

**PESQUISA**

**Acesso Aberto**

# Fluralaner, uma nova isoxazolina, impede a reprodução de (*Ctenocephalides felis*) *in vitro* e em um ambiente doméstico simulado.

Heike Williams<sup>1\*</sup>, David R Young<sup>2\*</sup>, Tariq Qureshi<sup>3</sup>, Hartmut Zoller<sup>1</sup> e Anja R Hecker<sup>1</sup>

## Resumo

**Retrospecto:** Fluralaner, uma nova isoxazolina, tem atividade tanto acaricida como inseticida através do bloqueio potente dos canais de cloreto dependentes de GABA e de L-glutamato. Este estudo investigou os efeitos *in vitro* e *in vivo* da exposição ao fluralaner na reprodução da pulga (*Ctenocephalides felis*).

**Métodos:** Sangue inoculado com concentrações sub-inseticidas de fluralaner (entre 0,09 e 50,0 ng/mL) foi fornecido a pulgas por 10 dias usando um sistema de membrana. A cessação da reprodução nas pulgas expostas foi avaliada usando a sobrevivência das pulgas, a capacidade de eclosão dos ovos e o controle da oviposição, pupas e emergência das pulgas. A eficácia do fluralaner no controle de *Ctenocephalides (C.) felis in vivo* em cães foi avaliada usando um ambiente doméstico simulado infestado de pulgas. Durante um período antes do tratamento, os cães foram infestados duas vezes nos dias -28 e -21 com 100 pulgas adultas não ingurgitadas para estabelecer uma população vicejante até o dia 0 do estudo. No dia 0, um grupo de cães foi tratado com fluralaner (Bravecto™; n = 10), enquanto que o outro grupo serviu de controle negativo (n = 10). Após o tratamento, os cães foram infestados três vezes com 50 pulgas nos dias 22, 50 e 78 para estimular novas infestações. Contagens de pulgas vivas foram conduzidas semanalmente em todos os cães por 12 semanas a partir de 1 dia antes do tratamento.

**Resultados:** O fluralaner inibiu de forma potente a capacidade de reprodução das pulgas *in vitro*. A ovipostura cessou completamente a concentrações de apenas 25,0 ng/mL. Embora não tenha sido observado nenhum efeito ovicida, o fluralaner exerceu um efeito larvicida a concentrações excepcionalmente baixas (6,25 ng/mL). No ambiente doméstico simulado infestado de pulgas, a eficácia do controle das pulgas nos cães tratados com fluralaner foi >99% em cada momento medido durante 12 semanas. Nenhum evento adverso foi observado nos cães tratados com fluralaner. **Conclusões:** O fluralaner controla completamente a postura de ovos, o desenvolvimento das larvas e a reprodução das pulgas mesmo a concentrações sub-inseticidas. O tratamento oral de cães com o fluralaner é altamente eficaz para eliminar as pulgas em um ambiente doméstico simulado infestado de pulgas.

**Unitermos:** *Ctenocephalides felis*, Fluralaner, Eficácia contra pulgas, Inseticida, Reprodução, Cão, Ambiente doméstico simulado.

## Retrospecto

Fluralaner é uma nova entidade molecular da classe das isoxazolininas que tem mostrado potente atividade acaricida e inseticida através do duplo mecanismo de ligação aos canais de cloreto neuronais dependentes de GABA e de glutamato em invertebrados suscetíveis [1,2]. O fluralaner tem alta seletividade para artrópodes e um perfil de segurança bastante favorável em vertebrados, incluindo os cães [3]. A administração oral de fluralaner (Bravecto™) proporciona 12 semanas de eficácia contra infestações de carrapatos e pulgas em cães [4,5].

A atividade adulticida nas pulgas em cães infestados é importante, mas representa somente parte do programa de controle necessário para eliminar efetivamente a

população de pulgas. A população adulta que se encontra no cão representa apenas aproximadamente 5% da infestação total de pulgas em um domicílio, enquanto que os outros 95% da população consistem em ovos, larvas e pupas presentes no ambiente doméstico do cão [6]. Esses estágios de maturação irão reinfestar o cão quando se tornarem adultos.

