

**PESQUISA**

**Acesso Aberto**

# Eficácia dos comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner (Bravecto®) administrados a cães contra a pulga do gato adulta, *Ctenocephalides felis felis*, e a produção de ovos.



Michael W Dryden<sup>1</sup>, Vicki Smith<sup>1</sup>, Tashina Bennett<sup>1</sup>, Lisa Math<sup>2\*</sup>, James Kallman<sup>2</sup>, Kathleen Heaney<sup>2</sup> e Fangshi Sun<sup>2</sup>.

## Resumo

**Retrospecto:** Fluralaner é um potente inseticida e acaricida com rápida e persistente eficácia. Este estudo mediu a eficácia dos comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner (Bravecto®, Merck Animal Health) administrados a cães contra *Ctenocephalides felis felis* adultas e a produção de ovos.

**Métodos:** Doze cães criados para fins específicos foram alocados randomicamente a dois grupos de seis cães cada. Os cães do grupo de tratamento 1 receberam um único comprimido mastigável palatável de fluralaner para atingir uma dose mínima de pelo menos 25 mg/kg, enquanto que os do grupo de tratamento 2 serviram como controles não tratados. Nos Dias -2, 28, 56, 84, 91, 98, 105, 112 e 120 após o tratamento, cada cão foi infestado com aproximadamente 200 pulgas de gato, *C. felis felis*, não ingurgitadas (cepa KS1). Quarenta e oito horas após o tratamento e 48 h após cada infestação, os ovos foram coletados durante um período de 3 h, contados e a viabilidade determinada. Os cães foram penteados para remover quaisquer pulgas remanescentes.

**Resultados:** O tratamento dos cães com fluralaner oral propiciou uma redução de 100% na contagem de pulgas 48 h após o tratamento e em 48 h de cada infestação pós-tratamento até o Dia 122. A produção de ovos dos cães tratados com fluralaner foi reduzida em 99,9 % (dois ovos de um cão) em 48 h após o tratamento e nenhum um único ovo (100% de eficácia) foi coletado dali em diante dos cães tratados. As contagens de pulgas adultas e a produção de ovos dos cães tratados com fluralaner foram significativamente mais baixas do que nos controles não tratados em todas as avaliações após o tratamento ( $P < 0,001$ ). Os dois ovos coletados do único cão tratado 48 h após o tratamento não produziram nenhuma pulga adulta. Como nenhum ovo adicional foi coletado dos cães tratados, nenhuma avaliação da viabilidade foi realizada.

**Conclusões:** Uma única dose oral dos comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner propiciou 100% de eficácia contra repetidas infestações de pulgas nos cães por 4 meses. O fluralaner reduziu em 99,9 % a produção de ovos das pulgas fêmeas em ativa reprodução e então exterminou toda e qualquer pulga fêmea antes de os ovos serem produzidos após cada reinfestação subsequente durante todo o período de avaliação de 122 dias.

**Unitermos:** Pulga, *Ctenocephalides felis felis*, Pulga do gato, Cães, Fluralaner, Produção de ovos, Atividade adulticida, Controle.

## Retrospecto

A pulga do gato, *Ctenocephalides felis felis*, está bem adaptada para infestar ambientes domésticos devido à sua prolífica reprodução. Uma residência pode vir a ser semeada por um número impressionante de estágios de vida em algumas semanas. Em 24-48 h do início do repasto em um hospedeiro mamífero, ocorre o acasalamento e começa a produção de ovos, com cada pulga fêmea enchendo rapidamente o ambiente com centenas a possivelmente milhares de ovos durante um período de vida que pode exceder 100 dias [1, 2]. Esses ovos então passam por um ciclo nos estágios de larvas e pupas antes de emergir como adultos para iniciar o processo novamente.

Houve uma revolução na conduta para o controle de pulgas com a introdução dos modernos produtos adulticidas tópicos residuais para pulgas, tal como a imidacloprida e o fipronil em meados da década de 1990. Desde então, numerosos produtos adicionais foram desenvolvidos para uso em várias formulações tópicas e, mais recentemente, orais [3, 4]. Esses produtos conseguem fornecer o controle efetivo das pulgas de dois modos: como adulticidas, que exterminam a pulga fêmea antes que ela tenha a oportunidade de por ovos, e/ou impactando negativamente a viabilidade dos ovos produzidos [5-7].

