. A. J.; TAPPERO, W. *Rochalimaea henselae* infectiona new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *Journal of American Medical Association*, v. 271, p. 531 – 535, 1994.

- KOLLMAYER, W. D.; FLATTUM, R. F.; FOSTER, J.P.; POWELL, J. E.; SCHROEDER, M. E.; SOLOWAY, S. B. Discovery of the nitromethylene heterocycle insecticides. In *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*, p. 71–89, 1999.
- KRAMER, F.; MENCKE, N. 2001. *Flea biology and control*. Springer-Verlag, New York, 2001 192p.
- LABARTHE, N. V.; PEREIRA, N. R.; SOARES, A. M.; BORDIN, E.; ROTTA, A.; GUERRERO, J. Dirofilariose canina no Estado do Rio de Janeiro: prevalência das formas oculta e microfilarêmica. Gramado - Anais do XII Congresso Brasileiro de Clínica Veterinária de Pequenos Animais, p. 16, 1990.
- LEIRS, H.; LARSEN, K. S.; LODAL, J. Palatability and toxicity of fipronil as a systemic insecticide in a bromadiolone rodenticide bait for rat and flea control. *Medical and Veterinary Entomology*, v. 15, p. 299 – 303, 2001.
- LEMKE, L. A., KOEHLER, P. G.; PATTERSON, R. S. Susceptibility of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae) to pyrethroids. *Journal of Economic Entomology*, v. 82, p. 839 – 841, 1989.
- LEMONS, T. D.; PEREIRA, A. B. F. S.; BALTAZAR, J.; VILARDO, F. E. S. Diagnóstico e tratamento do *Lynxacarus radovskyi* no estado do Rio de Janeiro, Brasil- Relato de caso. *Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida*, v. 23, n. 1, p. 69-70, 2003.
- LEVOT, G. W. Resistance and the control of sheep ectoparasites. *International Journal for Parasitology*, v. 25, p. 1355–1362, 1995.
- LEWIS, C. Update on sheep scab. *In Practice*, v. 19, p. 558 - 64, 1997.
- LINARDI, P. M.; GUIMARÃES, L. R. *Sifonápteros do Brasil*. São Paulo: Museu de Zoologia da Universidade de São Paulo, 2000. 291p.
- LIU, M. Y.; CASIDA, J. E. High-affinity binding of [3H] imidacloprid in the insect acetylcholine receptor. *Pesticide and Biochemistry Physiology*, v. 46, p. 40 – 46, 1993.
- LYONS, H. Notes on the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché). *Psyche*, v. 22, p. 71- 73, 1915.
- LLOYD, G. K.; WILLIAMS, M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, v. 292, p. 461–67, 2000.
- LUSTOSA, D. S.; CARNEIRO, J. R.; CARVALHO, E. S. D.; JARDIM, J. H. V. Ectoparasitos de cães vadios de Goiânia. *Revista de Patologia Tropical*, v. 4, n. 2, p. :397 - 399, 1973.
- MCCALL, J.; ALVA, R.; IRWIN, J. P.; CARITHERS, D.; BOECKH, A. Comparative efficacy of a combination of fipronil/(S)-methoprene, a combination of imidacloprid/permethrin, and imidacloprid against fleas and ticks when administered topically to dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v. 2, p. 74 - 77, 2004.

