

ARTIGO DE PESQUISA

Acesso Aberto

# Eficácia do fluralaner em solução spot-on para o tratamento de infestação mista por *Ctenocephalides felis* e *Otodectes cynotis* em gatos infestados naturalmente.



Antonio Bosco<sup>1</sup>, Federico Leone<sup>2,3</sup>, Rosachiara Vascone<sup>1</sup>, Saverio Pennacchio<sup>1</sup>, Lavinia Ciuca<sup>1</sup>, Giuseppe Cringoli<sup>1</sup> e Laura Rinaldi<sup>1\*</sup>.

## Resumo

**Retrospecto:** Os gatos podem ser infestados por várias espécies de ectoparasitas, especialmente *Ctenocephalides felis* e *Otodectes cynotis*. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de uma aplicação tópica única de fluralaner contra a infestação natural de *C. felis* e *O. cynotis* em gatos de rua (estudo 1) e gatos domésticos (estudo 2) no Sul e Centro da Itália.

**Resultados:** O número de pulgas vivas encontradas em cada gato no Dia 0 variou de 1 a mais de 30 (média aritmética da contagem de pulgas vivas = 11,9 no estudo 1; 14,6 no estudo 2), enquanto que nenhuma pulga viva foi encontrada nos dias 7 e 84 após a aplicação tópica de fluralaner. O número de ácaros vivos encontrados em cada gato no Dia 0 variou de 1 a 42 (média aritmética da contagem de ácaros vivos = 6,4 no estudo 1; 8,9 no estudo 2), enquanto que nenhum ácaro vivo foi encontrado nos dias 7 e 84 após a aplicação tópica de fluralaner.

**Conclusões:** O fluralaner tópico eliminou completamente as pulgas e ácaros de ouvido dos gatos infestados e foi 100% eficaz contra ambos os parasitos até 84 dias após o tratamento.

**Unitermos:** Ectoparasiticidas, Pulgas, Ácaros de ouvido, Gatos.

## Retrospecto

Os gatos podem ser infestados por várias espécies de ectoparasitas, particularmente *Ctenocephalides felis* e *Otodectes cynotis*, que são responsáveis pela dermatite e a infestação do ouvido, respectivamente [1, 2]. Existem também alguns patógenos zoonóticos, tal como o *Rickettsia felis* e o *Bartonella felis*, que podem ser transmitidos pelas pulgas dos gatos [3]. Na Europa, a prevalência das infestações de pulgas nos gatos vai de 12% a até 70% [4, 5] assim como na Espanha, Alemanha e Áustria [6]. Na Itália, a prevalência está na faixa de 3,7 a 31,6% [6].

Por outro lado, o *O. cynotis* é responsável pela sarna otodéctica felina em 50-80% dos casos de *otite externa* [7] e está presente em até 66% desses gatos [8, 9]. A infestação de ácaros de ouvido nos gatos pode ser complicada por infecção bacteriana ou fúngica secundária, tal como por *Staphylococcus* spp. [10] e *Malassezia* spp. [9].

Um estudo multicêntrico para determinar a importância do *O. cynotis* revelou que este é o ectoparasita mais prevalente nos gatos da Europa, seguido do *C. felis* [6].

Na Itália, foi verificado que os gatos domésticos são altamente infestados por esses dois ectoparasitas, com valores na faixa de 31,6% para o *O. cynotis* a 40,3% para o *C. felis* [6].

Embora as moléculas antiparasitárias sejam altamente eficazes para o tratamento e prevenção de pulgas [11] e ácaros [7, 12, 13] em gatos, as reinfestações de ambas as espécies de ectoparasitas ocorre frequentemente.

Portanto, devem ser adotadas medidas de controle efetivas durante todo o ano, conforme sugerido pelo Conselho Científico Europeu de Parasitas em Animais de Estimação [14].