O controle efetivo das pulgas precisa incluir atividade adulticida altamente potente que extermine rapidamente as pulgas após o tratamento, para alívio imediato, manutenção dessa alta eficácia adulticida durante o período de tratamento e controle da reprodução das pulgas [7].

\* Correspondência: heike.williams@msd.de; youngDVM@yvrs.com

<sup>1</sup> MSD Animal Health Innovation GmbH, Research Antiparasitics, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany

<sup>2</sup> David R Young, Young Veterinary Research Services, 7243 East Avenue, Turlock, CA 95380, USA

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

O fluralaner é um inseticida sistêmico que extermina as pulgas que se alimentam nos cães tratados. A eficácia demonstrada nos estudos de campo tanto para o controle das pulgas como para a redução dos sinais de dermatite alérgica a picada de pulga, sugere que os cães tratados são expostos a menos pulgas desenvolvidas da população de pulgas jovens do ambiente [5]. Portanto, o objetivo do estudo *in vitro* foi investigar se concentrações de fluralaner abaixo do efeito de extirpação instantânea das pulgas eram capazes de inibir a reprodução das pulgas e desse modo contribuir para o controle dos estágios de vida da pulga no ambiente.

Além disso, foi conduzido um estudo em ambiente doméstico simulado para comprovar as propriedades de controle de pulga do fluralaner não só no cão, mas também na população externa de pulgas que ocorreria naturalmente em um domicílio contendo um animal infestado.

## Métodos

### Exposição *in vitro* com alimentação por membrana

Um método de alimentação por membrana [8] foi modificado para avaliar o impacto da exposição ao fluralaner na reprodução das pulgas. Sangue de carneiro desfibrinado foi preparado em uma série de diluições com fluralaner para obter concentrações entre 50,0 e 0,09 ng/mL. As soluções do teste foram preparadas duas vezes e cada preparação foi testada em duplicata, resultando em um total de 4 replicatas por concentração, juntamente com um controle solvente negativo do fluralaner (uma concentração de solvente equivalente à da solução de teste de fluralaner com concentração mais alta) e um controle não tratado.

Pulgas adultas não ingurgitadas (*C. felis*; 20 machos e 20 fêmeas) foram colocadas em uma unidade plástica que foi então fechada com uma tampa de gaze. Uma grade dentro da unidade plástica dividia a unidade em 2 câmaras, uma câmara superior para a alimentação das pulgas e uma câmara inferior para a coleta de ovos [8]. Preparações de sangue de teste e controle (2 mL) foram colocadas em um tubo de vidro fechado com membrana artificial, que foi então colocado na unidade plástica como fonte de alimento. As unidades de alimentação foram incubadas (38°C e 60% UR) por 10 dias. As preparações de sangue de teste e controle negativo eram recém-preparadas e trocadas (nos dias 1, 3, 5 e 8) para permitir a alimentação contínua das pulgas. As pulgas foram transferidas para unidades plásticas novas nos dias 5 e 8 para facilitar a coleta de ovos. Os ovos coletados foram misturados ao meio de nutrição das pulgas e incubados (28°C e 80% UR) no escuro por 22 ( $\pm 3$ ) dias para permitir o desenvolvimento das pulgas. Os parâmetros registrados foram a sobrevivência das pulgas, o controle da oviposição, a capacidade de eclosão dos ovos, o controle das pupas e o controle da emergência de pulgas.