- MACDONALD, J. M. Flea control: An overview of treatment concepts for North America. *Veterinary Dermatology*, v. 6, p. 121 – 130, 1995.
- MACHADO, M. L. S.; RODRIGUES, E. M. P. Emprego do nitenpyram como larvicida em mífases caninas por *Cochliomyia hominivorax*. *Acta Science Veterinary*, v. 30 p. 59 – 62, 2002.
- MCCOY, C.; BROCE, A. B.; DRYDEN, M. W. Flea blood feeding patterns in cats treated with oral nitenpyram and the topical insecticides imidacloprid, fipronil and selamectin. *Veterinary Parasitology*, v. 156, p. 293, 2008.
- MAHONEY, R.; TINEMBART, O.; SCHENKER, R. Flearelated itching in cats and dogs after treatment with nitenpyram. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinaria*, v. 23, p. 20-23, 2001.
- MARRINER, S. E., MCKINNON, I.; BOGAN, J. A. The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 10, p. 175 – 179, 1987.
- MARSELLA R. Advances in flea control. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, v. 29, n. 6, p. 1407 – 1424, 1999.
- MARTINEZ, S. S. O nim, *Azadiractina indica* – Natureza, usos múltiplos, produção. Londrina: IAPAR, 2002. 142 p.
- MATSUDA, K.; BUCKINGHAM, S. D.; KLEIER, D.; RAUH, J. J.; GRAUSO, M.; SATTELLE, D. B. Neonicotnoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacology Science*, v. 22, n. 11, p. 573-580. 2001.
- MATSUMURA, F. *Toxicology of insecticides*. London: Plenum, 1976. p. 134-139.
- MAYNARD, L.; HOUFFSCHIMITT, P.; LEBREUX, B. Field efficacy of a 10 per cent pyriproxyfen spot-on for the prevention of flea infestations on cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 42, p. 491 - 494, 2001.
- MEDLEAU L. Using ivermectin to treat parasitic dermatoses in small animals. *Veterinary Medicine*, v.89, p. 770 – 774, 1994.
- MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A.; LOWER, K.; ALVA, R.; CLEKIS, T.; CASE, J.; MCARTHUR, T. R.; BARRICK, R. A.; JEANNIN, P.; IRWIN, J. Effect of topical application of fipronil in cats with flea allergic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 221, n. 2, p. 254 – 257, 2002.
- MEHLHORN, H.; HANSEN, O.; MENCKE, N. Comparative study on the effects of three insecticides (fipronil, imidacloprid, selamectin) on the developmental stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis* Bouché 1835): a light and electron mircoscopic analysis of in-vivo and in-vitro experiments. *Parasitology Research*, v. 87, p. 198 – 207, 2001.
- MELO, D. R.; CRUZ, G. B.; REIS, R. C. S.; BITTENCOURT, V. R. E. P. Desenvolvimento dos Fungos *Metarhizium anisopliae* (Metschnikoff, 1879) Sorokin, 1883 E *Beauveria bassiana*

(balsamo) Vuillemin, 1912 sobre *Ctenocephalides felis felis* (BOUCHÉ, 1835). *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.16, n. 3, p. 166 – 170, 2007.

MELO-FILHO, R.M.; VEIGA, A.F.S.L. Eficiência do Fipronil no controle do cupim de montículo, *Nasutitermes sp.* (Isoptera: Termitidae) em cana-de-açúcar. *Anais da Sociedade Entomológica do Brasil, Londrina*, v. 27, n. 01, p. 149-152, 1998.

MEOLA, R. W., DEAN, S. R., MEOLA, S. M., SITTERZBHATKAR, H.; SCHENKER, R. Effect of lufenuron on chorionic and cuticular structure of unhatched larval *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 36, p. 92 - 100, 1999.

MEOLA, R.; PULLEN, S.; MEOLA, S. Toxicity and histopathology of the growth regulator pyriproxyfen to adults and eggs of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 33 n. 4, p. 670 - 679, 1996.

METZGER, M. E.; RUST, M. K. Egg production and emergence of adult cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) exposed to different photoperiods. *Journal of Medical Entomology*, v. 33, p. 651-655, 1996.

MILLER, P. F.; PETERS, B. A.; HORT, C. A. A field study to evaluate integrated flea control using lufenuron and nitenpyram compared to imidacloprid used alone. *Australian Veterinary Practise*, v. 31, p. 60-66, 2001.

