

Gomez SA, Picado A. Inseticidas sistêmicos usados em cães: possíveis candidatos ao controle dos vetores flebotomíneos?

Sonia Ares Gomez e Albert Picado

Instituto de Saúde Global de Barcelona, Barcelona, Espanha.

Resumo A leishmaniose visceral zoonótica (LVZ) é um problema de saúde pública endêmico em alguns países. As atuais medidas de controle, em particular a eliminação dos cães infectados, não reduziram a incidência da LVZ em humanos. Nós avaliamos o uso de cinco inseticidas sistêmicos (espinosade, fluralaner, afoxolaner, sarolaner e moxidectina) atualmente usados em cães para outras finalidades (por exemplo, controle de carrapatos, pulgas) no controle da transmissão da LVZ. A capacidade antiflebotomínica desses compostos confirmada em estudos experimentais torna seu uso bastante promissor nos programas de controle da LVZ. As limitações e benefícios do uso desta nova ferramenta de controle são comparados nas práticas correntes.

Unitermos: vetores flebotomíneos, cães, inseticidas sistêmicos, leishmaniose visceral zoonótica.

Introdução

A leishmaniose visceral zoonótica (LVZ) é uma doença transmitida por vetor em humanos e cães, causada pelo protozoário *Leishmania infantum*. A doença é transmitida aos humanos por cães infectados através da picada de algumas espécies de dípteros sugadores de sangue, coloquialmente conhecidos como moscas da areia flebotomíneas. Os cães são o principal reservatório e, portanto, essenciais para a persistência da transmissão pelo *L. infantum*. A infecção parasitária induz uma reação inflamatória nas vísceras. Os sinais e sintomas da LVZ humana incluem hipergamaglobulinemia, imunossupressão, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, perda de peso, febre e óbito, se não tratada [1, 2].

No velho mundo, as principais áreas endêmicas são a região do Mediterrâneo, onde a LVZ é principalmente um problema veterinário e os casos em humanos ocorrem esporadicamente [1, 3]. No novo mundo, a LVZ é considerada um problema de saúde humana com incidência anual estimada de 6800 casos. Os países endêmicos são o Brasil, Colômbia, Paraguai, Venezuela, Guatemala, Argentina, México e Honduras [3].

O Brasil, com >3000 casos em humanos por ano, é o país com a mais alta incidência de LVZ no mundo. As autoridades brasileiras reconheceram a LVZ como um problema de saúde pública e têm colocado uma série de medidas de controle em prática desde a década de 1980 [4, 5]. Essas medidas têm o objetivo de reduzir a incidência da LVZ e visam as pessoas (p. ex., diagnóstico e tratamento dos casos [4]); os cães, o reservatório (p. ex., exterminando os cães soropositivos [5]); e os vetores (p. ex., pulverização de inseticida [6, 7]).

As intervenções que têm como alvo os cães têm sido controversas. Os cães infectados pelo *L. infantum* no Brasil que não puderam ser tratados [8], foram exterminados por mais de 20 anos [9, 10]. Essa

estratégia, com o objetivo de reduzir o reservatório de *L. infantum*, não resultou em uma diminuição significativa da incidência de casos em humanos [11]. Vários motivos podem explicar essa falha, incluindo a pouca sensibilidade dos testes de pesquisa utilizados, a falta de adesão e a substituição por cães suscetíveis [12, 13].

A aplicação de coleiras para cães impregnadas de inseticida foi sugerida como uma alternativa econômica para o controle da LVZ no Brasil [13-15]. Essas coleiras interrompem a transmissão do *L. infantum* através do extermínio do vetor que pica os cães antes que ele possa transmitir a doença [14]. Um estudo mostrou redução da incidência da infecção por *L. infantum* em crianças, em vilarejos onde coleiras impregnadas com deltametrina foram usadas nos cães [15]. No entanto, o uso de coleiras impregnadas de deltametrina como parte dos programas de controle nacionais ou regionais em países endêmicos apresenta desafios: as coleiras são caras, elas precisam ser usadas por 80% da população de cães para ter um impacto nos casos humanos e precisam ser substituídas a cada 6 meses ou antes, se forem perdidas [16, 17].

O uso de inseticidas sistêmicos em cães pode superar algumas das limitações apresentadas pelos atuais métodos de controle e pode ser uma alternativa ou complemento para aqueles existentes nos países endêmicos. Devido a sua distribuição por todo o organismo, os inseticidas sistêmicos devem exterminar as moscas da areia que se alimentam do sangue do cão, interrompendo assim a transmissão da LVZ em áreas endêmicas. Similar ao sucesso da aplicação das coleiras, a cobertura dos inseticidas sistêmicos precisa ser alta (p. ex., 80%) [18]. Para conseguir uma cobertura adequada e garantir máxima adesão ao tratamento, os inseticidas sistêmicos devem ser fáceis de aplicar e ter um efeito duradouro, idealmente 3-6 meses [19].

Os inseticidas fornecidos oralmente aos animais usando petiscos tratados foram usados para controlar vetores da leishmaniose cutânea zoonótica (LCZ). A LCZ, causada pelo *L. tropica*, é também transmitida pelas moscas da areia flebotomíneas, mas os roedores são o principal reservatório. Diferentes inseticidas sistêmicos (imidacloprida, fipronil, novaluron e ivermectina) foram avaliados com resultados promissores, ambos em laboratório e no campo. A administração oral de inseticidas sistêmicos a roedores mostrou mortalidades >80% em 29 dias do repasto sanguíneo das moscas da areia nos animais tratados no laboratório [20–22]. Nas moscas da areia dos estudos de campo, a densidade foi reduzida em 80% em 6 semanas [23]. Mesmo quando o animal visado não é um reservatório (p. ex., vacas), os inseticidas sistêmicos podem ter impacto na transmissão, reduzindo a densidade das moscas da areia [24]. Uma abordagem similar está sendo usada como ferramenta para controlar a malária. Inúmeras pesquisas estão avaliando se a administração em massa de ivermectina às pessoas pode contribuir para a eliminação da malária reduzindo a doença transmitida pelo mosquito em áreas endêmicas [25, 26].