### Estudo *in vivo* para avaliar a eficácia no controle das pulgas em um ambiente doméstico simulado

Vinte cães mestiços machos e fêmeas saudáveis com >12 semanas de idade foram alojados em cercados

individuais. Dez cães por grupo foram designados randomicamente para receber o comprimido mastigável de fluralaner (Bravecto™) ou nenhum tratamento. Cada cercado continha a metade inferior de um transportador de cão revestido com carpete como leito. Antes do tratamento, cada cão foi infestado duas vezes, (28 e 21 dias antes do tratamento) com 100 *C. felis* adultas não ingurgitadas para estabelecer uma população de pulgas antes do tratamento em cada cão. O meio para pulgas foi adicionado ao carpete quatro semanas antes da data do tratamento e semanalmente dali em diante durante o restante do estudo, para estimular o desenvolvimento de uma população de estágios de pulgas juvenis ativas em desenvolvimento em cada cercado. No dia do tratamento, os cães do grupo tratado receberam fluralaner a uma dose próxima de 25 mg/kg de peso corporal por administração oral de um ou mais comprimidos mastigáveis aromatizados. O(s) comprimido(s) mastigável(eis) foram administrados por meio de colocação no fundo da cavidade oral sobre a língua para iniciar a deglutição. Os cães do grupo controle negativo permaneceram não tratados.

As contagens de pulgas foram realizadas em todos os cães 1 dia antes do tratamento, 1 dia após o tratamento e então a cada 7 dias até o término do estudo 84 dias depois. Todas as pulgas vivas recuperadas foram mantidas e reinfestadas no cão após o término da contagem por penteação. Cada cão foi também infestado com 50 pulgas adultas não ingurgitadas recém-emergidas nos dias 22, 50 e 78 para simular a infestação natural após o tratamento.

### Análise estatística

O cão individual foi a unidade experimental e os dados de cada momento de contagem de pulgas foram analisados separadamente. Os dados das contagens de pulgas foram transformados [ $Y = \log_e(x + 1)$ ] e analisados por um modelo linear misto incluindo o tratamento como efeito fixo e o bloco como efeito aleatório. O ajuste de Kenward-Rogers foi usado para determinar o grau de liberdade do denominador. Um teste F bicaudal foi usado dentro do modelo linear misto para a comparação entre os grupos de tratamento e a significância estatística foi declarada quando  $P < 0,05$ . O SAS versão 9.3 foi o software primário usado para a análise.

A eficácia foi calculada usando as médias aritméticas e geométricas com a fórmula de Abbott:

Eficácia (%) =  $100 \times (M_C - M_T) / M_C$ , onde  $M_C$  era a média aritmética ou geométrica do número total de pulgas adultas vivas nos cães não tratados e  $M_T$  a média aritmética ou geométrica do número total de pulgas adultas vivas nos cães tratados.

O estudo foi conduzido na Califórnia, EUA em conformidade com o Ato do Bem-Estar dos Animais fiscalizado pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e a aprovação ética foi obtida antes do início. O estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Cuidados e Uso de Animais (IACUC nº S11453-00).

## Resultados

### Impacto na reprodução das pulgas após a exposição à alimentação por membrana *in vitro*

A exposição alimentar a concentrações de 50 ng de fluralaner/mL resultou em uma sobrevivência de pulgas de 78,1% (dia 2), 20,0% (dia 3), 8,7% (dia 4) e 1,2% (dia 5). Na concentração de 25 ng/mL as taxas de sobrevivência das pulgas foram de 90,6% (dia 2), 67,5% (dia 3), 31,9% (dia 4) e 11,3% (dia 5). As taxas de sobrevivência das pulgas aumentaram a concentrações mais baixas (Tabela 1). As concentrações de 50 e 25 ng de fluralaner/mL conseguiram controle completo da oviposição (100%), pois as pulgas que sobreviveram a 4 a 5 dias de alimentação a essas concentrações não produziram nenhum ovo. Nas concentrações mais baixas de 12,5 e 6,25 ng de fluralaner/mL, a oviposição foi controlada em 99,6% e 80,6%, respectivamente (Tabela 2). O fluralaner não afetou a eclosão das larvas, pois a eclosão foi observada em quase todos os grupos de pulgas que foram capazes de por ovos (Tabela 3). O desenvolvimento pupal foi fortemente reduzido (85,1% a 12,5 ng de fluralaner/mL, 88,7% a 6,25 ng de fluralaner/mL), indicando que a exposição ao fluralaner tem um potente efeito larvicida (Tabela 4). O mesmo efeito continuou até 100% de controle da emergência de adultas a 12,5 ng de fluralaner/mL (Tabela 5).

