

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**TESE**

**Contribuições Clínicas Sobre o Uso do Sarolaner no  
Tratamento das Principais Ectoparasitoses  
de Cães e Gatos**

**PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA**

**2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**CONTRIBUIÇÕES CLÍNICAS SOBRE O USO DO SAROLANER NO  
TRATAMENTO DAS PRINCIPAIS ECTOPARASITOSE DE CÃES E GATOS**

**PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA**

*Sob orientação do professor*

**Fabio Barbour Scott**

Tese submetida como requisito parcial  
para obtenção do grau de **Doutora em  
Ciências Veterinárias**, no Programa  
de Pós-graduação em Ciência  
Veterinárias.

Seropédica, RJ  
Julho de 2019

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

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

048c

OLIVEIRA, PRISCILA CARDIM DE, 1979-  
Contribuições Clínicas Sobre o Uso do Sarolaner no  
Tratamento das Principais Ectoparasitoses de Cães e  
Gatos / PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA. - SEROPÉDICA,  
2019.  
79 f.

Orientador: FABIO BARBOUR SCOTT.  
Tese (Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
VETERINÁRIAS, 2019.

1. isoxazolinas. 2. ectoparasitas. 3. miases. I.  
SCOTT, FABIO BARBOUR, 1966-, orient. II Universidade  
Federal Rural do Rio de Janeiro. PROGRAMA DE PÓS  
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS III. Título.

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

PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutora em Ciências**, no  
Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinárias.

TESE APROVADA EM: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_



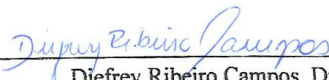
Fábio Barbour Scott, Dr., UFRRJ  
(Orientador)



Thais Ribeiro Correia Azevedo, Dra., UFRRJ



Isabella Vilhena Freire Martins, Dra., UFES



Diefrey Ribeiro Campos, Dr., UFRRJ



Licius de Sá Freire, Dr., FIPERJ

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, filhos e marido, o tripé da força que preciso diariamente para acordar e vencer meus obstáculos. Aos meus sogros por todo amor e companheirismo nas horas boas e difíceis.

Aos professores da graduação: Margareth Balbi, Adelaide Magalhães, Jonimar Paiva “*in memorian*”, Ary Elias Aboud Dutra e Licius Sá Freire; alguns eu pude reencontrar durante o doutorado, o que me fez sentir que estava no caminho certo mesmo em um laboratório de Parasitologia Animal.

Aos médicos veterinários com os quais trabalhei no Rio de Janeiro e em Penedo, muito obrigada por abrirem as portas de suas clínicas para juntos darmos aos nossos clientes o nosso melhor.

A minha orientadora de mestrado Prof.<sup>a</sup> Rita de Cassia Campbell Machado Botteon, por ter me orientado e ser um exemplo de “Mulher Maravilha”.

A Equipe do LQEPV muito obrigada por esses quatro anos de convívio. Foram dias intensos, muito aprendizado, um turbilhão de emoções, muito cansaço. Mas viveria tudo novamente se me fosse dada essa oportunidade.

A Equipe do BEA: que maravilhosa oportunidade me foi dada nesse último ano! Agradeço o empenho de vocês em fazerem esse projeto dar certo.

Aos amigos de Seropédica que se tornaram também família para mim e meus familiares e assim me ajudam a superar a saudade de casa.

Ao meu orientador Prof. Fabio Scott: não tenho palavras para agradecer tudo que aprendi com você, posso dizer que sou uma Priscila antes e outra após o LQEPV. Isso só foi possível, pois a equipe deste laboratório é fenomenal! Uma grande diversidade, cada um com suas particularidades, puderam contribuir para minha formação.

Aos animais deste laboratório que me fazem ter certeza do caminho escolhido e a superar os obstáculos da vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. À Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica da UFRRJ, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico que financiam a pesquisa e o desenvolvimento intelectual na Medicina Veterinária.

“Eu tenho tanto pra lhes falar,  
Mas com palavras não sei dizer  
Como é grande o meu agradecimento por vocês...”

Roberto Carlos

## BIOGRAFIA

Priscila Cardim de Oliveira, filha de Henio Duarte de Oliveira (*in memorium*) e Joyce Maria de Nazareth Cardim, enteada de Raul Gaston D'Avila, nasceu no Rio de Janeiro em 13 de Fevereiro de 1979. Estudou no Colégio Leblon do jardim de infância ao 8º ano.

No ano 2000, ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Estácio de Sá aonde completou sua graduação em Janeiro de 2005. Nesta mesma universidade foi monitora da disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais e nos anos 2006 e 2007, residente de Clínica de Pequenos Animais.

Em 2009, foi aprovada no Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, nível mestrado sob a orientação da Professora Rita de Cássia Machado Campbell Botteon. Em 2011, defendeu sua dissertação com o título “Teores de iodo na dieta e função da tireóide em gatos”, recebendo o título de mestre. Entre os anos de 2006 e 2015 atuou na área de Clínica Médica de Animais de Companhia em clínicas veterinárias particulares nas cidades do Rio de Janeiro, Resende e Penedo. Entre as especialidades da clínica de pequenos animais sua maior paixão é a endocrinologia e durante o período de 2006 a 2018 também se dedicou ao atendimento desta especialidade. Em 2015, ingressou no Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em nível doutorado, sob orientação do professor Fabio Barbour Scott.

## RESUMO GERAL

OLIVEIRA, Priscila Cardim. **Contribuições Clínicas do Uso do Sarolaner no Tratamento das Principais Ectoparasitoses de Cães e Gatos**. 2019. 79p, Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias), Instituto de Veterinária, Departamento de Parasitologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Os ectoparasitos de cães e gatos são pulgas, carrapatos, moscas, piolhos e sarnas. As infestações decorrentes destes parasitos podem levar a infecções graves tanto para os animais como para seres humanos. O objetivo deste trabalho foi avaliar as contribuições do sarolaner nos tratamentos clínicos de infestações controladas de *Ctenocephalides felis felis* em cães e gatos, *Rhipicephalus sanguineus* em cães e no tratamento de miíases de ocorrência natural causadas por *Cochliomyia hominivorax* em cães. Sendo assim, quatro estudos foram realizados e separados em capítulos. Os capítulos foram intitulados I “Eficácia do sarolaner no controle de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* em cães infestados artificialmente”, II “Eficácia do sarolaner no controle de pulgas *Ctenocephalides felis felis* em cães infestados artificialmente”, III “Eficácia do sarolaner no controle de pulgas *Ctenocephalides felis felis* em gatos infestados artificialmente” e IV “Eficácia do sarolaner no tratamento de miíases causadas por *Cochliomyia hominivorax* em cães naturalmente infestados”. No estudo de eficácia carrapaticida foram selecionados 20 cães beagles adultos. As infestações foram realizadas com 25 machos e 25 fêmeas adultos não alimentados de *R. sanguineus* semanalmente por 5 semanas. As contagens foram realizadas semanalmente 48 horas após as infestações. Os animais receberam 2,0 a 4,0mg/kg do sarolaner por via oral em dose única. A eficácia média do sarolaner foi 97,3%, por 35 dias. Para eficácia pulguicida em cães foram incluídos 20 animais da raça Beagle, machos e fêmeas, com idade entre 1 e 4 anos que receberam por via oral 2,0 a 4,0mg/kg do sarolaner em dose única. As infestações ocorreram semanalmente com 50 (+-5) casais de pulgas *C felis* adultas não alimentadas. As desinfestações ou penteações foram realizadas 24 horas após as infestações. A média de eficácia foi de 99,75% no período de 35 dias. Para avaliação da eficácia pulguicida em gatos, foram incluídos 14 animais sem raça definida machos e fêmeas em igual proporção, idade entre um e seis anos. Os animais receberam 2,0-3,5mg/kg de sarolaner por via oral em dose única. As infestações foram realizadas semanalmente com 50(+5) casais de pulgas *C felis* por 12 semanas. As contagens ocorreram 48 horas após as infestações e a eficácia do sarolaner foi de 100% em todos os dias experimentais, totalizando 84 dias. No tratamento de miíases de ocorrência natural por *Cochliomyia hominivorax* foram avaliados oito cães beagles adultos que receberam a dose de 2,0 – 4,0mg/kg de sarolaner por via oral e a medicação de suporte para tratamento da ferida. A expulsão das larvas foi avaliada a cada 15 minutos na primeira hora e a cada hora nas seis horas subsequentes e com 24 horas de tratamento. As larvas foram avaliadas quanto à motilidade para diferenciação entre mortas e vivas. Após 24 horas os animais foram sedados para a limpeza da ferida e a retirada manual de todas as larvas. A média de expulsão das larvas foi de 50,9% ocorrendo principalmente após quatro horas do tratamento. O efeito larvicida foi de 70,6% nas seis horas após o tratamento e de 100% em 24 horas. A eficácia global foi de 100%. O sarolaner se mostrou eficaz em todos os tratamentos propostos podendo ser uma boa escolha em casos de infestações múltiplas. Não foram observadas alterações clínicas ou comportamentais durante os estudos que pudessem estar relacionadas ao tratamento ou aos procedimentos realizados.

**Palavras-chave:** isoxazolinas, ectoparasitas, miíases.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Priscila Cardim. **Clinical Contributions of Sarolaner in Ectoparasitosis of Dog and Cat.** 2019. 79p, Thesis (Doctorate in Veterinary Science), Instituto de Veterinária, Departamento de Parasitologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Dog and cat ectoparasites are fleas, ticks, flies, lice and scabies. Infestation from these parasites can lead to serious infections for both animals and humans. The aim of this study was to evaluate the contributions of sarolaner in the clinical treatment of controlled *Ctenocephalides felis felis* infestations in dogs and cats, *Rhipicephalus sanguineus* in dogs and in the treatment of naturally occurring myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* in dogs. Thus, four studies were conducted and separated into chapters. The chapters were titled I “Efficacy of sarolaner in the control of *Rhipicephalus sanguineus* ticks in artificially infested dogs”, II “Efficacy of sarolaner in the control of *Ctenocephalides felis felis* fleas”, III “Efficacy of sarolaner in the control of *Ctenocephalides felis felis* fleas in artificially infested cats ”and IV“ Effectiveness of sarolaner in the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* in naturally infested dogs ”. In the tick efficacy study, 20 adult beagles were selected. Infestations were carried out with 25 male and 25 non-fed *R. sanguineus* adult females weekly for 5 weeks. Counts were performed weekly 48 hours after infestations. The animals received 2.0 to 4.0 mg/kg of sarolaner orally in a single dose. The average efficacy of sarolaner was 97.3% for 35 days. For efficacy in dogs, 20 male and female Beagle animals, aged between 1 and 4 years, who received orally 2.0 to 4.0 mg/kg of sarolaner in a single dose. Infestations occurred weekly with 50 (+ - 5) pairs of unfeeded adult *C felis*. Desinfestations or combing were performed 24 hours after the infestations. The average efficacy was 99.75% over the 35 day period. To evaluate the efficacy of cats, 14 male and female mongrel animals were included in the same proportion, aged between one and six years. The animals received 2.0 to 3.5 mg/kg sarolaner orally in a single dose. Infestations were performed weekly with 50 (+/- 5) *C flea* couples for 12 weeks. Counts occurred 48 hours after infestations and sarolaner was 100% effective on all experimental days, totaling 84 days. In the treatment of naturally occurring myiasis by *Cochliomyia hominivorax*, eight adult beagle dogs receiving oral 2.0 to 4.0mg/kg sarolaner and supportive wound care medication were evaluated. Larval expulsion was evaluated every 15 minutes in the first hour and every hour for the next six hours and with 24 hours of treatment. Larvae were evaluated for motility for differentiation between dead and alive. After 24 hours the animals were sedated for wound cleaning and manual removal of all larvae. The average expulsion of the larvae was 50.9% occurring mainly after four hours of treatment. The larvicidal effect was 70.6% at six hours after treatment and 100% at 24 hours. Overall efficacy was 100%. Sarolaner was effective in all proposed treatments and may be a good choice in cases of multiple infestations. No clinical or behavioral changes were observed during studies that could be related to treatment or procedures performed

**Keywords:** isoxazolines, ectoparasites, myiasis.



## LISTA DE ABREVIACES E SIMBOLOS

LQEPV	Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
GABA	cido gama aminobutírico
EUA	Estados Unidos da América
GABACls	Canais de cloro do cido Gama Amino Butírico
GluCls	Canais de glutamato
W.A.A.V.P	World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology
SIT	Técnica de insetos estéreis
CEUA	Comissão de tica no Uso de Animais
IM	Intramuscular
SC	Subcutâneo
IGR	Insect growth regulators Reguladores de crescimento de insetos
Na	Elemento sódio

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Média aritmética de carrapatos vivos e fixados, e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única em cães infestados artificialmente por <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .....	32
<b>Tabela 2.</b> Média aritmética de pulgas recuperadas vivas, desvio padrão e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg em dose única em cães infestados artificialmente com pulgas <i>Ctenocephalides felis</i> .....	40
<b>Tabela 3.</b> Média aritmética, desvio padrão e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg em gatos infestados artificialmente com pulgas <i>Ctenocephalides felis</i> , por dia experimental. ....	49
<b>Tabela 4.</b> Percentual de expelência, eficácia larvicida e eficácia global do sarolaner em cães tratados com dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única parasitados naturalmente por larvas de <i>Cochliomyia hominivorax</i> .....	57

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Percentual de eficácia frente a infestações por *Rhipicephalus sanguineus* das isoxazolininas disponíveis para cães no mercado mundial. .... 33
- Figura 2.** Número de larvas de *Cochliomyia hominivorax* expelidas após tratamento com sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única em cães. .... 56

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	15
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 Ectoparasiticidas de Uso em Cães e Gatos .....	16
2.1.1 Formamidinas .....	16
2.1.2 Lactonas macrocíclicas .....	17
2.1.3 Carbamatos e organofosforados .....	17
2.1.4 Fenilpirazoles .....	17
2.1.5 Piretrinas e piretróides .....	18
2.1.6 Neonicotinóides .....	19
2.1.7 Reguladores de crescimento de artrópodes .....	20
2.1.8 Spinosad .....	21
2.1.9 Isoxazolinás: uma nova classe de estoparasiticidas em cães e gatos.....	21
<b>CAPÍTULO I</b> .....	25
<b>EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE CARRAPATOS <i>Rhipicephalus sanguineus</i> EM CÃES INFESTADOS ARTIFICIALMENTE</b> .....	25
RESUMO .....	26
ABSTRACT .....	27
INTRODUÇÃO.....	28
<b>1. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	30
1.1 Local do Estudo .....	30
1.2 Seleção dos Animais.....	30
1.3 Delineamento Experimental .....	30
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>CAPÍTULO II</b> .....	34
<b>EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE PULGAS (<i>Ctenocephalides felis felis</i>) EM CÃES INFESTADOS ARTIFICIALMENTE</b> .....	34
RESUMO .....	35
ABSTRACT .....	36
INTRODUÇÃO.....	37
<b>1. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	38
1.1 Local do Estudo .....	38
1.2 Seleção dos Animais.....	38
1.3 Delineamento Experimental .....	39
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	40
<b>CAPÍTULO III</b> .....	42
<b>EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE PULGAS (<i>Ctenocephalides felis felis</i>) EM GATOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE</b> .....	42
RESUMO .....	43
ABSTRACT .....	44
INTRODUÇÃO.....	45
<b>1. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	46
1.1 Local do Estudo .....	46
1.2 Seleção dos Animais.....	46

1. 3 Delineamento Experimental .....	46
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.</b> .....	48
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	50
<b>EFICÁCIA DO SAROLANER NO TRATAMENTO DE MIÍASES CAUSADAS POR Cochliomyia hominivorax (Diptera: Calliphoridae) EM CÃES NATURALMENTE INFESTADOS</b> .....	50
RESUMO .....	51
ABSTRACT .....	52
INTRODUÇÃO.....	53
<b>1. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	55
1. 1 Seleção dos Animais.....	55
1. 2 Delineamento Experimental .....	55
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	56
<b>CONCLUSÃO GERAL</b> .....	58
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	59
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60
<b>ANEXOS</b> .....	76
<b>Anexo A.</b> Contagem de carrapatos <i>Rhipicephalus sanguineus</i> fixados vivos nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em cães artificialmente infestados. ....	76
<b>Anexo B.</b> Contagem de pulgas <i>Ctenocephalides felis</i> vivas recuperadas nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em cães artificialmente infestados. ....	77
<b>Anexo C.</b> Contagem de pulgas <i>Ctenocephalides felis</i> vivas recuperadas nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em gatos artificialmente infestados. ....	78
<b>Anexo D.</b> Contagem de larvas de <i>Cochliomyia hominivorax</i> após tratamento com 2,0 - 4,0 mg/kg de sarolaner em dose única em cães naturalmente infestados.....	79

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

As infestações por ectoparasitos na clínica de pequenos animais são bastante frequentes, é comum a observação concomitante de parasitas no momento da avaliação clínica. Doenças transmitidas por ectoparasitos como Erlichiose, Babesiose, Ricketiose e Bartonelose, são cada vez mais diagnosticadas na rotina de pequenos animais. Essas são doenças graves, debilitante e que muitas vezes levam o paciente a óbito. Além dessas doenças graves, a irritação local decorrente da picada do ectoparasita gera um processo alérgico bastante irritativo e desconfortável que se manifesta com prurido intenso, hiperemia, alopecia, dermatite papular e infecções secundárias bacterianas e/ou fúngicas que podem agravar o processo. Outra manifestação clínica decorrente de agentes parasitas bastante frequentes são as miíases. Essa enfermidade causa lesões cutâneas dolorosas que podem levar dependendo da gravidade, às injúrias permanentes.

As principais formas de controle de ectoparasitos são através de produtos ectoparasiticidas, a indústrias de produtos veterinários investem intensamente na descoberta de novos fármacos que sejam cada vez mais seguros, eficazes e fáceis de serem aplicados ou aceitos pelos animais e que causem o mínimo possível de dano ao meio ambiente. Outro fato importante é a resistência cruzada e a falta de novos produtos e por isso uma necessidade urgente de novos fármacos foi exigida. Com esta ideia foram apresentadas ao mercado veterinário em 2015 as isozaxolinas, um grupo de fármacos com ação ectoparasiticida. Deste momento até os dias de hoje, quatro moléculas foram desenvolvidas e intensamente estudadas com eficácia comprovada no controle dos principais ectoparasitas de cães e gatos. Fazem parte deste grupo: fluralaner, afoxolaner, sarolaner e lotilaner.

Frequentemente na rotina clínica, durante a avaliação clínica, cães e gatos estão parasitados por mais de uma espécie de ectoparasita. Acredita-se que o sarolaner apresente eficácia para um grande grupo de ectoparasitas, favorecendo assim seu uso em infestações múltiplas.

Neste sentido, o trabalho foi dividido em quatro capítulos: sendo o capítulo I intitulado “Eficácia do sarolaner no controle de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* em cães infestados artificialmente”, o Capítulo II “Eficácia do sarolaner no controle de *Ctenocephalides felis* em cães infestados artificialmente”, o Capítulo III “Eficácia do sarolaner no controle de *Ctenocephalides felis* em gatos infestados artificialmente” e o Capítulo IV “Eficácia do sarolaner no tratamento de miíases causadas por *Cochliomyia hominivorax* em cães naturalmente infestados”.

Todos os estudos foram autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, respeitando as práticas de bem-estar animal.

O objetivo deste trabalho foi demonstrar a eficácia do sarolaner no tratamento clínico nas principais infestações por ectoparasitas de cães e gatos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Ectoparasitoides de Uso em Cães e Gatos

O filo Arthropoda é o maior filo animal com potencialmente milhões de espécies ainda não descobertas que foram evoluindo com os humanos e outros vertebrados e neste convívio se beneficiam como parasitas. Um parasita é um organismo que vive junto com seu hospedeiro, dentro ou fora do organismo desse, para seu próprio benefício. Tais organismos podem parasitar humanos, animais, insetos e plantas. Nesse convívio podem surgir problemas para o hospedeiro causados diretamente pelo parasita ou indiretamente pela transmissão de patógenos (MCNAIR, 2015).

O controle de ectoparasitas é de grande importância devido aos efeitos na saúde dos animais de uma forma geral, dos insetos, plantas e do homem. Neste contexto, a necessidade da elaboração de fármacos com esse propósito foi desenvolvida. Esses são classificados de acordo com o parasito que eles controlam, mas de uma forma geral são chamados de inseticidas ou acaricidas (TAYLOR, 2001).

O pesticida ideal apresenta características como: especificidade, eficácia na eliminação da espécie alvo, mínimo ou nenhum impacto na saúde dos animais e seres humanos e no ambiente, meia vida curta, rápida decomposição em componentes não tóxicos, ter baixo custo e fácil aplicação (WISMER; MEANS, 2012).

