

Eficácia da solução *spot-on* de fluralaner contra infestações induzidas com *Rhipicephalus sanguineus* em cães.



Janina Taenzler^{1*}, Julian Liebenberg², Machiel Mienie³, William R. Everett⁴, David R. Young⁵, Thomas S. Vihtelic⁶, Fangshi Sun⁷, Eva Zschiesche¹, Rainer K. A. Roepke¹ e Anja R. Heckerroth¹.

Resumo

Retrospecto: A eficácia da solução *spot-on* de fluralaner administrada uma vez topicamente contra infestações induzidas com *Rhipicephalus sanguineus* foi avaliada em cães ao longo de um período de 12 semanas após o tratamento.

Métodos: Foram conduzidos seis estudos com controle negativo envolvendo um total de 112 cães adultos (57 mestiços, 47 Beagles, oito Labradores). Em cada estudo, os cães foram randomizados para dois grupos de oito a dez cães cada. No dia 0, os cães de cada grupo tratado receberam a solução *spot-on* de fluralaner administrada topicamente uma vez na dose de 25 mg/kg de peso corporal, enquanto que os cães em cada grupo controle não foram tratados. Dois dias antes do tratamento e nos dias 28, 56 e 84 após o tratamento, todos os cães foram infestados com aproximadamente 50 carrapatos *Rh. sanguineus* adultos não alimentados (proporção do sexo 1:1). Os carrapatos foram removidos e contados nos dias 2, 30 (4 semanas), 58 (8 semanas) e 86 (12 semanas) após o tratamento para avaliar a eficácia.

Resultados: A eficácia contra carrapatos 2 dias após o tratamento foi de 91,1 % (estudo 1), 98,4 % (estudo 2), 100 % (estudo 3), 97,6 % (estudo 4), 99,6 % (estudo 5) e 99,8 % (estudo 6). Em todos os outros momentos de avaliação a eficácia contra carrapatos foi de 95,4-100 %. A redução de carrapatos em todos os grupos de tratamento foi significativa em todos os momentos de avaliação ($P < 0,0001$).

Conclusões: Uma única administração tópica da solução *spot-on* de fluralaner fornece um alto nível de eficácia terapêutica e persistente contra carrapatos *Rh. sanguineus* ao longo das 12 semanas subsequentes.

Unitermos: Bravecto™ Solução *Spot-on*, Cão, Eficácia, Fluralaner, *Rhipicephalus sanguineus*, Carrapato.

Retrospecto

Rhipicephalus sanguineus, o carrapato marrom do cão, é o carrapato mais disseminado em todo o mundo [1]. O cão doméstico é o principal hospedeiro deste carrapato tanto nas áreas urbanas como nas rurais [2, 3], mas ele pode ocasionalmente infestar também uma ampla variedade de hospedeiros domésticos e silvestres, incluindo gatos, roedores, pássaros e humanos [4, 5]. Os carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* podem fixar-se em qualquer parte do cão, mas a cabeça (particularmente as orelhas), os espaços interdigitais, o dorso, a região inguinal e as axilas estão entre seus sítios de fixação preferidos [6]. Nas áreas tropicais e subtropicais, esse carrapato é prevalente durante o ano todo [6, 7], enquanto que nas regiões temperadas ele é mais ativo do final da primavera até o início do outono [7]. Os carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* podem até hibernar no ambiente e infestar os cães durante o inverno em algumas regiões de clima temperado (p. ex., no sudoeste de Oklahoma e noroeste de

Arkansas, nos Estados Unidos) [6]. Como vetores conhecidos de transmissão de patógenos, assim como uma causa de desconforto e perda de sangue nos cães, os carrapatos e as infestações de carrapatos são uma preocupação séria para os donos. Portanto, o controle do *Rh. sanguineus* é de grande importância médica e veterinária.