### Eficácia no controle de pulgas *in vivo* em um ambiente doméstico simulado

Nenhum evento adverso foi observado em qualquer cão tratado com fluralaner (Bravecto™) após a administração. As médias (aritméticas/geométricas) das contagens de pulgas nos cães controle não tratados foram 52,3/26,4 pulgas antes do dia do tratamento (dia -1) e na faixa de 5,1/1,8 a 57,1/40,6 pulgas após o tratamento. As médias (aritmética/geométrica) das contagens de pulgas nos cães tratados com fluralaner foram 35,0/14,1 pulgas antes do tratamento, 0/0 pulgas nos dias 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 63, 77 e 84, e 0,1/0,1 pulgas nos dias 49, 56 e 70 após o tratamento. Comparadas aos do controle, essas contagens foram significativamente diferentes ( $P < 0,021$ ) em todos os dias de contagem após o tratamento. Os resultados calculados da eficácia foram de 100% ou muito próximos a 100% em todos os momentos após o tratamento (Tabela 6).

**Tabela 1.** Sobrevivência das pulgas após o repasto sanguíneo contendo fluralaner em concentrações sub-inseticidas.

Fluralaner (ng/mL)	Sobrevivência das pulgas (%)						
	Dia da exposição <sup>a</sup>						
	2	3	4	5	8	9	10
50,0	78,1	20,0	8,7	1,2	0	0	0
25,0	90,6	67,5	31,9	11,3	0	0	0
12,5	100	100	67,5	38,9	21,7	17,9	12,3
6,25	100	100	97,5	92,8	85,0	73,1	69,7
3,13	100	100	98,7	97,8	83,1	79,5	78,8
1,56	100	100	99,4	99,1	93,9	92,9	90,3
0,78	100	100	100	100	100	100	100
0,39	100	100	100	100	100	100	98,7
0,19	100	100	100	100	100	100	100

<sup>a</sup> Não foram realizadas contagens de pulgas nos dias de exposição 6 e 7.

**Tabela 2.** Controle da oviposição das pulgas após repasto sanguíneo contendo fluralaner em concentrações sub-inseticidas.

Fluralaner (ng/mL)	Controle da oviposição (%)						
	Dia da exposição <sup>a</sup>						
	3	4	5	8	9	10	Média <sup>b</sup>
50,0	100	100	100	NA	NA	NA	100
25,0	100	100	100	NA	NA	NA	100
12,5	99,6	100	100	98,9	99,1	100	99,6
6,25	82,6	85,9	81,3	79,9	67,5	86,4	80,6
3,13	32,0	35,7	43,1	70,5	59,9	62,0	50,5
1,56	0	0	17,3	49,8	30,1	29,2	21,1
0,78	8,7	3,0	13,8	12,5	0	18,5	9,4
0,39	6,72	22,8	23,2	23,8	0	20,3	16,1
0,19	0	5,1	21,0	15,1	0	13,9	9,2
0,09	0	11,3	10,9	16,7	0,3	8,1	7,9

<sup>a</sup> Não foram realizadas contagens de ovos nos dias de exposição 6 e 7.

<sup>b</sup> Média aritmética

NA: não aplicável em razão de todas as pulgas terem sido exterminadas (Tabela 1).

**Tabela 3.** Emergência das larvas de pulga dos ovos das pulgas genitoras ingurgitadas em sangue contendo fluralaner em concentrações sub-inseticidas.

Fluralaner (ng/mL)	Emergência larval					
	Dia da exposição <sup>a</sup>					
	3	4	5	8	9	10
50,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12,5	no	NA	NA	Sim	Sim	NA
6,25	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3,13	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
1,56	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
0,78	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
0,39	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
0,19	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
0,09	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

<sup>a</sup> Não foi realizada a avaliação da emergência larval nos dias de exposição 6 e 7. NA: não aplicável em razão de as pulgas terem sido exterminadas ou não terem posto ovos (Tabela 1 e Tabela 2).