Os inseticidas sistêmicos usados atualmente em cães para controlar infestações de pulgas e carrapatos ou para tratar o verme do coração são os mesmos ou têm propriedades similares àqueles que mostraram exterminar os vetores da LCZ quando usados em roedores. Esses inseticidas poderiam potencialmente ser usados como uma nova ferramenta de controle da LVZ em áreas endêmicas. A meta deste estudo foi identificar todos os inseticidas sistêmicos que podem ser administrados com segurança a cães e têm o potencial de exercer um efeito antiflebotomínico. Esses medicamentos poderiam possivelmente ser usados para controlar a transmissão da LVZ.

Métodos

Para selecionar os compostos adequados, primeiro fizemos uma relação de todos os inseticidas sistêmicos para cães atualmente no mercado. Em seguida, reunimos informações sobre suas características farmacológicas e atividade antiflebotomínica. Esses dados foram usados para identificar os compostos com maior potencial de uso para controlar a LVZ.

Lista de inseticidas sistêmicos para cães

Utilizamos documentos de referência veterinários, tal como o Formulário para Animais de Pequeno Porte da Associação Britânica Veterinária para Animais de Pequeno Porte (BSAVA) (2016) [27], o Vademecum Guíavet (2016) [28] e o site Parasitopedia [29], para relacionar todos os inseticidas sistêmicos registrados para uso em cães na Europa, América do Norte, América Central e América do Sul. Os inseticidas sistêmicos são medicamentos cujo princípio ativo é distribuído pela circulação sanguínea, independentemente da via de

administração. As características farmacológicas dos medicamentos identificados foram colhidas das páginas da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (2016) [30] e da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) norte-americana (2016) [31]. As seguintes propriedades foram registradas para cada inseticida: modo de ação, farmacocinética, segurança e eficácia contra os insetos visados.

Atividade antiflebotomínica

Conduzimos uma revisão da literatura para identificar os compostos com mais alta atividade antiflebotomínica. Três bancos de dados foram pesquisados: Scopus (acesso a artigos de periódicos acadêmicos e bancos de dados de patentes), PubMed (acesso ao banco de dados MEDLINE) e a biblioteca Cochrane (acesso a revisões sistemáticas, meta-análises e estudos controlados). Os termos da busca usados foram os seguintes: (i) (vetores flebotomíneos OU moscas da areia flebotomíneas OU moscas flebotomíneas OU moscas da areia) E (inseticidas sistêmicos OU cada um dos medicamentos identificados); (ii) cães E cada um dos medicamentos identificados. A partir da busca (i) procuramos informações sobre o uso de inseticidas sistêmicos em mamíferos visando o controle dos vetores flebotomíneos. Para a busca (ii), procuramos informações sobre a farmacodinâmica dos medicamentos e sua eficácia no controle de insetos em cães.

Seleção dos compostos com mais alto potencial de controle da LVZ

Para serem usados como uma ferramenta para controlar a LVZ, os inseticidas sistêmicos deveriam ser capazes de exterminar as moscas da areia fêmeas que se alimentam nos cães (adulteradas) e serem fáceis de administrar, para poderem ser distribuídos a grandes populações de cães. Eles deveriam também ser eficazes por um período de tempo máximo para evitar tratamentos repetidos. Nós selecionamos os inseticidas sistêmicos baseados nos seguintes critérios: (i) evidência sobre a capacidade antiflebotomínica, (ii) ótima concentração plasmática do medicamento para exterminar os vetores flebotomíneos que se alimentam de sangue, (iii) tempo de eficácia esperado (idealmente mais de 3 meses após uma única administração do produto medicamentoso) e (iv) via de administração (idealmente oral).

Resultados

Lista de inseticidas sistêmicos para cães e atividade antiflebotomínica

Treze inseticidas sistêmicos atualmente sendo usados em cães foram identificados (Tabela 1). Nove deles são tratamentos orais, um tinha uma apresentação oral e uma tópica e um outro tinha uma apresentação subcutânea e uma tópica. Dez dos tratamentos continham apenas um princípio ativo e três dos tratamentos eram combinações de dois princípios ativos.

S. A. Gomez & A. Picado - Inseticidas sistêmicos em cães para controle de vetores

Estes últimos eram usados para vermes do coração, ancilóstomos, nematódeos, nematelmintos e pulgas. Dos outros nove, dois eram usados para controle do verme do coração e sete eram indicados para o controle de pulgas, dos quais três incluíam o controle de carrapatos e um incluía o controle de carrapatos e ácaros. O modo de ação desses medicamentos, resumido na Tabela 1, é descrito em detalhes no Apêndice S1.

A farmacocinética (PK), a duração da ação (Tabela 1), a segurança e a capacidade antiflebotomínica (Tabela 2) dos inseticidas são resumidas abaixo.

A ivermectina, administrada oralmente para controlar o verme do coração (*Dirofilaria immitis*) em cães na faixa de dose de 6-12 mcg/kg de peso corporal (PC), alcança o pico da concentração plasmática (C_{max}) de cerca de 3

ng/ml 8 h após a ingestão (t_{max}). A meia-vida de eliminação média do plasma ($t_{1/2}$) é 80 ± 29 h após a ingestão, sem eventos de toxicidade mesmo em colíes sensíveis à ivermectina [32, 33]. Foi mostrado que a ivermectina é eficaz contra as moscas da areia flebotomíneas que se alimentaram em roedores tratados. No entanto, a dose usada foi 20 mg/kg PC, significativamente mais alta do que 6-12 mcg/kg PC. Nessa dose, 100% das moscas da areia adultas foram exterminadas por até 7 dias [21, 34, 35].

A moxidectina, administrada subcutaneamente, também usada para o controle do verme do coração, tem uma meia-vida de distribuição nos tecidos significativamente mais ampla e mais longa do que a ivermectina [36].

Tabela 1. Lista de medicamentos, incluindo os princípios ativos e características farmacêuticas de 13 medicamentos inseticidas sistêmicos comercializados para uso em cães.