\* Correspondência: lisa.math@merck.com

<sup>2</sup> Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, USA

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

Para o controle bem-sucedido das pulgas, é preciso um produto adulticida residual que extermine persistentemente as pulgas adultas emergentes antes de a postura de ovos começar. O sucesso só pode ser conseguido se o produto adulticida residual funcionar por todo o tempo de duração de seu uso pretendido com 100% de eficácia, pois quaisquer pulgas viáveis que sobreviverem além de 24 h podem perpetuar a infestação [5, 6]. Se ocorrer uma produção de ovos limitada, apesar do tratamento, então pode ainda ser possível controlar a reprodução das pulgas se o produto também impedir o desenvolvimento dos ovos [5, 7, 8]. Sob as condições ambientais ideais encontradas nas residências, uma pulga normalmente passa pelos ciclos de seus estágios de vida no decorrer de 3 - 8 semanas, embora isto possa ocasionalmente se estender até 90 dias ou, raramente, por mais tempo [5, 6, 9, 10]. Assim, para erradicar com sucesso uma infestação, deve-se manter um controle efetivo por pelo menos 12 semanas. Essa duração levará à limpeza dos estágios de vida da pulga jovem no ambiente e geralmente requer administração diligente e bem-sucedida de 2-3 ou mais doses de um produto de controle de pulgas mensalmente [5, 6, 9, 10].

Mesmo com a disponibilidade dos modernos produtos para controle de pulgas, estas continuam a infestar as residências dos donos de cães, possivelmente em razão de os donos não aderirem corretamente às recomendações de tratamento [11] ou devido à velocidade residual de extermínio do produto em uso diminuir gradualmente ao final do mês, permitindo a reprodução bem-sucedida das pulgas [12] e a infestação contínua. Foi relatado que, em média, os donos de cães administram somente 5,2 meses de preventivo para pulgas e carrapatos por ano [13]. Essa falta de cooperação e adesão coloca os cães e os donos em risco contínuo de domicílios infestados de pulgas e coloca os cães em risco maior de exposição a doenças transmitidas pelo vetor.

O fluralaner é um novo medicamento da classe das isoxazolininas recentemente introduzido em uma formulação oral na medicina para animais de estimação para proteção contra pulgas e carrapatos em cães [14, 15]. Ele é rapidamente absorvido e amplamente distribuído com uma longa meia-vida de 12 - 15 dias [16]. Parece haver mínimo ou nenhum metabolismo, pois ele é excretado inalterado principalmente nas fezes [16]. O perfil de segurança do fluralaner foi detalhadamente avaliado, não tendo sido observados eventos adversos em filhotes de 8 semanas de idade que receberam até 5 vezes (280 mg/kg) a dose máxima que pode ser administrada dentro da faixa de peso dos cães (56 mg/kg) a cada 8 semanas até além do momento em que o estado de equilíbrio é alcançado (2-3 doses administradas) [17]. Nenhum evento adverso foi observado em collies homocigotos negativos para MDR 1 os quais receberam três vezes a dose recomendada [18]. Devido ao seu perfil de segurança, o fluralaner pode ser administrado na dose de 25-56 mg/kg, que atinge uma duração indicada de 12 semanas de atividade contra pulgas e múltiplas espécies de carrapatos (por exemplo, nos EUA, o *Ixodes scapularis*, o carrapato de

patas negras, o *Dermacentor variabilis*, o carrapato do cão americano, e o *Rhipicephalus sanguineus*, o carrapato marrom do cão, e de 8 semanas contra o *Amblyomma americanum*, o carrapato estrela [15, 19]).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia residual de uma única dose de comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner (Bravecto®, Merck Animal Health) administrado a cães contra *Ctenocephalides felis felis* adultas, a produção de ovos e o desenvolvimento dos ovos para adultos viáveis por 4 meses.