**Tabela 4.** Controle do desenvolvimento pupal dos ovos das pulgas progenitoras ingurgitadas em sangue contendo fluralaner em concentrações sub-inseticidas.

Fluralaner (ng/mL)	Controle do desenvolvimento pupal (%)						
	Dia da exposição <sup>a</sup>						
	3	4	5	8	9	10	Média <sup>b</sup>
50,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12,5	100	NA	NA	55,2	100	NA	85,1
6,25	90,2	92,4	87,3	86,4	89,9	86,0	88,7
3,13	66,3	68,9	61,7	70,3	62,1	57,4	64,5
1,56	35,3	36,3	34,6	35,5	41,6	27,2	35,1
0,78	7,5	11,4	16,7	10,8	11,9	14,5	12,1
0,39	9,8	0	1,5	3,3	6,3	0,8	3,6
0,19	8,8	0,2	6,8	0	2,7	0	3,1
0,09	9,1	4,5	1,4	0	5,9	2,9	4,0

<sup>a</sup> Não foram realizadas contagens de pupas nos dias de exposição 6 e 7.

<sup>b</sup> Média aritmética

NA: não aplicável em razão de as pulgas terem sido exterminadas ou não terem posto ovos (Tabela 1 e Tabela 2).

**Tabela 5.** Controle da emergência de pulgas adultas após as pulgas progenitoras serem ingurgitadas em sangue contendo fluralaner em concentrações sub-inseticidas.

Fluralaner (ng/mL)	Controle da emergência de pulgas adultas (%)						
	Dia da exposição <sup>a</sup>						
	3	4	5	8	9	10	Média
50,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12,5	NA	NA	NA	100	NA	NA	100
6,25	29,2	0	0	9,2	30,8	0	11,5

3,13	4,4	11,9	3,2	8,6	7,5	0	5,9
1,56	0	0	0	10,2	0	0	1,7
0,78	3,8	0	0	3,1	1,8	0	1,5
0,39	0	0	0	1,6	5,2	0	1,1
0,19	4,6	0	1,3	0,8	6,7	0	2,2
0,09	1,1	0,5	0	0	0	0	0,3

<sup>a</sup> Não foram realizadas contagens de pulgas adultas nos dias de exposição 6 e 7.

<sup>b</sup> Média aritmética

NA: não aplicável em razão de as pulgas terem sido exterminadas ou não terem posto ovos (Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 4).

**Tabela 6.** Eficácia do controle de pulgas nos cães tratados (25 mg de fluralaner/kg de peso corporal) comparados aos cães não tratados em um ambiente doméstico simulado.

Dia após o tratamento	Média (aritmética/geométrica) dos números de pulgas		Eficácia <sup>a</sup> (%)	Valor de P
	Grupo controle	Grupo tratado		
-1	52,3 / 26,4	35,0 / 14,1	N/D	N/D
1	12,8/6,0	0/0	100/100	0,001
7	5,1/1,8	0/0	100/100	0,021
14	7,1/2,7	0/0	100/100	0,012
21	16,5/4,1	0/0	100/100	0,011
28	53,2/24,8	0/0	100/100	0,000
35	44,1/15,7	0/0	100/100	0,000
42	42,6/10,8	0/0	100/100	0,002
49	48,7/20,6	0,1/0,1	99,8/99,7	0,000
56	57,1/40,6	0,1/0,1	99,8/99,8	0,000
63	42,3/25,6	0/0	100/100	0,000
70	30,0/16,2	0,1/0,1	99,7/99,6	0,000
77	21,9/12,3	0/0	100/100	0,000
84	40,7/33,2	0/0	100/100	0,000

<sup>a</sup> Eficácia calculada pelas médias aritméticas/geométricas das contagens de pulgas.

NA: não aplicável.

## Discussão

O fluralaner tem efeitos inibitórios potentes em pulgas *C. felis* conforme foi demonstrado nos experimentos *in vitro* e *in vivo* mencionados acima. O controle da reprodução das pulgas impede a formação de uma população de pulgas dentro de um domicílio. Além de um estudo de campo que mostrou que o fluralaner (Bravecto™) é eficaz contra pulgas em cães por 12 semanas [5], foi realizado um estudo *in vitro* para investigar o efeito do fluralaner na reprodução das pulgas usando concentrações sub-inseticidas.