Medicamentos	Indicações	Administração	Dose	Duração da ação	Mecanismo de ação
Ivermectina	Vermes do coração	VO	0,012 mg/kg PC	4 semanas	Agonista dos canais de cloreto dependentes de glutamato e agonista do GABA
Moxidectina	Vermes do coração	SC	0,17 mg/kg PC	6 meses	Agonista dos canais de cloreto dependentes de glutamato e agonista do GABA
Moxidectina / imidacloprida	Pulgas, ácaros, vermes do coração, microfilárias e nematelmintos	Tópica	2,5-6,25 mg/kg/ 10-25 mg/kg	4 semanas	Agonista do GABA e agonista dos canais de cloreto dependentes de glutamato/antagonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos
Espinosade	Pulgas e carrapatos	VO	45-70 mg/kg PC	4 semanas	Agonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos
Milbemicina oxima / Espinosade	Vermes do coração, ancilóstomos, nematelmintos, nematódeos e pulgas	VO	0,75-1,18 mg/kg PC/45-70 mg/kg PC	4 semanas	Agonista do GABA/ Agonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos
Fluralaner	Pulgas e carrapatos	VO	25 mg/kg PC	12 semanas	Antagonista dos canais de cloreto dependentes de GABA
Fluralaner	Pulgas e carrapatos	Tópica	25-50 mg/kg PC	12 semanas	Antagonista dos canais de cloreto dependentes de GABA
Afoxolaner	Pulgas e carrapatos	VO	2,5 mg/kg PC	5 semanas	Antagonista dos canais de cloreto dependentes de GABA
Sarolaner	Pulgas, carrapatos e ácaros	VO	3 mg/kg PC	5 semanas	Antagonista dos canais de cloreto dependentes de GABA
Lufenuron	Pulgas (ovos)	VO	10-30 mg/kg PC	4 semanas	Interferência na síntese de quitina
Milbemicina oxima / Lufenuron	Vermes do coração, ancilóstomos, nematelmintos, nematódeos e pulgas	VO	0,5-1,2 mg/kg PC/10-46 mg/kg PC	4 semanas	Agonista do GABA/Interferência na síntese de quitina
Nitenpiram	Pulgas adultas	VO	11,4 mg (1 -13 kg PC) 57 mg (> 11,4 kg PC)	24 h	Agonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos
Imidacloprida	Pulgas adultas	VO	0,75 mg/kg PC	24 h	Agonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos

VO, via oral; PC, peso corporal; SC, subcutâneo; GABA, ácido gama-aminobutírico.

Tabela 2. Princípios ativos e características para o uso potencial no controle de vetores flebotomíneos de 11 medicamentos inseticidas sistêmicos comercializados para uso em cães.

Princípio ativo	Segurança*	PRÓS	CONTRAS	Literatura de apoio
Ivermectina	2 mg/kg	Efeito comprovado em moscas da areia adultas e nas larvas	Experimentos realizados em roedores usaram 1 mg/kg de peso corporal e a dose indicada para cães é 0,012 mg/kg. Os cães devem ser testados para a existência de vermes do coração.	[21, 32, 33, 34]
Moxidectina	1,12 mg/kg	Maior segurança e meia-vida de eliminação mais longa comparando com ivermectina	Não existe literatura a respeito do efeito exterminador da moxidectina em moscas da areia adultas. Os cães devem ser testados para a existência de vermes do coração.	[37-39], 90
Espinosade	3600 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de adultas e larvas. Não tem nenhum efeito residual.	A literatura incluindo o ingrediente real mostrou eficácia somente com o dobro da dose recomendada para cães	[40-44, 87]
Milbemicina oxima / Espinosade	980 mg/kg 3600 mg/kg	Bem tolerado pelos cães. Chances aumentadas de eficácia em moscas da areia com a ação de ambos os medicamentos juntos	Nenhuma literatura relacionada ao seu efeito antiflebotomínico e os cães devem ser testados para a existência de vermes do coração	[41, 88-90]
Fluralaner	2000 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de pulgas adultas e larvas usando apenas uma dose por estação	Nenhuma literatura relacionada ao efeito antiflebotomínico do fluralaner.	[45, 47-50]
Afoxolaner	1000 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de pulgas adultas rapidamente após o repasto sanguíneo	Como acima	[51-55]
Sarolaner	1000 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de pulgas adultas rapidamente após o repasto sanguíneo	Como acima	[56-58], 91, 92
Lufenuron	2000 mg/kg	Muito bem-sucedido no extermínio dos estágios larvais na dose indicada em hamsters	Regulador do crescimento dos insetos sem qualquer efeito na mosca da areia adulta e nenhuma literatura relacionada à sua eficácia no extermínio de moscas da areia	[60-64], 91
Milbemicina oxima / Lufenuron	980 mg/kg 2000 mg/kg	Bem tolerado pelos cães e eficácia no extermínio de larvas de pulga	Nenhum efeito em pulgas adultas e nenhuma literatura relacionada à sua eficácia no extermínio de moscas da areia.	[65-67]
Nitenpiram	1680 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de pulgas adultas e larvas sem efeito residual.	Nenhuma literatura relacionada à sua eficácia no extermínio de moscas da areia. Ativo somente durante 24 h	[68-71]
Imidacloprida	1680 mg/kg	Eficácia comprovada no extermínio de moscas da areia adultas e larvas sem efeito residual.	Ainda não está no mercado. Ativo somente durante 24 h	[20, 23, 42, 72]

*Segurança em cães com a administração oral, exceto a moxidectina, cuja administração é subcutânea.

Estudos sobre a segurança e a PK na dose recomendada de 0,17 mg/kg PC não relataram eventos de toxicidade. Os níveis sanguíneos máximos (C_{max} = 5,1 ng/ml) são alcançados (t_{max}) em 7-10 dias após o tratamento e a meia-vida de eliminação média do plasma ($t_{1/2}$) é aproximadamente 35 dias [37]. Os estudos da eficácia relataram 90% de controle da infecção pelo verme do coração por 6 meses [38, 39]. Não existem relatos da atividade antiflebotomínica da moxidectina.

Uma formulação de moxidectina tópica em combinação com imidacloprida para cães na dose de 2,5 mg/kg PC tem os seguintes parâmetros PK: C_{max} = 15,3 ng/ml, t_{max} = 9 dias e $t_{1/2}$ = 35 dias. Os estudos da eficácia com a administração de uma dose relataram redução de pelo

menos 97% na infestação de pulgas ao longo de 4 semanas e 99% de eficácia microfilaricida [40, 41].