## Métodos

### **Animais e alojamento**

Dezesseis cães criados para fins específicos (8 machos:8 fêmeas) foram estudados. Exames físicos foram conduzidos por um veterinário antes da infestação de pulgas inicial e os cães foram determinados como estando em boas condições de saúde e livres de quaisquer lesões dérmicas pré-existentes. Nenhum medicamento, banhos, xampus ou pesticidas foi administrado nos cães durante a fase de pré-condicionamento de 6 dias ou no decorrer do estudo, exceto o descrito no protocolo. Os cães foram alimentados com uma ração seca comercial, água disponível *ad libitum* e foram alojados em canis individuais. Todos os procedimentos de cuidados com os animais estavam em conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo Comitê Institucional de Cuidados e Uso de Animais da Universidade Estadual de Kansas (IACUC # 3463).

### **Seleção e randomização dos animais**

No Dia -5, todos os cães foram infestados com 100 pulgas de gato *C. felis felis*, adultas, (cepa KS1) 1 a 5 dias após a emergência. No Dia -4, foram realizadas contagens das pulgas por meio de penteação para avaliar a suscetibilidade de cada cão para manter as infestações experimentais e para a alocação aleatória dos cães aos grupos de tratamento. Cada cão foi penteado com um pente fino para pulgas com 12 a 13 dentes/cm. A remoção das pulgas foi realizada penteando cada cão minuciosamente por 10 min. Se cinco ou mais pulgas fossem recuperadas durante este período, o cão era penteado por mais 5 min. Se alguma pulga fosse recuperada durante o segundo período de penteação, o cão era penteado por mais 5 min, por um máximo de 20 min. As seis fêmeas e seis machos com as contagens de pulgas mais altas foram retidos para o estudo.

Dentro de cada sexo, os seis cães foram classificados por ordem decrescente de contagem de pulgas. Para cada um dos seis cães em cada grupo de sexo, foi designado um número aleatório gerado pelo EXCEL a cada cão na ordem de classificação. Os cães foram agrupados em replicatas de dois com base nas contagens de pulgas decrescentes. Os dois cães dentro de cada uma das replicatas foram alocados aos grupos de tratamento (1 e 2). Cada replicata continha um cão em cada um dos dois grupos de tratamento. O número aleatório mais alto dentro de cada bloco foi designado ao grupo de tratamento 1 e o outro ao grupo de tratamento 2. Isto foi repetido para cada bloco de cães do estudo. Desse modo, ao fim do processo, havia seis cães (três

machos: três fêmeas) em cada grupo de tratamento.

### **Infestações e tratamento**

Os cães do grupo de tratamento 1 receberam um único comprimido mastigável palatável de fluralaner (BRAVECTO®, Merck Animal Health) para atingir uma dose mínima de pelo menos 25 mg/kg. Os cães foram alimentados uma hora antes do tratamento e foi feita uma estimativa da quantidade de alimento consumido antes da administração. Os cães do grupo de tratamento 2 serviram como controles não tratados. Os cães foram observados subsequentemente ao tratamento quando a quaisquer eventos adversos associados aos tratamentos.

### **Avaliações da eficácia adulticida e na produção de ovos**

Nos Dias -2, 28, 56, 84, 91, 98, 105, 112 e 120 após o tratamento, cada cão foi infestado com aproximadamente 200 pulgas do gato, *C. felis felis*, não ingurgitadas (cepa KS1). Em seguida, 48 h após o tratamento e 48 h após cada infestação subsequente, os cães foram removidos de seus canis individuais e colocados em gaiolas metabólicas de aço inoxidável individuais com pisos de metal expandido sobre vasilhas coletoras de sólidos para conduzir as coletas de ovos. Os cães ficaram alojados nessas gaiolas por 3 h e foram então escovados para desalojar quaisquer ovos de pulga remanescentes. Depois disso, os cães foram penteados para remover quaisquer pulgas remanescentes - conforme descrito anteriormente - e retornaram para seus canis individuais.

