

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO CURRICULAR EM PRÁTICA
VETERINÁRIA, REALIZADO JUNTO A BOEHRINGER INGELHEIM SAÚDE
ANIMAL LTDA EM SÃO PAULO – SP**

Revisão de literatura: Uso de isoxazolinias como alternativa ao controle de ectoparasitas de animais de companhia.

Amanda Silva De Farias Sereno

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO CURRICULAR EM PRÁTICA
VETERINÁRIA, REALIZADO JUNTO A BOEHRINGER INGELHEIM SAÚDE
ANIMAL LTDA EM SÃO PAULO – SP**

Revisão de literatura: Uso de isoxazolinias como alternativa ao controle de ectoparasitas de animais de companhia.

Amanda Silva De Farias Sereno

Orientador: Prof. Dr. Estevam Guilherme Lux Hoppe

Trabalho apresentado à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP,
Câmpus de Jaboticabal, para graduação
em MEDICINA VETERINÁRIA.

JABOTICABAL – S.P.

1º semestre de 2023

S483r	Sereno, Amanda Silva de Farias Relatório final de estágio curricular em prática veterinária, realizado junto a Boehringer Ingelheim Saúde Animal Ltda em São Paulo – SP : Uso de isoxazolinás como alternativa ao controle de ectoparasitas de animais de companhia / Amanda Silva de Farias Sereno. -- Jaboticabal, 2023 63 p. : tabs., fotos Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Estevam Guilherme Lux Hoppe 1. Ectoparasitas. 2. Zoonoses. 3. Isoxazolinás. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO

Certifico que o Relatório de Estágio Curricular em Prática Veterinária foi apresentado à Banca Examinadora e aprovado, conforme especificações abaixo

TÍTULO: RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO CURRICULAR EM PRÁTICA VETERINÁRIA, REALIZADO JUNTO A BOEHRINGER INGELHEIM SAÚDE ANIMAL LTDA EM SÃO PAULO – SP. CASO DE INTERESSE: USO DE ISOXAZOLINAS COMO ALTERNATIVA AO CONTROLE DE ECTOPARASITAS DE ANIMAIS DE COMPANHIA

ACADÊMICA: AMANDA SILVA DE FARIAS SERENO

CURSO: MEDICINA VETERINÁRIA

ORIENTADOR: PROF. DR. ESTEVAM GUILHERME LUX HOPPE

SUPERVISOR: M.V. KARIN DENISE BOTTEON

LOCAL: BOEHRINGER INGELHEIM SAÚDE ANIMAL LTDA

(PERÍODO) Semestre: 1º Ano: 2023

Jaboticabal, 30 de março de 2023

BANCA EXAMINADORA

Presidente ESTEVAM G. LUX HOPPE

Membro PATRICIA PERIN

Membro KARIN DENISE BOTTEON

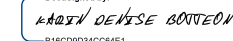
DocuSigned by:

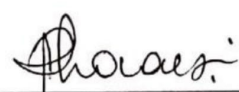

1E6922B4CE3049B...

DocuSigned by:


215F00DB34664E0...

DocuSigned by:


B16CD9D34CC6AE1...


Profa. Dra. Paola Castro Moraes

- Coordenadora da CEGRA -

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me acompanhar em toda trajetória, iluminar meu caminho e me dar força e proteção. Sei que cada passo da minha história foi escrito por ti com muito amor.

Agradeço aos meus pais, Maria e Edison, pelo suporte, amor e incentivo em todos os momentos. Ao meu irmão, Bruno, por ser meu maior companheiro, me alegrando e inspirando na caminhada. Amo muito vocês.

Agradeço ao Vítor, meu melhor amigo e namorado, por todo apoio e motivação durante a graduação e fora dela. Você é motivo de orgulho e inspiração.

Agradeço pelas amizades construídas durante esse período, em especial, meus queridos amigos Nocaute, Bolina, Gandaia, Papa-gorfo, Capitu, Brêja, Suspiro, Karre e Nazaré, por compartilharem as alegrias e tristezas nesses 6 anos. Vocês são muito especiais para mim.

Obrigada República Coronelas por ser minha casinha nesse período. Dentre outras, Recalcada, Na-xinxá, Tikiria, Pau-latina, Passa-mal, Xeipe, Roceira, Sabí-da, Bayrral, Castigada, Florete, Buratcha e Canudo, agradeço por todas as trocas e acolhimento.

Obrigada, Farpinha e Gui por me acolherem com todo carinho durante meus anos de graduação, em especial os últimos, em que abriram sua casa para mim.

Agradeço às minhas grandes amigas de São Paulo, Bia, Gabi, Bibi, Jaque, May e Thay, que, apesar da distância, sempre se fizeram presentes e são grandes modelos para mim.