Durante a última década, o número de produtos e estratégias disponíveis para o controle de carrapatos tem aumentado notavelmente, oferecendo aos veterinários e aos donos de animais de estimação a opção de escolher seu produto preferido [8]. A maioria dos produtos comerciais existentes para o controle de carrapatos geralmente tem um efeito exterminador e/ou repelente de carrapatos de 4 semanas através da exposição dos carrapatos por contato com o animal tratado [9]. Uma alternativa para o controle dos carrapatos em cães está sendo oferecida com o uso da classe de produtos químicos isoxazolinas (isto é, fluralaner [10], afoxolaner [11] e sarolaner [12]).

*Correspondência: janina.taenzler@msd.de

¹MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

A lista completa de informações sobre os autores está disponível no final do artigo.

Essa alternativa exerce seu efeito quando os carrapatos se fixam no hospedeiro e são expostos ao medicamento através da atividade alimentar [10]. Com o uso da solução *spot-on* de fluralaner, uma segunda via conveniente de administração de fluralaner, além da via oral (Bravecto™), está sendo apresentada aos veterinários e donos de animais de estimação. Após a administração tópica, o fluralaner é prontamente absorvido através do local de administração para a pele, a partir de onde ele é distribuído sistemicamente por todo o organismo. O consumo de fluido de tecido medicado pelo carrapato *Rh. sanguineus* resulta em um potente efeito exterminador do carrapato. Os dados farmacocinéticos sugerem que a administração tópica do fluralaner pode propiciar 12 semanas de eficácia contra o *Rh. sanguineus* [13].

Este artigo resume os resultados de seis estudos independentes que avaliaram a eficácia da solução *spot-on* de fluralaner contra carrapatos *Rh. sanguineus* durante um período de 12 semanas após o tratamento.

Métodos

Configuração do estudo

Seis estudos (estudos 1-6) foram conduzidos em cães usando infestações de carrapatos induzidas com o *Rh. sanguineus* após a administração tópica única de fluralaner (Bravecto™ Solução *Spot-on*). Todos os estudos foram conduzidos de acordo com as Boas Práticas Clínicas (VICH diretriz GL9, Boas Práticas Clínicas, EMA, 2000). Três estudos foram conduzidos na África do Sul (estudos 1-3) e três foram conduzidos nos Estados Unidos (estudos 4-6). Todos os estudos eram randomizados e foram realizados com controle negativo ou parcialmente mascarados (estudos 1, 4-6), ou abertos (estudos 2 e 3) (Tabela 1). Cada estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética correspondente responsável pela respectiva CRO antes do início do estudo.

No total, 112 cães adultos (57 mestiços, 47 Beagles, oito Labradores), consistindo em machos e fêmeas entre 0,5 e 11 anos de idade e pesando entre 4,3 e 35,6 kg antes do tratamento foram envolvidos nos estudos. Cada cão estava em boas condições de saúde, não tinha sido tratado com nenhum produto para controle de parasitas nos 2 a 3 meses anteriores a um período de aclimação de 7 dias, não abrigava nenhum carrapato antes do tratamento e era identificado de modo único por uma tatuagem ou um número de microchip.

Antes da randomização, os cães foram clinicamente examinados e pesados. A suscetibilidade de cada cão ao parasita foi confirmada através de infestação com aproximadamente 50 carrapatos *Rh. sanguineus* adultos, não alimentados (proporção de sexo 1:1), seguida de remoção e contagem dos carrapatos 48 h (\pm 4 h) depois.

Todos os cães, de cada grupo de estudo, abrigavam mais de 25 % do número de carrapatos infestados originalmente. Os cães foram divididos em blocos por ordem descendente da contagem de carrapatos e um cão de cada bloco foi randomizado para dois grupos de estudo (um grupo de tratamento e um grupo controle) de oito cães (estudos 2 e 3) ou dez cães (estudos 1, 4-6), usando uma lista de randomização gerada por computador.

Todos os cães foram mantidos em recinto fechado e alojados individualmente durante o desenrolar do estudo. Os cães eram alimentados com uma ração canina seca comercialmente disponível uma vez ao dia e água potável

era fornecida *ad libitum*. As observações gerais da saúde foram realizadas diariamente durante todo o estudo.