Assim que os cães foram removidos das gaiolas, todos os ovos de pulga depositados nas vasilhas de aço inoxidável foram coletados, contados e a viabilidade dos ovos determinada. Os ovos de cada cão (até 100) foram colocados em uma placa de Petri de vidro contendo meio de crescimento (areia, comida para cachorro moída, lêvedo de cerveja e sangue seco) e mantidos em uma câmara incubadora para crescimento (Modelo # I30BLLC8, Percival Manufacturing Co., Boone, IA; 27-28 ° C, 70-80 % de umidade relativa, 24 h escuro). Entre 10-12 dias após a coleta dos ovos, as pupas (e quaisquer larvas que não tivessem completado a formação do casulo) foram peneiradas do meio e colocadas em frascos plásticos com tampa. A emergência de adultas foi determinada contando as pulgas adultas emergidas aproximadamente 28 dias após a coleta de ovos. O pessoal que conduzia as contagens da penteação, as contagens de ovos e as avaliações da viabilidade eram cegos aos grupos de tratamento.

### **Análise de dados**

Os dados de cada momento foram analisados separadamente. Os dados das contagens de pulgas adultas e de ovos foram transformados antes da análise usando a transformação  $Y = \log_e(x + 1)$ . Os dados transformados em logaritmo foram analisados por um modelo linear misto incluindo o tratamento como efeito fixo e o bloco como efeito aleatório. As médias dos mínimos quadrados foram usadas para comparações dos tratamentos e retrotransformadas para obter as estimativas da média geométrica das contagens de pulgas e ovos. Um teste bicaudal foi usado para a

comparação entre os grupos e a significância foi declarada quando  $P < 0,05$ . O software primário foi o SAS versão 9.3.

A porcentagem de controle das contagens de pulgas adultas foi calculada usando as médias geométricas com a fórmula de Abbott:

$$\text{Eficácia (\%)} = 100 \times (M_C - M_T) / M_C$$

Onde: -  $M_C$  é a média geométrica do número total de pulgas adultas vivas nos cães não tratados.

-  $M_T$  é a média geométrica do número total de pulgas adultas vivas nos cães tratados.

A eficácia foi calculada usando tanto as médias geométricas como as aritméticas; no entanto, as médias geométricas foram consideradas como a abordagem primária para avaliação da eficácia.

O controle da produção de ovos foi também calculado usando a fórmula de Abbott.

### **Resultados**

No dia do estudo 0, os cães tinham entre 7 - 7,5 meses de idade, com os cães do grupo controle negativo e do grupo de tratamento com fluralaner pesando em média 8,6 kg (7,4-9,7 kg) e 8,2 kg (7,5-9,0 kg), respectivamente. Todos os cães do grupo de tratamento 1 receberam um comprimido mastigável de fluralaner de 250 mg produzindo uma dose média de 30,8 mg/kg (27,8-33,3 mg/kg). Os cães tratados com fluralaner consumiram em média aproximadamente 1 xícara (0,24 L) de ração canina seca na hora anterior à dose, com dois cães consumindo apenas a metade (0,5) de uma xícara (0,12 L) e a quantidade maior sendo 2,5 xícaras (0,6 L) de alimento por um cão.

Todos os cães incluídos no estudo demonstraram retenção de pulgas adequada antes do tratamento, com a média geométrica das contagens de pulgas no Dia -4 nos grupos tratados e controle sendo em média 76,0 e 78,1, respectivamente. Os cães controle também mantiveram infestações adequadas durante todo o período do estudo após o tratamento, com a média geométrica das contagens de pulgas na faixa de 47,2 - 93,9.

A administração de uma única dose oral de fluralaner produziu reduções altamente significativas na média geométrica das contagens de pulgas dos cães tratados durante todo o período de 122 dias do estudo ( $P < 0,001$ ; Tabela 1). O tratamento com fluralaner propiciou uma redução de 100% nas contagens de pulgas 48 h após o tratamento e uma redução de 100% nas contagens de pulgas em 48 h a cada infestação após o tratamento do estudo de 122 dias (Tabela 1), uma eficácia que foi significativa ( $P < 0,001$ ) em cada momento.

Os números da coleta de ovos em 3 h dos cães controle foram variáveis, mas adequados durante todo o estudo (Tabela 2). Após a infestação do Dia -2, quando os ovos foram coletados 48 h após o tratamento, a média geométrica da contagem de ovos de pulga dos controles foi 171,7 (Tabela 2). Após as infestações pós-tratamento, a média geométrica das contagens de ovos dos cães controle variou de apenas 26,7 no Dia 114 a até 128,9 no Dia 30 (Tabela 2).