MONTEIRO, S. G.; BITTENCOURT, V. R. E. P.; DAEMON, E.; FACCINI, J. L. H. Pathogenicity under laboratory conditions of the fungi *Beauveria bassiana* and *Metarrhizium anisopliae* on larvae of the tick *Rhipicephalus sanguineus* (Acari:Ixodidae). *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, São Paulo, v. 7, p. 113 - 116, 1998.

MOYSES, E. W.; GFELLER, F. J. Topical applications as a method for comparing the effectiveness of insecticides against cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v.38, p. 193 - 195, 2001.

MULLA, M. S. The future of insect growth regulators in vector control. *Journal of the American Mosquito Control Association*, v. 11, p. 269 – 273, 1995.

MULROONEY, J.E., WOLFENBARGER, D.A., HOWARD, K.D. AND GOLI, D. Efficacy of ultra low volume and high volume applications of fipronil against the boll weevil. *Journal of Cotton Science*, 2:3, 110-116, 1998.

NAGATA, K., E. AOYAMA, T. IKEDA, AND T. SHONO. Effects of nitenpyram on the neuronal nicotinic acetylcholine receptor-channel in rat phaeo-chromocytoma PC12 cells. *Journal of Pesticide Science*, v. 24, p. 143-148, 1999.

NATHANSON, J. A. Characterization of octopaminesensitive adenylate cyclase: Elucidation of a class of potent and selective octopamine-2 receptor agonists with toxic effects in insects. *Proceedings of National Academy of Science USA*, v. 82, p. 599 – 603, 1985.

NAUEN, R.; EBBINGHAUS-KINTSCHER, U.; ELBERT, A.; JESCHKE, P.; TIETJEN, K. Acetylcholine receptors as sites for developing neonicotinoid insecticides. *In Biochemical Sites*

- of *Insecticide Action and Resistance*, ed. by Ishaaya I. Springer, New York, NY, 2001. 77–105p.
- NAUEN, R.; BRETSCHEIDER, T. New modes of action of pesticides. *Pesticides Outlook*, v. 12, p. 241 – 245, 2002.
- NAUEN, R.; JESCHKE, P. *In Focus*: Neonicotinoid insecticides. *Pest Management Science*, v. 64, p. 1081, 2008.
- NOBRE E CASTRO, M. C. Estudo de associação ivermectin, pirantel na prevenção da dirofilariose e contole de nematódeos intestinais em cães. *Dissertação, Mestrado em Patologia Veterinária*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 70p. 1994.
- NOLI, C.M. Principais ectoparasitoses de cães e gatos. *A Hora Veterinária*, v. 21, n.125, p. 45-50, 2002.
- NOVARTIS. CAPSTAR™ (nitenpyram) Tablets. Novartis Animal Health US, Inc. 2008. 28p.
- NUTTALL, T. J.; FRENCH, A. T., CHEETHAM, A. C.; PROCTOR, F. J. (1998). Treatment of *Trombicula autumnalis* infestation in dogs and cats with a 0.25 per cent fipronil pump spray. *Journal of Small Animal Practice*, v. 39, p. 237 – 239, 1998.
- NYSDEC. *Letter to Kandy Walker Duke, Rhône Merieux*. New York State Department of Environmental Conservation, November, 1996.
- OLIVERIA, P.S.; PEDRO, J. Detecção da citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade, do inseticida fipronil no organismo teste *Allium cepa*. 2008. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Rio Claro, 2008.
- OLIVEIRA, C. M. B.; RIBEIRO, P. B. Espécies de pulgas que parasitam cães em Porto Alegre e suas prevalências mensais. *Arquivos da Faculdade UFRGS*, v. 10, n. 11, p. 29 - 33, 1983.
- OLSEN, A. A rsberetning Annual Report 1981. Lyngby, Denmark *Danish Pest Infestation Laboratory*, 1982.
- OSBRINK, W. L. A, RUST, M. K. Cat flea (Siphonaptera: Pulicidae): factors influencing host-finding in the laboratory. *Annals of the Entomological Society of America*, v. 78, p. 29 - 34, 1985.
- PAIÃO, J. C. V.; MONTEIRO, A. C.; KRONKA, S. N. Susceptibility of the cattle tick *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) to isolates of the fungus *Beauveria bassiana*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 17, p. 245 - 251, 2001.
- PALMA, K.G., MEOLA, S.M. AND MEOLA, R.W. Mode of action of pyriproxyfen and methoprene on eggs of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 30, p. 421 – 425, 1993.