Tratamento

No dia 0 (isto é, o dia do tratamento), os cães do grupo de tratamento foram tratados com a solução *spot-on* de fluralaner (Bravecto™ Solução *Spot-on*), com base no peso corporal individual do cão, para obter uma dose de 25 mg de fluralaner/ kg de peso corporal. Entre 0,4 e 3,2 ml da solução *spot-on* de fluralaner /cão foram administrados uma vez topicamente em uma ou mais gotas, dependendo do volume de administração, ao longo da linha dorsal do cão. Durante a administração, o cão ficava em pé ou deitado com o dorso na horizontal. A primeira gota era administrada entre as escápulas e as outras a aproximadamente 5-10 cm caudal da gota anterior. O pelo era afastado e a ponta de uma pipeta de deslocamento positivo (estudos 2 e 3) ou de uma seringa descartável (estudos 1, 4-6) era colocada verticalmente sobre a pele e a solução administrada diretamente na pele pressionando o êmbolo da seringa para esvaziar seu conteúdo. Após a administração, o cão era mantido ereto por aproximadamente 5 min para observação do local de tratamento. Não foi observado escorrimento ou gotejamento e nenhuma solução de tratamento adicional foi aplicada em qualquer um dos cães. Os cães do grupo controle permaneceram não tratados.

Infestações com carrapatos e avaliações

Infestações usando carrapatos *Rh. sanguineus* criados em laboratório foram conduzidas nos cães sedados (estudo 1) ou não sedados (estudos 2-6) 2 dias antes do tratamento (isto é, dia -2) e nos dias 28 (4 semanas), 56 (8 semanas) e 84 (12 semanas) após o tratamento. Os cães dos estudos 4-6 não foram sedados antes de cada infestação, mas foram colocados em uma câmara de infestação por aproximadamente 4 h (\pm 10 min) para assegurar que os carrapatos estabelecessem uma infestação. Após o período de infestação, o cão era liberado de volta para seu canil. Os cães dos estudos 1-3 foram infestados em seus canis.

O isolado de carrapato usado em cada estudo para cada infestação não tinha mais que 10 anos e carrapatos do campo eram regularmente adicionados (Tabela 1). Em cada momento de infestação, cada cão era infestado com 50 (\pm 4) carrapatos adultos viáveis, não alimentados (proporção de sexo 1:1), aplicados diretamente na pelagem, ao longo da área dorsal, o que permitia que os carrapatos rastejassem através dos pelos e selecionassem um local de fixação.

A remoção e contagem dos carrapatos eram realizadas 2 dias após o tratamento (isto é, no dia 2) e então 48 h (\pm 4h) após cada infestação (isto é, nos dias 2, 30, 58 e 86) e eles eram classificados como mortos ou vivos, fixados ou não fixados e ingurgitados ou não ingurgitados. Nos estudos 1, 4, 5 e 6, o pessoal que conduzia a classificação e contagem dos carrapatos era mascarado à condição de tratamento de cada cão.

Avaliação da eficácia

A análise estatística foi realizada usando o pacote de software SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA, release 9.1.3 (estudo 2), 9.2 (estudos 1 e 3) e 9.3 (estudos 4-6). O cão individual era a unidade experimental em todos os cálculos estatísticos. A porcentagem de eficácia contra carrapatos foi calculada para o grupo de tratamento em

cada momento de avaliação usando **médias geométricas com a fórmula de Abbott:**

Eficácia (%) = $100 \times (M_c - M_T) / M_c$, onde M_c é a média do número total de carrapatos vivos nos cães controle não tratados e M_T é a média do número total de carrapatos vivos nos cães tratados. As contagens de carrapatos fixados vivos transformadas em logaritmo $[\ln(x+1)]$ foram utilizadas para confirmar o cálculo da eficácia. As diferenças significativas foram avaliadas entre as contagens logarítmicas dos carrapatos vivos no grupo tratado em cada momento de avaliação e as contagens logarítmicas do grupo controle não tratado. Os grupos do estudo foram comparados usando um modelo linear misto, que incluiu o grupo de estudo como efeito fixo e o bloco como efeito aleatório. O nível de significância bilateral foi estabelecido em $P \leq 0,05$.