A produção de ovos dos cães tratados com fluralaner foi reduzida em 99,9 % (dois ovos foram coletados de um cão) em 48 h após o tratamento. Dali em diante, nem um único ovo (100% de eficácia) foi coletado de qualquer cão tratado durante o restante do estudo de 122 dias (Tabela 2). A produção de ovos dos cães tratados com fluralaner foi significativamente mais baixa do que a dos controles não tratados em todas as avaliações após o tratamento ( $P < 0,001$ , Tabela 2).

Os dois ovos coletados do único cão tratado com

fluralaner 48 h após o tratamento não produziram nenhuma pulga adulta. Dali em diante, por não haver ovos coletados de nenhum cão tratado, não foi possível realizar nenhuma avaliação da viabilidade dos ovos dos cães tratados com fluralaner. Os ovos dos cães controle eram viáveis com emergência de adultas sempre >46,6% durante todo o estudo de 122 dias.

Não foram observados eventos adversos sérios ou relacionados ao produto em nenhum dos cães tratados ou nos controles.

**Tabela 1.** Média geométrica das contagens de pulgas e porcentagem de controle contra a cepa de pulgas do gato KS1 48 h após o tratamento ou infestação de cães tratados com os comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner

	Dia 2		Dia 30		Dia 58		Dia 86		Dia 93		Dia 100		Dia 107		Dia 114		Dia 122	
Tratamento <sup>1</sup>	Nº médio de pulgas <sup>2,3</sup>	% controle <sup>4</sup>	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle	Nº médio de pulgas	% controle
Controles	93,9		75,7		78,6		47,2		55,6		62,3		54,9		54,6		52,0	
Fluralaner	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100

<sup>1</sup>12 cães foram usados neste estudo. Os 6 cães de cada grupo controle não receberam nenhum tratamento. Os 6 cães no grupo do fluralaner receberam um comprimido mastigável oral uma vez no Dia 0.

<sup>2</sup>Cada cão foi infestado com aproximadamente 200 *Ctenocephalides felis felis* adultas da cepa KS1 nos dias -2, 7, 28, 56, 84, 91, 105, 112 e 120 após o tratamento. <sup>3</sup>Média geométrica do número de pulgas vivas recuperadas dos cães por grupo de tratamento.

<sup>4</sup>% controle = ((média geométrica das contagens do controle - média geométrica das contagens do tratamento) / média geométrica das contagens do tratamento) x 100.

<sup>a</sup>A média geométrica do grupo de tratamento foi significativamente diferente do controle ( $P < 0,001$ )

**Tabela 2.** Média geométrica das contagens de ovos e porcentagem de controle contra a cepa de pulgas do gato KS1 48 h após o tratamento ou infestação de cães tratados com os comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner

	Dia 2		Dia 30		Dia 58		Dia 86		Dia 93		Dia 100		Dia 107		Dia 114		Dia 122	
Tratamento <sup>1</sup>	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle	Nº médio de ovos	% controle
Controles	171,7		128,9		83,9		67,1		87,4		53,8		64,4		26,7		67,4	
Fluralaner	0,2 <sup>a</sup>	99,9	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100

<sup>1</sup>12 cães foram usados neste estudo. Os 6 cães de cada grupo controle não receberam nenhum tratamento. Os 6 cães no grupo do fluralaner receberam um comprimido mastigável oral uma vez no Dia 0.

<sup>2</sup>Cada cão foi infestado com aproximadamente 200 *Ctenocephalides felis felis* adultas da cepa KS1 nos dias -2, 7, 28, 56, 84, 91, 105, 112 e 120 após o tratamento, os ovos de pulga foram coletados 48 h após o tratamento ou após a infestação durante um período de coleta de 3 h.

<sup>3</sup>Média geométrica do número de ovos recuperados dos cães por grupo de tratamento.

<sup>4</sup>% controle = ((média geométrica das contagens do controle - média geométrica das contagens do tratamento) / média geométrica das contagens do tratamento) x 100.