PAYNE, P. A.; DRYDEN, M. W.; SMITH, V.; RIDLEY, R. K. Effect of 0,29% w/w fipronil spray on adult flea mortality and egg production of three different cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché), strains infesting cats. *Veterinary Parasitology*, v.102, p. 331-340, 2001.

PEREIRA, M. C.; SANTOS, A. P. *Ctenocephalides felis felis*: biologia, ecologia e controle integrado – Parte 1 (Biologia ecologia). São Paulo. *Clínica Veterinária*, n.16, p.34 - 38, 1998.

PERRINS, N.; HENDRICKS, A. Recent advances in flea control. *In Practice*, v. 29, p. 202 – 207, 2007.

PETTER, F. Lês animaux domestiques et leurs ancetres. *Bordas Edition Paris*, 1973.

POLLMEIER, M., PENGO, G.; JEANNIN, P.; SOLL, M. Evaluation of the efficacy of fipronil formulations in the treatment and control of biting lice, *Trichodectes canis* (De Geer, 1778) on dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 107, n.1-2, p. 127-136, 2002.

POLLMEIER, M., PENGO, G.; LONGO, M.; JEANNIN, P. Effective treatment and control of biting lice, *Felicola subrostratus* (Nitzsch in Burmeister, 1838), on cats using fipronil formulations. *Veterinary Parasitology*, v. 121, n.1-2, p. 157-165, 2004.

POSTAL, J. M.; JEANNIN, P. C.; CONSALVI, P. J. Field efficacy of a mechanical pump spray formulation containing 0,25% fipronil in the treatment and control of flea infestation and associated dermatological signs in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, v. 6, n. 3, p. 153-158, 1995.

POWELL, J. E.; SCHROEDER, M. E.; SOLOWAY, S. B. Discovery of the nitromethylene heterocycle insecticides. In *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed. I, 1999.

PRADO, C.L.O.; MARCHÃO, R.L.; BARROS, R.G.; CUNHA, E.Q. Ação do Fipronil no controle de formigas cortadeiras (*Atta spp.*) na cultura do algodoeiro (*Gossypium hirsutum* L.).2003.Disponível em:<http://www.cnpa.embrapa.br/produtos/algodao/publicacoes/trabalhos_cba4/032.pdf>. Acesso em: 25/08/2009.

PRETTE, N. Avaliação da patogenicidade de *Beauveria bassiana* e *Metarhizium anisopliae*, sobre os diferentes estádios de *Rhipicephalus sanguineus* no cão e no ambiente. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Microbiologia Agropecuária., 2007. 71p.

PRICHARD, R. K., STEEL, J. W., LACEY, E.; HENNESSY, D. R. Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 8, p. 88 – 94, 1985.

PULLIAM, J. D.; SEWARD, R. L.; HENRY, R. T.; STEINBERG, S. A. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Veterinary Medicine Companion Animal Practice*, v. 80, 33–40, 1985.