Resultados

Dois dias após um único tratamento tópico com a solução *spot-on* de fluralaner, foram obtidas taxas de eficácia de 91,1 % (estudo 1), 98,4 % (estudo 2), 100 % (estudo 3), 97,6 % (estudo 4), 99,6 % (estudo 5) e 99,8 % (estudo 6) contra os carrapatos *Rh. sanguineus* (isto é, eficácia terapêutica). A eficácia persistente contra carrapatos *Rh. sanguineus* nos momentos de avaliação 30, 56 e 86 nos diferentes estudos variou entre 95,4 e 100 %. A redução dos carrapatos em todos os grupos de tratamento foi significativa em todos os momentos de avaliação ($P < 0,001$) (Tabela 2).

Infestações de carrapatos adequadas (pelos menos seis animais com uma taxa de fixação de carrapatos > 25 %) foram obtidas nos grupos controle dos estudos 1, 4, 5 e 6 em todos os momentos de avaliação dos carrapatos. No estudo 2, no momento de avaliação de 30 dias (4 semanas após o tratamento), cinco de oito cães controle tinham sido adequadamente infestados (taxa de fixação média de 33,0 %) e no estudo 3, no momento de avaliação de 2 dias, quatro de oito cães controle tinham sido adequadamente infestados (taxa de fixação média de 28,5 %). No entanto, como essas infestações inadequadas ocorreram apenas em uma ocasião em cada um dos dois estudos e como a taxa de fixação média foi >25 %, as infestações de carrapatos nos cães controle foram consideradas como suficientemente vigorosas para fornecer um resultado válido.

Todos os cães foram cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos durante todo o período de observação pós-tratamento de 12 semanas. Um cão do estudo 2 apresentou discreto eritema no local da administração por 24 h após o tratamento e um outro cão do estudo 2 teve desenvolvimento de leve vergão no local da administração 2 h após o tratamento. Ambos os cães se recuperaram totalmente sem tratamento concomitante. Não foram observadas outras reações adversas nesses ou em qualquer outro cão dos estudos, tanto no local da administração ou sistemicamente durante todo o período de duração do estudo.

Tabela 1 Detalhes do estudo.

Configuração do estudo	Centro de estudo	Animais por grupo		Raça do cão	Peso (kg)	Idade (anos)	Isolado de carrapato utilizado
		Grupo de tratamento	Grupo controle				
1	ClinVet (África do Sul)	10	10	Mestiços e Beagles	8,0-20,2	0,9-6	EU
2	Malelane Research Unit, MSD Animal Health (África do Sul)	8	8	Mestiços e Labradores	10,7-35,6	3-6	AS
3	Malelane Research Unit, MSD Animal Health (África do Sul)	8	8	Mestiços e Labradores	11,3-29,9	2-6	AS
4	BerTek, EUA	10	10	Mestiços	6,8-14,9	2,4-11,3	EUA
5	Young Veterinary Research Services, EUA	10	10	Beagles	7,7-16,3	5,5-6,6	EUA
6	MPI Research, EUA	10	10	Beagles	4,3-8,7	≥0,5	EUA

Abreviações: EU Europa, AS África do Sul, EUA Estados Unidos

Tabela 2 Média das contagens de carrapatos e eficácia (%) após uma única administração tópica de fluralaner (Bravecto™ solução *spot-on*) contra infestações de *Rh. sanguineus* em cães.