<sup>a</sup>A média geométrica do grupo de tratamento foi significativamente diferente do controle ( $P < 0,001$ )

## Discussão

Um adjuvante para pulgas efetivo deve ter velocidade de extermínio das pulgas residual suficiente para eliminar rapidamente a maioria, senão todas, as pulgas recém-emergentes que pulam no animal de estimação tratado entre os períodos de administração indicados. Se um produto para pulgas exterminasse aquelas pulgas antes de os ovos serem colocados ou tivesse um efeito ovicida sobre os ovos produzidos por qualquer fêmea de pulga que sobrevivesse ao adjuvante, o produto suprimiria acentuadamente o sucesso reprodutivo da população de pulgas [7, 20].

As formulações dos inseticidas sistêmicos spot-on tópicos residuais mais disponíveis atualmente são indicadas para fornecer 30 dias de controle efetivo das pulgas. Entretanto, uma única administração oral de fluralaner propiciou 100% de controle de *C. felis felis* adultas nos cães por pelo menos 120 dias após o tratamento. A duração da eficácia obtida neste estudo foi um mês além do período de replicação indicado de 84

dias e este estudo não alcançou o desfecho onde as pulgas poderiam sobreviver por tempo suficiente para se reproduzir.

A primeira infestação de pulgas foi aplicada 48 h antes do tratamento inicial. Portanto, seria de se esperar alguma produção de ovos de pulga no início do estudo. No entanto, em 48 h da administração do fluralaner, a produção de ovos parou quase que completamente (99,9 % de redução) e aqueles notavelmente poucos ovos (dois) não eram viáveis. Nem um único ovo foi posto pelas pulgas nos cães tratados durante os 4 meses seguintes. Com base nessa longevidade da atividade adjuvante residual, os veterinários devem esperar que uma única administração oral de um comprimido mastigável de fluralaner elimine a infestação de pulgas existente em um cão, continue a exterminar as pulgas recém-adquiridas, e que a produção de ovos seja virtualmente não existente durante os 120 dias seguintes.

É necessário o consumo de sangue para que a *C. felis*

*felis* possa iniciar a reprodução, e a produção de ovos não começará até 24–48 h após as fêmeas conseguirem seu primeiro repasto sanguíneo [1, 2]. Portanto, se um inseticida residual puder exterminar as pulgas recém-adquiridas em 24 h, a produção de ovos deverá ser marcadamente reduzida ou interrompida. Embora este estudo não tenha especificamente avaliado a velocidade de extermínio residual do fluralaner, ele demonstrou que após as reinfestações do Dia 7 até o Dia 120, o fluralaner exterminou todas as pulgas fêmeas antes de quaisquer ovos serem produzidos. Seria de se esperar que a administração correta de uma única dose de fluralaner aos cães em uma residência infestada de pulgas efetivamente conduza a população de pulgas à extinção. Todos os cães e gatos do domicílio devem ser tratados apropriadamente para paralisar completamente a reprodução das pulgas e conseguir esse controle efetivo. Como o fluralaner não é aprovado para uso em gatos, um outro produto efetivo de controle das pulgas deve ser escolhido para os gatos do domicílio.

Foi evidenciado que a produção de ovos dos controles não tratados foi altamente variável neste estudo, um achado que não era completamente inesperado. A coleta de ovos das pulgas dos cães não é direta como a dos gatos, devido à eliminação fecal e urinária pelos cães mantidos em canis ou em gaiolas. Portanto, foi usado um método de coleta de ovos neste estudo que envolveu a coleta durante um intervalo de 3 h baseada em um relato anterior [21] e comprovou ser bem-sucedido para obter uma avaliação válida neste estudo. O curto intervalo de coleta minimiza a possibilidade de contaminação pelas fezes e urina e, dada a alta produção reprodutiva da *C. felis felis*, deve fornecer números de ovos adequados para permitir comparações estatísticas dos grupos tratados e não tratados. Mesmo assim, alguma contaminação mínima pela urina ou fezes pode ainda ocorrer e resultar em alguns ovos não serem coletados, contados ou estarem disponíveis para avaliações da viabilidade.

Este estudo foi conduzido usando a cepa de pulga KS1. Vários estudos anteriores demonstraram que esta cepa tem reduzida suscetibilidade ou resistência absoluta ao carbaril, clorpirifós, fentiona, fipronil, imidacloprida, permectrina, piretrinas e espinosade [20, 22–27].