O mercado de produtos parasiticidas para animais de companhia representa o maior segmento na indústria de produtos de saúde animal com valor estimado de US\$4.3 bilhões (CURTIS *et al.*, 2016).

Deste modo, cabe apontar que os produtos ectoparasitoides agem sistemicamente após absorção do composto dos tecidos do hospedeiro ou por contato direto com os parasitas após a aplicação externa. Os ectoparasitoides são neurotoxinas que exercem seu efeito no sistema nervoso dos ectoparasitas. Os agentes químicos sistêmicos podem ser administrados parenteralmente (aplicações intramusculares e subcutâneas) ou aplicados topicamente sobre a pele onde o princípio ativo é absorvido percutâneo e depois absorvido pela corrente sanguínea. Produtos de aplicação tópica tem seu efeito direto na superfície do parasita. Diante da diferença no comportamento farmacocinético e na forma de aplicação, diferentes formulações e drogas são indicadas para diferentes parasitas (TAYLOR, 2001).

#### 2.1.1 Formamidinas

O principal representante deste grupo é o amitraz, que atua na inibição da ação da enzima monoaminoxidase (MAO) e nos receptores de octopamina dos ectoparasitos, resultando em uma hiperexcitabilidade neuronal e conseqüentemente morte do parasita (NATHANSON, 2001). Ele está disponível para uso em spray e banho de imersão no tratamento de ácaros, piolhos e carrapatos de bovinos (TAYLOR, 2000). Atualmente o amitraz é utilizado em cães na forma de coleira na prevenção de infestações por carrapatos, em loções no tratamento de demodicose e em formulações de aplicação “spot on” associado a outros inseticidas/acaricidas na prevenção de pulgas e carrapatos em cães (BEUGNET; FRANC, 2012). Em cães a associação de fipronil, amitraz e (S)-methoprene teve eficácia de 98,9% no controle de *R. sanguineus* e *D. variabilis* (MCCALL, 2011). Por sua vez, os gatos são sensíveis ao amitraz, pois ao se lamberem ingerem o produto e se intoxicam, tendo como

sinais de intoxicação: : letargia, ataxia, hiperglicemia, bradicardia e hipotensão (BEUGNET; FRANC, 2012).

### **2.1.2 Lactonas macrocíclicas**

Fazem parte deste grupo as avermectinas e as milbemicinas, que são produtos da fermentação de *Streptomyces avermectilis* e apresentam efeito ecto e endoparasiticida por isso são chamadas de endectocidas. Fazem parte do grupo das avermectinas: ivermectina, doramectina, abamectina, eprinomectina e selamectina e as milbemicinas são: milbemicina oxima e moxidectina. Podem ser administradas por via oral, parenteral ou tópica (pour-on e spot-on) (TAYLOR, 2000).

A ivermectina apresenta baixa eficácia no controle de pulgas (ZAKSON -AIKEN *et al.*, 2000; SANTORA *et al.*, 2002), mas é eficaz no tratamento de sarnas em pequenos animais (MEDLEAU, 1994). É um fármaco bastante seguro, porém cães da raça collies apresentam toxicidade (PULLIAM *et al.*, 1985; HOUSTON *et al.*, 1987; HOPKINS *et al.*, 1990).

A selamectina em formulações “spot-on” é usada em cães e gatos no tratamento e prevenção de ectoparasitos (JACOBS, 2001). Tem ação em pulgas das espécies *C. felis* e *C. canis*, (MCTIER *et al.*, 2000).

### **2.1.3 Carbamatos e organofosforados**

O mecanismo de ação destes fármacos é a inibição da enzima acetilcolinesterase. Os carbamatos competem com a acetilcolina pelos sítios de ligação da acetilcolinesterase, levando a constante estimulação nervosa e morte do parasita por paralisia, entretanto o processo é reversível. Ao contrário dos carbamatos, os organofosforados provocam uma inibição irreversível da acetilcolinesterase, embora tenham o mesmo mecanismo de ação (MASON *et al.*, 1984).

Exceto nas coleiras, carbamatos não são de ação prolongada e não são retidos no tecido animal nem no ambiente, tem baixa toxicidade, pois são rapidamente hidrolisados. Atuam principalmente como inseticidas. Os mais comuns são: bendiocarbe, carbaril e propoxur. Os organofosforados são extremamente tóxicos em animais e humanos. Agem principalmente contra moscas, piolho, carrapatos, ácaros e pulga de cães e gatos (BEUGNET; FRANC, 2012).

### **2.1.4 Fenilpirazoles**

O principal componente dessa classe é o fipronil, foi introduzido na medicina veterinária por volta dos anos 90 com uma formulação em spray alcoólica para uso em cães e gatos. Age ligando-se a receptores GABA e glutamato inibindo a abertura dos canais de cloreto, consequentemente levando à hiperatividade neuronal. Os receptores de glutamato



são específicos para artrópodes, resultando em ampla margem de segurança. Sua distribuição através da epiderme e das unidades pilossebáceas permite seu armazenamento nas glândulas sebáceas e sua gradual liberação via ductos foliculares (MEO *et al.*, 1996). Os pêlos de animais tratados, ao caírem no ambiente, exercem também significativo controle sobre as formas imaturas (HUNTER *et al.*, 1996). Seu efeito knock-down extremamente rápido, possibilita que muitas pulgas morram mesmo antes do repasto sanguíneo (TANNER, *et al.*, 1997; CURTIS, 1999) favorecendo os animais que apresentam dermatite alérgica a picada de pulgas. Fipronil está disponível em spray e “spot-on” e possui segurança comprovada em filhotes de cães e gatos (TAYLOR, 2000).

A associação com S- metoprene permite o controle de formas imaturas de pulgas. O sinergismo com amitraz permite a prevenção da fixação dos carrapatos, inibe o repasto sanguíneo e efeito adulticida em menos de 24 horas (PFISTER, 2011; PRULLAGE, 2011). Além de pulgas e carrapatos o fipronil é eficaz no tratamento da sarna sarcóptica (KOUTINAS, 2001) da sarna otodécica (VINCENZI; GENCHI, 1997).

### 2.1.5 Piretrinas e piretróides

Piretrinas são derivadas da flor *Chrysanthemum cinerariaefolium*. A partir das piretrinas naturais foram desenvolvidos os piretróides, moléculas mais estáveis e com maior atividade inseticida do que as piretrinas. Piretróides e piretrinas são moléculas lipofílicas, com rápida absorção, distribuição e excreção. Possuem excelente efeito “knock-down”, porém baixo efeito residual pela sua instabilidade (CASIDA *et al.*, 1983).

Os piretróide são divididos em dois grupos (Tipo 1 e Tipo 2), baseados na estrutura química (CASIDA *et al.*, 1983). Eles agem por contato com insetos e ácaros com um modo de ação muito semelhante à dos organoclorados: abertura de canais de Na<sup>+</sup>, induzindo a despolarização da membrana das células nervosas. A ação rápida sobre os gânglios cerebrais dos insetos resulta em um choque súbito, conhecido como efeito "knock-down". E assim, todos os movimentos do inseto param e se comportam como se estivessem mortos. Este “knock-down” pode ser reversível e depois de alguns segundos, os insetos podem acordar e entrar em uma segunda fase que envolve hiperexcitação devido à ação nos nervos periféricos, com rápidos e inconsistentes movimentos, que podem levar à morte.

Cabe ressaltar que o espectro de atividade varia em cima das moléculas. A permetrina e a deltametrina são ambas inseticidas e acaricidas; enquanto a flumetrina é principalmente acaricida. Essas moléculas são voláteis e suas presenças em torno de animais tratados explicam o efeito repelente para os insetos voadores (mosquitos, moscas) e até mesmo carrapatos (HALOS, 2012; DRYDEN, 2006). Esta repelência é um dos principais benefícios dos piretróides desenvolvidos para uso em cães, elavaria de acordo com as moléculas e formulação empregada e ainda condições como: tamanho do espaço em que o animal vive (ambiente interno ou externo) e a presença de vento e/ou umidade.

Os piretróides mais comuns na medicina veterinária são: cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flumetrina, fenotrina, lambidacialotrina e permetrina (ELLIOT *et al.*, 1978). São aplicados em cães na forma de spray, shampoo, loção, coleiras ou “spot on”. As formulações em coleiras são as mais duradouras (FRANC; BOUSHIRA, 2009). No ambiente são associados aos reguladores de crescimento em forma de spray, difusores e soluções (BEUGNET; FRANC, 2012).

Piretróides e piretrinas são solúveis em gordura com rápido metabolismo e excreção após absorção oral ou dermatológica. Após absorção a permetrina é metabolizada por esterases e oxidases microsossomais hepáticas (LINNETT, 2008). É seguida por rápida hidroxilação hepática e conjugação em glucuronídeos ou sulfatos que são principalmente eliminados na urina (WHITTEM, 1995). Os Gatos parecem ser altamente sensíveis aos efeitos da permetrina e a deficiência da glucoronil transferase parece ser a explicação para essa sensibilidade (RICHARDSON, 2000).

A deltametrina apresenta bom resultado no controle de *R. sanguineus* e *C felis* (FRANC; CARDIEGUES, 1998). Quando associada ao fipronil a permetrina apresentou eficácia para *R. sanguineus* e *C felis* em cães por pelo menos 21 dias (LAMBERT *et al.*, 2017). A flumetrina apresenta bons resultados no tratamento da otocarisose por *Otodectes cynotis* em cães (NUNES, *et al.*, 2014). A d-fenotrina é eficaz no controle ambiental (CORREIA, *et al.*, 2005), e pode ser empregado em gato.

### 2.1.6 Neonicotinóides

Os neonicotinóides atuam como agonistas em receptores nicotínicos pós-sinápticos da acetilcolina, principalmente em moto neurônios, despolarizando a membrana nervosa e causando paralisia espástica no inseto. São bastante seguros para mamíferos, pois se ligam nos receptores específicos dos insetos (BEUGNET; FRANC, 2012).

O imidacloprid é usado em cães e gatos em formulação “spot on”. A Atividade residual no pêlo de cães e gatos dura aproximadamente 1 mês. Agindo no contato, tendo como consequência a morte rápida de pulgas ou piolhos, ocorrendo dentro de 24 horas e às vezes em 2 a 8 horas (CADIERGUES, M.C. *et al.*, 2001; DRYDEN *et al.*, 2005). Sua absorção ocorre rapidamente e quase completamente no sistema gastrointestinal, é metabolizado no fígado e se distribui muito bem nos tecidos, porém não se acumula e tem pouca penetração na barreira hemato-encefálica, contribuindo para segurança de mamíferos (WISMER; MEANS, 2012).

Mesmo não possuindo propriedades lipofílicas, o imidacloprid, por si e com auxílio da movimentação natural da pele, distribui-se rapidamente por todo corpo do hospedeiro. As formulações “spot on” atingem eficácia máxima em 24 horas, garantindo eliminação das pulgas antes do início da fase de postura e permitindo intervalos mensais entre os tratamentos (HOPKINS *et al.*, 1996; LIEBISCH; HEESCHEN, 1997). As partículas fecais e os ovos da pulga e a descamação cutânea de animais tratados tendem a se acumular em locais que os animais repousam. Justamente nesta área restrita esse material impregnado com princípio ativo, exerce efeito larvicida, contribuindo para o controle de formas imaturas ambientais (FISHER *et al.*, 1996). Nesse aspecto, e dependendo de cada situação em particular, praticamente não é necessário o tratamento do ambiente (DRYDEN *et al.*, 1997). O imidacloprid aplicado em cães e gatos promove eficácia de 100% após 24 horas de tratamento e uma eficácia  $\geq 95\%$  no controle de pulgas em reinfestações por três semanas (HOPKINS, 1996; JACOBS, 1997). Em gatos foi observada a eficácia por quatro a cinco semanas e a redução na produção de ovos, conseqüentemente uma desinfecção progressiva do ambiente (JACOBS, 1997). Para ampliar o espectro de ação o imidacloprid é associado com moxidectina, ivermectina, permetrina ou pyriproxifen (DRYDEN, 2008).

O nitempiram apresenta o mesmo mecanismo de ação: é um inseticida sistêmico e não por contato. É administrado por via oral em carnívoros, rapidamente absorvido com pico

plasmático ocorrendo em 30 minutos a duas horas após a administração. É excretado pela urina e em dois dias já não está mais disponível no organismo (CADIERGUES, 1989; DOBSON, 2000). É considerado seguro para animais gestantes e lactantes (WISMER; MEANS, 2012). Apresenta eficácia de 96,2% em cães e 94,1% em gatos no controle de pulgas (SCHENKER *et al.*, 2001a). As pulgas adultas são eliminadas a partir de 30 minutos após o tratamento (SCHENKER *et al.*, 2001b) até 48 horas após o tratamento (RUST *et al.*, 2003). Atualmente é empregado no controle de miíases por *C. homonivorax* em cães (MACHADO; RODRIGUES, 2002; CORREIA *et al.*, 2010).

O dinotefuran atua por contato semelhante ao imidacloprid tem propriedades farmacológicas semelhantes, portanto é usado sob a forma de spot-ons com longa duração. Nos cães, seu espectro é ampliado quando associado à permetrina e piriproxifen, agindo sobre carrapatos e estágios imaturos de pulgas (COYNE, 2009; MURPHY, 2009).

### 2.1.7 Reguladores de crescimento de artrópodes

Os reguladores de crescimento (IGr) representam uma nova categoria de agentes antiparasitário, foram introduzidos na medicina veterinária há aproximadamente 20 anos. Constituem um grupo de fármacos que não matam diretamente o parasito alvo, interferem no crescimento e desenvolvimento das formas imaturas (TAYLOR, 2001).

São classificados em dois grupos: análogos do hormônio juvenil e inibidores da síntese de quitina. Análogos ao hormônio juvenil ou neoteninas agem por contato ou ingestão. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da eclosão do ovo, inibindo L3 a se transformar em pupa. São usados no ambiente na forma de spray ou difusores comumente associados a agentes inseticidas ou aplicados diretamente no animal (BEUGNET; FRANC, 2012). Fazem parte desta categoria: metoprene, s-metoprene e piriproxifen (JACOBS *et al.*, 1996; STANNECK *et al.*, 2002). Essas moléculas são lipofílicas e persistem por algumas semanas, permitindo efeito residual entre 1 e 3 meses dependente da formulação empregada (YOUNG *et al.*, 2004; FRANC, 2007).

As pulgas que não morrem tem diminuição da fecundidade, os ovos têm taxa de eclosão reduzida não havendo novas gerações. A associação de metoprene, piriproxifen e fipronil apresentou redução no desenvolvimento de ovos em 93,6% por um período de 15 semanas quando testados em gatos (LEBON *et al.*, 2018). Em gatos com dermatite alérgica a associação dinotefuran e piriproxifen foi eficaz na redução do prurido e dos sinais dermatológicos mesmo sem controle do ambiente (CROSAZ *et al.*, 2017). Em cães infestados artificialmente com *C. felis* a eficácia da associação de piriproxifen, dinotefuran e permetrina iniciou com 2 horas chegando a mais de 95% com 6 horas pós-tratamento (VARLOUD; FOURIE, 2015).

Os inibidores de quitina atuam bloqueando a enzima quitina sintetase, interrompendo a síntese e a deposição de quitina (COHEN, 1987). Exercem efeito sobre a fecundidade e eclodibilidade dos ovos e a muda da larva. Podem ser usadas no ambiente ou diretamente no animal (JACOBS, *et al.*, 2001). Fazem parte desta categoria: lufenuron, triflumuron, diflubenzuron e fluazuron (GRAF, 1993). Lufenuron age sistemicamente, pode ser administrado por via subcutânea ou oral e se deposita no tecido adiposo ou ligado a proteínas plasmáticas. Nenhuma pulga adulta desenvolveu-se a partir de ovos de cães tratados com lufenuron e milbemicina oxime ao de 90 dias no estudo de Dryden *et al.*, (2012). Foi demonstrado por Oliveira *et al.*, (2014) a ação do fluazuron nas células do tegumento de *R.*

*sanguineus*, inibindo a síntese de nova cutícula e a interferência no desenvolvimento de ninfas, prevenindo assim o surgimento de carrapatos adultos após ecdise.

### 2.1.8 Spinosad

O spinosad é um produto natural da bactéria aeróbica *Saccharopolyspora spinosa*. Seu mecanismo de ação envolve a ativação de receptores nicotínicos causando nos insetos contrações musculares involuntárias e tremores, esta hiperexcitação resulta em prostração, paralisia e morte das pulgas.

Possui efeito “knockdown” rápido e um mês de eficácia residual contra pulgas (*C. felis* em cães (SNYDER *et al.*, 2007; ROBERTSON-PLOUCH *et al.*, 2008; FRANC; BOUHSIRA, 2009). É rapidamente absorvido após ingestão oral com picos de concentração em 1 a 6 horas dependendo da dose (ROBERTSON-PLOUCH *et al.*, 2008). Sua principal atividade é sobre insetos tendo pouca atividade acaricida (BEUGNET; FRANC, 2012).

A associação do spinosad a milbemicina oxime apresentou excelentes resultados no tratamento de formas imaturas de *T. canis* e *Ancylostoma caninum* (BOWMAN *et al.*, 2014).

Em gatos o spinosad apresenta eficácia em infestações por *C. felis* (SNYDER, *et al.*, 2013), em gatos de colônia além de eficaz, o tratamento com spinosad foi eficaz nas manifestações dermatológicas nos animais com dermatite alérgica (CADIERGUES *et al.*, 2014).

No tratamento de miases causadas por *C. hominivorax* em cães o spinosad teve eficácia de 79,9% (OLIVEIRA, *et al.*, 2018).

### 2.1.9 Isoxazolinás: uma nova classe de estoparasitícidás em cães e gatos

O controle de ectoparasitos no setor agrícola e veterinário tem uma longa história, o objetivo é diminuir a carga parasitária das culturas e dos animais afetados. Os canais de cloro modulados pelo ácido aminobutírico (GABA) e glutamato (GluCl) são alvos moleculares para várias classes de antiparasitários. Devido à resistência cruzada e a falta de novos produtos, uma necessidade urgente de novos fármacos foi exigida. Muitos trabalhos foram feitos por parte de grandes empresas do mercado de saúde animal surgindo assim uma nova classe com atividade antiparasitária: Isoxazolinás; tendo um potencial futuro de utilização em humanos (WEBER; SELZER, 2016).

As isoxazolinás incluem o fluralaner (Bravecto<sup>®</sup>, Merck \animal Health), afoxolaner (NexGard<sup>®</sup>, Merial), sarolaner (Simparic<sup>®</sup>, Zoetis) e lotilaner (Credelio<sup>®</sup> Elanco), pertencem a uma nova classe de inseticidas e acaricidas orais de ação prolongada de uso em cães e gatos. Estão no mercado desde 2015 e se mostram eficazes no controle de pulgas, carrapatos e ácaros (SOJKA, 2018).

Seu mecanismo de ação envolve os canais de cloro dos receptores ácido aminobutírico (GABA<sub>Cl</sub>) e glutamato (GluCl). Esses canais estão presentes no sistema nervoso central dos vertebrados e invertebrados, e na junção neuromuscular dos invertebrados, fipronil e avermectinas também agem nos canais de cloro, resultando em antagonismo não competitivo (NCA-1A) (GASSEL *et al.*, 2014). Ambos são incriminados de causar sinais neurológicos em mamíferos devido à presença do GABA no SNC dos vertebrados, como demonstrado em collies pela ivermectina e em coelhos pelo fipronil

(WALTHER *et al.*, 2014a). As isoxazolinas agem nos canais de cloro, porém em locais diferentes chamados NCA-II (Casida, 2015), nos mamíferos esses canais são inexistentes ou menos sensíveis, o que torna esta nova classe segura e eficaz (GARCÍA-REYNAGA, 2013; OZOE, *et al.* 2010). O perfil farmacocinético das isoxazolinas indica que esta classe de fármacos mantém longa concentração terapêutica em cães e gatos, com pelo menos 28 dias de duração.

A eliminação ocorre por via biliar, estudos de segurança indicam boa margem de segurança. Os sinais de intoxicação em cães e gatos reportados foram vômito, diarreia, letargia, anorexia, e convulsão, não sendo recomendado o uso em animais com histórico de convulsão ou doença neurológica (WISMER; MEANS, 2012).