A formulação spot-on de fluralaner é um ectoparasiticida isoxazolina efetivo contra artrópodes, incluindo carrapatos e pulgas dos gatos [15]. No estudo de campo de Meadows e outros, [2], o fluralaner foi 99% eficaz contra pulgas dos gatos durante 4 a 12 semanas e 100% contra *O. cynotis* durante o período de observação de 28 dias [15]. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de um único tratamento com uma aplicação tópica de fluralaner contra infestações naturais de *C. felis* e *O. cynotis* durante 84 dias.

\* Correspondência: l.rinaldi@unina.it

<sup>1</sup>Department of Veterinary Medicine and Animal Production, University of Naples Federico II, Via Della Veterinaria 1, 80137 Naples, Italy.  
A lista completa de informações sobre os autores está disponível no final do artigo.

© Os Autores. 2019 **Acesso aberto** Este artigo é distribuído de acordo com os termos da Licença Internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que seja dado o crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, seja fornecido um link para a licença Creative Commons e seja indicado se foram feitas alterações. A renúncia com dedicação ao domínio público da Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica-se aos dados disponibilizados neste artigo, salvo se declarado em contrário.



**Tabela 1.** Contagens de *Ctenocephalides felis* e *Otodectes cynotis* (média aritmética e faixa) antes (Dia 0) e depois (Dias 7 a 84) de uma dose tópica única de fluralaner em gatos infestados naturalmente e porcentagem de eficácia.

Número de gatos	<i>Ctenocephalides felis</i>		<i>Otodectes cynotis</i>	
	Estudo 1 <i>n</i> = 14	Estudo 2 <i>n</i> = 25	Estudo 1 <i>n</i> = 14	Estudo 2 <i>n</i> = 25
Contagem média de parasitos	11,9	14,6	6,4	8,9
Faixa da contagem de parasitos (Dia 0)	1-30	1-30	1-21	1-42
Faixa da contagem de parasitos (Dias 7 a 84)	0	0	0	0
Porcentagem de eficácia <sup>a</sup>	100	100	100	100
Valor de <i>P</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

## Resultados

Todos os gatos eram positivos para a presença de pulgas e ácaros de ouvido antes do Dia 0 do estudo. Não foram observadas reações adversas relacionadas à administração tópica do fluralaner em nenhum dos gatos durante o estudo. O número de pulgas vivas encontradas em cada gato no Dia 0 variou de 1 a mais de 30 (média aritmética da contagem de pulgas vivas = 11,9 no estudo 1; 14,6 no estudo 2), enquanto que nenhuma pulga viva foi encontrada até o dia 84 (Tabela 1).

O número de ácaros vivos encontrados em cada gato no Dia 0 variou de 1 a 42 (média aritmética da contagem de ácaros vivos = 6,4 no estudo 1; 8,9 no estudo 2), enquanto que nenhum ácaro vivo foi encontrado até o dia 84 (Tabela 1).

No Dia 0 do estudo 1, 1-5 pulgas vivas foram recuperadas na pelagem de 5 gatos, 6-20 pulgas vivas foram encontradas em 2 indivíduos, 1 gato estava infestado com mais de 30 pulgas e em 6 gatos foram encontradas fezes de pulga abundantes. No estudo 2, 1-5 pulgas vivas foram recuperadas na pelagem de 7 gatos, 6-20 pulgas vivas foram encontradas em 5 indivíduos, 3 gatos estavam infestados com mais de 30 pulgas e em 10 gatos foram encontradas fezes de pulga abundantes.

No Dia 0 do estudo 1, 10 gatos tinham contagem otoscópica de ácaros de 1-5 ácaros, 6-20 ácaros foram encontrados nos ouvidos de 3 gatos e 1 gato estava infestado com mais de 20 ácaros.

No estudo 2, 11 gatos tinham contagem otoscópica de ácaros de 1-5 ácaros, 6-20 ácaros foram encontrados em 11 gatos e 3 gatos tinham uma infestação severa de ácaros (mais de 20 ácaros).