- RASZL, S. M.; CABRAL, D. D.; LINARDI, P. M. *Xenopsylla cheopis* em cães do Brasil: Primeiro relato. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 50, n.2, p.211-212, 1998.
- RAUGH, J. J.; LUMMIS, S. C. R.; SATTELLE, D. B. Pharmacological and biochemical properties of insect GABA receptors. *Trends in Pharmacological Science*, v.11, p.325 - 329, 1990.
- RHÔNE-POULENC. Atelier International Fipronil/lutte antiacridienne. Lyon: *Rhône-Poulenc Agrochimie*, 1995.
- RHÔNE-POULENC. Fipronil. *Worldwide Technical Bulletin*. Rhône-Poulenc Agrochimie, Lyon, France. P. 19, 1996.
- RIBEIRO, A. L.; FACCHINI, J. L. H.; DAEMON, E. Estudos das variações morfológicas de *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) no Brasil. *Revista Universidade Rural Série Ciências da Vida*, v.18, p.1 – 2, p. 25 – 33, 1996.
- RIBEIRO, V. L. S.; WEBER, M. A.; FETZER, L. O.; VARGAS, C. R. B. Espécies e prevalências das infestações por carrapatos em cães de rua da cidade de Porto Alegre, RS, Brasil. *Ciência Rural*, v. 27, n. 2, p. 285 – 289, 1997.
- ROBERTSON-PLOUCH, C.; BAKER, K. A.; HOZAK, R. R. Clinical Field Study of the Safety and Efficacy of Spinosad Chewable tablets for Controlling Fleas on Dogs. *Veterinary Therapeutics*, v. 9, n. 1, 2008.
- RUST, M. K. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. *Trends in Parasitology*, v. 21, p. 232 – 236, 2005.
- RUST, M. K. Interhost movement of adult cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 31, p. 486-489, 1994.
- RUST, M. K.; DRYDEN M. W. The biology, ecology and management of cat fleas. *Annual Review of Entomology*, v. 42, p. 451-473, 1997.
- RUST, M. K.; WAGGONER, M. M.; HINKLE, N. C.; STANSFIELD, D.; BARNETT, S. Efficacy and longevity of nitenpyram against adult cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v.40, p. 678–681, 2003.
- RUST, M. K.; WAGGONER, M.; HINKLE, N. C.; MENCKE, N.; HANSEN, O.; VAUGHN, M.; DRYDEN, M. W.; PAYNE, P.; BLAGBURN, B. L.; JACOBS, D. E.; BACH, T.; BLEDSOE, D.; HOPKINS, T.; MEHLHORN, H.; DENHOLM, I. Development of a larval bioassay for the susceptibility of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) to imidacloprid. *Journal of Medical Entomology*, v. 39, p. 671 - 674, 2002.
- SALGADO, V. L. Studies on the mode of action of spinosad: insect symptoms and physiological correlates. *Pestic Biochemistry and Physiology*, v. 60, p. 91–102, 1998.
- SALGADO, V. L.; HAYASHI, J. H. Mode of action of metaflumizone. *Veterinary Parasitology*, v. 150, p. 182–189, 2007.