O fluralaner é o que mantém maiores concentrações plasmáticas, chegando a 12 semanas. Tem alta afinidade a proteínas plasmáticas, alto volume de distribuição e baixo *clearance* resultando em meia vida longa, permitindo assim o prolongamento da eficácia residual do fármaco (KILP *et al.*, 2016; LETENDRE, 2014). A dose recomendada deste fármaco é 25mg/kg, dose única, junto com alimento (WALTHER *et al.*, 2014b). Na formulação “spot on” a dose do fluralaner em cães foi de 25mg/kg e em gatos 40mg/kg, esta diferença entre as doses é decorrente da rápida absorção e eliminação na espécie felina (KILP *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Beugnet *et al.*, (2015) comparando a eficácia do fluralaner e afoxolaner em infestações por *R. sanguineus* e *D. reticulatus* foi observado uma melhor ação das doses mensais de afoxolaner comparada a dose única de fluralaner. No controle das infestações por *C. felis*, a eficácia do fluralaner foi de 99,4% após 24 dias do tratamento e se manteve superior a 98% até a 12<sup>a</sup> semana (TAENZLER *et al.*, 2014). Outra indicação do fluralaner é no tratamento de demodicose generalizada em cães, que se mostrou eficaz, com uma administração única, não sendo observada a presença de ácaros por até 84 dias pós-tratamento (FOURIE *et al.*, 2015). O fluralaner tópico em gatos e tópico e oral em cães apresentou excelente eficácia no tratamento de *Otodectes cynotis* (TAENZLER, 2017). Em infestação natural em gatos por ácaro *Lynxacarus radovskyi* o fluralaner apresentou eficácia de 100% por 28 dias e para reinfestação de 58 dias (HAN *et al.*, 2016).

A dose para cães do afoxolaner é de 2,5mg/kg uma vez por mês (BEUGNET *et al.*, 2015). No estudo de segurança deste fármaco com doses cinco vezes maiores do que a recomendada, as reações observadas foram vômito e diarreia (DRAG *et al.*, 2014). A eficácia para *R. sanguineus* em cães infestados artificialmente foi maior ou superior a 95,7% por cinco semanas (KUNKLE *et al.*, 2014b). Hunter *et al.* (2014) obtiveram resultado de 100% de eficácia no controle de *C. felis* em cães por 36 dias. Um estudo de segurança foi realizado em cães filhotes com oito semanas de idade e não foi observada alteração decorrente do tratamento, mesmo no grupo que recebeu cinco vezes a dose recomenda, portanto este fármaco mostrou-se seguro para filhotes (DRAG *et al.*, 2014). O afoxolaner foi eficaz no tratamento de demodicose canina não sendo observada a existência de ácaros vivos por dois meses após o tratamento (BEUGNET *et al.*, 2016a). No estudo de Beugnet *et al.* (2016b), a eficácia do afoxolaner no tratamento de *Sarcoptes scabiei* foi de 100% por 56 dias pós tratamento. No tratamento de miíases por *Chrysomya bezziana*, 100% das larvas estavam mortas 24 horas após o tratamento com afoxolaner (HAN *et al.*, 20018a). Em gatos, o afoxolaner apresentou eficácia de 100% no tratamento de *O. cynotis* (MACHADO *et al.*, 2018).

A dose recomendada do lotilaner é de 20mg/kg mensalmente (KARADZOVSKA *et al.*, 2017). Em gatos, o pico de ação ocorre em quatro horas e se mantém por 33,5 dias (TOUTAIN *et al.*, 2017). Em cães, o pico de ação ocorre com duas horas e se mantém por 30,7 dias (TOUTAIN, *et al.*, 2017). Em cães filhotes, a segurança do lotilaner foi testada por

oito meses com doses cinco vezes a recomendada e os animais não apresentaram alterações decorrentes ao tratamento (CAVALLERI *et al.*, 2017). A eficácia carrapaticida foi testada para os carrapatos *D. variabilis*, *R. sanguineus*, *A. americanum* e *I. scapularis*, sendo observado o resultado de 98% por quatro semanas (MURPHY *et al.*, 2017). No controle de *C. felis* em gatos a eficácia ficou entre 98,6% e 100% (CAVALLERI *et al.*, 2018) e em cães foi de 100%, 12 horas após o tratamento em todas as semanas avaliadas (CAVALLERI *et al.*, 2017). Cães com demodicose tratados com lotilaner apresentaram eficácia de 100% no efeito acaricida e melhora significativa nas lesões dermatológicas (DANIEL; JULIAN, 2017; SNYDER, *et al.*, 2017).

Em 2009, a empresa Zoetis® iniciou um programa para desenvolver uma isoxazolina com ação ectoparasiticida, que fosse segura, de fácil administração para tutores e que não houvesse necessidade de isolar o animal de crianças e outros animais de companhia. Isso levou finalmente a identificação do sarolaner. A molécula tinha amplo espectro ectoparasiticida, maior duração e segurança em cães. Na fórmula molecular a unidade 3,5-dichlorophenil fornece excelente potencial carrapaticida, a porção spiroazetidinebenzofuran não havia sido descrita anteriormente na literatura parasiticida promovendo rigidez, potência e inovação para molécula. A região da cauda da molécula metilsulfoniletanone que aumenta a área polar da molécula garante o efeito rápido em matar pulgas e carrapatos. Para aumentar a segurança, a molécula foi preparada como o único ativo com seleção da forma quiral pura (WOODS; MCTIER, 2018).

Curtis *et al.* (2016) demonstraram a eficácia *in vivo* e *in vitro* do sarolaner quando administrado por via oral mensalmente para o controle de *C. felis* e *R. sanguineus* na dose de 2,5mg/kg em cães. A dose do sarolaner é de 1,25 a 5 mg/kg mensalmente (MCTIER *et al.*, 2016). Quando comparado ao spinosad nos estudos realizados por Becskei *et al.* (2016a), Cherni *et al.* (2016), Dryden *et al.* (2017) e Packianathan *et al.* (2017), a eficácia pulguicida do sarolaner foi superior em todos os momentos de avaliação, totalizando 90 dias, assim como a melhora nas alterações dermatológicas decorrentes de dermatite alérgica a pulga também foram identificadas em todos os cães.

Dois estudos foram realizados para avaliar o “speed of kill” do sarolaner, comparando com outras isoxazolinias; afoxolaner e fluralaner, frente a infestações controladas de *R. sanguineus* e os resultados demonstraram que o sarolaner apresentou uma melhor atividade comparado com as outras isoxazolinias testadas (BECSKEI, *et al.*, 2016b; SIX *et al.*, 2016c).

A eficácia para os carrapatos *A. americanum*, *A. maculatum*, *D. variabilis*, *I. scapularis* e *R. sanguineus* foi superior a 96,9% por 35 dias consecutivos (SIX *et al.*, 2016d). Para *D. reticulatus*, *I. hexagonus*, *I. ricinus* e *R. sanguineus* a eficácia foi superior a 97,5% nos 35 dias experimentais. (GEURDEN *et al.*, 2016).

Demais autores demonstraram a eficácia do Sarolaner para outros ectoparasitas em cães entre eles *A. maculatum*, *I. scapularis*, *I. ricinus* (SIX *et al.*, 2016b), *A. cajennense* (SCOTT *et al.*, 2017), *Demodex* spp. (SIX *et al.*, 2016a; BECSKEI *et al.*, 2018b) e *O. cynotis* (SIX *et al.*, 2016a; BECSKEI *et al.*, 2018a).

No estudo de Geurden *et al.*, (2017a) com gatos de vida livre, a associação de sarolaner com selamectia teve eficácia média de 98,2% por 90 dias, melhores que dos grupos tratados com, imidacloprid associado a moxidectina e fipronil. Em infestações controladas de *C. felis felis* no estudo realizado por Becskei *et al.* (2017a) a eficácia após o tratamento iniciou com 12 horas e a semanal com seis horas pós infestação.

Na infestação por *A. americanum* e na prevenção da infecção por *Cytauxzoon felis*, esta associação apresentou eficácia superior a 90% (REICHARD *et al.*, 2018). Outra importante avaliação da associação de sarolaner com a selamectina foi realizada em gatos

na prevenção do desenvolvimento de *Dirofilaria immitis*, e os resultados demonstraram que não foram encontrados parasitos adultos nos animais tratados (MCTIER *et al.*, 2019). Yonetake *et al.* (2019) obtiveram resultados negativos para anticorpo e antígeno de *D. immitis* em gatos no Japão tratados com essa mesma formulação.

Quando comparado ao fluralaner “spot on” em infestações por *I. ricinus* a associação sarolaner e selamectina se mostrou mais eficaz, uma vez que a eficácia do fluralaner foi menor que 90% nos dias 56, 84 e 91 (GEURDEN *et al.*, 2017d). Também na espécie felina esta mesma formulação de sarolaner associada à selamectina foi testada para os carrapatos *I. ricinus* e *I. hexagonus*, e a eficácia se manteve superior ou igual a 97,2% por cinco semanas (GEURDEN *et al.*, 2017b). Yonetake *et al.* (2019) obtiveram mais de 90% de eficácia em todos os dias experimentais em infestações controladas de *H. longicornis* em gatos no Japão. Para *I. scapularis*, a eficácia da associação comparada ao fluralaner tópico teve eficácia superior ou maior que 99,1% respectivamente (VATTA *et al.*, 2019b). No tratamento de gatos parasitados por *C. felis* esta associação terapêutica apresentou eficácia larvicida de 100% demonstrando assim prevenção no desenvolvimento dos ovos (VATTA *et al.*, 2017).

Geurden *et al.* (2017c) demonstraram a eficácia desta associação no tratamento de gatos parasitados por *Ancylostoma tubaeforme* e *Toxocara cati* obtendo eficácia de 100%. A associação sarolaner e selamectina foi testada nas otites parasitárias em gatos por Vatta *et al.* (2019a) e obtiveram 94,4% de eficácia com 30 dias de tratamento e Becskei *et al.* (2017b) obtiveram 99,2% de eficácia no tratamento da infestação por *O. cynotis*.

## **CAPÍTULO I**

### **EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE CARRAPATOS *Rhipicephalus sanguineus* EM CÃES INFESTADOS ARTIFICIALMENTE**



## RESUMO

Ectoparasitas são considerados importantes vetores de doenças sistêmicas e dermatológicas, além de causarem grande incômodo aos animais. O *Rhipicephalus sanguineus* é responsável pela transmissão de importantes doenças transmitidas por vetores como erliquiose, babesiose e hepatozoonose. Neste sentido, produtos ectoparasiticidas devem apresentar resultados superiores a 90% para serem considerados eficazes e são parte fundamental para o controle destas enfermidades. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia acaricida do sarolaner sobre o *Rhipicephalus sanguineus* em infestações controladas semanalmente por um período de cinco semanas. Foram selecionados 20 cães beagles, adultos, treze machos e sete fêmeas, saudáveis, provenientes do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária. As infestações foram realizadas semanalmente durante 5 semanas, com 25 machos e 25 fêmeas adultos não alimentados de *R. sanguineus* provenientes da colônia do referido laboratório. As contagens manuais foram realizadas semanalmente após 48 horas das infestações. Os animais receberam por via oral o sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg por via oral em dose única. Durante o estudo os animais foram avaliados clinicamente e nenhum efeito adverso relacionado ao tratamento foi observado. A eficácia do sarolaner foi 99%, 95%, 95%, 97%, 100% e 98% respectivamente. Sendo assim, o sarolaner apresentou uma boa eficácia no controle de infestações por *R. sanguineus* ao longo de todos os dias experimentais.

**Palavras – chave:** sarolaner, acaricida, canino.

## ABSTRACT

Ectoparasites are considered important vectors of systemic and dermatological diseases, besides causing great inconvenience to animals. The tick *Rhipicephalus sanguineus* is responsible for the transmission of important vector-borne diseases such as erlichiosis, babesiosis and hepatozoonosis. In this sense, ectoparasiticide products must have results above 90% to be considered effective and are a fundamental part for the control of these diseases. The aim of this study was to evaluate the acaricidal efficacy of sarolaner on *Rhipicephalus sanguineus* in weekly controlled infestations for a period of five weeks. Twenty healthy adult beagle dogs, thirteen males and seven females, from the Experimental Chemotherapy Laboratory in Veterinary Parasitology from Federal Rural University of Rio de Janeiro were selected. The infestations were performed weekly for 5 weeks, with 25 male and 25 females adult *R. sanguineus* non-fed. Counts were performed weekly after 48 hours of infestations. The animals received orally sarolaner at a dose of 2.0 - 4.0mg / kg in a single dose. During the study the animals were clinically evaluated and no treatment-related adverse effects were observed. The efficacy of sarolaner was 99%, 95%, 95%, 97%, 100% and 98% respectively. Thus, sarolaner showed good efficacy in the control of *R. sanguineus* infestations throughout the experimental days.

**Key word:** Sarolaner, acaricide, dogs

## INTRODUÇÃO

O carrapato *Rhipicephalus sanguineus* foi introduzido no Brasil em meados do século XVI, oriundo da região Afrotropical com os cães de seus colonos nas diferentes rotas expedicionárias durante a colonização (LABRUNA; PEREIRA, 2001; LABRUNA, 2004; SZABÓ *et al.*, 2005). É a espécie mais difundida em todo mundo (DANTAS-TORRES, 2007) e tem os cães como hospedeiro primário, embora também possa parasitar outros animais domésticos (WALKER *et al.* 2005).

O *Rhipicephalus sanguineus* apresenta ampla distribuição nas Américas, Europa, África, Ásia e Austrália e provavelmente é a espécie mais prevalente entre os ixodídeos (PEGRAM *et al.*, 1987). Nas últimas duas décadas, nos Estados Unidos e Europa, a população de carrapatos tornou-se mais abundante e a distribuição geográfica continuou a expandir (JAENSON *et al.*, 2012; LEIGHTON *et al.*, 2012). Essa mudança pode ser explicada por dois fatores principais, a alta disponibilidade de importantes hospedeiros de manutenção de carrapatos e o clima com invernos mais amenos e uma estação de crescimento prolongada que permite maior sobrevivência e proliferação em uma área geográfica maior do carrapato em si e de seus hospedeiros (BLAGBURN; DRYDEN, 2009; JAENSON *et al.*, 2012; LINDGREN *et al.*, 2000).

Com a expansão das áreas aonde o *R. sanguineus* é encontrado, observa-se concomitante aumento das enfermidades por ele causadas (HARRUS; WANER, 2011). A grande importância desta espécie está relacionada à sua capacidade de transmissão de vários patógenos, entre eles: *Rickettsia conorii*, *Babesia vogeli*, *Hepatozoon canis* (JONGEJAN; UILENBERG, 2004) e *Ehrlichia canis* para os cães (DANTAS-TORRES, 2012a). No Brasil, *R. sanguineus* foi incriminado por transmitir *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*, *Haemobartonella canis* e *Hepatozoon canis* (O'DWYER; MASSARD, 2001) e ainda é suspeito de ser o vetor de alguns protozoários como *Babesia gibsoni* (TRAPP *et al.*, 2006) e *Leishmania spp.* para os cães (COUTINHO, *et al.*, 2005; DANTAS-TORRES *et al.*, 2010; TROTTA *et al.*, 2012; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2012, VIOL *et al.*, 2016). Este carrapato foi reconhecido também como potencial vetor de *Rickettsia rickettsii* (ROZENTAL *et al.*, 2002; CUNHA *et al.*, 2009; CUNHA *et al.*, 2014), sendo a transmissão experimental para cães verificada por Piranda *et al.* (2011). O controle das infestações por carrapatos pode ser um meio de prevenção destas infecções (BEUGNET; FRANC, 2012; OTRANTO *et al.*, 2009). O risco de infecção de doenças transmitidas por carrapatos depende de inúmeros fatores entre eles, a distribuição geográfica do carrapato, patogenicidade e o mais importante o período de fixação do carrapato. Os protozoários levam alguns dias para se desenvolverem na glândula salivar dos carrapatos e estes se tornarem infectantes (EBEL; KRAMER, 2004; KONNAI *et al.*, 2007).

Os cães são fator primordial para o estabelecimento de populações de *R. sanguineus* e tem um importante papel na epidemiologia de doenças que ocorrem no homem, pois carrega os carrapatos infectados para o ambiente doméstico (ACHA; SZYFRES, 1986). Os dois patógenos humanos mais importantes transmitidos por *R. sanguineus* são *Rickettsia conorii*, a causa da febre maculosa do Mediterrâneo (ou febre de Boutonneuse), especialmente em países ao redor do litoral mediterrâneo, e *R. rickettsii*, que é o agente etiológico da Febre Maculosa das Montanhas Rochosas especialmente nos EUA (DANTAS-TORRES, 2008; DANTAS-TORRES *et al.*, 2012b; NICHOLSON *et al.*, 2006; PAROLA *et al.*, 2009, 2005; SONENSHINE; ROE, 2014). A espécie *R. sanguineus* desenvolve-se bem com altas densidades e tem alta prevalência em algumas cidades do Brasil, podendo causar aumento da incidência de outras enfermidades tais como a babesiose e a febre maculosa que são zoonoses emergentes (FERNANDES, 2000).

O ciclo de *R. sanguineus* é trioxeno, sendo assim todas as fases evolutivas (larva, ninfa e adultos) se alimentam no hospedeiro primário. As fases de vida livre, fêmea ingurgitada e em oviposição, ovos, larvas, ninfas e adultos recém-eclodidos ou em processo de muda, são observadas no ambiente, próximas ao ambiente de repouso ou abrigo de seus hospedeiros. Tal fato coloca *R. sanguineus* dentro da classificação de carrapatos nidícolas (LABRUNA; PEREIRA, 2001; LABRUNA, 2004 ; AGUIAR *et al.*, 2013).

O aumento da população de carrapatos significa que humanos e seus animais de estimação estão mais expostos, aumentando a chance de infestação. Numerosos estudos apoiam a eficácia do controle do carrapato por medicamento (DRYDEN, 2009). Diante disto, os tutores de cães são orientados a realizar medidas de controle para reduzir a população de carrapatos no ambiente, avaliar e retirar os carrapatos presentes no animal e a usar produtos que protejam os animais de novas exposições (COMPANION ANIMAL PARASITE COUNCIL, 2015).

Existem muitos mecanismos de ação utilizados no manejo de ectoparasitos em animais e humanos, sendo a maioria dos ectoparasiticidas mais antigos historicamente alavancados da indústria de proteção de cultivos. Numerosas pragas agrícolas e ectoparasitos veterinários são insetos e ácaros, e os agroquímicos que agem em pragas frequentemente tem ação nos principais ectoparasitos veterinários (WOODS. *et al.*, 2018).

Historicamente, a prevenção de carrapatos e pulgas foi baseada no uso de compostos ectoparasiticidas das classes: fenilpirazoles (fipronil), piretróide (permetrina e deltametrina) e octopamina (amitraz) (RUST, 2005), aplicados como formulações tópicas, sendo as principais vias de aplicação “spot on”, spray ou coleira. (DRYDEN; PAYNE, 2004, RUST, 2005). Apesar da variedade de produtos disponíveis e métodos de aplicação diferentes, a busca de produtos mais eficazes e convenientes continua em franco crescimento.

As isoxazolininas, uma nova classe de ectoparasiticidas para animais de companhia demonstraram excelente ação sobre pulgas e carrapatos quando administrados por via oral, uma importante propriedade pela ação em ambos ectoparasitas (BEUGNET; FRANC, 2012). Tem como mecanismo de ação o bloqueio dos canais de cloro agindo nos receptores GABA<sub>A</sub> e GluCl<sub>1</sub>, no sistema nervoso central dos insetos, assim os íons cloro são impedidos de entrar através dos canais, causando um aumento na estimulação nervosa, e a morte dos parasitas (WEBER; SELZER, 2016). A administração por via oral tem muitas vantagens se comparada com a via tópica. A absorção sistêmica não é afetada por banhos, chuva, mergulho ou qualquer alteração dermatológica, não há contato com o produto após administração sendo mais seguro em ambientes com crianças e assim os comprimidos palatáveis facilitam a administração e garantem a dosagem correta. Os resíduos também não são liberados no meio ambiente, o que é uma grande preocupação quando se trata de produto químico (SONG *et al.*, 2016).

O sarolaner teve sua eficácia comprovada no controle de infestações por *R. sanguineus* (CURTIS, *et al.*, 2016), *A. americanum*, *A. maculatum*, *D. variabilis* e *I. scapularis* em cães (SIX *et al.*, 2016b; SIX, *et al.*, 2016d). Também demonstrou eficácia no controle de *D. reticulatus*, *I. haxagonus*, *I. ricinus* (GEURDEN *et al.*, 2016) e *A. cajennense* (SCOTT *et al.*, 2017). Diante dos estudos já realizados, o sarolaner pode ser eficaz no controle e prevenção das infestações por *R. sanguineus* em cães. Portanto, o objetivo deste estudo foi comprovar a eficácia do sarolaner na dose de 2,0mg/kg via oral em infestações controladas e semanais de *R. sanguineus* em cães por 35 dias.

# 1. MATERIAL E MÉTODOS

## 1.1 Local do Estudo

O ensaio foi realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no município de Seropédica no estado do Rio de Janeiro. Os animais são provenientes do biotério da referida instituição. Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV-UFRRJ) sob o número 002/2015.