Nos cães, o espinosade tem rápida absorção e extensiva distribuição após a administração oral da dose recomendada para controlar infestações de pulgas: 45-70 mg/kg PC. A biodisponibilidade é aproximadamente 70%, alcançando concentração máxima (C_{max} = 5500 ng/ml) entre 2 e 4 h após o tratamento. A meia-vida de eliminação média do plasma varia de 127,5 a 162,6 h [42, 43]. Os estudos da eficácia e segurança não relataram nenhuma reação adversa em cães após o tratamento na dose recomendada e relataram redução de mais de 95% da infestação de pulgas durante 4 semanas após o tratamento [42, 43]. O tratamento oral de roedores com

dietas contendo cerca de 120 mg/kg PC causou 100% de mortalidade nas moscas da areia alimentadas com sangue por 1 semana [44].

O tratamento oral com a combinação de espinosade e milbemicina oxima (MO) na dose recomendada para o controle de pulgas e carrapatos proporciona maior exposição sistêmica da MO do que quando administrada individualmente, e a PK do espinosade fica inalterada [43]. Os estudos da eficácia e segurança em cães na dose recomendada relataram eficácia do tratamento acima de 90% por pelo menos um mês nas infestações de pulgas, reduções de cerca de 95% para infecção por nematódeos e nenhuma reação adversa. Não existe nenhuma literatura a respeito da atividade antiflebotomínica desta combinação.

Os estudos PK do fluralaner relataram que após um único tratamento oral na dose recomendada para controle de pulgas e carrapatos (25 mg/kg PC), a concentração máxima de 3000 ng/ml é alcançada em 24 h, a $t_{1/2}$ é aproximadamente 12 dias e concentrações quantificáveis no plasma são encontradas por até 112 dias. Além disso, a ingestão de alimento antes do tratamento não tem nenhum efeito em sua biodisponibilidade [45, 46]. Uma formulação administrada topicamente contendo a mesma dose de (25 mg/kg PC) obteve concentrações plasmáticas muito mais baixas ($C_{max} = 727 \pm 191$ ng/ml, $t_{max} = 25$ h, e $t_{1/2} = 21$ dias) [47]. Os estudos de segurança incluindo cães adultos, cães com deficiência de MDR-1, animais de reprodução e filhotes não relataram efeitos adversos. Os estudos de eficácia confirmaram a segurança do fluralaner e relataram controle de pulgas e carrapatos acima de 95% por 12 semanas [47-50].

Os estudos com afoxolaner oral em cães na dose recomendada de 2,5 mg/kg PC relataram os seguintes parâmetros PK: $C_{max} = 1655 \pm 332$ ng/ml, $t_{max} = 2-6$ h e $t_{1/2} = 15,5 \pm 7,8$ dias. Além disso, concentrações plasmáticas acima de 100-200 ng/ml, o requisito para eficácia no controle de pulgas, foram detectadas por mais de um mês [51, 52]. Os estudos de segurança e eficácia não relataram efeitos adversos em cães adultos ou filhotes, e relataram eficácia acima de 90% no controle de infestações de pulgas e carrapatos até 35 dias após o tratamento [51, 53-55].

O sarolaner é usado em cães na dose recomendada de 3 mg/kg PC para controlar infestações de pulgas, carrapatos e ácaros. A concentração plasmática máxima de 1100 ng/ml é observada nas primeiras 24 h após o tratamento e a $t_{1/2}$ é 11-12 dias. A concentração plasmática necessária para o controle das pulgas, 100 ng/ml, continua por mais de 30 dias após o tratamento [56]. Os estudos de eficácia e segurança não relataram efeitos adversos em cães adultos após a administração oral da dose recomendada e relataram eficácia de 90% no controle de infestações de pulgas, carrapatos e ácaros até 35 dias após o tratamento [57-59]. Não existe literatura a respeito da atividade antiflebotomínica do fluralaner, afoxolaner ou sarolaner.

O lufenuron administrado oralmente a cães na dose recomendada de 10-30 mg/kg PC para controle das pulgas tem absorção máxima após 6 h, e a concentração do medicamento na pele é 10 vezes a concentração no sangue [60]. A concentração plasmática máxima ($C_{max} = 800$ ng/ml) é alcançada cerca de 8 h após o tratamento e a meia-vida de eliminação média do plasma é 20 dias. O lufenuron é um medicamento ovicida e larvicida. As pulgas adultas transferem o lufenuron para os ovos em desenvolvimento através de seu sangue e às larvas através de seu excremento [61]. Os estudos de eficácia e segurança não relataram efeitos adversos nos cães após o tratamento oral na dose recomendada e relataram redução de 97% na infestação de pulgas nas gerações subsequentes [62-64].

O lufenuron em combinação com milbemicina oxima não altera a PK, comparado a quando administrado individualmente. Os estudos de segurança desta combinação na dose recomendada não mostraram nenhum efeito adverso quando administrada oralmente [65]. Os estudos de eficácia mostraram reduções nas infecções por pulgas *toxocara canis* e *Trichuris vulpis* acima de 90% [66, 67]. Não existe nenhuma literatura a respeito da atividade antiflebotomínica do lufenuron individualmente ou nesta combinação.

A absorção do nitenpiram pelo trato gastrointestinal ocorre rapidamente ($t_{max} = 1,21 \pm 0,65$ h, $C_{max} = 4787 \pm 782$ ng/ml e $t_{1/2} = 2,8 \pm 0,7$ h) e a excreção completa na urina acontece em 48 h após o tratamento [68]. Os estudos sobre a segurança e eficácia no controle de pulgas não relataram nenhum efeito adverso quando administrada oralmente a cães na dose recomendada. Esses estudos também relataram 95% de eficácia no controle da infestação de pulgas entre 30 min e 48 h após o tratamento [69-71]. Não foi encontrada nenhuma literatura a respeito de sua atividade antiflebotomínica.

Uma formulação de imidacloprida oral indicada para controle de pulgas em cães foi aprovada para comercialização em 2015, mas logo em seguida foi retirada por motivos comerciais. O único estudo publicado a respeito deste produto comercial usou cães de diferentes clínicas e diferentes raças. Na dose oral de 0,75 mg/kg PC, o estudo não relatou nenhum efeito adverso nos 118 cães tratados e relatou 95% de eficácia no controle das infestações de pulgas [72]. Os estudos de roedores alimentados com dietas com concentrações de imidacloprida de 250 mg/kg relataram mortalidade das moscas da areia após o repasto sanguíneo em roedores tratados > 85% por pelo menos 3 dias após o tratamento [20, 23, 42]. Um desses estudos também acompanhou o desenvolvimento das larvas e relatou mortalidade > 90% para todos os estágios larvais [20].