Os estudos da eficácia avaliando várias formulações do fipronil têm demonstrado consistentemente que a eficácia residual de 30 dias do fipronil tem sido consistentemente de menos de 90% contra a cepa de pulga KS1 [22, 23, 28]. O presente estudo mostrou que a cepa de pulga KS1 é claramente suscetível ao fluralaner. Portanto, este estudo adicionalmente verifica a pesquisa *in vitro* anterior demonstrando um único sítio de ligação do fluralaner que difere do fipronil, renovando, com isso, o interesse nos antagonistas do canal de cloreto dependente de GABA como um meio eficaz de controle de pulgas [29].

### Conclusões

Uma dose oral única dos comprimidos mastigáveis palatáveis de fluralaner propiciou 100% de eficácia contra repetidas infestações de pulgas nos cães por 4 meses. O fluralaner reduziu rapidamente a produção de

ovos das pulgas fêmeas em ativa reprodução, e então exterminou toda e qualquer pulga fêmea antes de os ovos serem produzidos após cada reinfestação subsequente durante todo o período de avaliação de 122 dias. Dado o efeito que o fluralaner teve nas pulgas adultas e na produção de ovos, parece que este tratamento pode interromper a reprodução das pulgas por pelo menos 4 meses após um único tratamento e deve ser capaz de eliminar uma infestação de pulgas existente nos cães e em suas dependências domésticas. O ponto da interrupção reprodutiva da pulga não foi alcançado em 122 dias após um único tratamento com fluralaner.

### Conflito de interesses

MWD teve pesquisa financiada e tem sido patrocinado para dar palestras por numerosas empresas farmacêuticas, incluindo a Merck Animal Health. KH, LM, JK e FS são funcionários da MSD Animal Health.

### Contribuições dos autores

MWD auxiliou no desenho do estudo, serviu como investigador do estudo e preparou o manuscrito. VS e TB coordenaram e supervisionaram a coleta de dados e a entrada e revisão do manuscrito; KH auxiliou no desenho e monitoramento do estudo, LM e JK auxiliaram no monitoramento do estudo e revisão do manuscrito. FS conduziu a análise estatística dos dados. Todos os autores revisaram e aprovaram o manuscrito final.

### Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte e as despesas de publicação foram pagas pela Merck Animal Health.

### Detalhes dos autores

<sup>1</sup>Dept. of Diagnostic Medicine/Pathobiology, Kansas State University, Manhattan, KS 66506, USA. <sup>2</sup>Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, USA.

Recebido em: 15 de maio de 2015, Aceito em: 25 de junho de 2015  
Publicado online em: 11 de julho de 2015

### Referências

1. Akin DE. Relationship between feeding and reproduction in the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouche). M.S. Thesis, University of Florida, Department of Entomology. 1984.
2. Dryden MW. Host Association, On host longevity and egg production of *Ctenocephalides felis*. *Vet Parasitol.* 1989;34:117–22.
3. Dryden MW, Broce AB. Integrated flea control for the 21<sup>st</sup> Century. *Comp Cont Ed Pract Vet.* 2002;24(1):36–9.
4. Rust MK. Advances in the control of *Ctenocephalides felis felis* (cat flea) on cats and dogs. *Trends Parasitol.* 2005;21:232–6.
5. Dryden MW. How you and your clients can win the flea control battle. *Vet Med-US Supplement.* 2009, March;17–26.
6. Dryden M, Carithers D, McBride A, Riggs B, Smith L, Davenport J, et al. Gross SA comparison of flea control measurement methods for tracking flea populations in highly infested private residences in Tampa FL, following topical treatment of pets with FRONTLINE® Plus (fipronil/(S)-methoprene). *Intern J Appl Res Vet Med.* 2011;9(4):356–567.
7. Chin A, Lunn P, Dryden MW. Persistent flea infestations in dogs and cats controlled with monthly topical applications of fipronil and methoprene. *Aust Vet Pract.* 2005;35(3):89–96.

8. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Heaney K, Sun F. Efficacy of indoxacarb applied to cats against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, flea eggs and adult flea emergence. *Parasites & Vectors*. 2013;6:126.
9. Dryden MW, Perez HR, Ulitchny DM. Control of flea populations on naturally infested dogs and cats and in private residences with either topical imidacloprid spot application or the combination of oral lufenuron and pyrethrin spray. *Am J Vet Med Assoc*. 1999;215(1):36-9.
10. Dryden MM, Magid-Denenberg T, Bunch S. Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid. *Vet Parasitol*. 2000;93:69-75.
11. Coles TB, Dryden MW. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasites & Vectors*. 2014;7:8.
12. Dryden MW. Efficacy of Topically Applied dinotefuran formulations and orally administered spinosad tablets against the KS 1 flea strain infesting dogs. *Int J Appl Res. Vet Med*. 2011;9(2):124-9.
13. Brakke Consulting Inc. The US flea control and heartworm markets. December 2013.
14. Ozoe Y.  $\gamma$ -aminobutyrate- and glutamate-gated chloride channels as targets of insecticides. In: Cohen E, editor. *Advances in Insect Physiology*. Oxford, UK: Elsevier, Ltd;2013. p. 211-86.
15. Freedom of Information Summary. Original New Animal Drug Application (NADA 141-426). BRAVECTO Chews. Date of Approval: May 15, 2014.
16. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites & Vectors*. 2014;7:85.
17. Walther FM, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Safety of oral administration of flavored chewable tablets containing fluralaner, (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasite & Vectors*. 2014;7:87.
18. Walther FM, Paul AJ, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) collies after oral administration. *Parasite & Vectors*. 2014;7:86.
19. Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke Rainer KA, et al. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasites & Vectors*. 2014;7:567.
20. Dryden MW. Flea and tick control in the 21<sup>st</sup> century, challenges and opportunities. *Vet Dermatol*. 2009;20:435-40.
21. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Ritchie D, Allen L. Evaluation of the ovicidal activity of lufenuron and spinosad on fleas' eggs from treated dogs. *Intern J Appl Res Vet Med*. 2012;10(3):198-204.
22. Dryden M, Payne P, Smith V. Efficacy of selamectin and fipronil / (S)- methoprene spot-on formulations applied to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, flea eggs and adult flea emergence. *Vet Therapeutics*. 2007;8:255-62.
23. Payne PA, Dryden MW, Smith V, Ridley RK. Effect of 0.29 % w/w fipronil spray on adult flea mortality and egg production of three different cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché), strains infesting dogs. *Vet Parasitol*. 2001;102(4):331-40.
24. Bossard RL, Dryden MW, Broce AB. Insecticide susceptibilities of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) from several regions of the United States. *J Med Entomol*. 2002;39:742-6.
25. Rust MK, Waggoner M, Hinkle NC, Mencke N, Hansen O, Vaughn M, et al. Development of a larval bioassay for susceptibility of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) to imidacloprid. *J Med Entomol*. 2002;39:671-4.
26. Bass C, Schroeder I, Turberg A, Field L, Williamson MS. Identification of mutations associated with pyrethroid resistance in the para-type sodium channel of the cat flea. *Ctenocephalides felis Insect Biochem Mol Bio*. 2004;34:1305-13.
27. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Kobuszewski D. Efficacy of topically applied dinotefuran formulations and orally administered spinosad tablets against the KS1 flea strain infesting dogs. *Intern J Appl Research. Vet Med*. 2010;9(2):123-8.
28. Dryden MW, Smith V, Payne PA, McTier TL. Comparative speed of kill of selamectin, imidacloprid, and fipronil-(S)-methoprene spot-on formulations against fleas on cats. *Vet Therapeutics*. 2005;6(3):228-36.
29. Garcia-Reynaga P, Zhao C, Sarpong R, Casida JF. New GABA/glutamate receptor target for [3H] isoxazoline insecticide. *Chem. Res.Toxicol*. 26,514-516.

**Submeta seu próximo manuscrito para BioMed Central e aproveite todas as vantagens de:**

- [Conveniente submissão online](#)
- [Revisão completa por pares](#)
- [Nenhuma restrição de espaço ou despesas de figuras em cores](#)
- [Publicação imediata quando da aceitação](#)
- [Inclusão no PubMed, CAS, Scopus e Google Scholar](#)
- [Pesquisa livremente disponível para redistribuição](#)

Submeta seu manuscrito em:

[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