## 1.2 Seleção dos Animais

Foram selecionados 20 cães da raça Beagle, machos e fêmeas, adultos com idade entre um e seis anos e peso corpóreo entre 10,1 a 14,8 kg. A identificação dos animais foi realizada através de transponder implantados no tecido subcutâneo.

Para inclusão no estudo, os animais deveriam apresentar bom estado sanitário e nutricional além de estarem vermifugados e vacinados. Eles também não poderiam ter recebido nenhum medicamento antiparasitário por pelo menos dois meses antes do início do estudo. Só foram incluídos cães que na avaliação do dia -5 (antes do tratamento), apresentaram percentuais de retenção mínima 20% para o carrapato conforme preconizado por Marchiondo *et al.* (2013).

Um exame clínico foi realizado para garantir a saúde, bem-estar dos animais e confiabilidade dos resultados. Neste exame avaliou-se escore corporal, coloração de mucosa, palpação de linfonodos e cavidade abdominal, ausculta cardiorrespiratória, tempo de preenchimento capilar, temperatura retal e inspeção da pele e pelagem.

## 1.3 Delineamento Experimental

No dia -14, os animais foram aclimatados e separados em canis individuais de alvenaria com área de quatro metros quadrados, receberam ração para cães adultos, na quantidade recomendada para a raça, e água a vontade, sendo mantidos neste canil até o final do estudo. Para o ranqueamento e formação dos grupos controle e tratado foram utilizados os dados de contagem de carrapatos e sexo. No dia 0, os animais pertencentes ao grupo tratado foram submetidos à administração do produto sarolaner na dose de 2,0 – 4,0 mg/kg por via oral, conforme orientação do fabricante para ectoparasitoses em dose única. De acordo com o peso e a dose proposta, a dose média recebida pelos animais neste estudo foi de 2,1mg/kg. As infestações foram realizadas semanalmente com 25 machos e 25 fêmeas não alimentadas do carrapato *R. sanguineus* provenientes da colônia mantida no LQEPV há 15 anos. A contagem dos carrapatos vivos e mortos foi realizada através da penteação com pente fino de cerdas metálicas e a catação manual, sendo essas realizada 48 horas após as infestações conforme metodologia proposta por Marchiondo *et al.*, (2013).

Os animais foram acompanhados com avaliações clínicas antes do tratamento e após o tratamento semanalmente para detecção de possíveis eventos adversos e garantir confiabilidade dos resultados. As avaliações clínicas incluíram: coloração de mucosas,

ausculta cardíaca e respiratória, palpação abdominal, temperatura corporal, grau de hidratação e condição de pele e pelagem. Observou-se o consumo de alimento, presença de diarreia e/ou vômito e o comportamento do animal.

A eficácia carrapaticida foi calculada com base na seguinte fórmula:

Porcentagem de eficácia = (número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo controle – número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo medicado) / (número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo controle) x 100.

Para análise estatística os dados da contagem de carrapatos vivos e fixados do grupo controle e tratado foram transformados em 31ogaritmos e submetidos ao Teste T. Utilizou-se o programa BioEstat 5.0 para os cálculos estatísticos e nível de significância de 95%.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Os resultados da contagem de *R. sanguineus* fixados vivos antes e após a administração de sarolaner 2,0mg/kg por via oral e os dias experimentais estão descritos no Anexo A. A média aritmética de carrapatos vivos fixados e a eficácia do tratamento estão descritos na Tabela 1. No dia -5, as médias encontradas foram: grupo controle (T01) 45,8±5 e grupo tratado (T02) 45,4±5, não houve diferenças estatísticas entre esses grupos, garantindo assim o ranqueamento homogêneo dos animais. Os níveis de eficácia acaricida do sarolaner frente a *R.sanguineus* por dia experimental foram: 99% no D+2, 95% no D+7, 95% no D+14, 97% no D+21, 100% no D+28 e 98% no D+35. Na análise estatística pode-se observar que em todos os dias experimentais houve diferença entre o grupo controle e o tratado.

**Tabela 1.** Média aritmética de carrapatos vivos e fixados, e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única em cães infestados artificialmente por *Rhipicephalus sanguineus*.

Grupos	Média ± Desvio padrão/ Dias experimentais						
	-5	+2	+7	+14	+21	+28	+35
Controle	45,8±5	38,5±9	46,3±4	46,6±4	32,2±9	34,7±5	30,8±4
Tratado	45,4±5	0,2±1	2,2±1	2,4±2	1±1	0,1±0	0,5±1
Eficácia (%)	---	99	95	95	97	100	98
p valor	0,8567	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Valor de  $p > 0,05$  nas colunas indica que as médias não diferem significativamente entre si. Valor de  $p \leq 0,05$  nas colunas indica que as médias diferem significativamente entre si.

Fonte: A autora (2019).

De acordo com Marchiondo *et al.* (2013), para ser considerado um bom carrapaticida o produto deve ter eficácia superior a 90%, sendo assim o sarolaner pode ser classificado nesta categoria, uma vez que apresentou eficácia maior que o preconizado em todos os dias experimentais.

Nas contagens dos dias D+7, D+14, D+21, D+28 e D+35 foram possíveis verificar o efeito profilático do sarolaner onde os resultados de eficácia se mantiveram  $\geq 95\%$ .

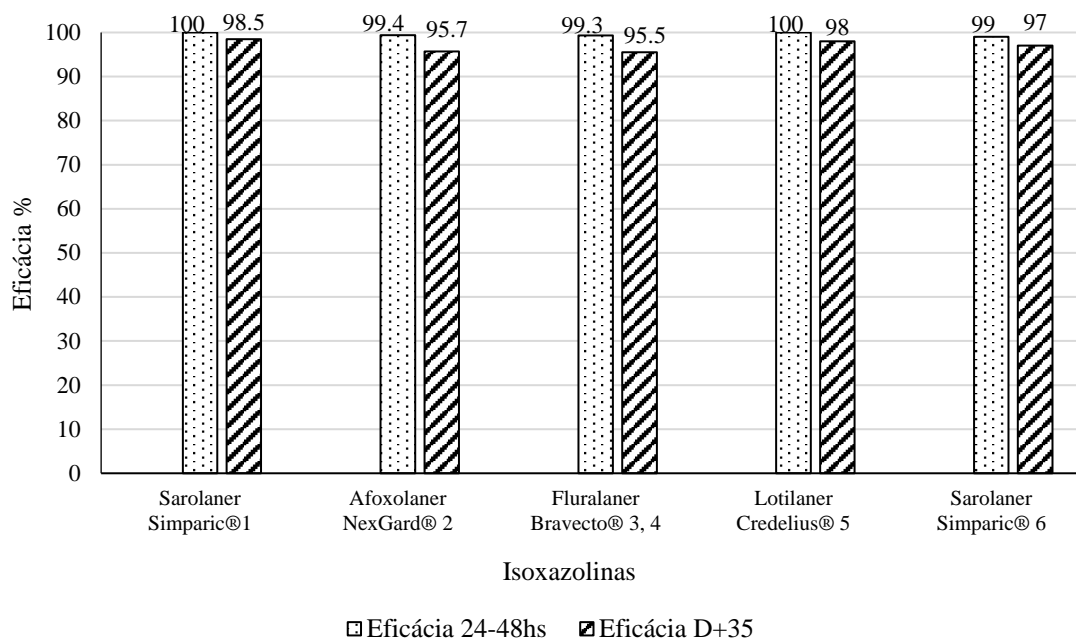
No estudo conduzido por Geurden *et al.* (2016), o sarolaner apresentou eficácia de 100% para os carrapatos *D. reticulatus*, *I. hexagonus* e *I. ricinus* e para *R. sanguineus* de 99,7%, após 48 horas do tratamento, nas demais infestações semanais a eficácia foi de 97,5%, resultados semelhantes foram observados neste estudo no qual a eficácia após 48 horas foi de 99,7% e a média das eficácias semanais até o dia +35 foi de 97,7%.

Em outro estudo com os principais carrapatos dos Estados Unidos, Six *et al.* (2016) obtiveram 99,6% de eficácia para *A. americanum*, *A. maculatum*, *D. variabilis*, *I. scapularis* e *R. sanguineus* após 48 horas de tratamento com sarolaner e para infestações semanais 96,9%, corroborando com os resultados deste estudo.

Excelentes resultados de eficácia curativa e preventiva no controle de *R. sanguineus* em cães vêm sendo publicados (BECSKEI *et al.*, 2016b; DONGUS *et al.*, 2017; KUNKLE *et al.*, 2014a; MURPHY *et al.*, 2017). Na Figura 1, podem-se observar os resultados de diversos estudos com essa nova classe de ectoparasiticidas e os resultados deste estudo. Entre as isoxazolinás de uso mensal (sarolaner e afoxolaner) observa-se que o sarolaner tem uma melhor eficácia. O fluralaner tem indicação de uso trimestral e seus resultados de

eficácia são menores quando comparados ao sarolaner. O lotilaner está sendo lançado no mercado brasileiro este ano de 2019.

**Figura 1.** Percentual de eficácia frente a infestações por *Rhipicephalus sanguineus* das isoxazolininas disponíveis para cães no mercado mundial.



Fonte: 1. Becskei *et al.*, 2016b; 2. Kunkle *et al.*, 2014b; 3. Dongus *et al.*, 2017; 4. Becskei *et al.*, 2016b; 5. Murphy *et al.*, 2017; 6. Resultados obtidos

Burgio *et al.* (2016) avaliaram a eficácia imediata de fixação e após 48 horas das isoxasolininas (fluralaner, sarolaner e afoxolaner) comparando-as com imidacloprida associado a permetrina. A avaliação da fixação não foi realizada neste estudo. Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes na contagem do dia +2, no qual a eficácia foi de 99%. A eficácia do sarolaner após oito horas de tratamento é de 94% o que corrobora com a idéia que os carrapatos morram antes de fazerem as posturas, controlando assim o ciclo do parasito e aumentando a eficácia do fármaco (SIX *et al.*, 2016c).

A associação de fipronil, amitraz e (S)-methorene apresenta eficácia semelhante comparada a este estudo (MCCALL, 2011), por terem mecanismos de ação semelhantes, o fipronil e o sarolaner apresentam excelente eficácia. Cabe ressaltar que com resultados de eficácia preventiva maiores que 95% por cinco semanas, o sarolaner pode apresentar efeito não somente sobre os adultos, mas também no controle de outras fases evolutivas e do ambiente. Para confirmar essa possibilidade um estudo com os ovos liberados no ambiente após o tratamento deve ser avaliado quanto à eclodibilidade e desenvolvimento da larva.

Durante o estudo os animais foram avaliados clinicamente e nenhum efeito adverso ao sarolaner foi observado durante os 35 dias pós-tratamento.

O sarolaner na dose de 2,0mg/kg por via oral, foi eficaz no controle e na prevenção de infestações do carrapato *R. sanguineus* em cães por 35 dias.



## **CAPÍTULO II**

### **EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE PULGAS (*Ctenocephalides felis felis*) EM CÃES INFESTADOS ARTIFICIALMENTE**

## RESUMO

O controle de infestações por *Ctenocephalides felis felis* em cães é sempre um desafio para os médicos veterinários e tutores. Novas formas de administração e novos fármacos estão sempre sendo desenvolvidos para atender as exigências cada vez maiores dos animais e tutores. Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do sarolaner, nova classe de ectoparasiticida, em cães infestados artificialmente por *Ctenocephalides felis felis*. Para esta avaliação foram incluídos 20 cães da raça Beagle, machos e fêmeas, com idade entre um e quatro anos, peso corporal entre oito e quinze quilos, pertencentes ao Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária. Os animais receberam por via oral dose de 2,0 – 4,0mg/kg do sarolaner conforme orientação do fabricante para ectoparasitoses. Foram infestados semanalmente por 5 semanas com 50 (+5) casais de pulgas adultas não alimentadas provenientes da colônia do referido animal. As desinfestações ou penteações “comb test” para avaliação da eficácia foram realizadas 24 horas após as infestações semanais, com resultados de eficácia, respectivamente de 100%, 99,7%, 99,6%, 99,6%, 99,8% e 99,8%. Durante todo o estudo, os animais foram avaliados clinicamente e não foram observadas alterações clínicas relacionadas ao tratamento ou aos procedimentos realizados durante o estudo. Considerou-se o sarolaner um fármaco eficaz no controle de infestações de cães parasitados por *C. felis felis*, assim como na prevenção de reinfestações, por 35 dias.

**Palavras – chave:** isozaxolina, eficácia pulguicida, canino.

## **ABSTRACT**

Control of *Ctenocephalides felis felis* infestations in dogs is always a challenge for veterinarians and tutors. New forms of administration and new drugs are always being developed to meet the increasing demands of animals and tutors. This study aims to evaluate the efficacy of sarolaner, a new class of ectoparasiticide, in dogs artificially infested with *Ctenocephalides felis felis*. For this evaluation were included 20 male and female Beagle dogs, aged between one and four years, body weight between eight and fifteen kilograms. The animals received orally 2.0mg/kg of sarolaner as directed by the manufacturer. They were infested weekly for 5 weeks with 50 (+ -5) couples of unfed adult fleas. Disinfestations or combing for efficacy evaluation were performed 24 hours after weekly infestations, with efficacy results of 100%, 99.7%, 99.6%, 99.6%, 99.8% and 99.8, respectively. Throughout the study, the animals were clinically evaluated and no clinical changes related to treatment or procedures performed during the study were observed. Sarolaner was considered an effective drug for controlling infestations of dogs infected with *C. felis felis*, as well as preventing reinfestation for 35 days.

**Keywords:** sarolaner. efficiency. dogs.

## INTRODUÇÃO

O gênero *Ctenocephalides* é constituído de 12 espécies e subespécies. A espécie *C. felis* apresenta quatro subespécies: *C. felis damarensis*, *C. felis strongylus*, *C. felis orientis* e *C. felis felis*. Desta espécie, no continente americano encontra-se somente a subespécie *C. felis felis*, que é popularmente conhecida como a pulga do gato, mas que também é frequentemente encontrada em cães. Esta possui ampla distribuição geográfica se adaptando às várias condições ecológicas (DRYDEN, 1993). Estudos demonstram que *C. felis* é a pulga mais comum em cães domesticados de todo mundo. E os gatos são mais frequentemente infestados que os cães (DOBLER; PFEFFER, 2011).

As pulgas são insetos holometabólicos. O ciclo, de ovo a adulto, é completado em aproximadamente 30 dias, podendo ser influenciado pela temperatura, umidade e alimentação obtida pelas larvas (LINARDI; GUIMARÃES, 2000). O início do ciclo começa 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 frequentados pelos hospedeiros (DRYDEN; RUST, 1994). As larvas eclodem no intervalo entre 1 e 10 dias, dependendo das condições ambientais de temperatura e umidade, sendo o tempo médio de desenvolvimento larval de 5 a 11 dias, passam por três instares, separados entre si por duas mudas de cutícula. A emergência das pulgas adultas ocorre em cerca de cinco e nove dias após o início da pupação em temperatura entre 23° e 25°C, e umidade relativa de 70% a 90% podendo chegar a um tempo tão longo como de 140 dias (LINARDI; GUIMARÃES, 2000). As pulgas emergentes apresentam fototropismo positivo e geotropismo negativo, além de serem atraídas por vibrações, correntes de ar, CO<sub>2</sub>, ruídos, odores e outros estímulos químicos. Logo após a emergência, as pulgas iniciam o repasto sanguíneo e a oviposição ocorre em um tempo máximo de 36 a 48 horas do primeiro repasto. A longevidade das pulgas adultas varia de 12 até 113 dias, dependendo das condições ambientais (DRYDEN, 1993; DRYDEN; RUST, 1994).

Durante o repasto sanguíneo levam a transmissão de patógenos e irritação local decorrente da saliva da pulga, causando danos importantes na saúde e bem-estar dos animais acometidos. As lesões dermatológicas decorrentes da picada da pulga incluem: prurido, pápulas, eritema e piodermatite e em animais sensíveis causam dermatite alérgica, principal doença dermatológica em cães domiciliados (DRYDEN, 2009). O tratamento primordial para o bom controle de animais com dermatite alérgica à picada de pulgas envolve o controle minucioso da infestação. Além de serem hospedeiros intermediários de *Dipylidium caninum*, importante endoparasito de cães e gatos (BLAGBURN; DRYDEN, 2009).

Mesmo com uma grande variedade de produtos, o controle eficaz de pulgas ainda é um desafio para os tutores (DRYDEN; GAAFAR, 1991; BEUGNET *et al.*, 2015). As diversas formas de apresentação, spray, “spot on”, “pour on”, oral ou injetável, facilitam a administração do produto, pois animais e tutores estão cada vez mais exigentes e uma única forma de apresentação não atende mais as necessidades. Em cães, diversos fatores contribuem ou prejudicam a administração e absorção dos ectoparasiticidas como raça, tempo de esvaziamento do estômago e trânsito intestinal. O tipo e tamanho da pelagem, raça, doenças concomitantes, ambiente em que vive, temperamento e idade também são fatores que interferem na escolha do ectoparasiticida.

Já foi observado resistência a alguns tratamentos tópicos e orais no controle de *C. felis felis*. A primeira resistência relatada para *C. felis felis* foi em 1952 para dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), seguido por dieldrin em 1956. Também foram encontradas cepas de *C. felis felis* resistente a organofosforados, piretróides, piretrinas, organoclorados, carbamatos e fipronil. Estudos sugerem que existem três condições necessárias para evolução da

resistência: indivíduos dentro de uma população podem ser geneticamente diferentes; estas diferenças genéticas podem produzir uma diferença fenotípica e a diferença fenotípica produzida pode aumentar a capacidade de sobrevivência, transferindo a resistência para a próxima geração (COLES; DRYDEN, 2014).

As isoxazolininas um novo grupo de ectoparasiticida entrou no mercado com o grande diferencial, ser de administração oral em comprimidos palatáveis e mastigáveis e ter efeito prolongado. O mecanismo de ação deste grupo envolve o bloqueio dos canais de cloro do GABA e Glutamato. Entre eles, o sarolaner já tem eficácia comprovada em cães para infestações por *I. scapularis*, *I.holocycclus*, *D.variabilis*, *A. americanum*, *R. sanguineus*, *A.cajannense*, *S. scabei*, *O. cynotis*, *D. canis* e *C. felis* na dose de 2,0mg/kg e uso mensal.

Avaliou-se neste estudo a eficácia curativa e preventiva do sarolaner na dose de 2,0mg/kg por via oral, em dose única, sobre infestações semanais de *Ctenocephalides felis* em cães por 35 dias.

## 1. MATERIAL E MÉTODOS

### 1.1 Local do Estudo

O estudo foi aprovado pela CEUA-IV-UFRRJ sob o número 002/2015. Os animais são provenientes do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Todas as etapas do estudo ocorreram no referido laboratório.

### 1.2 Seleção dos Animais

Para realização deste estudo, foram incluídos 20 animais da raça Beagle, machos e fêmeas, com idade entre um e quatro anos, peso corpóreo entre oito e quinze kg, clinicamente saudáveis, que apresentassem retenção de pulgas de pelo menos 25% na avaliação do dia -5, que não tivessem recebido medicação ectoparasiticida há pelo menos 2 meses, estivessem com a vacinação anual em dia e vermifugados. Todos os animais foram identificados com transponder implantados no tecido subcutâneo.

Os animais foram avaliados clinicamente antes e durante toda fase experimental para que só fossem incluídos animais saudáveis no estudo e para observação de qualquer efeito adverso relacionado ao tratamento. Eles também foram avaliados quanto à coloração de mucosas, ausculta cardíaca e respiratória, palpação abdominal, temperatura corporal, grau de hidratação e condição de pele e pelagem. Observou-se o consumo de alimento, presença de diarreia e/ou vômito e o comportamento do animal.

### 1.3 Delineamento Experimental

No dia -14, 24 cães foram selecionados para aclimatação em canis individuais de alvenaria e medidas 1,5m x 1,5m. Os cães receberam ração *premium Must*<sup>®</sup> diariamente e água a vontade até o final do estudo.

No dia -7 foi realizada a primeira infestação com 50 (+-5) casais de pulgas *C. felis*, provenientes da colônia mantida no LQEPV há 15 anos sem reintrodução externa de pulgas de outros animais, sendo realizada a contagem dos parasitas 24 horas após a infestação. A partir da quantificação das pulgas em D-6 foram selecionados os 20 cães que apresentaram maior retenção de pulgas (taxa esperada de pelo menos 25% de infestação), e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão de acordo com Marchiondo *et al.* (2013). Os grupos foram randomizados utilizando-se o critério de retenção de pulgas e sexo.

No dia -2 os animais foram infestados com 50 (+-5) casais de pulgas, no dia 0 os animais foram pesados e tratados com a 2,0mg/kg de Sarolaner (Simparic<sup>®</sup>) por via oral. Nas 6 horas seguintes ao tratamento os animais foram avaliados observando-se a ingestão completa do comprimido, presença de vômito e/ou diarreia, alteração comportamental e sinal neurológico.