Seleção dos compostos com mais alto potencial de controle da LVZ

Os compostos que não atendiam aos critérios de seleção foram excluídos. A ivermectina foi excluída porque os comprimidos padrão das formulações de ivermectina

comercializados para cães alcançaram concentração plasmática cinco vezes mais baixas do que a necessária para exterminar as moscas da areia (13 ng/ml). A moxidectina subcutânea foi excluída porque a concentração plasmática é muito mais baixa do que com a apresentação tópica.

A formulação tópica de fluralaner foi também excluída por ter concentração plasmática mais baixa e de menor efeito duradouro do que a formulação oral. A milbemicina oxima foi excluída por não ter capacidade de exterminar insetos em cães. A combinação com espinosade foi também excluída por ter concentração mais baixa do que o produto com somente espinosade. O lufenuron foi excluído por sua falta de efeito adulticida, pois ele só é eficaz no extermínio de ovos e larvas de pulga, mas é ineficaz no extermínio de pulgas adultas. O nitenpiram e a imidacloprida foram excluídos porque seu período de ação é curto (apenas 24 h).

Os compostos que satisfizeram os critérios de seleção e foram selecionados como ferramentas de controle potenciais para a transmissão da LVZ foram os seguintes: espinosade, fluralaner (oral), afoxolaner, sarolaner e moxidectina (tópica). Esses cinco inseticidas sistêmicos são populares entre os veterinários e os donos dos cães, pois são fáceis de administrar (quatro orais e um tópico). O fluralaner foi o único composto que atendeu aos critérios ideais de pelo menos 3 meses de efeito duradouro contra os parasitos alvo.

Discussão

Nossa revisão encontrou cinco inseticidas sistêmicos já comercializados para cães, que têm o uso potencial como ferramenta de controle da transmissão da LVZ. Esses inseticidas são seguros e prontamente disponíveis para uso, em contraste com outros compostos ou formulações em desenvolvimento, como por exemplo, a ivermectina de liberação lenta, cuja segurança ainda está sendo desenvolvida [73]. No entanto, existe limitada evidência sobre sua atividade antiflebotomínica. Estudos em laboratório e no campo devem ser conduzidos para avaliar se as moscas da areia flebotomíneas que se alimentam nos cães tratados com esses compostos são exterminadas [74]. Alguns dos compostos selecionados (p. ex., fluralaner) são eficazes contra pulgas e carrapatos por até 3 meses, portanto, é possível que eles possam também ter um efeito antiflebotomínico prolongado, mas isto deve também ser comprovado.

Mesmo se sua atividade antiflebotomínica for demonstrada, esses inseticidas sistêmicos devem cumprir outros requisitos para serem usados como uma ferramenta de controle da LVZ. Eles devem ser administrados a um grande número de cães em vilarejos endêmicos para terem um efeito na transmissão do *L. infantum*. Portanto, eles precisam ser seguros, caso um cão receba mais de uma dose, e fáceis de administrar. Quatro dos compostos selecionados podem ser administrados oralmente. Como foi mostrado nos estudos de campo com roedores, petiscos tratados

podem ser usados para tratar grandes populações [21, 75]. Foi verificado que os petiscos tratados também funcionaram bem com a vacinação oral de animais silvestres para controlar a raiva na Europa Ocidental e nos EUA [76]. Uma abordagem similar poderia ser usada nos cães para reduzir os custos e assegurar alta cobertura.

A administração em massa de inseticidas sistêmicos em cães não protegerá imediatamente os cães tratados contra a LVZ, mas reduzirá a densidade das moscas da areia flebotomíneas na área de intervenção (p. ex., o povoado) [25]. Se o número de cães tratados for suficientemente grande e o tratamento for contínuo, a redução da densidade dos vetores interromperá a transmissão do *L. infantum* aos humanos. Os cães, tanto os tratados como os não tratados, como ocorre nos programas de vacinação [77], serão também protegidos contra a infecção por *L. infantum*. Além do mais, os cães tratados serão protegidos contra as infestações de pulgas e carrapatos [19].

Os inseticidas sistêmicos podem ser usados como um complemento ou uma alternativa a outras ferramentas de controle da LVZ, mas eles têm algumas limitações. O uso de inseticidas em massa pode resultar no desenvolvimento de resistência a inseticidas nos vetores do *L. infantum* e outros ectoparasitas que se alimentam nos cães. O uso de dois inseticidas sistêmicos (p. ex., em combinação ou em rodízio) com diferentes modos de ação pode limitar esse risco [78]. Os compostos selecionados são caros, pois foram desenvolvidos para tratar cães individuais, portanto, tratar milhares de cães seria dispendioso. No entanto, o custo de alguns desses medicamentos pode ser significativamente reduzido (p. ex., ivermectina) e novas formulações poderiam ser desenvolvidas para reduzir o número de tratamentos (p. ex., liberação lenta) [73]. De qualquer modo, tratar os cães em massa, em particular se forem usados medicamentos orais, seria muito menos complexo do que as atuais alternativas: extermínio dos cães, coleiras impregnadas de inseticida e vacinas caninas. O extermínio dos cães e as coleiras impregnadas de inseticida requerem logística importante e acesso a cada cão. O extermínio dos cães requer a obtenção de uma amostra de sangue, conduzir a análise laboratorial, rastrear os cães positivos e exterminá-los [12, 17, 18, 79, 80]. Finalmente, as vacinas caninas poderiam ser uma ferramenta bastante útil, mas elas também requerem a manipulação dos cães, são caras e até agora nenhuma das três vacinas disponíveis no Brasil comprovou reduzir a transmissão da LVZ [81].

Estudos clínicos randomizados agrupados devem ser usados para demonstrar que a administração em massa dos inseticidas sistêmicos em cães diminui significativamente a incidência de LVZ em humanos nas áreas endêmicas [15]. Mas esses estudos clínicos são complexos e dispendiosos. O modelamento matemático pode permitir a geração de dados preliminares sobre o impacto dessa medida de controle na transmissão do *L.*

infantum. O modelamento da dinâmica da transmissão foi usado para prever o impacto de medidas de controle em inúmeras doenças, incluindo a leishmaniose. Por exemplo, o modelamento matemático foi usado na comparação de coleiras impregnadas de inseticida com a exterminação de cães na prevenção da transmissão da LVZ [18, 82, 83].