As concentrações de fluralaner testadas neste estudo foram suficientemente baixas para que as pulgas sobrevivessem por 2 a 10 dias. Essa duração da sobrevivência permite a reprodução das pulgas, pois ovos viáveis podem ser produzidos 24 horas após as pulgas começarem a se alimentar. As concentrações de fluralaner testadas correlacionaram com os efeitos no ciclo de reprodução. 50 a 25 ng de fluralaner/ mL efetivamente controlaram a oviposição (postura de ovos) e 12,5 a 6,25 ng/mL reduziram em grande medida o desenvolvimento pupal (indicando um forte efeito larvicida). Em geral, concentrações sub-inseticidas de apenas 12,5 ng de fluralaner/mL atingiram 100% de cessação da reprodução das pulgas, ilustrando que o

fluralaner proporciona aos donos dos cães proteção adicional contra a reinfestação de seus animais de estimação no ambiente doméstico.

Os potentes efeitos *in vitro* na reprodução das pulgas confirmam os resultados do estudo *in vivo* onde os cães foram tratados com fluralaner (Bravecto™) comparados com os cães controle não tratados em um ambiente doméstico simulado. O ambiente foi criado permitindo o acesso dos cães a uma área de leito carpetada e pesados desafios de pulgas durante o mês precedente ao tratamento com fluralaner. Isto resultou em um ambiente com uma população de pulgas vicejante incluindo todos os estágios de desenvolvimento antes da administração do tratamento, levando a uma elevada carga de pulgas nos cães controle não tratados durante todo o tempo de duração do estudo. Assim, as pulgas estavam permanentemente presentes nos cães controle durante o estudo, no entanto, foi observada alguma variabilidade nos números de pulgas, embora o desenho do estudo tivesse que ter fornecido uma alta carga de pulgas nos controles em todos os momentos de avaliação. Após o tratamento, as populações de pulgas foram efetivamente controladas nos cães tratados com (Bravecto™) com eficácia de, ou próxima de 100% durante todo o período de 12 semanas após o

tratamento.

A atividade adulticida de longa duração do fluralaner (Bravecto™) fornece dois benefícios com relação ao controle das pulgas: em primeiro lugar, ela impede uma reinfestação sustentável dos cães pela progênie do ambiente e, em segundo lugar, ela impede que novos ovos de pulga sejam adicionados ao ambiente, pois as pulgas fêmeas são exterminadas em 8 horas (antes de produzirem ovos) [9]. Ambos os efeitos levam à depleção da população de pulgas ambiental. Os estudos descritos aqui indicam que as habilidades de controle das pulgas do fluralaner combinam um efeito adulticida com eficácia prolongada e, adicionalmente, prevenção efetiva da reprodução das pulgas. Esta é uma vantagem sobre meros adulticidas, que são geralmente combinados com um regulador de crescimento de insetos (IGR) para fornecer o mesmo efeito.

O controle altamente eficaz das populações de pulgas ambientais foi registrado com inseticidas aplicados topicamente [7], mas não é confiavelmente obtido com inseticidas administrados sistemicamente avaliados previamente [10]. Em conjunto, os resultados de ambos os estudos, *in vitro* e *in vivo* respaldam as reivindicações de propriedades de controle efetivo de pulgas do fluralaner. Além do rápido efeito exterminador de pulgas em 8 horas [9], os estudos indicam que o fluralaner, um tratamento sistêmico para pulgas, é bem-sucedido no controle do desenvolvimento de populações de pulgas no ambiente.

A eficácia dos tratamentos mensais depende da adesão do dono do cão ao tratamento. Foi mostrado recentemente que a adesão do dono às recomendações de re-tratamento mensal é fraca [11], o que pode prejudicar o controle das pulgas. Os resultados relatados aqui fornecem evidência de que um único tratamento sistêmico com fluralaner (Bravecto™) proporciona 12 semanas de controle da população de pulgas, sendo uma nova ferramenta valiosa para conseguir o controle efetivo e prolongado das pulgas para os cães e seus lares.