Em ambos os estudos, a partir do Dia 7 não foram encontrados ácaros ou pulgas em nenhum dos gatos. Nenhum ácaro de ouvido foi visto *in situ* em nenhum dos gatos após a lavagem do ouvido. Em cada avaliação pós-tratamento, a média aritmética das reduções na contagem de pulgas/ácaros em relação ao período basal foi significativa ( $P < 0,0001$ ).

A porcentagem de eficácia de um único tratamento tópico com a solução spot-on de fluralaner contra pulgas *O. cynotis* em gatos infestados naturalmente no Dia 84 foi calculada como sendo 100%, com base nas médias aritméticas.

Os resultados do escores para prurido/detritos são mostrados na Tabela 2. Em ambos os estudos, a severidade de todos os sinais clínicos (prurido no corpo e ouvidos, meneio da cabeça, eritema, alopecia,

escoriações, coceira e irritação nos ouvidos) diminuiu no decorrer do estudo já a partir do Dia 7.

## Discussão

Uma única dose tópica de fluralaner eliminou completamente as pulgas e ácaros de ouvido nos gatos com infestação natural mista de *C. felis* e *O. cynotis*, mostrando 100% de eficácia contra ambos os ectoparasitas em 84 dias (12 semanas) após o tratamento.

Similarmente a outros ectoparasiticidas da classe das isoxazolininas, o fluralaner tem uma rápida ação [16-19]; em nosso estudo, não foram encontradas pulgas ou ácaros 7 dias após o tratamento. O controle completo de ambas as infestações durou até o fim do estudo (dia 84), sendo a primeira vez em que isto foi mostrado para ambas as espécies juntas, fazendo do fluralaner um produto bastante valioso para manter os gatos livres de infestações. Estudos anteriores tinham mostrado alta atividade do fluralaner tópico contra pulgas por 12 semanas em gatos infestados naturalmente e experimentalmente [19,20]. Além disso, a eficácia do fluralaner contra ácaros otodécticos foi previamente relatada em gatos infestados experimentalmente [1, 15]. Em nosso presente estudo, melhoras no prurido e nos sinais clínicos óticos foram observadas após o tratamento com fluralaner e persistiram até o Dia 84.

**Tabela 2.** Porcentagem de gatos exibindo escores clínicos para prurido e detritos no Dia 0 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo/abundante)<sup>a</sup>.

Pontuação	Escore clínico para prurido		Escore clínico para detritos	
	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 1	Estudo 2
0	42,8	0,0	0,0	0,0
1	35,7	0,0	0,0	8,0
2	7,1	40,0	7,14	28,0
3	14,2	60,0	92,8	64,0

<sup>a</sup> Em ambos os estudos, a gravidade de todos os sinais clínicos (prurido, meneio da cabeça, eritema) diminuíram ao longo do estudo já a partir do Dia 7 e até o Dia 84.

**Tabela 3.** Desenho do estudo.

Dia do estudo	Evento
Dia -60	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inspeção do gatil</li> <li>Exame clínico dos indivíduos</li> </ul>
Dia 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicação do fluralaner</li> </ul>
Dias 7, 14, 28, 56, 84	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame da pelagem</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame otoscópico</li> <li>• Exame citológico do material do ouvido</li> <li>• Escores clínicos<sup>a</sup></li> </ul>
Dias 28, 56, 84	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavagem do ouvido</li> </ul>
<sup>a</sup> Sistema de pontuação clínica. Escores para prurido (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo); detritos (0 = ausente; 1 = leve, 2 = moderado, 3 = abundante).	

Em um estudo similar, foi mostrada a eficácia do afoxolaner no tratamento de infestações naturais por *O. cynotis* em gatos, mas somente por até 35 dias após o tratamento [18].

No presente estudo, não havia grupos controle, mas os gatos de rua tratados continuaram a viver em estreito contato com outros gatos infestados não tratados durante a pesquisa, portanto teriam sido expostos a desafio de pulgas (*C. felis*) e ácaros (*O. cynotis*).