Após o tratamento foram realizadas contagens +/- 24 horas após o tratamento semanalmente por 7 semanas. As contagens foram realizadas através da penteação “comb test” retirando-se e contando todas as pulgas que estão no animal. Para este procedimento é utilizado um pente com dentes metálicos de 5,0 cm de altura, penteando-se todo o corpo e a cabeça do animal. As penteações são realizadas até que não se encontrem mais pulgas por 5 minutos.

As infestações após o tratamento foram realizadas com 50(+/-5) casais de pulgas semanalmente.

A eficácia pulguicida foi calculada com base na seguinte fórmula: Porcentagem de eficácia = (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle – número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo medicado) / (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle) x 100.

Para análise estatística os dados da contagem de pulgas vivas do grupo controle e tratado foram transformados em logaritmos e submetidos ao Teste T. Utilizou-se o programa BioEstat 5.0 para os cálculos estatísticos e nível de significância de 95%.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da contagem de pulgas vivas recuperadas na penteação dos cães estão detalhados no Anexo B.

Não foi observado vômito, diarreia, alteração de comportamento ou neurológica que pudesse estar relacionada ao tratamento ou a qualquer metodologia utilizada durante o estudo.

De acordo com os cálculos estatísticos houve diferença significativa em todos os dias experimentais entre o grupo tratado e o grupo controle.

A média aritmética das pulgas vivas, desvio padrão e a eficácia do sarolaner em cães estão representados na Tabela 2, respectivamente.

**Tabela 2.** Média aritmética de pulgas recuperadas vivas, desvio padrão e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg em dose única em cães infestados artificialmente com pulgas *Ctenocephalides felis*.

Grupos	Média aritmética ± desvio padrão/Dias experimentais						
	-6	+1	+7	+14	+21	+28	+35
Controle	56,4±20	59,3±14	68,2±17	68,911	53,5±7	57,7±9	57,6±9
Tratado	58,1±22,3	0	0,2	0,3±1	0,2±1	0,1	0,1
Eficácia (%)	---	100	99,7	99,6	99,6	99,8	99,8
p valor	0,6543	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Valor de  $p > 0,05$  nas colunas indicam que as médias não diferem significativamente entre si. Valor de  $p \leq 0,05$  nas colunas indicam que as médias diferem significativamente entre si.

Fonte: A autora (2019)

O tratamento em dose única de 2mg/kg com o sarolaner resultou em 100% de eficácia no Dia +1 e >99% nos Dias +7, +14, +21, +28 e +35, baseada em médias aritméticas. Eficácia semelhante foi observada por Becskei *et al.*, (2016a) em cães com acesso à rua e expostos a infestação e re-infestações naturalmente, por período de 30 dias. Na Austrália Packianathan *et al.*, (2017) obtiveram eficácia de 98,6% a 94,6% em cães domiciliados e com acesso à rua. Com estes resultados o sarolaner demonstra um efeito curativo e profilático por 35 dias.

Um produto com eficácia curativa e profilática de 99% permite um maior controle nas alergias ocasionadas pela picada para pulga, e assim Cherni *et al.* (2016) e Dryden *et al.* (2017) demonstraram que cães tratados com duas doses de Sarolaner com intervalo mensal, apresentaram redução significativa de lesões e prurido causados pela picada da pulga. Em comparação com fluralaner, outra isoxazolina, o sarolaner apresentou melhor eficácia com oito horas pós-infestação favorecendo sua indicação para cães alérgicos a picada da pulga (SIX *et al.*, 2016f). Neste estudo a média de eficácia profilática foi de 99,8%, porém não foi determinada a eficácia com oito horas.

Entre os neonicotinóides, a imidacloprida se mostrou bastante eficaz na eliminação rápida das pulgas, efeito profilático assim como no controle das formas imaturas no ambiente (HOPKINS, 1996; JACOBS, 1997), um efeito profilático semelhante foi demonstrado nesse estudo, porém as demais propriedades não foram abordadas.

Entre os antiparasitários de uso oral para cães, o spinosad apresentou eficácia de 97% (WOLKEN *et al.*, 2012) semelhante aos resultados deste estudo.

Neste estudo os animais foram infestados apenas com *C. felis*, no estudo realizado por Six *et al.* (2016e), eficácia de 99,8% a 100% foi observado em cães infestado por *C. felis* e *C. canis*.

Conclui-se que o sarolaner apresentou eficácia curativa e profilática de pelo menos 35 dias em cães infestados por *C felis* utilizando-se a dose de 2,0 mg/kg por via oral em dose única.



## **CAPÍTULO III**

### **EFICÁCIA DO SAROLANER NO CONTROLE DE PULGAS (*Ctenocephalides felis felis*) EM GATOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE**

## RESUMO

O tratamento e a prevenção de ectoparasitoses é parte fundamental para saúde dos gatos. Pulgas são consideradas ectoparasitas de distribuição mundial, estima-se uma prevalência de 70% de infestação por *Ctenocephalides felis* em gatos. Esta espécie é reconhecida como hospedeiro intermediário do cestoda *Dipylidium caninum* e vetor de patógenos incluindo *Rickettsia felis*, *Bartonella henselae* e *Mycoplasma haemofelis*. O controle estratégico de pulgas visa à atividade adulticida e das formas encontradas no ambiente. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia pulguicida do sarolaner em infestações controladas e semanais por *Ctenocephalides felis* em gatos. Para este estudo foram selecionados 14 gatos domésticos, machos e fêmeas em igual proporção, sem raça definida, idade entre um e seis anos de idade e peso entre dois e cinco quilos. Os desafios foram realizados com 50 casais de pulgas em intervalos semanais. As contagens ocorreram 48 horas após as infestações por 12 semanas. As contagens foram realizadas através da penteação “comb test”. Os animais receberam por via oral 2,0-4,0 mg/kg de sarolaner em dose única. Considerou-se o número de pulgas vivas para o cálculo de eficácia. Os animais foram periodicamente avaliados e nenhuma alteração clínica relacionada ao tratamento ou aos procedimentos foi observada. Por todos os dias experimentais houve diferença estatística entre os grupos tratados e controle ( $p < 0,0001$ ). Uma única dose do sarolaner por via oral apresentou eficácia de 100% para *C. felis* durante todos os dias experimentais totalizando 84 dias de estudo.

**Palavras – chave:** isoxazolina, eficácia pulguicida, felinos.

## ABSTRACT

Treatment and prevention of ectoparasitosis is a fundamental part of cat health. Fleas are considered ectoparasites of worldwide distribution, it is estimated a prevalence of 70% of *Ctenocephalides felis* infestation in cats. This species is recognized as the intermediate host of the cestoda *Dipylidium caninum* and pathogen vector including *Rickettsia felis*, *Bartonella henselae* and *Mycoplasma haemofelis*. Strategic flea control aims a adulticidal activity and kills other forms found in the environment. The aim of this study was to evaluate the efficacy of sarolaner in flea controlled infestations by *Ctenocephalides felis* in cats. For this study, 14 domestic male and female cats were selected in equal proportion, without a defined breed, aged between one and six years and weight between two and five kilos. The challenges were performed with 50 non feed flea couples at weekly intervals. Counts occurred 48 hours after infestations for 12 weeks. Counts were performed by “combing test” and manual counting. The animal received 2,0-4,0 mg/kg of sarolaner per oral, once dose. The number of live fleas was considered for the efficacy calculation. The animals were periodically evaluated and no clinical alterations related to the treatment or the procedures were observed. For all experimental days there was a statistical difference between the treated and control groups ( $p < 0.0001$ ). A single oral dose of sarolaner was 100% effective for *C. felis* during all experimental days totaling 84 study days.

**Key words:** sarolaner, fleas, cats.

## INTRODUÇÃO

A pulga *Ctenocephalides felis* é o ectoparasito mais importante em gatos domésticos em todo mundo (RUST, 2017; LITTLE; OTRANTO, 2019), com taxas de prevalência maiores que 70% em países como Alemanha (BECK, *et al.*, 2006), Reino Unido (BOND *et al.*, 2007), Hungria (CAPÁRI *et al.*, 2013; FARKAS *et al.*, 2009), Albania (KNAUS *et al.*, 2014) e Grécia (LEFKADITIS *et al.*, 2015).

Infestações severas podem causar anemia principalmente em gatos jovens. Outra preocupação é o fato de serem hospedeiros intermediários de *Dipylidium caninum* e transmitirem patógenos como *Rickettsia felis* e *Bartonella* spp. (LAPPIN, 2018).

A eliminação de pulgas adultas já existentes é um grande desafio por conta do contato com animais de vida livre, outros animais infestados no mesmo ambiente, e humano podem carrear pulgas (RUST, 2017). O controle ectoparasiticida é realizado com produtos de uso tópico (banhos, “pour on”, “spot on”, spray) parenteral (intramuscular ou subcutâneo) e oral.

Os gastos com produtos para controle de pulgas em animais de companhia excedem US\$ 1 bilhão nos Estados Unidos e 1.1 bilhão de Euros na Europa ocidental (KRAMER; MENCKE, 2001). Tem-se observado uma não conformidade por parte de tutores em relação à recomendação de reaplicação dos produtos ectoparasiticidas, principalmente em cães e nos gatos ainda faltam estudos. Tutores observam que seus animais precisam de menos reaplicações do que a bula do medicamento recomenda (LAVAN. *et al.*, 2018).

Uma nova classe de ectoparasiticidas, a das isozaxolinas, foi introduzida na medicina veterinária em 2015. Seu principal mecanismo de ação é a inibição dos canais de cloro do glutamato e gamma aminobutírico no sistema nervoso dos parasitas. São administrados por via oral e de acordo com a farmacocinética são detectáveis por 28 dias no sangue de cães (MCTIER *et al.*, 2016). O sarolaner associado à selamectina já apresenta eficácia comprovada em gatos em infestações por *Ancylostoma tubaeforme* (GEURDEN *et al.*, 2017a), *Toxocara cati* (GEURDEN, *et al.*, 2017), *Otodectes cynotis* (BECSKER, *et al.*, 2017), *Ixodes scapularis* e *Ixodes hexagonus* (GEURDEN *et al.*, 2017b), *A. americanum* (REICHARD, *et al.*, 2018) e *C. felis* (GEURDEN, *et al.*, 2017a). Não se tem, até a presente data, nas bases de dados avaliadas artigos de eficácia isolada do sarolaner em *C. felis*.

Neste estudo avaliou-se a eficácia do sarolaner administrado por via oral em gatos na dose de 10,0 mg/gato, infestados artificialmente por *C. felis* por 84 dias.

## 1. MATERIAL E MÉTODOS

### 1.1 Local do Estudo

O estudo foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) sob o número 8138290119. Os animais são provenientes do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Todas as etapas do estudo ocorreram no referido laboratório

### 1.2 Seleção dos Animais

Para a realização do estudo, foram incluídos 14 animais, sem raça definida, machos e fêmeas em igual proporção, idade entre 1 e 6 anos e peso corpóreo de 2,0 a 5,0 kg, clinicamente saudáveis, que apresentassem retenção de pulgas de pelo menos 25% na avaliação do dia -5, que não tivessem recebido medicação ectoparasiticida há pelo menos dois meses, que estivessem com a vacinação anual em dia e vermifugados. Todos os animais foram identificados com transponder implantados no tecido subcutâneo.

Os animais foram avaliados clinicamente antes e durante toda fase experimental para que só fossem incluídos animais saudáveis no estudo, para observação de qualquer efeito adverso relacionado ao tratamento e confiabilidade dos resultados. As avaliações clínicas incluíram: coloração de mucosas, ausculta cardíaca e respiratória, palpação abdominal, temperatura corporal, grau de hidratação e condição de pele e pelagem. Observou-se o consumo de alimento, presença de diarreia e/ou vômito e o comportamento do animal.

### 1.3 Delineamento Experimental

No dia -14 16 animais foram selecionados para aclimatação em gatis individuais de alvenaria altura 0,60m; largura 1,2m; profundidade 0,60m. Receberam durante todo período experimental ração para gatos adultos e água à vontade.

No dia -7 foi realizada a primeira infestação com 50 casais de pulgas, sendo realizada a contagem dos parasitas 24 horas após a infestação (D-6). A partir da quantificação das pulgas em D-6 foram selecionados 14 gatos que apresentaram maior retenção de pulgas (taxa esperada de pelo menos 25% de infestação), e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão de acordo com Marchiondo *et al.* (2013). Os grupos foram randomizados utilizando-se o critério de retenção de pulgas e gênero.

As pulgas são oriundas da colônia do LQEPV mantidas há mais de 15 anos sem reintrodução externa de pulgas de outros animais.

No dia -2, os animais foram infestados com 50 casais de pulgas, no dia 0 os animais foram pesados e tratados com 10mg de Sarolaner por via oral, conforme orientação de bula para tratamento em cães com até 10 kg. A média de peso dos gatos foi de 4,3kg (3,9-4,8kg). Nas seis horas seguintes ao tratamento os animais foram avaliados observando-se ingestão completa do comprimido, presença de vômito e/ou diarreia, alteração comportamental e sinal neurológico.

As infestações após o tratamento foram realizadas com 50 casais de pulgas semanalmente. As contagens foram realizadas 48 horas após as infestações por 84 semanas, através da penteação “comb test” onde todo o corpo e cabeça do animal é penteado retirando-se e

contando todas as pulgas que estão no animal. Para este procedimento é utilizado um pente com dentes metálicos de 5,0 cm de altura penteando-se todo o corpo e cabeça do animal. As penteações são realizadas até que não se encontrem mais pulgas por 5 minutos.

A eficácia pulguicida foi calculada com base na seguinte fórmula:

Porcentagem de eficácia = (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle – número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo medicado) / (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle) x 100.

Para análise estatística os dados da contagem de pulgas vivas do grupo controle e tratado foram transformados e logaritmos e submetidos ao Teste T. Utilizou-se o programa BioEstat 5.0 para os cálculos estatísticos e nível de significância de 95%.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Os resultados da contagem de pulgas vivas recuperadas na penteação dos gatos estão detalhados no Anexo C.

De acordo com as análises estatísticas houve diferença significativa em todos os dias experimentais entre o grupo tratado e o grupo controle. No dia -5 pode-se observar que não houve diferença entre o grupo controle e tratado garantindo o ranqueamento e homogeneidade entre os grupos.

A média aritmética das pulgas vivas e a eficácia do sarolaner em gatos estão representadas na Tabela 3. Neste estudo uma dose única de sarolaner 10mg foi administrada por via oral nos animais. De acordo com o peso dos animais a média de dose recebida foi de 2,3 mg/kg.

Não foram observadas alterações nos exames laboratoriais realizados, e estatisticamente não diferem do grupo controle. Em 2018 o U.S. Food and Drug Administration alertou tutores sobre a possibilidade de efeitos neurológicos relacionados às isoxazolinás, neste estudo não foi observada alteração neurológica ou de qualquer outro sistema, durante as avaliações clínicas que ocorreram ao decorrer do mesmo.

Durante o estudo não foi observada nenhuma alteração que pudesse estar relacionada ao tratamento ou a qualquer metodologia utilizada.

A eficácia do sarolaner foi de 100% em todos os dias experimentais após 48 horas de infestação. Resultado semelhante foi observado por Vatta *et al.*, (2017) na associação do sarolaner a selamectina. No estudo de Becskei *et al.*, (2017a) com esta associação as pulgas começam a morrer 12 horas após o tratamento e com 6 horas nas reinfestações semanais. Eficácia superior a 97% foi encontrada em gatos de vida livre por Geurde *et al.* (2017) por igual período, corroborando com os achados de eficácia por longo período.

Este rápido efeito adulticida impede a alimentação da pulga e a produção de ovos, favorecendo um controle do ambiente (DRYDEN *et al.*, 2007). A eficácia encontrada em neste estudo de 84 dias foi um resultado muito importante e interessante demonstrando que o sarolaner apresenta um efeito não somente adulticida como também sobre a reinfestação do animal e possível controle da infestação do ambiente. O(s) mecanismo(s) deste controle ambiental ainda são pouco estudados, mas é de grande importância que sejam explorados.

Não foram encontrados artigos até a presente data que demonstrassem a eficácia apenas do sarolaner em infestações controladas por *C. felis*. Pois os estudos apresentados envolvem a associação do sarolaner com selamectina. Neste estudo podemos observar 100% de eficácia apenas com o sarolaner em todos os dias experimentais, totalizando 84 dias. No Brasil ainda não está disponível o produto comercial com a associação de sarolaner com selamectina, portanto o sarolaner é a opção existente no tratamento e controle das pulgas.

Outra isoxazolinina foi testada em gatos parasitados por *C. felis*, o fluralaner “spot on” apresentou eficácia de 100% por 12 semanas (RANJAN, *et al.*, 2018; BOSCO *et al.*, 2019), resultado tão satisfatório quanto o encontrado neste estudo. No estudo conduzido por Dryden *et al.*, (2018), o fluralanet tópico apresentou eficácia superior ao sarolaner por via oral porém a dose do sarolaner foi administrada mensalmente o que difere deste estudo onde os gatos receberam apenas uma dosagem.

Conclui-se que o sarolaner apresenta eficácia curativa e preventiva de pelo menos 84 dias em gatos infestados por *C. felis* quando tratados com dose única de 10 mg.

**Tabela 3.** Média aritmética, desvio padrão e eficácia do sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg em gatos infestados artificialmente com pulgas *Cteocephalides felis*, por dia experimental.

Grupos	Média ± Desvio padrão/Dias experimentais													
	-5	+2	+7	+14	+21	+28	+35	+42	+49	+56	+63	+70	+77	+84
<b>Controle</b>	52,9 ±15	44± 12	76,3 ±19	53,3 ±15	51,1 ±12	54,3 ±16	44,0 ±7	46,0 ±2	54,9 ±10	51,1 ±11	48,3 ±7	42± 6	45,8 ±9	57,5 ±17
<b>Tratado</b>	52,1 ±16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Eficácia (%)</b>	---	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>valor</b>	0,45 32	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001	<0,0 001

Valor de  $p > 0,05$  nas colunas indica que as médias não diferem significativamente entre si. Valor de  $p \leq 0,05$  nas colunas indicam que as médias diferem significativamente entre si.

Fonte: A Autora (2019)



## **CAPÍTULO IV**

### **EFICÁCIA DO SAROLANER NO TRATAMENTO DE MIÍASES CAUSADAS POR *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) EM CÃES NATURALMENTE INFESTADOS**

## RESUMO

As lesões causadas por miíases são bastante desconfortáveis e dolorosas para os cães podendo levar a injúria permanente dependendo de sua extensão. Nas Américas as principais pesquisas são realizadas em *Cochliomyia hominivorax* e *Dermatobia hominis*, por conta dos impactos na saúde dos seres humanos; dos animais e danos econômicos na pecuária. Um tratamento eficaz deve expelir as larvas vivas ou mortas e/ou ser larvicida, permitindo a retirada das mesmas e assim recuperação do tecido lesado e cicatrização completa. Este estudo avaliou a ação larvicida e de expelência do Sarolaner em cães naturalmente diagnosticados com miíase causada por larvas de *C. hominivorax*. Os animais receberam dose única de Sarolaner 2,0 - 4,0 mg/kg, conforme orientação de bula no tratamento de ectoparasitas, que é sua principal finalidade. As avaliações ocorreram de 15 em 15 minutos na primeira hora e a cada hora até 6 horas e após 24 horas do tratamento. As larvas que caíam da lesão eram avaliadas quanto à motilidade para definir se estavam mortas ou vivas. Após 24 horas os animais foram sedados com acepromazina 0,05 mg/kg/IM e meperidina 2,0 mg/kg/ IM) para limpeza total da ferida e contagem geral de larvas vivas e mortas. Os animais receberam suporte com antibiótico, analgésicos e curativos até a completa cicatrização das feridas. A média de expulsão das larvas foi de 50,9% ocorrendo principalmente após quatro horas do tratamento. O efeito larvicida foi de 70,6% nas seis horas após o tratamento e de 100% em 24 horas. A eficácia global foi de 100%, sendo assim o sarolaner se mostrou como uma excelente opção de tratamento em miíases causadas por larvas de *C. hominivorax* em cães.