### Conclusões

O fluralaner é um inibidor potente da reprodução das pulgas em vários estágios do desenvolvimento e a níveis de exposição bem abaixo de sua atividade inseticida imediata. Assim, o tratamento com fluralaner interrompe o ciclo de reprodução das pulgas e protege os cães e seus lares das infestações de pulgas por um período de 12 semanas sem tratamento adicional no domicílio.

### Conflito de interesses

HW, AH e HZ são funcionários da Merck/MSD Animal Health. TQ era funcionário da Merck/MSD Animal Health na época em que o estudo foi conduzido nos cães. DRY forneceu suporte de pesquisa por contrato.

### Contribuições dos autores

HW, HZ e AH prepararam o desenho e o protocolo do estudo *in vitro*. HZ auxiliou na condução do estudo *in vitro* e foi responsável pela análise dos dados. DY e TQ prepararam o desenho e o protocolo do estudo *in vivo* e foram responsáveis

pela análise dos dados. HW preparou o manuscrito e todos os autores revisaram e aprovaram a versão final.

### Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar seu sincero apreço pela assistência que receberam das seguintes pessoas: Rob Armstrong forneceu suporte valioso na preparação do manuscrito. Mirjam Békefi, Angelika Raschendorfer e Annette Schmitt auxiliaram na condição do estudo *in vitro*. Melissa A Petersen, Robyn L Slone e Fanghsi Sun pela assistência na condução do estudo da eficácia contra pulgas em cães sob condições de ambiente doméstico simulado infestado de pulgas.

### Declaração de conformidade

O estudo *in vitro* foi conduzido na Alemanha, como um estudo não GLP, com controle negativo em um estabelecimento em conformidade com a BPL. O estudo *in vivo* em cães foi conduzido de acordo com as BPC na Young Veterinary Research Services, uma organização de pesquisa contratada nos EUA.

### Detalhes dos autores

<sup>1</sup>MSD Animal Health Innovation GmbH, Research Antiparasitics, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

<sup>2</sup>David R Young, Young Veterinary Research Services, 7243 East Avenue, Turlock, CA 95380, USA. <sup>3</sup>Tariq Qureshi, 490 Franklin Circle, Yardley, PA 19067, USA.

Recebido em: 24 de abril de 2014, Aceito em: 13 de junho de 2014  
Publicado em: 19 de junho de 2014

### Referências

1. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T: The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod Y-aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 2014, **45**:111-124.
2. Ozoe Y: Y-Aminobutyrate- and glutamate-gated chloride channels as targets of insecticides. *Adv Insect Physiol* 2013, **44**:211-286.
3. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral treatment. *Parasit Vectors* 2014, **7**:87.
4. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit Vectors* 2014, **7**:85.
5. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick- infested dogs. *Parasit Vectors* 2014, **7**:83.
6. Dryden MW: Host association, on host longevity and egg production of *Ctenocephalides felis*. *Vet Parasitol* 1989, **34**:117-122.
7. 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. *Parasit Vectors* 2013, **6**:126.
8. Wade SE, Georgi JR: Survival and reproduction of artificially fed cat fleas, *Ctenocephalides felis* Bouché (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 1988, **25**:186-190.
9. Bravecto EPAR summary for the public. European Medicines Agency

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/002526/WC500163861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/veterinary/002526/WC500163861.pdf).

10. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Ritchie LD, 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.
11. Beck S, Schein E, Baldermann C, von Samson-Himmelstjerna G, Kohn B: Tick infestation and tick prophylaxis in dogs in the area of Berlin/Brandenburg - results of a questionnaire study. *Zusammenfassung Berl Muench Tieraerztl Wochenschr* 2013, 126:69-76

doi:10.1186/1756-3305-7-275

**Cite este artigo como:** Williams *et al*: Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction *in vitro* and in a simulated home environment. *Parasites & Vectors* 2014 7:275.

**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)