- SAUNDERS, D. S.; HARPER, C. Pesticides, Chapter 11. In *Principles and Methods of Toxicology 3rd Edition*, ed. A. W. Hayes, 1994, p. 389–415.
- SCARAMPELLA, F.; POLLMEIER, M.; VISSER, M.; BOECKH, A.; JEANNIN, P. Efficacy of fipronil in the treatment of feline cheyletiellosis. *Veterinary Parasitology*, v. 129, p. 333-339, 2005.
- SCHENKER, R.; TINEMBART, O.; MARNETT, S.H.; WHITE, S. W. A brief introduction to nitenpyram: a new systemic flea adulticidal for cats and dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.*, v.23, p. 4 – 6, 2001.
- SCHENKER, R.; TINEMBART. O.; HUMBERT- DROZ, E.; CAVALIERO, T.; YERLY, B. Comparative speed of kill between nitenpyram, fipronil, imidacloprid, selamectin and cythioate against adult *Ctenocephalides felis* (Bouché) on cats and dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 112, p. 249-54, 2003.
- SCHUELE, G.; BARNETT, S.; BAPST, B.; CAVALIERO, T.; LUEMPFT, L.; STREHLAU, G.; YOUNG, D. R.; MORAN, C.; JUNQUERA, P. The effect of water and shampooing on the efficacy of a pyriprole 12.5% topical solution against brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) and cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Veterinary Parasitology*, v. 151, n. 2 - 4, p. 300 - 311, 2008.
- SCOTT, F. B.; MARTINS, I. V. F.; SOUZA, C. P.; CORREIA, T. R. Aspectos gerais do controle da pulga *Ctenocephalides felis felis* em cães. *A Hora Veterinária*. v. 125, p.13 - 18, 2002.
- SHEETS, L. P. The neonicotinoid insecticides. In *Handbook of Neurotoxicology*, ed. EJ Massaro, vol. 1, 2002, 79–87p.
- SHIPSTONE, M. A.; KENNETH. V. M. The use of insect development inhibitors as an oral medication for the control of the fleas *Ctenocephalides felis*. *C. canis* in dog and cat. *Veterinary Dermatology*. v. 6, n. 3, p. 131 – 7, 1995.
- SHOOP, W. L., MROZ, K. H.; FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology*, v. 59, p. 139 - 56, 1995.
- SILVA, C. A. D. Seleção de isolados de *Beauveria bassiana* patogênicos ao bicudo do algodoeiro. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v. 36, n. 2, p. 243 – 247, 2001.
- SILVERMAN, J.; RUST, M. K.; REIERSON, D. A. Influence of temperature and humidity on survival and development of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 18, p. 78-83, 1981.
- SINDAN, 2005. Mercado Veterinário 2004 por Espécie Animal e Classes Terapêuticas. Disponível em: < <http://www.sindan.org.br/sindan> >. Acesso em agosto de 2010.
- SNYDER, D. E.; MEYER, J.; ZIMMERMANN, A. G.; et al. Preliminary studies on the effectiveness of the novel pulicide, spinosad, for the treatment and control of fleas on dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 150, n. 4, p.345-351, 2007.

SOLOWAY SB, HENRYAC,KOLLMEYER WD, PADGETT WM, POWELL JE, et al. Nitromethylene heterocycles as insecticides. In *Pesticide and Venom Neurotoxicity*, ed. DL Shankland, RM Hollingworth, T Smyth Jr, New York: Plenum, 1978, 153–58p.

SOLOWAY, S. B.; HENRY, A. C.; KOLLMEYER, W. D.; PADGETT, W. M.; POWELL, J.E.; et al. Nitromethylene insecticides. In *Advances in Pesticide Science*, ed. H Geissb'uehler, vol. 2, Oxford: Pergamon, 1979, 206–17p.

SOLOWAY SB, HENRYAC,KOLLMEYER WD, PADGETT WM, POWELL JE. Nitromethylene heterocycles as insecticides. In *Pesticide and Venom Neurotoxicity*, ed. DL Shankland, RM Hollingworth, T Smyth Jr, 1978, 153–158 p.

SOUZA, S.H.V.C. *Diagnóstico da dirofilariose através da detecção de antígenos circulantes em cães no Estado do Rio de Janeiro*. 1992. p.87.

SOUZA C. P.; CORREIA T. R.; FERNANDES J. I.; CORREIA, T.R.; FERNADES, J. I.; MELO, R. M. P. S.; VEROCAI, G. G.; CAVALCANTE, M. C. H.; SCOTT, F. B. Eficácia do fipronil no tratamento da sarna otodécica em cães. *Revista Universidade Rural*, v. 24, p. 23 - 24, 2004.

SPARKS, T. C.; CROUSE, G. D.; DURST, G. Natural products as insecticides: the biology, biochemistry and quantitative structure–activity relationships of spinosyns and spinosoids. *Pest Management Science*, v.57, p. 896-905, 2001.

STANNECK, D.; LARSEN, K. S.; MENCKE, N. Pyriproxyfen concentration in the coat of cats and dogs after topical treatment with a 1.0% w/v spot-on formulation. *Journal of Veterinarian Pharmacology and Therapeutics*, v. 26, p. 233 - 235, 2003.

ST LEGER, R. J.; GOETTEL, M.; ROBERTS, D. W.; STAPLES, R. C. Penetration events during infection of host cuticle by *Metarhizium anisopliae*. *Journal of Invertebrate Pathology*, v. 58, n. 1, p. 168-170, 1991.