Os modelos matemáticos foram também usados na transmissão da LV antropogênica estimando o efeito de diferentes intervenções [84, 85], ou no controle da malária para prever o impacto da adição de ivermectina a uma intervenção de tratamento em massa [86].

Conclusões

Nossos achados sugerem que os inseticidas sistêmicos existentes usados em cães podem ser uma nova ferramenta adjunta para controlar a LVZ em países endêmicos como o Brasil. Para se tornar uma alternativa ou complemento aos atuais métodos ineficientes, a atividade antiflebotomínica desses compostos deve ser demonstrada. Eles também precisam satisfazer uma série de requisitos (p. ex., administração, duração, custo) para serem considerados uma ferramenta econômica pelos programas de controle nacionais.

Agradecimentos

Este projeto recebeu fundos do programa de pesquisa e inovação Horizon 2020 da União Europeia de acordo com os termos do acordo de subsídio Marie Skłodowska-Curie N^o 642609. ISGlobal é membro do Programa CERCA, Generalitat de Catalunya.

Referências

1. Ready PD. Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 147-154.
2. Jeronimo SMB, Teixeira MJ, de Queiroz Sousa A, Thielking P, Pearson RD, Evans TG. Natural History of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2000; 30:608-609.
3. Alvar J, Velez ID, Bern C *et al*. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE* 2012; 7: e35671.
4. Lacerda MM. The Brazilian leishmaniasis control program. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89: 489-495.
5. Palatnik-de-Sousa CB, dos Santos WR, Franca-Silva JC *et al*. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 510-517.
6. Alexander B, Maroli M. Control of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2003; 17: 1-18.
7. Dantas-Torres F, Brandao-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2006; 48: 151-156.
8. Ministerio da Saúde. Interministerial ordinance ANVISA- MAPA 1426 of 07/11/2008 [Internet]. (Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau/legis/gm/2008/pri1426_11_07_2008.html) [18 Oct 2016]
9. Gontijo CMF, Melo MN. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004; 7: 338-349.
10. Quinnell RJ, Courtenay O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology* 2009; 136: 1915-1934.
11. von Zuben APB, Donalísio MR. [Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities]. *Cad. Saude Publica* 2016; 32: n. 6.
12. Courtenay O, Quinnell RJ, Garcez LM, Shaw JJ, Dye C. Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *J Infect Dis* 2002; 186: 1314-1320.
13. Costa DNCC, Codeco CT, Silva MA, Werneck GL. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. Ghedin E, ed. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2355. doi:[10.1371/journal.pntd.0002355](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002355).
14. Dye C. The logic of visceral leishmaniasis control. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 125-130.
15. Gavgani ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 2002; 360: 374-379.
16. Maroli M, Mizzon V, Siragusa C, D'Oorazi A, Gradoni L. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. *Med Vet Entomol* 2001; 15: 358-363.
17. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of Leishmania infection in kennelled stray dogs. *Vet Parasitol* 2006; 142: 142-145.
18. Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies CR. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? *Int J Parasitol* 2004; 34: 55-62.
19. Pfister K, Armstrong R. Systemically and cutaneously distributed ectoparasiticides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs. *Parasit Vectors* 2016; 9: 436. doi:[10.1186/s13071-016-1719-7](https://doi.org/10.1186/s13071-016-1719-7).
20. Wasserberg G, Pochúe R, Miller D, Chenault M, Zollner G, Rowton ED. Imidacloprid as a potential agent for the systemic control of sand flies. *J. Vector Ecol.* 2011; 36: S148- S156.
21. Mascari TM., Clark J, Gordon S *et al*. Oral treatment of rodents with insecticides for control of sand flies (Diptera: Psychodidae) and the fluorescent tracer technique (FTT) as a tool to evaluate potential sand fly control methods. *J. Vector Ecol.* 2011; 36: S132-S137.
22. Ingenloff K, Garlapati R, Pocheú D, Singh MI, Remmers JL, Pochúe RM. Feed-through insecticides for the control of the sand fly Phlebotomus argentipes. *Med Vet Entomol* 2013;27: 10-18.
23. Derbali M, Chelbi I, Cherni S *et al*. Laboratory and field evaluation of an imidacloprid treated rodent oral bait for a systemic control of Phlebotomus papatasi Scopoli, 1786 (Diptera: Psychodidae). *Bull. Société Pathol. Exot.* 1990 2013; 106: 54-58.
24. Poche RM, Garlapati R, Singh MI, Poche DM. Evaluation of fipronil oral dosing to cattle for control of adult and larval sand flies under controlled conditions. *J Med Entomol* 2013; 50: 833-837.