Momentos de avaliação ^a Estudo	Dia 2 do estudo		Dia 30 do estudo		Dia 58 do estudo		Dia 86 do estudo		
	Fluralaner	Controle	Fluralaner	Controle	Fluralaner	Controle	Fluralaner	Controle	
1	Média ^b das contagens de carrapatos (n)	1,8 (3,8)	20,5 (25,1)	0 (0)	29,1 (29,8)	0 (0)	32,6 (32,9)	0 (0)	33,8 (34,0)
	Faixa da contagem (n)	0-19	4 ^e -44	0	20-39	0	26-39	0	29-39
	Eficácia ^c (%)	91,1 (84,9) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d	
	Valor de P	0,0004		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
2	Média ^b das contagens de carrapatos (n)	0 (0)	18,7 (19,9)	0 (0)	13,8 (16,5)	0 (0)	24,7 (26,3)	0,1 (0,1)	34,2 (35,8)
	Faixa da contagem (n)	0	10 ^f -34	0	3 ^l -34	0	16-37	0-1	26-67
	Eficácia ^c (%)	100 (100) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d	
	Valor de P	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

3	Média ^b das contagens de carrapatos (<i>n</i>)	0 (0)	10,4 (14,3)	0 (0)	24,3 (25,5)	0 (0)	15,7 (17,9)	0 (0)	19,8 (23,3)
	Faixa da contagem (<i>n</i>)	0	4 ^g -37	0	14-38	0	6 ^g -26	0	6 ^g -35
	Eficácia ^c (%)	100 (100) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d	
	Valor de <i>P</i>	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
4	Média ^b das contagens de carrapatos (<i>n</i>)	0,9 (2,8)	37,4 (38,6)	0 (0)	26,1 (27,7)	0,2 (0,3)	18,1 (19,6)	0,6 (1,1)	19,4 (20,8)
	Faixa da contagem (<i>n</i>)	0-23	24-51	0	16-41	0-2	8 ^h -33	0-5	12 ^h -32
	Eficácia ^c (%)	97,6 (92,7) ^d		100 (100) ^d		98,9 (98,5) ^d		96,7 (94,7) ^d	
	Valor de <i>P</i>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
5	Média ^b das contagens de carrapatos (<i>n</i>)	0,7 (1,8)	21,1 (25,0)	0 (0)	26,4 (26,9)	0 (0)	28,8 (29,8)	0,1 (0,1)	22,3 (23,1)
	Faixa da contagem (<i>n</i>)	0-11	2 ⁱ -40	0	19-37	0	18-43	1-0	13-33
	Eficácia ^c (%)	96,6 (92,8) ^d		100 (100) ^d		100 (100) ^d		99,7 (99,6) ^d	
	Valor de <i>P</i>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
6	Média ^b das contagens de carrapatos (<i>n</i>)	0,1 (0,1)	30,4 (30,8)	0,1 (0,1)	24,0 (24,5)	0,1 (0,1)	17,6 (18,7)	0,0 (0,0)	17,8 (18,3)
	Faixa da contagem (<i>n</i>)	0-1	21-38	0-1	18-31	0-1	12-33	0	11 ^j -25
	Eficácia ^c (%)	99,8 (99,7) ^d		99,7 (99,6) ^d		99,6 (99,5) ^d		100 (100) ^d	
	Valor de <i>P</i>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

^aAvaliação dos carrapatos 48h (± 4h) após do tratamento ou reinfestação após o tratamento; ^bMédia geométrica (média aritmética); ^cCalculado com base na média geométrica (média aritmética); ^dAs contagens logarítmicas dos carrapatos vivos do grupo de tratamento foram significativamente diferentes ($P \leq 0,05$) das contagens logarítmicas do respectivo grupo controle não tratado

^e oito de dez cães adequadamente infestados; ^f sete de oito cães adequadamente infestados (Dia do estudo (DE) 2), cinco de oito cães adequadamente infestados (DE 30); ^gquatro de oito cães adequadamente infestados (DE 2), seis de oito cães adequadamente infestados (DE 58), seis de oito cães adequadamente infestados (DE 86); ^h oito de dez cães adequadamente infestados (Dia do estudo (DE) 58 e DE 86); ⁱnove de dez cães adequadamente infestados (Dia do estudo (DE) 2); ^j oito de dez cães adequadamente infestados (DE 58), nove de dez cães adequadamente infestados (DE 86).