**Palavras – chave:** efeito larvicida, expulsão de larvas, sarolaner.

## ABSTRACT

Lesions caused by myiasis are very uncomfortable and painful for dogs and can lead to permanent injury depending on their extent. In the Americas, the main researches are conducted on *Cochliomyia hominivorax* and *Dermatobia hominis*, due to the impacts on human health of animals and economic damage to livestock. Effective treatment should expel live or dead larvae and / or be larvicidal, allowing them to be removed and thus recovery of damaged tissue and complete healing. This study evaluated the larvicidal and expelling action of sarolaner in dogs naturally diagnosed with myiasis caused by *C. hominivorax* larvae. The animals received a single dose of Sarolaner 2.0-4.0 mg/kg, according to package insert in the treatment of ectoparasites, its main purpose. Evaluations occurred every 15 minutes in the first hour and every hour up to 6 hours and after 24 hours of treatment. Larvae falling from the lesion were evaluated for motility in determining whether they were dead or alive. After 24 hours the animals were sedated with acepromazine 0.05 mg / kg / IM and meperidine 2.0 mg / kg / IM) for total wound cleaning and overall counting of live and dead larvae. The animals received support with antibiotic, analgesics and dressing until complete wound healing. The average expulsion of the larvae was 50.9% occurring mainly after four hours of treatment. The larvicidal effect was 70.6% at six hours after treatment and 100% at 24 hours. Overall efficacy was 100%, so sarolaner was an excellent treatment option for myiasis caused by *C. hominivorax* larvae in dogs.

**Key words:** larvicidal effect, larval expulsion, new world screwworm.

## INTRODUÇÃO

A mosca *Cochliomyia hominivorax* foi descrita pela primeira vez pelo médico francês Charles Coquerel (Coquerel, 1858) em 1858 como *Lucilia hominivorax* a partir de um exemplar obtido parasitando um homem, e por isso “hominivorax” o que quer dizer literalmente “comedora de homem” (ROCHA, 1956). O gênero *Cochliomyia* só foi sugerido mais de meio século depois da identificação da espécie, por C.H.T Townsend (1915), para incluir as moscas da família Calliphoridae causadoras de miíase no Novo Mundo.

O que faz da mosca da bicheira uma importante praga é seu modo de infestação, conhecido como miíase. A Miíase é uma infestação de órgãos ou tecidos, de seres humanos ou animais, por larvas de dípteros que se alimentam do tecido vivo, necrosado ou morto, ou de alimentos ingeridos pelo hospedeiro (HENDRIX, 1991).

Sua classificação pode ser feita pela localização da lesão (cutânea, nasofaríngea, ocular, intestinal e urogenital) e sua relação com hospedeiro (obrigatória, facultativa ou acidental) (GODDARD, 1996). E ainda, de acordo com Guimarães e Papavero (1999), o tipo de infestação pode ser classificado pela característica da larva e dano causado por ela. Por isso espécies obrigatórias são as que parasitam o tecido vivo e as espécies facultativas parasitam tecido necrosado.

Larvas de moscas consideradas miíases obrigatórias desenvolvem-se em três estágios no tecido vivo, causando maior morbidade (HALL; WALL, 1995). As fêmeas de *C. hominivorax* colocam seus ovos em bordas de feridas recentes ou em orifícios corporais dos hospedeiros e as larvas, após eclodirem, se alimentam de seus tecidos vivos, gerando exsudatos que atraem outras fêmeas para oviposição. O diagnóstico de miíase é bem simples, a presença de secreção hemorrágica associada ao odor fétido característico da ferida e a identificação da larva são suficientes para sua constatação (SOULSBY, 1987).

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, por meio da Instrução Normativa de número 50, de 24 de setembro de 2013, listou doenças que requerem notificação mensal de qualquer caso confirmado, entre elas está a miíase por *C. hominivorax*. Este fato salienta a importância da enfermidade no contexto da saúde animal no Brasil e deve servir também como forma de monitoramento da frequência dos casos, auxiliando no cálculo dos prejuízos oriundos das infestações causadas pela espécie e, em consequência destes, a avaliação de melhores métodos de minimização e controle desta praga.

Cães e gatos podem ser acometidos por miíase e de acordo com o estudo de Han *et al.*, 2018b os principais locais de lesão nos cães são orelha e região cervical, decorrentes de otite e briga, nos gatos os principais locais indicados foram as patas e a principal causa também foi briga entre animais.

Historicamente, a distribuição geográfica da *C. hominivorax* se estendia do sul dos Estados Unidos ao sul do Brasil, América Central, Ilhas Caribenhas, norte do Chile, Argentina e Uruguai (GUIMARÃES e PAPAVERO, 1999). A distribuição atual da espécie é neotropical, sendo sua ocorrência relatada em todos os países da América do Sul e países da América Central, como Cuba, República Dominicana, Haiti e Jamaica (HALL; WALL, 1995). A redução da área ocupada por essa espécie ocorreu devido ao sucesso da implementação da técnica do inseto estéril (SITSterile Insect Technique), iniciada na década de 1950 nos EUA (KNIPLING, 1955; WYSS, 2000). Essa técnica se baseia na liberação de moscas estéreis no campo, de modo que os machos estéreis irão competir com os machos selvagens pelo acasalamento com as fêmeas. Como as fêmeas são monógamas, ou seja, se acasalam uma única vez, a prole gerada pelo cruzamento com um macho estéril será inviável. Em grande escala, esses acasalamentos que não geram prole viável levam à redução populacional da espécie (KNIPLING, 1955).

Nas Américas, as principais investigações sobre miíase foram feitas em espécies parasitas obrigatórias como *C. hominivorax* e *D. hominis*, devido ao grande impacto na saúde

humana e animal como na economia de muitos países (PHILLIPS, *et al.*, 2004). Os resultados dessas investigações foram usados para estabelecer planos de controle bem sucedidos, incluindo o programa para erradicar *C. hominivorax* nos Estados Unidos, México e América Central (MOYA, 2003). Dados os fatores, o comércio mundial e as alterações climáticas, é muito importante realizar pesquisas em regiões ao redor do mundo para determinar espécies que podem causar miíases. Este conhecimento permite estabelecer planos de controle, reportando espécies facultativas estrangeiras e registrando mudanças em seu comportamento (KRAFSUR; LINDQUIST, 1996).

A eliminação bem sucedida de larvas de *C. hominivorax*, da América do Norte, Panamá e Colômbia, foi uma conquista sem precedentes no manejo de pragas. Uma pesquisa realizada pelo USDA- ARS (Serviço de Pesquisa Agrícola dos EUA) demonstrando a utilidade da técnica de insetos estéreis (SIT) levou à erradicação da mosca nos EUA (GRAHAM, 1985; MASTRANGELO; WELCH, 2012). Este controle beneficia hoje a indústria pecuária nas áreas livres em pelo menos US \$ 1,3 bilhão, os benefícios para animais selvagens, animais domésticos e humanos são desconhecidos, mas provavelmente bastante substancial (VARGAS-TERAN *et al.*, 2005).

O tratamento de miíases em animais de companhia, geralmente é realizado com produtos inseticidas onde a morte da larva facilita o tratamento da ferida. Outro fato importante é a necessidade de sedar ou anestésiar o animal quando as lesões são extensas e dolorosas. O nitempiram se mostrou bastante eficaz com duas doses em intervalo de 6 horas, onde 100% das larvas estavam mortas 24 horas após o tratamento (CORREIA *et al.*, 2010). O efeito do spinosad associado à milbemicina já foi descrito tendo excelente resultado para larvas de *Chrysomya bezziana* (HAN *et al.*, 2017). Em 2018, Oliveira *et al.*, obtiveram 80% de eficácia unicamente com spinosad para larvas de *C. hominivorax*. A aplicação tópica da associação de coumafós, propoxur e sulfanilamida também são uma das opções de tratamento. Dentre o grupo das isoxazolininas, o afoxolaner apresentou efeito larvicida em 24 horas (HAN *et al.*, 2018a).

O sarolaner, uma nova classe de ectoparasiticida do grupo das Isoxazolininas, tem eficácia comprovada em cães para os carrapatos *A. americanum*, *A. maculatum*, *D. variabilis*, *I. capularis* e *R. sanguineus*, pulga *Ctenocephalides felis*, ácaros *Demodex spp* e *Otodectes cynotis*. Observa-se em alguns cães com miíase o parasitismo simultâneo de outros ectoparasitos, sendo então o Sarolaner uma boa opção de tratamento.

Busca-se, portanto, avaliar o efeito larvicida e de expelência do sarolaner como uma alternativa de tratamento para miíases em cães.

## 1. MATERIAIS E MÉTODOS

### 1.1 Seleção dos Animais

Para elaboração deste estudo, cães que apresentaram de forma natural miíases causadas por *Cochliomyia hominivorax* foram encaminhados para enfermaria do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. No total 8 animais foram incluídos neste estudo. Este estudo foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) sob o número 8138290119.

### 1.2 Delineamento Experimental

Após o diagnóstico por meio da observação das larvas vivas na lesão os animais receberam uma dose do sarolaner conforme seu peso e indicação na bula para o tratamento de pulgas e carrapatos, animais com peso entre 10,0 e 20,0 kg devem receber 40 mg de sarolaner.

Os animais foram mantidos em canis individuais de medidas 70 cm x 70 cm x 70 cm com bandejas removíveis para avaliação das larvas que caíram da lesão. Após o tratamento as larvas expelidas foram avaliadas se estavam mortas ou vivas de acordo com sua motilidade nas bandejas removíveis. As avaliações foram realizadas a cada 15 minutos na primeira hora e, a cada hora, nas 6 horas subsequentes e com 24 horas de tratamento. As larvas foram identificadas de acordo com Guimarães and Papavero (1999) pela observação da quitinização da traquéia.

Os animais receberam medicação analgésica (cloridrato de tramadol 2 mg/kg/IM) e anti-inflamatório não esteroide (meloxicam 0,1 mg/kg/SC) no momento do tratamento com sarolaner. Após 24 horas do tratamento os animais foram sedados (acepromazina 0,05 mg/kg/IM e meperidina 2,0 mg/kg/IM) para limpeza geral da ferida e contagem das larvas restantes. Os animais foram monitorados com monitor multiparamétrico Delta Life (DL900) quanto à frequência respiratória, a frequência cardíaca, a pressão arterial não invasiva e a temperatura corporal interna. O tratamento de suporte foi mantido com Pentabiótico® para pequenos animais na dose de um mililitro por via subcutânea a cada 48 horas, cloridrato de tramadol 2 mg/kg, meloxicam 0,1 mg/kg e curativo com soro fisiológico, iodo povidine, sulfadiazina de prata 1% e unguento, até a perfeita cicatrização da lesão. Após a cicatrização, todos os cães voltaram para o canil de origem.

Para o cálculo da eficácia global (OEF) utilizou-se a fórmula: número de larvas mortas expelidas + número de larvas vivas expelidas + número de larvas mortas removidas/ total de larvas  $\times 100$  (CORREIA *et al.*, 2010). A eficácia larvicida (LEF) foi avaliada pela fórmula: número de larvas mortas expelidas + número de larvas mortas removidas/ total de larvas  $\times 100$  (CORREIA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2018). A expelência (LER) foi calculada pela fórmula: número de larvas mortas expelidas + número de larvas vivas expelidas/ total de larvas  $\times 100$  (CORREIA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2018)

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

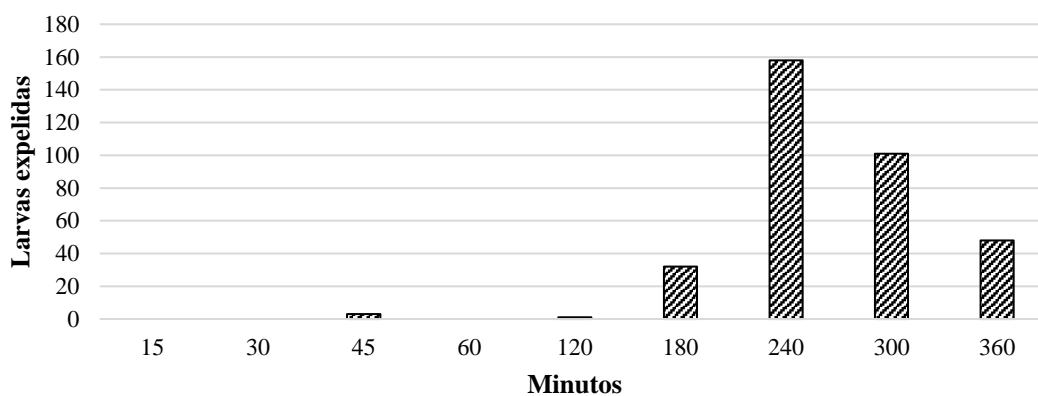
Todas as larvas retiradas e/ou expulsas da lesão foram caracterizadas como larvas de *C. hominivorax*, segundo e terceiro instar de acordo com Guimarães e Papavero (1999) por suas características morfológicas. Um total de 1248 larvas foram recuperadas vivas ou mortas. Os resultados do número de larvas vivas ou mortas expelidas, número de larvas removidas vivas ou mortas, por animal e por período de avaliação estão apresentados no Anexo D. O Percentual de larvas expelidas, Eficácia larvicida e Eficácia global estão apresentadas na Tabela 4. Durante o tratamento com sarolaner e o período de sedação não foi observada nenhuma intercorrência.

De acordo com a bula do medicamento cães entre 10 e 20 kg devem receber 40 mg do sarolaner, sendo assim as doses foram 3,7 mg, 3,3 mg, 3,1 mg, 3,5 mg, 2,7 mg, 2,8 mg, 3,1 mg e 3,2 mg para os animais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 respectivamente.

Uma única dose de sarolaner apresentou eficácia global média de 100%. Este resultado foi considerado excelente em comparação a outros estudos deste tema como reportado por Correia *et al.* (2010) onde foram necessárias 2 doses de nitempiram para eficácia de 100% e o estudo de Oliveira *et al.* (2018) com spinosad onde a eficácia foi de 80%.

A média de expelência foi de 50,8%, variando entre 29,2% - 79,6% bem menor do que observado por Oliveira *et al.* (2018) (média 73,3%) e Correia *et al.* (2010) 92,5%. O número de larvas expelidas por animal foi: 39, 43, 76, 58, 186, 16, 54 e 68, para os animais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, e 8 respectivamente. O maior número de larvas expulsas da lesão ocorreu 4 horas após o tratamento (Figura 2).

**Figura 2.** Número de larvas de *Cochliomyia hominivorax* expelidas após tratamento com sarolaner na dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única em cães.



Fonte: A Autora (2019)

A atividade larvicida do sarolaner foi de 70,6% nas seis primeiras horas do tratamento, e de 100% 24 horas após o tratamento, todas as larvas mecanicamente removidas neste período estavam mortas. Com a morte das larvas o processo de injúria a inflamação tecidual, a produção de secreção e a progressão da lesão são cessadas promovendo o início da recuperação do local lesionado.

**Tabela 4.** Percentual de expelência, eficácia larvicida e eficácia global do sarolaner em cães tratados com dose de 2,0-4,0mg/kg por via oral em dose única parasitados naturalmente por larvas de *Cochliomyia hominivorax*.

	Animal							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Expelência (%)	66,1	79,6	55,1	66,7	35,2	39,0	26,0	38,6
Eficácia Larvicida (%)	61,0	59,3	47,8	46,0	72,0	68,3	74,0	61,4
Eficácia Global (%)	100	100	100	100	100	100	100	100

Fonte: A autora (2019)

O tratamento de suporte com anti-inflamatórios e analgésicos é de extrema necessidade, uma vez que a lesão é bastante debilitante e dolorosa. A terapia com antibiótico é indicada diante da contaminação secundária, após exposição do tecido subcutâneo e muscular. Em casos severos o debridamento cirúrgico se faz necessário e até mesmo a ocorrência de cirurgias extensas, como em casos de amputação principalmente de membros.

Os medicamentos utilizados para tratamento de miíases e outras ectoparasitoses devem ter as seguintes características: fácil administração, eficácia em dose única, baixa toxicidade para os animais, tutores e meio ambiente e ainda eficácia persistente para novas infestações. O sarolaner apresentou essas características salvo a eficácia persistente, pois ainda não foi realizado estudo com este objetivo.



## CONCLUSÃO GERAL

O sarolaner na dose de 2,0 – 4,0 mg/kg por via oral em dose única em cães apresentou eficácia em infestações controladas por *R. sanguineus* e *C. felis* e em infestações naturais de miíases por larvas de *C. hominivorax*. Em gatos foi eficaz em infestações controladas por *C. felis* quando administrados por via oral em dose única de 2,0 – 4,0 mg/kg.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esses resultados obtidos podemos dizer que o sarolaner se mostrou bastante eficaz no controle da pulga *C. felis* em cães e gatos, no controle de infestações por *R. sanguineus* em cães e como adjuvante no tratamento de miíases por *Cochliomyia hominivorax*. Com este amplo espectro pode-se propor a utilização do sarolaner em casos de multiparasitismo, muito comum na rotina de pequenos animais.

Outro achado importante foi o longo período de eficácia no controle de *C. felis* nos gatos apenas com uma dose do sarolaner, sendo que a indicação desta isoxazolina é mensal. Neste sentido, deve-se sempre observar o período de eficácia dos medicamentos para que não seja administrado sem real necessidade.

Efeitos colaterais decorrentes do uso das isoxazolinas vêm sendo amplamente discutidos após a observação de sinais neurológicos em cães que receberam o fluralaner. O U.S. Food and Drug Administration postou em sua página na internet um alerta aos tutores sobre possíveis efeitos neurológicos decorrentes das isoxazolinas. Até a presente data os estudos de segurança publicados nas bases de dados consultadas não demonstraram tais efeitos. Vale ressaltar que durante este estudo não foram observados efeitos neurológicos ou qualquer outro.

Acredita-se que esta molécula ainda deve ser explorada em associações a drogas endectocidas, aumentando as indicações e o espectro de ação do produto e facilitando o dia a dia dos animais e tutores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHA, P.N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales**. 2ed. Washington: OPS/OMS, 989, 1986.
- AGUIAR, C.L.G. *et al.* Parâmetros da fase de vida livre de *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): adaptado ao clima subtropical. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.80, n.4, p. 375-380, 2013.
- BECK, W. *et al.* Qualitative and quantitative observations on the flea population dynamics of dogs and cats in several areas of Germany. **Veterinary Parasitology**, v.137, p. 130–136,2006.
- BECSKEI, C. *et al.* Efficacy and safety of a novel oral isoxazoline, sarolaner (Simparica®) in the treatment of naturally occurring flea and tick infestation in dogs presented as veterinary patients in Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 222, p. 49-55, 2016a.
- BECSKEI, C. *et al.* Comparative speed of kill of oral treatments with Simparica TM (sarolaner) and Bravecto® (fluralaner) against induced infestations of *Rhipicephalus sanguineus* on dogs. **Parasites & Vectors**, v. 9, p. 103, 2016b.
- BECSKEI, C. *et al.* Efficacy and speed of kill of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against flea infestations in cats. **Veterinary Parasitology**, v.238, s18 - s21, 2017a.
- BECSKEI, C. *et al.* Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of *Otodectes cynotis* in cats. **Veterinary Parasitology**, v. 238, s. 27-S30, 2017b.
- BECSKEI, C.; CUPPENS, O.; MAHABIR, S.P. Efficacy and safety of sarolaner in the treatment of canine ear mite infestation caused by *Otodectes cynotis*: a non- inferiority study. **Veterinary Dermatology**, v.29, 2018a.
- BECSKEI, C.; CUPPENS, O.; MAHABIR, S.P. Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non- inferiority study. **Veterinary Dermatology**, v.29, n.3, p. 203-e72, 2018b.
- BEUGNET, F.; FRANC, M. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. **Trends of Parasitology**, v.28, p.267–279, 2012.
- BEUGNET, F.; LIEBENBERG, J.; HALOS, L. Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato and *Dermacentor reticulatus*. **Veterinary Parasitology**, v.209, n.1-2, p.142-145, 2015.
- BEUGNET, F. *et al.* Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. **Parasite**, v.2, 2016a.
- BEUGNET, F. *et al.* Efficacy of afoxolaner in a clinical field study in dogs naturally infested with *Sarcoptes scabiei*. **Parasite**, v.23, 2016b.
- BLAGBURN, B.L.; DRYDEN, M.W. Biology, treatment and control of flea and tick infestations. **The Veterinary Clinicof North America: Small Animal Prcatice**. v.39, p.1173–1200, 2009.

BOND, R. *et al.* Survey of flea infestation in dogs and cats in the United Kingdom during 2005. **Veterinary Record**, v.160, p.503–506, 2007.

BOSCO, A. *et al.* Efficacy of fluralaner spot-on solution for the treatment of *Ctenocephalides felis* and *Otodectes cynotis* mixed infestation in naturally infested cats. **BMC Veterinary Research**, v.15, n.1, p.28, 2019.

BOWMAN, D.D. *et al.* Efficacy of milbemycin oxime in combination with spinosad in the treatment of larval and immature adult stages of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in experimentally infected dogs. **Veterinary Parasitology**, v.205, n.1-2, p.134-139, 2014.

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.

CADIERGUES, M.C. *et al.* Efficacy of an adulticide used alone or in combination with an insect growth regulator for flea infestations of dogs housed in simulated home environments. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, p.1122–1125, 1989.