S. A. Gomez & A. Picado - **Inseticidas sistêmicos em cães para controle de vetores**

25. Chaccour CJ, Rabinovich NR, Slater H et al. Establishment of the Ivermectin Research for Malaria Elimination Network: updating the research agenda. *Malar. J.* 2015; 14:243.
26. Sampaio VS, Beltran TP, Kobylinski KC et al. Filling gaps on ivermectin knowledge: effects on the survival and reproduction of *Anopheles aquasalis*, a Latin American malaria vector. *Malar. J.* 2016; 15: 491.
27. BSAVA Small Animal Formulary, 8th edition (P00138) | BSAVA Small Animal Formulary [Internet]. (Available from: <http://www.bsava.com/Publications/Membershippublications/BSAVASmallAnimalFormulary.aspx>) [25 Apr 2016]
28. Medicamentos | Búsquedas | Guiavet [Internet]. (Available from: <http://www.guiavet.com/busquedas/medicamentos/>) [25 Apr 2016].
29. PARASITIPEDIA [Internet]. (Available from: <http://parasitipedia.net/>) [25 Apr 2016]
30. European Medicines Agency - Veterinary regulatory - Veterinary medicines: regulatory information [Internet]. (Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/veterinary_medicines_regulatory.jsp&mid=) [16 Nov 2016].
31. Medicine C for V. Animal & Veterinary [Internet]. (Available from: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm>) [16 Nov 2016].
32. Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, Soll MD, DiPietro JA, Todd KS. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 457-460.
33. Daurio CP, Cheung EN, Jeffcoat AR, Skelly BJ. Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Vet Res Commun* 1992; 16: 125-130.
34. Mascari TM, Mitchell MA, Rowton ED, Foil LD. Ivermectin as a rodent feed-through insecticide for control of immature sand flies (Diptera: Psychodidae). *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 2008; 24: 323-326.
35. Mascari TM, Stout RW, Foil LD. Laboratory evaluation of oral treatment of rodents with systemic insecticides for control of bloodfeeding sand flies (Diptera: Psychodidae). *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12: 699-704.
36. Al-Azzam SI, Fleckenstein L, Cheng K-J, Dzimianski MT, McCall JW. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2007; 28: 431-438.
37. Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasit Vectors* 2012; 5: 138. doi:10.1186/1756-3305-5-138.
38. Lok JB, Knight DH, Wang GT et al. Activity of an injectable, sustained-release formulation of moxidectin administered prophylactically to mixed-breed dogs to prevent infection with *Dirofilaria immitis*. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1721-1726.
39. Genchi C, Poglayen G, Kramer LH, Venco L, Agostini A. Efficacy of moxidectin for the prevention of adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. *Parassitologia* 2001; 43: 139-141.
40. Dunn ST, Hedges L, Sampson KE et al. Pharmacokinetic interaction of the antiparasitic agents ivermectin and spinosad in dogs. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 789-795.
41. Holmstrom SD, Totten ML, Newhall KB, Qiao M, Riggs KL. Pharmacokinetics of spinosad and milbemycin oxime administered in combination and separately per os to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35: 351-364.
42. Beugnet F, Doyle V, Murray M, Chalvet-Monfray K. Comparative efficacy on dogs of a single topical treatment with the pioneer fipronil(S)-methoprene and an oral treatment with spinosad against *Ctenocephalides felis*. *Parasite* 2011; 18: 325-331.
43. Blagburn BL, Young DR, Moran C et al. Effects of orally administered spinosad (Comfortis®) in dogs on adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Vet Parasitol* 2010; 168: 312-317.
44. Mascari TM, Stout RW, Foil LD. Laboratory evaluation of oral treatment of rodents with systemic insecticides for control of bloodfeeding sand flies (Diptera: Psychodidae). *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2012; 12: 699-704.
45. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RK, Nuernberger MC. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit. Vectors* 2014; 7: 85.
46. Walther FM, Allan MJ, Roepke RK, Nuernberger MC. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors* 2014; 7: 84. doi:10.1186/1756-3305-7-84.
47. Dryden MW, Smith V, Bennett T et al. Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto®) administered to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis felis* and egg production. *Parasit Vectors* 2015; 8: 364. doi:10.1186/s13071-015-0965-4.
48. Walther FM, Allan MJ, Roepke RK, Nuernberger MC. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors* 2014; 7: 87. doi:10.1186/1756-3305-7-87.
49. Rohdich N, Roepke RK, 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. doi:10.1186/1756-3305-7-83.
50. Crosaz O, Chapelle E, Cochet-Faivre N, Ka D, Hubinois C, Guillot J. Open field study on the efficacy of oral fluralaner for long-term control of flea allergy dermatitis in client-owned dogs in Ile-de-France region. *Parasit Vectors* 2016; 9: 174. doi:10.1186/s13071-016-1463-z.
51. Letendre L, Huang R, Kvaternick V, Harriman J, Drag M, Soll M. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Vet Parasitai* 2014; 201: 190-197.
52. Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR et al. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Vet Parasitai* 2014; 201: 179-189.
53. Beugnet F, deVos C, Liebenberg J, Halos L, Fourie J. Afoxolaner against fleas: immediate efficacy and resultant mortality after short exposure on dogs. *Parasite.* 2014; 21: 42. doi:10.1051/parasite/2014045.
54. Mitchell EB, McCall JW, Theodore Chester S, Larsen D. Efficacy of afoxolaner against *Ixodes scapularis* ticks in dogs. *Vet Parasitai* 2014; 201: 223-225.
55. Hunter JS, Dumont P, Chester TS, Young DR, Fourie JJ, Larsen DL. Evaluation of the curative and preventive efficacy of a single oral administration of afoxolaner against cat flea *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. *Vet Parasitai* 2014; 201: 207-211.
56. McTier TL, Chubb N, Curtis MP et al. Discovery of sarolaner: a novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet Parasitai* 2016; 222: 3-11.
57. Geurden T, Becskei C, Grace S et al. Efficacy of a novel oral formulation of sarolaner (Simparica™) against four common tick species infesting dogs in Europe. *Vet Parasitai* 2016; 222: 33-36.