Discussão

O fluralaner em solução *spot-on* é o primeiro ectoparasiticida administrado topicamente a fornecer um período extenso de eficácia persistente contra carrapatos e pulgas em cães [14]. Os resultados dos seis estudos deste artigo demonstram que o fluralaner fornece excelente terapêutica e eficácia persistente contra carrapatos *Rh. sanguineus* adultos ao longo do intervalo de re-tratamento recomendado de 12 semanas após a administração única tópica. Esses resultados são condizentes com os dados farmacocinéticos relatados por Kilp et al. [13].

Os carrapatos *Rh. sanguineus* são prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais durante todo o ano e nas regiões temperadas na maior parte do ano [6, 7]. Além disso, esses carrapatos podem infestar as residências e canis com carrapatos em múltiplos estágios de vida presentes nos domicílios. Portanto, o controle efetivo persistente deste carrapato é de crítica importância. O fluralaner administrado topicamente proporciona 12 semanas de eficácia persistente contra carrapatos *Rh. sanguineus*, o que significa que quatro tratamentos fornecerão proteção contra carrapatos por aproximadamente 1 ano. Comparativamente, outros medicamentos da classe química das isoxazolininas só fornecem um máximo de 4 semanas de controle de carrapatos [11, 12]. A causa mais comum de falha do tratamento é relatada como sendo a administração incorreta do tratamento [15], portanto, reduzir o número de administrações necessárias pode ser um fator na redução do risco de falha do tratamento.

Os tratamentos repelentes de carrapatos administrados topicamente podem não fornecer o mesmo nível de eficácia nas extremidades que os tratamentos

sistêmicos [16]. Portanto, a administração tópica de uma substância sistemicamente ativa, neste caso, o fluralaner, fornece um alto nível de eficácia em toda a superfície corporal. Como observado anteriormente, os carrapatos *Rh. sanguineus* podem exibir predileção de fixação em sítios do corpo que podem não estar efetivamente protegidos após a administração tópica de um produto não sistemicamente ativo. Por exemplo, os carrapatos podem fixar-se entre as almofadas palmares dos cães na superfície ventral da pata, uma área que fica frequentemente úmida e é difícil de proteger com um tratamento externo (não sistêmico) [17]. Bravecto™ Solução *Spot-on* combina a administração conveniente com eficácia persistente por 12 semanas após o tratamento.

A segurança do tratamento é uma preocupação para os veterinários na prática clínica. Nos seis estudos foram observadas leves reações dérmicas no local do tratamento em dois cães tratados, as quais desapareceram em duas ou 24h sem tratamento concomitante. Não ocorreram reações adversas sistêmicas em nenhum dos cães tratados. Portanto, presume-se que o fluralaner administrado topicamente fornecerá o mesmo nível forte de segurança sistêmica observado com o fluralaner administrado oralmente [18].

Conclusões

A solução *spot-on* de fluralaner administrada uma vez topicamente a cães fornece um alto nível de eficácia terapêutica e persistente contra carrapatos *Rh. sanguineus* ao longo das 12 semanas subsequentes.

Conflito de interesses

MM, JT, AH e RR são funcionários da MSD Animal Health. O estudo foi conduzido como parte de um programa de pesquisa para

avaliar a eficácia contra carrapatos *Rh. sanguineus* após a administração da solução *spot-on* de fluralaner. JL, RE, DY e TV forneceram suporte à pesquisa contratada.

Contribuições dos autores

O protocolo e o relatório do estudo 1 foram preparados por JL, do estudo 2 e 3 por MM, do estudo 4 por WE, do estudo 5 por DY e do estudo 6 por TV. JT, AH e RR foram responsáveis pela revisão geral do desenho, protocolos e relatórios dos estudos. FS e EZ forneceram suporte estatístico para esses estudos. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar seu sincero apreço pela assistência que receberam de Melissa A Petersen (Merck EUA) para os estudos 4, 5 e 6. Os autores também gostariam de expressar seu sincero apreço às respectivas equipes de cada centro de estudo, responsáveis pela fase animal e coleta de dados.