### Conclusões

Uma única administração tópica de solução de fluralaner em gatos é altamente eficaz para o controle de infestações mistas de pulgas e ácaros otodécticos, mostrando controle efetivo por 3 meses após o tratamento.

### Métodos

O estudo foi conduzido de fevereiro a julho de 2017 em gatos de rua (estudo 1) e gatos domésticos (estudo 2) de duas regiões geográficas diferentes, Campania (sul da Itália) e Marche (centro da Itália). Os gatos de rua foram recrutados de um gatil localizado na região de Campania, enquanto que os gatos domésticos foram recrutados de duas clínicas particulares localizadas nas regiões da Campania e Marche. Esta pesquisa foi conduzida com a aprovação do Comitê de Proteção dos Animais do Departamento de Medicina Veterinária e Produções Animais, Universidade de Nápoles Federico II (número do protocolo 0041919/2017). Todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com os princípios éticos das boas práticas em experimentos com animais.

### Animais

Todos os animais foram manejados da mesma maneira com relação ao bem-estar e o consentimento esclarecido do dono foi obtido para uso dos gatos. Os critérios de inclusão incluíram gatos de pelo menos 11 semanas de idade, pesando pelo menos 1,2 kg. Nenhum dos animais tinha sido tratado com produtos acaricidas ou inseticidas por pelo menos 12 semanas antes desta pesquisa.

### Desenho e tratamento do estudo

A população do estudo consistiu em 39 gatos de raças europeias (21 fêmeas e 18 machos) divididos em dois grupos (14 gatos de rua no estudo 1 e 25 gatos domésticos no estudo 2), com pesos na faixa de 1,8 kg a 8,5 kg e entre 1 e 8 anos de idade. Sessenta dias antes do tratamento, todos os gatos foram examinados quanto a sinais clínicos relacionados à presença de pulgas e ácaros e à adequabilidade para o estudo. Todos os gatos receberam uma única dose (40 mg/kg) de fluralaner em solução spot-on (Bravecto® spot-on, MSD Animal Health) no dia 0. Todos os tratamentos foram aplicados pelos

veterinários diretamente sobre a pele na base do crânio, pingando o conteúdo em um ou mais pontos de acordo com as instruções do fabricante. Os gatos foram examinados durante 24 h após a administração, com o acompanhamento realizado em 7, 14, 28, 56 e 84 dias para avaliar a eficácia do fluralaner (Tabela 3).



**Fig. 1.** Exame microscópico da secreção auricular de um gato infestado por diferentes estágios de *O. cynotis*.



**Fig. 2.** Secreção auricular com uma aparência característica de “pó de café” em um gato afetado por otodecticose.

### Avaliação da infestação de pulgas

Antes da inclusão no estudo, foi comprovado se os gatos tinham infestações de pulga através de um exame do pelo usando uma escova de cerdas finas [21] e descoberta de fezes de pulga, bem como exame clínico para sinais de infestação.

### Avaliação da infestação de *O. cynotis*

Antes da inclusão, a infestação de *O. cynotis* foi confirmada por exame direto ou otoscópico do conduto auditivo externo de ambos os ouvidos. Nos dias 28, 56 e 84 após o tratamento, os gatos foram sedados com cloridrato de dexmedetomidina (40 µg/kg IM), os dutos do ouvido foram enchidos com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (3 a 5 ml por conduto auditivo).

E os ouvidos foram massageados externamente para deslocar o conteúdo. O material coletado foi colocado em lâminas e observado microscopicamente para ácaros imaturos e adultos vivos (Fig. 1).





**Fig.3.** Ferimentos por autotraumatismo devido a *Otodectes cynotis* em um gato infestado.

### Avaliação dos sinais clínicos

Os sinais clínicos dos gatos infestados antes do tratamento variaram em grau de severidade de um gato para outro e incluíram prurido, alopecia, pápulas, escamação, crostas, escoriações, meneio da cabeça, eritema, ulceração e detritos no conduto auditivo (Figs. 2 e 3).