CADIERGUES, M.C.; PRESSANTI, C. A. A.; MUMCUOGLU, K. Y. Efficacy of Spinosad Tablets Administered to a Colony of 15 Indoor Cats Naturally Infested with Fleas ISRN **Veterinary Science**, v.2014, 2014.

CASIDA, J.E. *et al.* Mechanism of selective action of pyrethroid insecticides. **Annual Review of Pharmacology Toxicology**, v.23, p.413-38, 1983.

CASIDA, J. E.; DURKIN, K. A. Novel GABA receptor pesticide targets. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.121, p.2-30, 2015.

CAVALLERI, D. *et al.* Assessment of the speed of flea kill of lotilaner (Credelio™) throughout the month following oral administration to dogs. **Parasites & vectors**, v.10, s.1, p.529, 2017.

CAVALLERI, D. *et al.* Laboratory evaluation of the efficacy and speed of kill of lotilaner (Credelio™) against *Ctenocephalides felis* on cats. **Parasites & vectors**, v.11, s.1, p.408, 2018.

CHERNI, J. A.; MAHABIR, S. P.; SIX, R. H. Efficacy and safety of sarolaner (Simparica®) against fleas on dogs presented as veterinary patients in the United States. **Veterinary Parasitology**, v.222, p.43-48, 2016.

COHEN, E. Chitin biochemistry: synthesis and inhibition. **Annual Review of Entomology**, v.32, n.1, p.71-93, 1987.

Companion Animal Parasites Council: CAPC General Guidelines, 2015. <https://capcvet.org/guidelines/ehrlichia-spp-and-anaplasma-spp/>. Acessado em 4/07/ 2019.

CORREIA, T.R. *et al.* Eficácia do regulador de crescimento de insetos piriproxifen associado ap piretróide d-fenotrina (Mypet® Aerosol) no controle ambiental de *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera : Pulicidae). **A Hora Veterinária**, v.25, n.146, p.27-31, 2005.

- CORREIA, T.R. *et al.* Larvicidal efficacy of nitenpyram on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in dogs. **Veterinary Parasitology**, v.173, s.1-2, p.169-172, 2010.
- COUTINHO, M.T.Z. *et al.* Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v.128, p.149–155, 2005.
- COYNE, M.J. Efficacy of a topical ectoparasiticide containing dinotefuran, pyriproxyfen, and permethrin against *Amblyomma americanum* (Lorne Star Tick) and *Amblyomma maculatum* (Gulf Coast Tick) on dogs. **Veterinary Therapeutics**, v.10, n.1-2, p.17-23, 2009.
- CROSAZ, O. *et al.* Usefulness of a topical combination of dinotefuran and pyriproxyfen for long-term control of clinical signs of allergic dermatitis in privately-owned cats in Ile-de-France region. **Parasites & Vectors**, v.10, n.1, p.392, 2017.
- COLES, T. B.; DRYDEN, M. W. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. **Parasites & Vectors**, v.7, p.1–10, 2014.
- CUNHA, N.C. *et al.* First identification of natural infection of *Rickettsia rickettsii* in the *Rhipicephalus sanguineus* tick, in the State of Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.2, p.1-9, 2009.
- CUNHA, N.C. *et al.* Rickettsiae of the Spotted Fever group in dog, horses and ticks: na epidemiological study in an endemic region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.36, n.2, p.1-7, 2014.
- CURTIS, C. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats. Part 2. In **Practice**, v.21, p.448-54, 1999.
- CURTIS, M.P. *et al.* Design and synthesis of sarolaner, a novel, once-a-month, oral isoxazoline for the control of fleas and ticks on dogs. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v.26, n.7, p.1831-1835, 2016.
- DANIEL, E.; JULIAN, E. Efficacy of lotilaner a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex spp.* **Parasites & Vectors**, v.10, s1, p.532, 2017.
- DANTAS-TORRES, F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasites & Vectors**, v.3, n.26, 2007.
- DANTAS-TORRES, F. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806)(Acari: Ixodidae): From taxonomy to control. **Veterinary Parasitology**. v.152, p.173–185, 2008.
- DANTAS-TORRES, F. *et al.* Effects of prolonged exposure o low temperature on eggs of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806)(Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v.171, p.327-330, 2010.

- DANTAS-TORRES, F. *et al.* Efficacy of an imidacloprid/ flumethrin collar against fleas, ticks and tick-borne pathogens in dogs. **Parasites Vectors**, v.6, p.245, 2012.
- DANTAS-TORRES, F.; CHOMEL, B.; OTRANTO, D. Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. **Trends Parasitology**. v.28, p.437–446, 2012b.
- DOBLER, G.; PFEFFER, M. Fleas as parasites of the family Canidae. **Parasites & Vectors**, p.4, v.1, p.139, 2011.
- DOBSON, P. *et al.* Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. **Veterinary Records**, v.147, p.709–713, 2000.
- DONGUS, H.; MEYER, L.; ARMSTRONG, R. Water immersion of dogs close to the time of topical fluralaner treatment does not reduce efficacy against a subsequent experimental challenge with *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato). **Parasites & Vectors**, v.10, n.1, 2017.
- DRAG, M.; SAIK, J.; HARRIMAN J. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. **Veterinary Parasitology**, v.201, p.198-203, 2014.
- DRYDEN, M.; GAAFAR, S. Blood consumption by the cat flea, *Ctenocephalides felis felis* (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal Medical Entomology**, v.28, n.3, p.394-400, 1991.
- DRYDEN, M.W. Biology of fleas of dogs and cats. Compendium of Continuing Education **Practice Veterinary**, v.15, p. 569-579, 1993.
- DRYDEN, M.W.; BROCE, A.B. Development of trap for collecting newly emerged *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera:Pulicidae) in homes. **Journal of Medical Entomology**, v.30, n.5, p.901-906, 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.; PEREZ, H.R.; ULITCHNY, D.M. Efficacy of imidacloprid against *Ctenocephalides felis* in dogs and cats under field conditions. In: **Proceedings of the Bayer International Flea Control Symposium**, Birmingham, p.5-10, 1997.
- DRYDEN, M.W.; PAYNE, P. A. Biology and control of ticks infesting dogs and cats in North America. **Veterinary Therapeutics**, v.5, p.139-154, 2004.
- DRYDEN, M.W. *et al.* Comparative speed of kill of selamectin, imidacloprid, and fipronil-(S)-methoprene spot-on formulations against fleas on cats. **Veterinary Therapeutics**, v.6, p. 228–236, 2005.
- DRYDEN, M.W. *et al.* Evaluation of an imidacloprid (8.8% w/w) permethrin (44% w/w) topical spot-on and a fipronil (9.8% w/w)–(S)-methoprene (8.8% w/w) topical spot-on to repel, prevent attachment, and kill adult *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis* ticks on dogs. **Veterinary Therapeutics**, v.7, p.187–198, 2006.

DRYDEN, M.W; PAYNE, P.; SMITH, V. Efficacy of selamectin and fipronil- (S)-methoprene spot on formulation applied to cats against adult cat fleas (*Ctenocephalides felis*) flea eggs and adult fleaemergence. **Veterinary Therapeutics**, v.8, p.255-262, 2007.

DRYDEN, M. *et al.* Efficacy of a topically applied spot-on formulation of a novel insecticide, metaflumizone, applied to cats against a flea strain (KS1) with documented reduced susceptibility to various insecticides. **Veterinary Parasitology**, v.151, p.74–79, 2008.

DRYDEN, M.W. Fleas and tick control in the 21st century: challenges and opportunities. **Veterinary Dermatology**. v.20, p.435–440, 2009.

DRYDEN, M. W.; PAYNE, P. A.; VICKI, Set al. Evaluation of the Ovicidal Activity of Lufenuron and Spinosad on Fleas' Eggs from Treated Dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.10, s.3, p.198-205, 2012.

DRYDEN, M. W.*et al.* Evaluation of sarolaner and spinosad oral treatments to eliminate fleas, reduce dermatologic lesions and minimize pruritus in naturally infested dogs in west Central Florida, USA. **Parasites & vectors**, v.10, n.1, p.389, 2017.

DRYDEN, M. W. *et al.* In-home assessment of either topical fluralaner or topical selamectin for flea control in naturally infested cats in West Central Florida, USA. **Parasites & Vectors**, v.11, n.1, p.422, 2018.

EBEL, G.D.; KRAMER, L.D. Short report: duration oftick attachmentfor transmission of Powassan virus by deer ticks. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.71, p.268–271, 2004

ELLIOTT, M.; JANES, N. F. Synthetic pyrethroids -a new class of insecticides. **Chemical Society Reviews**, v.7, p. 473, 1978.

FARKAS, R. *et al.* Prevalence of flea infestation in dogs and cats in Hungary combined with a survey of owner awareness. **Medical and Veterinary Entomology**, v.23, p.187–194, 2009.

FERNANDES, F.D.F. In vitro activity of permethrin, cipermethrin and deltamethrin on larvae of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806)(Acari, Ixodidae). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.52, s.6, p.621-626, 2000.

FISHER, M.A. *et al.* Evaluation of flea control programmes for cats using fenthion and lufenuron. **The Veterinary Record**, v.138, n.4, p. 79-81, 1996.

FOURIE, J. J. *et al.* Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto TM) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. **Parasites & vectors**, v.8, n.1, p.187, 2015.

FRANC, M.; CADIERGUES, M.C. Comparative activity in dogs of deltanethrin and diazinon impregnated collars against *Ctenocephalides felis*. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.1, p.59-60, 1998.

FRANC, M. *et al.* Efficacy of fipronil-(S) methoprene on fleas, flea egg collection, and flea egg development following transplantation of gravid fleas onto treated cats. **Veterinary Therapeutics**, v.8, p.285–292, 2007.

FRANC, M.; BOUSHIRA, E. Efficacy of a combination of a fipronil-(S)-methoprene spot on formulation and a deltamethrin-impregnated collar in controlling fleas and sandflies on dogs. **Veterinary Therapeutics**, v.71, p.71–77, 2009.

GARCÍA-REYNAGA, P.; ZHAO, C.; SARPONG, R. New GABA/ Glutamate receptor target for isoxazoline insecticide. **Chemical Research in Toxicology**, v.26, p.514-516, 2013.

GASSEL, M. *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect biochemistry and molecular biology**, v.45, p.111-124, 2014.

GEURDEN, T. *et al.* Efficacy of a novel oral formulation of sarolaner (Simparica®) against four common tick species infesting dogs in Europe. **Veterinary parasitology**, v.222, p.33-36, 2016.

GEURDEN, T. *et al.* Efficacy and safety of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of naturally occurring flea and tick infestations in cats presented as veterinary patients in Europe. **Veterinary parasitology**, v.238, S12-S17, 2017a.

GEURDEN, T. *et al.* Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against four common tick species infesting cats in Europe. **Veterinary parasitology**, v.238, S3-S7, 2017b.

GEURDEN, T. *et al.* Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against *Ancylostoma tubaeforme* and *Toxocara cati* in cats. **Veterinary Parasitology**, v.238, S31-S35, 2017c.

GEURDEN, T. *et al.* Comparative efficacy of a new spot-on combination product containing selamectin and sarolaner (Stronghold® Plus) versus fluralaner (Bravecto®) against induced infestations with *Ixodes ricinus* ticks on cats. **Parasites & vectors**, v.10, s.1, p.319, 2017d.

GODDARD, J. Flies whose maggots cause myiasis in humans. In: **Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance**, 2nd edn. Florida (1996) CRC Press, p.169–187.

GRAF, J.F. The role of insect growth regulators in arthropod control. **Parasitology Today**, v.9, n.12, p.471-474, 1993.

GRAHAM, O.H. Symposium on Eradication of the Screwworm from the United States and Mexico. Miscellaneous Publications 62. **Entomological Society of America**, College Park, MD, USA., 1985.

GUIMARÃES, J.H.; PAPAVERO, N. Myiasis caused by obligatory parasites II. *Cochliomya Townsendi* (Calliphoridae) In: **Myiasis in man and animals in the neotropical region**, p.97-165, 1999.



- HALL, M.J.L.; WALL, R. Myiasis of humans and domestic animals. **Advances in Parasitology**, v. 35, p.257-334, 1995.
- HALOS, L. *et al.* Defining the concept of 'tick repellency' in veterinary medicine. **Parasitology**, v.139, p.419-423, 2012.
- HAN, H. S.; NOLI, C.; CENA, T. Efficacy and duration of action of oral fluralaner and spot-on moxidectin/imidacloprid in cats infested with *Lynxacarus radovskyi*. **Veterinary dermatology**, v.27, s.6, p.474-e127, 2016.
- HAN, H.S.; SHARMA, R.; JEFFERY, J. *Chrysomya bezziana* (Diptera: Calliphoridae) infestation: case report of three dogs in Malaysia treated with spinosad/milbemycin. **Veterinary dermatology**, v.28, p.239- e62, 2017.
- HAN, H. S. *et al.* The comparative efficacy of afoxolaner, spinosad, milbemycin, spinosad plus milbemycin, and nitenpyram for the treatment of canine cutaneous myiasis. **Veterinary dermatology**. 2018a.
- HAN, H. S. *et al.* Canine and feline cutaneous screw-worm myiasis in Malaysia: clinical aspects in 76 cases. **Veterinary dermatology**, v.29, s.5, p.442-e148, 2018b.
- HARRUS, S.; WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. **Veterinary Journal**, v.187, p.292-6, 2011.
- HENDRIX, C.M. Facultative myiasis in dogs and cats. **Compendium Continue Education**, v.13, n.1, p. 86, 1991.
- HOPKINS, K.D.; MARCELLA, K.L.; STRECKER, A.E. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.197, p.93-4, 1990.
- HOPKINS, T.J. *et al.* Efficacy of imidacloprid to remove and prevent *Ctenocephalides felis* infestation on dogs and cats. **Australian Veterinary Practitioner**, v.26, n.3, p.150-153, 1996.
- HOUSTON, D.M.; PARENT, J.; MATUSHER, K.J. Ivermectin toxicosis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.191, p.78-80, 1987.
- HUNTER, J.S.; KEISTER, D.M.; JEANNIN, P. The effect of fipronil treated dog hair on the survival of the immature stages of the cat flea *Ctenocephalides felis*. In: **Proceedings of the Annual Veterinary Medical Forum**, San Antonio, v.6, 1996.
- HUNTER, J. S. *et al.* Evaluation of the curative and preventive efficacy of a single oral administration of afoxolaner against cat flea *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. **Veterinary Parasitology**, v.201, p.207-211, 2014.
- JACOBS, D.E. *et al.* A novel approach to flea control on cats, using pyriproxyfen. **Veterinary Records**, v.139, p.559-561, 1996.
- JACOBS, D.E.; HUTCHINSON, M.J.; KRIEGER, K.J. Duration of activity of imidacloprid a novel adulticide for flea control, against *Ctenocephalides felis* on cats. **Veterinary Records**, v.140, p.59-260, 1997.

- JACOBS, D.E. *et al.* Control of flea populations in a simulated home environment model using lufenuron, imidacloprid or fipronil. **Medical Veterinary Entomology**, v.25, p.73–77, 2001.
- JAENSON, T.G. *et al.* Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. **Parasites & Vectors**, v.5, p.184–197, 2012.
- JONGEJAN, F.; UILENBERG, G. The global importance of ticks. **Parasitology**, v.129, s3-14, 2004.
- KARADZOVSKA D; CHAPPELL K; COBLE S. A randomized, controlled field study to assess the efficacy and safety of lotilaner flavored chewable tablets (Credelio™) in eliminating fleas in client-owned dogs in the USA. **Parasites & Vectors**, v.10, p.528, 2017.
- KILP, S.; RAMIREZ, D.; ALLAN, J. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. **Parasites & Vectors**, v.9, p.296, 2016.
- KNAUS, M. *et al.* Characterisation of ecto- and endoparasites in domestic cats from Tirana, Albania. **Parasitology Research.**, v.113, p.3361–3371, 2014.
- KNIPLING, E. F. Possibilities of insect control or eradication through the use of sexually sterile males. **Journal of Economic Entomology**, v.48, p.459–462, 1955.
- KONNAI, S. *et al.* Attachment duration required for *Rhipicephalus appendiculatus* to transmit *Theileria parva* to the host. **Vector Borne Zoonotic Disease**, v.7, p.241–248, 2007.
- KOUTINAS, C.K. Treatment of canine sarcoptic mange with fipronil spray: a field trial. **Australian Veterinary Practitioner**, v.31, p.115-119, 2001.
- KRAFSUR, E.S.; LINDQUIST, D.A. Did the sterile insect technique or weather eradicate screwworms (Diptera: Calliphoridae) from Lybia? **Journal of Medical Entomology**, v.33, p.877-887, 1996.
- KRÄMER, F.; MENCKE, N. Flea biology and control: the biology of the cat flea control and prevention with imidacloprid in small animals. **Springer Science & Business Media**, 2012.
- KUNKLE, B. N. *et al.* Assessment of the onset of action of afoxolaner against existing adult flea (*Ctenocephalides felis*) infestations on dogs. **Veterinary parasitology**, v.201, s.3-4, p.204-206, 2014a.
- KUNKLE, B. *et al.* Assessment of the efficacy of orally administered afoxolaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato. **Veterinary parasitology**, v.20, s.3-4, p.226-228, 2014b.
- LABRUNA, M. B.; PEREIRA, M.C. Carrapatos em cães no Brasil. **Clínica Veterinária**, n.30, p.24-32, 2001.

LABRUNA, M. B. Biológica-ecologia de *Rhipicephalus sanguineus* (ACARI: IXODIDAE). **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, s.1, p.123-124, 2004.

LAMBERT, M. M. *et al.* Eficácia da associação de fipronil e permetrina no controle de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato em cães artificialmente infestados. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v.39, s.4, p.246-251. 2017.

LAPPIN, M. R. Update on flea and tick associated disease of cats. **Veterinary Parasitology**, v.254, p.26-29, 2018.

LAVAN, R. *et al.* Dog owner flea/tick medication purchases in the USA. **Parasites & Vectors**, v.11, p.581, 2018.

LEBON, W. *et al.* Prevention of Flea Egg Development in a Simulated Home Environment by Frontline® Gold (fipronil, (S)-methoprene, pyriproxyfen) Applied Topically to Cats. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.16, s.1, p.67-74, 2018.

LEFKADITIS, M.A. *et al.* Urban stray cats infested by ectoparasites with zoonotic potential in Greece. **Parasitology. Research**, v.114, p.3931–3934, 2015.

LEIGHTON, P.A. *et al.* Predicting the speed of tick invasion: an empirical model of range expansion for the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in Canada. **Journal Applied Ecology**, v.49, p.457–464, 2012.

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

LIEBISCH, A.; HEESCHEN, K. Controlled laboratory study on the efficacy of imidacloprid spot-on for control of the cat flea in dogs. In: **Proceedings of The Bayer International Flea Control Symposium**, Birmingham, p.25-28, 1997.

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

LINDGREN, E.; TÄLLEKLINT, L.; POLFELDT, T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. **Environ. Health Perspective**, v.108, p.119–123, 2000.

LINNETT, P.J. Permethrin toxicosis in cats. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, p.32-5, 2008.

LITTLE, S.; OTRANTO, D. Tradition and innovation: Selamectin plus sarolaner. A new tool to control endo- and ectoparasites of cats – Studies from North America and Japan. **Veterinary parasitology**, v.270, S1-S2, 2019.

MACHADO, M.L.S.; RODRIGUES, E.M.P. Emprego do nitempyram como larvicida em míases caninas por *Cochliomyia hominivorax*. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.30, n.1, p.59-62, 2002.

MACHADO, M. A. *et al.* Efficacy of afoxolaner in the treatment of *otodectic mange* in naturally infested cats. **Veterinary parasitology**, v.256, p.29-31, 2018.

MARCHIONDO, A.A. *et al.* World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition: guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. **Veterinary parasitology**, v.194, s.1, p.84-97, 2013.

MASON, K.V.; RING, J.; DUGGAN, J. Fenthion for flea control on dogs under field conditions: dose response efficacy studies and effect on cholinesterase activity. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.20, p.591-595, 1984.

MASTRANGELO, T.; WELCH, J.B. An overview of the components of AW-IPM campaigns against the New World screwworm. **Insects**, v.3, p.930-955, 2012.

MCCALL, J. W. *et al.* The ability of a topical novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene to protect dogs from *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* infections transmitted by *Ixodes scapularis*. **Veterinary parasitology**, v.179, s.4, p.335-342, 2011.

MCNAIR, C. M. Ectoparasites of medical and veterinary importance: drug resistance and the need for alternative control methods. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.67,s.3, p.351-363, 2015.

MCTIER, T. L. *et al.* Efficacy of selamectin against adult flea infestations (*Ctenocephalides felis felis* and *Ctenocephalides canis*) on dogs and cats. **Veterinary parasitology**, v.91, s.3-4, p.187-199, 2000.