STROLL, G. *Natural crop protection based on local farm resources in the tropics and subtropics*. Josef Margraf, Publisher. Gaimersheim, Germany. 1986. 186 pages.

TAKAGI, K., HAMAGUCHI, H., NISHIMATSU, T., KONNO, T. Discovery of metaflumizone, a novel semicarbazone insecticide. *Veterinary Parasitology*, v. 150, p. 177–181, 2007.

TANCREDI, M. G. F.; CORREIA, T R.; RIBEIRO, F. A.; BOTELHO, M. C. S. N.; VIANNA, P. T.; 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, Jaboticabal*, v. 18, n. 4, p. 74-77, 2009.

TANNER, P. A.; MEO, N. J.; SPARER, D.; BUTLER, S.; ROMANO, M. N.; KEISTER, D. M. Advances in the treatment of heartworm, fleas and ticks. *Canine Practice*, v. 22, n. 2 - 3, p. 40 - 47, 1997.

TAYLOR, M. A. Drugs used in the treatment and control of parasitic infections. 2.2 Ectoparasiticides. In *The Veterinary Formulary, 5th Edition*, (ed. Y. Bishop), 2000, p 265–305.

TAYLOR, M. A. Recent developments in ectoparasiticides. *The Veterinary Journal*, v. 161, n. 3, p. 253 – 268, 2001.

TRHUSFIELD, M.V. *Epidemiologia veterinária*. Acribia, Zaragoza, Ed. 1, 1999, 339p.

TINGLE, C.C.; ROTHER, J.A.; DEWHURST, C.F.; LAUER, S.; KING, W.J. Health and physiology and exploitation and crop protection and planting methods sessions, Ho Chi Minh City, Vietnam, 14-15 October 1997.

TINGLE, C.C.; ROTHER, J.A.; DEWHURST, C.F.; LAUER, S.; KING, W.J. Health and environmental effects of fipronil. Nov, 2000. Disponível em: < <http://www.panuk.org/Publications/Briefing/fipronil.pdf>>. Acesso em: 25/08/2009.

TINGLE, C. C.; ROTHER, J. A.; DEWHURS, C. F.; LAUER, S. KING, W. J. Fipronil: Environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. v. 176, p. 1-66, 2003.

TOMIZAWA, M.; CASIDA, J. E. Desnitroimidacloprid activates the extracellular signal-regulated kinase cascade via the nicotinic receptor and intracellular calcium mobilization in N1E-115 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 184, p. 180–86, 2002.

TOMIZAWA, M.; CASIDA, J. E. Neonicotinoid insecticide toxicology:mechanisms of selective Action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 45, p.247 - 68, 2005.

TOMIZAWA, M.; CASIDA, J. E. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annual Review of Entomology*, v. 48, p. 339–64, 2003.

TOMIZAWA, M.; COWAN, A.; CASIDA, J. E. Analgesic and toxic effects of neonicotinoid insecticides in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 177, p. 77–83, 2001.

TOMIZAWA, M.; LEE, D. L.; CASIDA, J. E. Neonicotinoid insecticides: molecular features conferring selectivity for insect versus mammalian nicotinic receptors. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 48, p. 6016–6024, 2000.

TRAN VAN CANH; KELI, Z. J.; COULIBALY, A. Control of termites and black ants damaging rubber plantations in Africa. In: *Symposium on Natural rubber (Hevea brasiliensis)*: v. 2, 1998.

TURNER, M. J.; SCHAEFFER, J. M. Mode of Action of Ivermectin. In: *Ivermectin and Abamectin*. (ed. W. C. Campbell), p. 73 - 88, 1989.

USEPA. Fipronil Pesticide fact sheet. EPA 737-F-96-005. *United States Environmental Protection Agency*, Washington, USA, 1996.