Além disso, durante a visita clínica, foi atribuída uma pontuação (Tabela 3) para prurido (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo) conforme descrito por Meadows e outros, [2] e para detrito no ouvido (0 = ausente; 1 = leve, 2 = moderado, 3 = abundante) para cada gato [22].

### Avaliação da eficácia

Em ambos os estudos, o critério de eficácia primário foi o número de pulgas/ácaros vivos (em todos os estágios) coletados dos dois grupos (gatos de rua e domésticos) de 0 a 84 dias após o tratamento. A porcentagem média de redução na contagem de pulgas/ácaros foi calculada usando a seguinte fórmula (adaptada de Marchiondo e outros. [23]):

$$\% \text{ de eficácia} = \frac{\text{Média P/A Dia 0-P/A Dias 7; 14; 28; 56; 84}}{\text{Média P = A Dia 0}} \times 100$$

onde:

P = contagem média de pulgas vivas;

A = contagem média de ácaros vivos.

Após o estudo, todos os gatos envolvidos nos dois experimentos (estudo 1 e estudo 2) retornaram para suas condições de vida normais (gatil ou domicílio) e receberam cuidados veterinários normais.

### Abreviações

P: contagem média de pulgas vivas; A: contagem média de ácaros vivos

### Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Gerald Coles pela ajuda na revisão em Inglês.

### Financiamento

Nenhum recurso financeiro foi obtido para este estudo.

### Disponibilidade dos dados e materiais

Os conjuntos de dados usados e/ou analisados durante o presente estudo estão disponíveis através do autor correspondente mediante pedido razoável.

### Contribuições dos autores

AB, FL, RV, SP e LC participaram do desenho do estudo, realizaram os tratamentos, monitoraram os estudos de campo, conduziram análises laboratoriais e redigiram o artigo. CG e LR contribuíram para o desenho e supervisão dos estudos e ajudaram a redigir o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

### Aprovação ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Proteção dos Animais do Departamento de Medicina Veterinária e Produções Animais, Universidade de Nápoles Federico II (número do protocolo 0041919/2017).

### Permissão para a publicação

Não aplicável.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não têm interesses conflitantes.

### Nota do Editor

A Springer Nature permanece neutra com relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.

### Detalhes dos autores

<sup>1</sup>Department of Veterinary Medicine and Animal Production, University of Naples Federico II, Via Della Veterinaria 1, 80137 Naples, Italy.

<sup>2</sup>Clinica Veterinaria Adriatica, Senigallia, Ancona, Italy. <sup>3</sup>Laboratorio di Analisi Veterinarie La Vallonea, Passirana di Rho, Milano, Italy.

Recebido em: 15 de junho de 2018, Aceito em: 7 de janeiro de 2019

Publicado online: 16 de janeiro de 2019

### Referências

- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA, Heckerth AR. Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® plus spot-on solution for cats) against *Otodectes cynotis* infestations in cats. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):595.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling feline flea infestations. *Parasit Vectors*. 2017;10:37.
- Silaghi C, Knaus M, Rapti D, Shukullari E, Pfister K, Rehbein S. *Rickettsia felis* and *Bartonella* spp. in fleas from cats in Albania. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12:76-7.
- Bond R, Riddle A, Mottram L, Beugnet F, Stevenson R. Survey of flea infestation in dogs and cats in the United Kingdom during 2005. *Vet Rec*. 2007;160:503-6.
- Farkas R, Gyurkovszky M, Solymosi N, Beugnet F. Prevalence of flea infestation in dogs and cats in Hungary combined with a survey of owner awareness. *Med Vet Entomol*. 2009;23:187-94.
- Beugnet F, Bourdeau P, Chalvet-Monfray K, Cozma V, Farkas R, Guillot J, et al. Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors. *Parasit Vectors*. 2014;7:291.
- Yang C, Huang HP. Evidence-based veterinary dermatology: a review of published studies of treatments for *Otodectes cynotis* (ear mite) infestation in cats. *Vet Dermatol*. 2016;27:221-56.
- Nardoni S, Ebani VV, Fratini F, Mannella R, Pinferi G, Mancianti F, et al. *Malassezia*, mites and bacteria in the external ear canal of dogs and cats with otitis externa. *Slov Vet Res*. 2014;51:113-8.
- Perego R, Proverbio D, Bagnagatti De Giorgi G, Della Pepa A, Spada E. Prevalence of otitis externa in stray cats in northern Italy. *J Feline Med Surg*. 2014;16:483-90.
- Roy J, Bédard C, Moreau M. Treatment of feline otitis externa due