MCTIER, T. L. *et al.* Discovery of sarolaner: a novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. **Veterinary parasitology**, v.222, p.3-11, 2016.

MCTIER, T. L. *et al.* The efficacy of a novel topical formulation of selamectin plus sarolaner (Revolution Plus/ Stronghold Plus) in preventing the development of *Dirofilaria immitis* in cats. **Veterinary Parasitology**, v.270, p.56-62, 2019.

MEDLEAU, L. Using ivermectin to treat parasitic dermatoses in small animals. **Veterinary Medicine**, p.770-4, 1994.

MEO, N.J.; KEISTER, D.M.; TANNER, P.A. A comparison of the flea control efficacy of Frontline spray treatment against the flea infestation prevention pack (Vet-Kem) in the dog and cat. In: **Proceedings of the American Association of the Veterinary Parasitologists**. 41 Louisville, p. 17, 1996.

MOYA, G.E. Erradicação ou manejo integrado das míases neotropicais das Américas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, p.131-138, 2003.

MURPHY, M.; BALL, C. A., GROSS, S. Comparative in vivo adulticidal activity of a topical dinotefuran versus imidacloprid based formulation against cat fleas (*Ctenocephalides felis*) on cats. **Veterinary Therapeutics**. v.10, p.9–16, 2009.

MURPHY, M. *et al.* Laboratory evaluations of the immediate and sustained efficacy of lotilaner (Credelio™) against four common species of ticks affecting dogs in North America. **Parasites & vectors**, v.10, s.1, p.523, 2017.

NATHANSON, J.A. Characterization of octopamine sensitive adenylate cyclase: elucidation of a class potent and selective octopamine-2 receptor agonist with toxic effects in insects. **Proceedings of National Academy of Science**, v. 82, p.599-603, In: TAYLOR, M.A. Recent developments in ectoparasiticides. **The Veterinary Journal**, v.161, n.3, p.253-268, 2001.

NICHOLSON, W.L. *et al.* Rocky mountain spotted fever in Arizona: Documentation of heavy environmental infestations of *Rhipicephalus sanguineus* at an endemic site. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v.1078, p.338–341, 2006.

NUNES, T.A.P. *et al.* **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v.35, s.2, pp.81-84, 2014.

O'DWYER, L. H.; MASSARD, C. L.; SOUZA, J. C. P. *Hepatozoon canis* infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 94, n.3, p.143-150, 2001.

OLIVEIRA, P.R. *et al.* Fluazuron-induced morphological changes in *Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806 (Acari: Ixodidae) nymphs: An ultra-structural evaluation of the cuticle formation and digestive processes. **Acta tropica**, v.133, p.45-55, 2014.

OLIVEIRA, P.C. *et al.* Efficacy of spinosad on the treatment of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in dogs. **Veterinary Parasitology**, v.258, p.53-56, 2018.

OTRANTO, D.; DANTAS-TORRES, F.; Breitschwerdt, E.B. Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: Part I. **Trends Parasitology**, v.25, p.157–163, 2009.

OZOE, Y.; ASAH, M.; OZOE, F. The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. **Biochem Biophys Res Commun**, v.391, p.744-749, 2010.

PACKIANATHAN, R. *et al.* Efficacy and safety of sarolaner (Simparica®) in the treatment and control of naturally occurring flea infestations in dogs presented as veterinary patients in Australia. **Parasites & vectors**, v.10, s.1, p.387, 2017.

PAROLA, P.; SOCOLOVSCHI, C.; RAOULT, D. Deciphering the relationships between *rickettsia conorii conorii* and *Rhipicephalus sanguineus* in the ecology and epidemiology of Mediterranean spotted fever. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1166, p.49–54, 2009.

PEGRAM, R. G. *et al.* classification of the *Rhipicephalus sanguineus* group (Acari, Ixodoidea, Ixodidae). Part I: *R. sulcatus* (Neuman, 1908) and *R. turanicus* (Pomerantseu, 1936). **Systematic Parasitology**, v.10, 1987.

PFISTER, K. Fipronil, amitraz and (S)-methoprene – a novel ectoparasiticide combination for dogs. **Veterinary parasitology**, v.179, p.293–356, 2011.

PHILLIPS, P. L.; WELCH, J.B.; KRAMER, M. Seasonal and spatial distributions of adults screwworms (Diptera: Calliphoridae) in the Panama Canal Area, Republic of Panama. **Journal Medical Entomology**, v.41, p.121-129, 2004.

PIRANDA, E.M. *et al.* Experimental Infection of *Rhipicephalus sanguineus* Ticks with the Bacterium *Rickettsia rickettsii*, Using Experimentally Infected Dogs. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v.11, n.1, p.29-36, 2011.

PRULLAGE, J. *et al.* The prevention of attachment and the detachment effects of a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis* on dogs. **Veterinary parasitology**, v.179, p.311–317, 2011.

PULLIAM, J.D. *et al.* Investigation ivermectin toxicity in Collies. **Veterinary Medicine Companion Animal Practice**, v.80, p.33-40, 1985.

RANJAN, S.; YOUNG, D.; SUN, F. A single topical fluralaner application to cats and to dogs controls fleas for 12 weeks in a simulated home environment. **Parasites & vectors**, v.11, s.1, p.385, 2018.

REICHARD, M.V. *et al.* Efficacy of a topical formulation of selamectin plus sarolaner against induced infestations of *Amblyomma americanum* on cats and prevention of *Cyrtus felis* transmission. **Veterinary parasitology**, v.270, S31-S37, November 2018.

RICHARDSON, J.A. Permethrin spot-on toxicoses in cats. **Journal Veterinary Emergency and Critical Care**, v.10, p.103-106, 2000.

ROBERTSON-PLOUCH, C. *et al.* Clinical field study of the safety and efficacy of spinosad chewable tablets for controlling fleas on dogs. **Veterinary Therapeutics**, v.9, p.26–36. 2008.

ROCHA, U.F. O verdadeiro nome da mosca “Bicheira” (Diptera: Calliphoridae). **Boletim de Industria Animal**, v.15, p.53-58, 1956.

ROZENTAL, T. *et al.* Evidence of Spotted Fever Group Rickettsiae in State of rio de Janeiro, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.4, n.3, p.155-158, 2002.

RUST, M.K. *et al.* Efficacy and longevity of nitenpyram against adult cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal of medical entomology**, v.40, s.5, p.678-681, 2003.

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

RUST, M. The biology and ecology of cat fleas and advancements in their pest management: a review. **Insects**, v.8, s.4, p.118, 2017.

SANTORA, K.A. *et al.* Development of a mouse model to determine the systemic activity of potential flea-control compounds. **Veterinary Parasitology**, v.104, n.3, p.257-264, 2002.

SCHENKER, R.; LUEMPFT, L.G.; BARNETT, S.H. Efficacy of nitenpyram against fleas on dogs and cats in a clinical field study. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.23, n.3(a), p. 12-15, 2001a.

SCHENKER, R. *et al.* A brief introduction to nitenpyram: a new systemic flea adulticide for cats and dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.23, n.3 (a), p.4-6, 2001b.

SCOTT, F. *et al.* Efficacy of sarolaner (Simparica®) against induced infestations of *Amblyomma cajennense* on dogs. **Parasites & Vectors**, v.10, s.1, p.390, 2017.

SIX, R.H. *et al.* Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex spp.* and *Otodectes cynotis*. **Veterinary Parasitology**, v. 222, p.62-69, 2016a.

SIX, R.H. *et al.* Evaluation of the speed of kill of sarolaner (Simparica®) against induced infestations of three species of ticks (*Amblyomma maculatum*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*) on dogs. **Veterinary parasitology**, v.222, p.37-42, 2016b.

SIX, R. H. *et al.* Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica®) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of *Rhipicephalus sanguineus* sl on dogs. **Parasites & vectors**, v.9, s.1, p.91, 2016c.

SIX, R.H. *et al.* Efficacy of a novel oral formulation of sarolaner (Simparica®) against five common tick species infesting dogs in the United States. **Veterinary parasitology**, v.222, p.28–32, 2016d.

SIX, R.H. *et al.* Evaluation of the effectiveness of a novel oral formulation of sarolaner (Simparica®) for the treatment and control of fleas on dogs. **Veterinary parasitology**, v.222, p.18-22. 2016e.

SIX, R. H. *et al.* Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica®) and fluralaner (Bravecto®) against induced infestations of *Ctenocephalides felis* on dogs. **Parasites & vectors**, v.9, s.1, p.92, 2016f.

SNYDER, D.E. *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, p.345–451, 2007.

SNYDER, D.E. *et al.* Speed of kill efficacy and efficacy of flavored spinosad tablets administered orally to cats in a simulated home environment for the treatment and prevention of cat flea (*Ctenocephalides felis*) infestations. **Veterinary Parasitology**, vol.196, s.3-4, p.492-496, 2013.

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

SOJKA, P.A. Therapeutic review—isoaxazolines. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v.27, p. 118-122, 2018.

SOLANO-GALLEGO, L. *et al.* Detection of *Leishmania infantum* DNA mainly in *Rhipicephalus sanguineus* male ticks removed from dogs living in endemic areas of canine leishmaniosis, **Parasites & Vectors**, v.5, p.1-6, 2012.

SONENSHINE, D.E.; ROE, R.M. **Biology of Ticks**, 2nd ed, Biology of Ticks. Oxford University Press, New York , 2014.

SONG, Y. *et al.* Key Considerations in Designing Oral Drug Delivery Systems for Dogs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v.105, s.5, p.1576-1585, 2016.

SOULSBY, E.J.L. **Parasitologia y enfermedades parasitarias en los animales domésticos**. 2nd edn. Mexico: Interamericana, 1987.

STANNECK, D; LARSEN, K. S.; MCNCKE, N. An evaluation of the effect of pyriproxyfen on eggs and adults of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis* (Siphonaptera: Pulicidae). **Irish Veterinary Journal**, v.55, p.383–387, 2002.

SZABÓ, M. P. J. *et al.* Biological and DNA evidence of two dissimilar populations of the *Rhipicephalus sanguineus* tick group (ACARI: IXODIDAE) in South America. **Veterinary Parasitology**, v.130, p.131-140, 2005.

TAENZLER, J. *et al.* Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. **Parasites & vectors**, v.10, s.1, p.30, 2017.

TAENZLER, J. *et al.* Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. **Parasites & vectors**, v.7, s.1, p.567, 2014.

TANNER, P.A. *et al.* Advances in the treatment of heartworms, 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. Ectoparasiticides. In **The Veterinary Formulary**, 5 edição, editora Y. Bishop, p.265-305, Pharmaceutical Press, London, 2000.

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

TOUTAIN, C. E.; SEEWALD, W.; JUNG, M. The intravenous and oral pharmacokinetics of lotilaner in dogs. **Parasites & Vectors**, v.10, s.1, p.522, 2017.

TRAPP, S. M. *et al.* *Babesia gibsoni* genotype Asia in dogs from Brazil. **Veterinary Parasitology**. v.141, n.1, p.177-180, 2006.

TROTTA, M. *et al.* Detection of *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, and rickettsiae in ticks removed from dogs living in Italy, **Ticks and Tick-borne Diseases**, v.3, p.293–296, 2012.

VARGAS-TERAN, M.; HOFMANN, H.C.; TWEDDLE, N.E. Impact of screwworm eradication programmes using the sterile insect technique. IN: **Sterile Insect Technique–**



**Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management** (2005) ed. by VA Dyck, J Hendrichs & AS Robinson, p.629–650, Springer, Dordrecht, The Netherlands.

VARLOUD, M.; FOURIE, J. J. Onset of efficacy and residual speed of kill over one month of a topical dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen combination (Vectra® 3D) against the adult cat flea (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs. **Veterinary parasitology**, v.211, s.1-2, p.89-92, 2015.

VATTA, A. F. *et al.* Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner for cats against adult *Ctenocephalides felis*, flea egg production and adult flea emergence. **Veterinary parasitology**, v.238, S22-S26, 2017.

VATTA, A. F. *et al.* Efficacy of a new topical formulation containing selamectin plus sarolaner against three common tick species infesting cats in the United States. **Veterinary parasitology**, v.270, S19-S25, 2018.

VATTA, A. F. *et al.* Efficacy and safety of a combination of selamectin plus sarolaner for the treatment and prevention of flea infestations and the treatment of ear mites in cats presented as veterinary patients in the United States. **Veterinary parasitology**, v.270, S3-S11, 2019a.

VATTA, A. F. *et al.* Comparative efficacy of topical treatments with Revolution Plus (selamectin and sarolaner) and Bravecto for cats (fluralaner) against *Ixodes scapularis* ticks on cats. **Veterinary parasitology**, v.270, S58-S63, 2019b.

VINCENZI, P.; GENCHI, C. Efficacy of Fipronil against ear mites (*Otodectes cynotis*, in dogs and cats. In: **Proceedings of the 14th Annual Congresso of the ESVD-ECVD**, Pisa, Itália, p.177, 1997.

VIOL, M.A. *et al.* Identification of Leishmania spp. promastigotes in the intestines, ovaries, and salivary glands of *Rhipicephalus sanguineus* actively infesting dogs. **Parasitology Research**, v.115, s.9, p.3479-3484, 2016.

WALKER, J.B.; KEIRANS, J.E.; HORAK, I.G. The genus *Rhipicephalus* (Acari, Ixodidae): a guide to the brown ticks of the world. **Cambridge University Press**. p.643, 2005.

WALTHER, F.M. *et al.* Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1 (-/-) Collies after oral administration. **Parasites & vectors**, v.7, s.86, 2014a.

WALTHER, F.M. *et al.* The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. **Parasites & vectors**, v.7, s.1, p.84, 2014b.

WEBER, T.; SELZER, P.M. Isoxazolines: A novel Chemotype Highly Effective on Ectoparasites. **ChemMedChem**, v.11, p.270-276, 2016.

WHITTEM T. Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxication in cats. **Compendium Continue Education Practice Veterinary**, v.17, p.489-94, 1995.

WISMER, T.; MEANS, C. Toxicology of newer insecticides in small animals. **Veterinary of North America: Small Animal Practice**, v.42, s.2, 2012.

WOLKEN, S. *et al.* Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on dogs in Europe. **Veterinary Record**, v.170, s.4, p.99, 2012.

WOODS, D.J.; MCTIER T.L. Discovery, development and commercialization of sarolaner (Simparica®), a novel oral isoxazoline ectoparasiticide for dogs. In: **Ectoparasites – Drug Discovery Against Moving Targets** v.8, p. 295-318, 2018.

WOODS, D.J.; MCTIER T.L.; DEROSA A.A. Comparison of the Anti-ectoparasite and Anti-endoparasite Therapies and Control Strategies. In: **Ectoparasites – Drug Discovery Against Moving Targets** v.8, p.3-24, 2018.

WYSS, J. H. Screwworm eradication in the Americas. *Ann.N.Y. Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.916, p.186–193, 2000.

YONETAKE, W. *et al.* Efficacy and safety of a new formulation containing selamctin and sarolaner in the prevention of heartworm disease and the treatment of roundworm infection in cats presented as veterinary patients in Japan. **Veterinary Parasitology**, v.270, S38-S44, 2019.

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*, Bouché). **Veterinary parasitology**, v.125, s.3-4, p.397-407, 2004.

ZAKSON-AIKEN, M. *et al.* Systemic activity of the avermectins against the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal of the Medical Entomology**, v.38, n.4, p.576-580, 2000.

## ANEXOS

**Anexo A.** Contagem de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* fixados vivos nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em cães artificialmente infestados.

Grupo	Peso (kg)	Animal	Número de carrapatos fixados vivos						
			D -5	D +2	D +7	D +14	D +21	D +28	D +35
Controle	15,0	459433	43	31	48	46	32	30	26
	11,6	238400	50	33	45	50	30	35	28
	11,0	288361	47	50	50	39	40	34	31
	13,1	595969	48	50	48	50	36	40	36
	14,8	595878	50	41	39	48	30	34	33
	11,7	288438	38	23	40	50	19	36	29
	12,3	35582	37	28	49	48	38	23	25
	13,7	288437	50	40	47	50	24	34	34
	9,2	458673	45	50	50	40	50	41	36
	10,3	594995	50	39	47	45	23	40	30
Tratado	10,6	44298	39	0	3	2	0	0	0
	13,7	236368	50	0	3	4	0	0	0
	14,0	44309	47	0	2	5	0	0	1
	12,7	389049	48	0	2	2	3	0	0
	14,1	595318	50	0	2	0	0	0	0
	14,5	35762	38	0	3	1	1	0	0
	13,7	249437	37	0	3	6	0	0	0
	10,0	604238	50	2	3	3	2	0	0
	11,5	411429	45	0	1	1	4	0	2
	11,3	459394	50	0	0	0	0	1	2

**Anexo B.** Contagem de pulgas *Ctenocephalides felis* vivas recuperadas nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em cães artificialmente infestados.

Grupo	Peso (kg)	Animal	Número de pulgas vivas recuperadas						
			Dia -5	D +2	D +7	D +14	D +21	D +28	D +35
Controle	22,0	427245	58	68	78	73	63	64	51
	11,0	035750	35	45	55	68	55	45	58
	11,5	019140	42	40	35	50	43	62	51
	11,0	594686	93	42	95	68	56	53	60
	13,7	044118	42	54	47	72	54	64	53
	13,0	605101	58	53	76	65	40	43	67
	11,7	288441	70	72	72	93	50	60	81
	13,2	257913	27	76	78	79	52	53	54
	11,8	596148	65	65	67	55	62	76	54
	11,2	288374	74	78	79	66	60	57	47
	Tratado	11,0	044269	51	0	0	0	0	0
12,6		595306	41	0	0	0	0	0	0
11,2		604885	41	0	0	0	0	0	0
13,9		066646	100	0	0	0	2	0	0
13,6		604755	42	0	0	2	0	0	0
12,7		227500	58	0	0	0	0	0	0
12,0		604418	68	0	0	1	0	0	0
9,4		416929	28	0	1	0	0	1	1
12,1		459444	67	0	0	0	0	0	0
10,1		288417	85	0	1	0	0	0	0

**Anexo C.** Contagem de pulgas *Ctenocephalides felis* vivas recuperadas nos grupos controle e tratado e os dias experimentais antes e após o tratamento com sarolaner na dose de 2,0 – 4,0mg/kg, administrado por via oral em dose única em gatos artificialmente infestados.

Grupo	Animal	Peso (kg)	Número de pulgas vivas recuperadas													
			D- 5	D+2	D+7	D+14	D+21	D+28	D+35	D+42	D+49	D+56	D+63	D+70	D+77	D+84
Controle	288430	4,5	35	33	94	63	37	47	47	52	42	41	44	47	37	40
	595161	4,8	78	41	67	51	49	63	37	45	48	38	47	30	38	56
	594308	4,3	46	62	73	47	62	49	34	45	59	42	41	36	43	77
	44049	4,1	57	47	58	72	71	52	58	46	61	60	55	43	62	47
	594549	4,3	69	41	97	53	34	58	47	37	71	52	60	45	39	39
	288411	3,9	37	27	98	23	48	28	44	38	42	70	40	48	53	89
	288405	5,2	48	57	47	64	57	83	41	49	61	55	51	45	49	55
Tratado	385243	4,8	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	288367	3,9	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	288414	3,9	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	594648	4,6	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	594234	4,3	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	594563	4,9	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	594337	4,3	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Anexo D.** Contagem de larvas de *Cochliomyia hominivorax* após tratamento com 2,0 - 4,0 mg/kg de sarolaner em dose única em cães naturalmente infestados.

Peso (kg)	Animal															
	1		2		3		4		5		6		7		8	
	10,8		12,1		12,9		11,4		14,8		14,2		12,9		12,5	
Avaliação	LV	LM	LV	LM	LV	LM	LV	LM	LV	LM	LV	LM	LV	LM	LV	LM
15 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45 min	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120 min	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
180 min	0	0	15	1	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	3	0
240 min	1	0	6	0	39	0	29	0	72	11	0	0	25	0	12	0
300 min	10	1	1	1	17	1	6	0	64	0	0	0	13	0	26	0
360 min	12	3	0	0	5	0	3	0	12	0	13	0	8	0	13	0
24 horas	0	12	0	19	0	3	0	2	0	27	0	3	0	8	0	14
TLE	23	16	22	21	72	4	47	11	148	38	13	3	46	0	54	0
TLRM	0	20	0	11	0	62	0	29	0	343	0	25	0	131	0	86
TL	23	36	22	13	72	66	47	40	148	381	13	28	46	131	54	86
TGL	59		54		138		87		529		41		177		140	

LV= larvas vivas; LM= larvas mortas; TLE= Total de larvas expelidas; TLRM= Total de larvas removidas manualmente; TL= total de larvas; TGL= total geral de larvas por animal