USEPA. Memorandum: Fipronil -Review of incident reports for three products. DP Barcodes: D241621, D241622, D241623, and D245344. Cases 0124261, 046906, 060305, 014261. *United States Environmental Protection Agency*, Washington, 1998.

- VALENTINE, W.M. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. In: Veterinary clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1990, 375 – 382p.
- VAN ECK, W. H. Mode of action of benzoylphenylureas as inhibitors of chitin synthesis in insects. *Insect Biochemistry*, v. 9, p. 295 - 300, 1979.
- VINCENZI, P.; GAUCHI, C. Efficacy of fipronil against ear mites *Otodectes cyanotis* in dogs and cats. *Proceedings of the 14th Annual Congress ESVD-ECVD Pisa, Italy, September 5–7*, p 117, 1997.
- VINCENZI, P.; GENCHI, G. Eficácia do fipronil a 9,7% contra *Otodectes cynotis*. *Boletim Técnico Merial*. p. 3, 2000.
- WADE, S. E., AND J. R. GEORGI. Survival and reproduction of artificially fed cat fleas, *Ctenocephalides felis* Bouche (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 25, p. 186-190, 1988.
- WALSH, F. Human-Animal Bonds I: The Relational Significance of Companion Animals. *Family Process*, v. 48, n. 4, p. 462 - 480, 2009.
- WANG, C.; ST. LEGER, R. J. Developmental and transcriptional responses to host and nonhost cuticles by the specific locust pathogen *Metarhizium anisopliae* var. *acridum*. *Eukaryotic Cell*, v. 4, n. 5, p. 937-947, 2005.
- WELLS, M.; PERRINE, R. Critters in the cube farm: Perceived psychological and organizational effects of pets in the workplace. *Journal of Occupational Health Psychology*, v. 6, n. 1, p. 81 - 87, 2001.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vector resistance to pesticides. *Doc. TRS/818*. Genève: WHO, 1992.
- WIESBROOK, M. L. Natural indeed: Are natural insecticides safer and better than conventional insecticides? *Illinois Pesticide Review*, v. 17, p. 1 - 3, 2004.
- WITCHEY-LAKSHMANAN, L. C. Long-acting control of ectoparasites: a review of collar technologies for companion animals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 38, p. 113 – 22, 1999.
- WOUTERS, G. J. The insect growth regulator diflubenziron: a review. *Antenna*, v. 17, p. 60 - 72, 1993.
- YAMAMOTO, I. Nicotinoids as insecticides. In *Advances in Pest Control Research*, v. 6, p. 231– 260, 1965.
- YAMAMOTO, I. Neonicotinoids: mode of action and selectivity. *Agrochemical Japan*, v. 68, p. 14 – 15, 1996.
- YAZWINSKI, T., POTE, L., TILLEY, W., RODRIGUEZ, C.; GREENWAY, T. Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, v. 76, p. 1749 - 1751, 1981.

YOUNG, D. R.; JEANNIN, P. C.; BOECKH, A. Efficacy of fipronil/(s)-methoprene combination spot-on for dogs against shed eggs, emerging and existing adult cat fleas (*Ctenocephalides felis*, Bouche), *Veterinary Parasitology*, v. 125, p. 397 – 407, 2004.

ZAKSON, M., L. M.; GREGORY, R.; ENDRIS, G.; SHOOP, W. L. Effect of combing time on cat flea (*Ctenocephalides felis*) recovery from dogs. *Veterinary Parasitology*, v.60, p.149-153, 1995.

ZENNER, L.; DREVON-GAILLOT, E.; MARCY-L'ÉTOILE. Combate químico e controle dos carrapatos em cães e gatos. *A Hora Veterinária*, Ano 23, n. 137, p. 63-65, 2004.

ZHANG, A.; KAYSER, H.; MAIENFISCH, P.; CASIDA, J. E. Insect nicotinic acetylcholine receptor: conserved neonicotinoid specificity of [3H] imidacloprid binding site. *Journal of Neurochemistry*, v. 75, p. 1294 – 1303, 2000.