- to *Otodectes cynotis* and complicated by secondary bacterial and fungal infections with Oridermyl auricular ointment. Can Vet J. 2011;52:277-82.
11. Rust MK. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. Trends Parasitol. 2005;21:232-6.
  12. Curtis CF. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. Vet Dermatol. 2004;15:108-14.
  13. Beugnet F, Bouhsira E, Halos L, Franc M. Preventive efficacy of a topical combination of fipronil-(S)-methoprene-eprinomectin-praziquantel against ear mite (*Otodectes cynotis*) infestation of cats through a natural infestation model. Parasite. 2014;21:40.
  14. European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. 2018. [https:// www.esccap.org](https://www.esccap.org). Accessed 15 May 2018.
  15. Taenzler J, De Vos C, Roepke RK, Frénais R, Heckerth AR. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. Parasit Vectors. 2016;10:30.
  16. Review- SPAT. Isoxazolines. J Exotic Pet Med. 2018;27:118-22.
  17. Letendre L, Huang R, Kvaternick V, Harriman J, Drag M, Soll M. The in- travenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable anti-parasitic for dogs. Vet Parasitol. 2014;201:190-7.
  18. Machado MA, Camposb DR, Lôres Lopesc NL, Bastosd IPB, Botelho CB, Correia TR, et al. Efficacy of afoxolaner in the treatment of otodectic mange in naturally infested cats. Vet Parasitol. 2018;256:29-31.
  19. Dryden MW, Canfield MS, Bocon C, Phan L, Niedfeldt E, Kinnon A, et al. In- home assessment of either topical fluralaner or topical selamectin for flea control in naturally infested cats in west Central Florida, USA. Parasit Vectors. 2018;11:422.
  20. 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. Parasit Vectors. 2018;11:385.
  21. Franc M, Beugnet F. Flea infestations. In: Parasitoses and vector borne diseases of cats. Scientific Editors Beugnet F. and Halos L. Merial: Lyon; 201. p. 151-160.
  22. Six RH, Clemence RG, Thomas CA, Behan S, Boy MG, Watson P, et al. Efficacy and safety of selamectin against *Sarcoptes scabiei* on dogs and *Otodectes cynotis* on dogs and cats presented as veterinary patients. Vet Parasitol. 2000;91:291-309.
  23. Marchiondo AA, Holdsworth PA, Fourie LJ, Rugg D, Hellmann K, Snyder DE, et al. Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. 2nd ed. world association for the advancement of veterinary parasitology. Vet Parasitol. 2013;194(1):84-97.

**Pronto para submeter sua pesquisa? Escolha a BMC e beneficie-se com:**

- submissão online rápida e conveniente
- revisão completa de pares por pesquisadores experientes em seu campo
- rápida publicação quando da aceitação
- suporte para dados da pesquisa, incluindo tipos de dados amplos e complexos
- Acesso Aberto ouro que fomenta colaboração mais ampla e maior número de citações
- máxima visibilidade para sua pesquisa: mais de 100M visualizações de websites por ano

**Na BMC, a pesquisa está sempre em progresso.**Saiba mais em [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)