Detalhes dos autores

¹MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany. ²ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, South Africa. ³MSD Animal Health Malelane Research Unit, PO Box 124, Malalane 1320, Republic of South Africa. ⁴BerTek, Inc., 104 Wilson Bottoms Road, Greenbrier, AR 72058, USA. ⁵Young Veterinary Research Services, 7243 East Avenue, Turlock, CA 95380, USA. ⁶MPI Research, 54943 North Main Street, Mattawan, MI 49071, USA. ⁷Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ 07940-1026, USA.

Recebido em: 24 de fevereiro de 2016; **Aceito:** 20 de abril de 2016.

Publicado online em: 31 de maio de 2016

Referências

- Dantas-Torres F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasit Vectors*. 2007;3:26.
- Szabo MP, Cunha TM, Pinter A, Vicentini F. Ticks (Acari: Ixodidae) associated with domestic dogs in Franca region, Sao Paulo, Brazil. *Exp Appl Acarol*. 2001;25:909-16.
- Dantas-Torres F, Melo MF, Figueredo LA, Brandao-Filho SP. Ectoparasite infestation on rural dogs in the municipality of Sao Vicente Ferrer, Pernambuco, Northeastern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2009;18:75-7.
- Dantas-Torres F, Figueredo LA, Brandao-Filho SP. *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae), the brown dog tick, parasitizing humans in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:64-7.
- Dantas-Torres F, Ferreira DR, de Melo LM, Lima PA, Siqueira DB, Rameh-de- Albuquerque LC, de Melo AV, Ramos JA. Ticks on captive and free-living wild animals in northeastern Brazil. *Exp Appl Acarol*. 2009;50:181-9.
- Koch HG. Seasonal incidence and attachment sites of ticks (Acari: Ixodidae) on domestic dogs in southeastern Oklahoma and northwestern Arkansas, USA. *J Med Entomol*. 1982;19:293-8.
- Jacobs PA, Fourie LJ, Kok DJ, Horak IG. Diversity, seasonality and sites of attachment of adult ixodid ticks on dogs in the central region of the Free State Province, South Africa. *Onderstepoort J Vet Res*. 2001;68:281-90.
- Taylor MA. Recent developments in ectoparasiticides. *Vet J*. 2001;161:253-68.
- Varlout M, Fourie JJ. One-month comparative efficacy of three topical ectoparasiticides against adult brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus* sensu lato) on mixed-bred dogs in controlled environment. *Parasitol Res*. 2015;114:1711-9.
- Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod gamma- aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol*. 2012;45:111-24.
- Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, Lahm GP, Long JK, Xu M, Wagerle T, et al. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Vet Parasitol*. 2014;201:179-89.
- McTier T, Chubb N, Curtis M, Hedges L, Inskip G, Knauer C, Menon S, Mills B, Pullins A, Zinser E, et al. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet Parasitol* 2016: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.019>. Accessed 30 May 2016.
- Kilp S, Ramirez D, Allan M, Roepke R. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasit Vectors* 2016, in press.
- European Commission: Community register of veterinary medicinal products, Product information: Bravecto Spot-on Solution: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002526/vet_med_000285.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c. Accessed 30 May 2016.
- Coles TB, Dryden MW. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasit Vectors*. 2014;7:8.
- Pfister K, Armstrong R. Efficacy of systemically and/or topically distributed ectoparasiticides in dogs: a literature-based review related to fluralaner and permethrin as examples. *Parasite Vectors* 2016, in press.
- Lussenhop J, Baumer W, Kietzmann M, Schnieder T, Wolken S. Dynamics of distribution and efficacy of different spot-on permethrin formulations in dogs artificially infested with *Dermacentor reticulatus*. *Parasit Vectors*. 2011 ;4:45.
- European Commission: Community register of veterinary medicinal products, Product information: Bravecto: Annex 1 Summary of Product Characteristics: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002526/vet_med_000285.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c. Accessed 30 Apr 2015.