S. A. Gomez & A. Picado - **Inseticidas sistêmicos em cães para controle de vetores**

58. Becskei C, De Bock F, Illambas J, Mahabir SP, Farkas R, Six RH. Efficacy and safety of a novel oral isoxazoline, sarolaner (Simparica™) in the treatment of naturally occurring flea and tick infestations in dogs presented as veterinary patients in Europe. *Vet Parasitai* 2016; 222: 56-61.
59. Six RH, Everett WR, Chapin S, Mahabir SP. Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of *Amblyomma americanum* on dogs. *Parasit Vectars*. 2016; 9: 98. doi:10. 1186/s13071-016-1378-8.
60. Schwassmann M, Kunkle GA, Hepler DI, Lewis DT. Use of lufenuron for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol* 1997; 8: 11-18.
61. Dean SR, Meola RW, Meola SM, Sittertz-Bhatkar H, Schenker R. Mode of action of lufenuron on larval cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 1998; 35: 720-724.
62. Nishida Y, Haga C, Oda K, Hayama T. Disinfestation of experimentally infested cat fleas, *Ctenocephalides felis*, on cats and dogs by oral lufenuron. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.* 1995; 57: 655-658.
63. Blagburn BL, Hendrix CM, Vaughan JL, Lindsay DS, Barnett SH. Efficacy of lufenuron against developmental stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) in dogs housed in simulated home environments. *Am J Vet Res* 1995; 56: 464-467.
64. Smith RD, Paul AJ, Kitron UD et al. Impact of an orally administered insect growth regulator (lufenuron) on flea infestations of dogs in a controlled simulated home environment. *Am J Vet Res* 1996; 57: 502-504.
65. Ritzhaupt LK, Rowan TG, Jones RL, Cracknell VC, Murphy MG, Shanks DJ. Evaluation of the comparative efficacy of selamectin against flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations on dogs and cats in simulated home environments. *Vet Parasitai* 2002; 106: 165-175.
66. Bowman DD, Legg W, Stansfield D et al. Efficacy of moxidectin 6-month injectable and milbemycin oxime/lufenuron tablets against naturally acquired toxocara canis infections in dogs. *Vet. Ther.* 2002; 3: 281-285.
67. Schenker R, Cody R, Strehlau G, Alexander D, Junquera P. Comparative effects of milbemycin oxime-based and febantel-pyrantel embonate-based anthelmintic tablets on *Toxocara canis* egg shedding in naturally infected pups. *Vet Parasitai* 2006; 137: 369-373.
68. Vo DT, Hsu WH, Martin RJ. Insect nicotinic receptor agonists as flea adulticides in small animals. *J Vet Pharmacol Ther* 2010; 33: 315-322.
69. Dobson P, Tinembart O, Fisch RD, Junquera P. Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. *Vet. Rec.* 2000; 147: 709-713.
70. Schenker R, Tinembart O, Humbert-Droz E, Cavaliero T, Yerly B. Comparative speed of kill between nitenpyram, fipronil, imidacloprid, selamectin and cythioate against adult *Ctenocephalides felis* (Bouche) on cats and dogs. *Vet Parasitai* 2003; 112: 249-254.
71. Correia TR, Scott FB, Verocai GG et al. Larvicidal efficacy of nitenpyram on the treatment of myiasis caused by *Cachliomyia haminivarax* (Diptera: Calliphoridae) in dogs. *Vet Parasitai* 2010; 173: 169-172.
72. Qureshi T, Everett WR, Palma KG. Development of advantus™ (imidacloprid) soft chewable tablets for the treatment of *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. *Parasit. Vectors*. 2015; 8: 407.
73. Chaccour C, Barrio AI, Royo AGG et al. Screening for an ivermectin slow-release formulation suitable for malaria vector control. *Malaria J.* 2015; 14: 102. doi:10.1186/s12936- 015-0618-2.
74. Killick-Kendrick R. The biology and control of Phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol* 1999; 17: 279-289.
75. Borchert JN, Davis RM, Poche RM. Field efficacy of rodent bait containing the systemic insecticide imidacloprid against the fleas of California ground squirrels. *J. Vector Ecol.* 2009; 34: 92-98.
76. Rupprecht CE, Hanlon CA, Slate D. Oral vaccination of wildlife against rabies: opportunities and challenges in prevention and control. *Dev Biol* 2004; 119: 173-184.
77. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding Herd Immunity. *Trends Immunol* 2015; 36: 753-755.
78. Raghavendra K, Barik TK, Reddy BPN, Sharma P, Dash AP. Malaria vector control: from past to future. *Parasit Res* 2011; 108: 757-779.
79. de Camargo-Neves VLF, Spínola R, Lage L. A Leishmaniose Visceral Americana no estado de São Paulo: situação epidemiológica em 2001-2002. *Rev Sac Bras Med Trop* 2003; 36: 27-29.
80. Davoust B, Roqueplo C, Parzy D, Watier-Grillot S, Marie J-L. A twenty-year follow-up of canine leishmaniosis in three military kennels in southeastern France. *Parasit. Vectors*. 2013; 6: 323.
81. Wylie CE, Carbonell-Antonanzas M, Aiassa E et al. A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally-occurring canine leishmaniosis, part I: vaccinations. *Prev. Vet. Med.* 2014; 117: 7-18.
82. Ribas LM, Zaher VL, Shimozako HJ et al. Estimating the optimal control of zoonotic visceral leishmaniasis by the use of a mathematical model. *Sci. World J.* 2013; 2013: e810380.
83. Seva AP, Ovallos FG, Amaku M et al. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. *PLoS ONE* 2016; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160058>
84. Chapman LAC, Dyson L, Courtenay O et al. Quantification of the natural history of visceral leishmaniasis and consequences for control. *Parasit. Vectors*. 2015; 8: 521.
85. Rock KS, le Rutte EA, de Vlas SJ, Adams ER, Medley GF, Hollingsworth TD. Uniting mathematics and biology for control of visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2015; 31: 251-259.
86. Slater HC, Walker PGT, Bousema T, Okell LC, Ghani AC. The potential impact of adding ivermectin to a mass treatment intervention to reduce malaria transmission: a modelling study. *J Infect Dis* 2014; 210: 1972-1980.
87. Wolken S, Franc M, Bouhsira E et al. Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on dogs in Europe. *Vet. Rec.* 2012; 170: 99.
88. Snyder DE, Wiseman S. Dose confirmation and non-interference evaluations of the oral efficacy of a combination of milbemycin oxime and spinosad against the dose limiting parasites, adult cat flea (*Ctenocephalides felis*) and hookworm (*Ancylostoma caninum*), in dogs. *Vet Parasitol* 2012; 184: 284-290.
89. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Berg TC, Lane M. Efficacy of selamectin, spinosad, and spinosad/milbemycin oxime against the KS1 *Ctenocephalides felis* flea strain infesting dogs. *Parasit. Vectors* 2013; 6: 80.
90. Hayes B, Schnitzler B, Wiseman S, Snyder DE. Field evaluation of the efficacy and safety of a combination of spinosad and

S. A. Gomez & A. Picado - **Inseticidas sistêmicos em cães para controle de vetores**

milbemycin oxime in the treatment and prevention of naturally acquired flea infestations and treatment of intestinal nematode infections in dogs in Europe. *Vet Parasitol* 2015; 207: 99-106.

91. Al-Azzam SI, Fleckenstein L, Cheng K-J, Dzimianski MT, McCall JW. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2007; 28:431-438.
92. Six RH, Everett WR, Myers MR, Mahabir SP. Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and spinosad plus milbemycin oxime (Trifexis®) against induced infestations of

Ctenocephalides felis on dogs. *Parasit. Vectors* 2016; 9: Article number 93.

Informações de apoio

Informações de apoio adicionais podem ser encontradas na versão online deste artigo:

Apêndice S1. Modo de ação dos inseticidas sistêmicos.

Autor para correspondência: Sonia Ares Gomez, Hospital Clinic - Universitat de Barcelona, Roselló 132, 4ª, 08036 Barcelona, Spain.

Tel.: +34 932275400 (ramal 4112); E-mail: sonia.ares@isglobal.org.