Agradeço, aos discentes do curso de medicina veterinária que me ensinaram com muito amor e carinho, em especial, meu orientador, professor Estevam, que contribuiu imensamente para meu crescimento como profissional e como pessoa. Obrigada por todo conhecimento compartilhado, por acreditar em mim, por ver e me mostrar o potencial que eu nem conhecia.

Agradeço, também, à Boehringer Ingelheim, por ter me concedido essa oportunidade e ter me proporcionado momentos tão incríveis, de aprendizado e alegria nesses anos. Em especial Gabriela Rosa, Karin Botteon e Talita Rocio, por serem líderes, humanas, competentes e inspiradoras. Vocês são verdadeiros

exemplos de onde quero chegar. Cada uma com seu jeitinho especial teve importante participação no meu amadurecimento. Além disso, agradeço imensamente a todo o time Rochaverá (técnico, marketing e trade marketing) e ao time dos promotores técnicos, com quem pude ter trocas excelentes e pelo qual tenho um carinho imenso.

Agradeço à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP Jaboticabal pelas oportunidades oferecidas durante a graduação, especialmente ao grupo PET Vet e seus integrantes. Reconheço o quão importante ele foi em minha formação, por meio do qual cresci pessoal e profissionalmente. Além, é claro, de trazer amigos que levarei comigo por muitos anos.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus cachorros, Tufy e Pantufa, que me mostram todos os dias um amor incondicional, confirmando que medicina veterinária foi a escolha certa.

OBRIGADA!

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
 I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO	
1. INTRODUÇÃO	1
2. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO CURRICULAR	1
3. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES.....	11
3.1 Atuação no time técnico.....	11
3.1.1 Atividades administrativas.....	12
3.1.2 Atividades técnicas-veterinárias	13
3.2 Atuação no time técnico - força de campo	15
4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
 II. MONOGRAFIA	
1. INTRODUÇÃO	21
2. ECTOPARASITAS.....	22
2.1 Aracnídeos.....	23
2.1.1 Carrapatos	23
2. 1. 2. Ácaros	24
2. 1. 3. Sarna sarcóptica	24
2. 1. 4. Sarna demodécica	24
2. 1. 5. Sarna otodécida	25
2.2 Pulgas	25
2.3 Piolhos	26
3. ECTOPARASITICIDAS.....	27

4. ISOXAZOLINAS	28
4. 1. Farmacocinética.....	35
4. 2. Farmacodinâmica.....	38
4. 3. Segurança.....	38
4. 3. 1. Gene ABCB1.....	40
5. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Rochaverá corporative towers – prédio do escritório Boehringer Ingelheim saúde animal.

Figura 2. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Recepção.

Figura 3. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Espaço de espera da recepção.

Figura 4. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Estações de trabalho individuais.

Figura 5. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Espaço Go Digital.

Figura 6. Rochaverá corporative towers – 17° andar. Espaço de descanso e ócio criativo.

Figura 7. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Sala de reunião Angels.

Figura 8. Rochaverá corporative towers – 17° andar. Sala de foco.

Figura 9. Rochaverá corporative towers – 18° andar. Cozinha.

Figura 10. Organograma simplificado do time de pets da Boehringer Ingelheim Saúde Animal.

Figura 10. Organograma simplificado do time de pets da Boehringer Ingelheim Saúde Animal.

Figura 11. Equipe técnica de pets, força de campo Boehringer Ingelheim Saúde Animal, durante a confraternização de final de ano 2022.

Figura 12. Equipe nacional Boehringer Ingelheim Saúde Animal durante o Plano de Gestão de Território 2023, composta pelo gerente nacional de vendas, 4 gerentes de território, coordenadores de território, coordenadores do canal direto e promotores técnicos.

Figura 13. Estrutura química da 2-isoxazolina. Fonte: arquivo pessoal.

Figura 14. Estrutura química do afoxolaner, esafoxolaner, fluralaner, lotilaner, tigolaner e sarolaner.

Figura 15. Modo de Ação do Afoxolaner nos Canais de Cloro.

Figura 16. Mensuração da concentração plasmática de fluralaner com administração oral na dose de 160mg/kg em raças Collies MDRA (-/-).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Modelo de visitação de cliente 5 week.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos das isoxazolonas.

LISTA DE ABREVIATURAS

AH: *Animal health*

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

BI: Boehringer Ingelheim

BU: Business unit

DAPE: Dermatite alérgica à picada de ectoparasitas

DTs: Distribuidores

DRC: Doença renal crônica

ENV: Encontro Nacional de Vendas

FDA: Federal Drug Administration

GABA: Ácido gama-aminobutírico

Gp-P: Glicoproteína-P

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

IPB: Instituto Pet Brasil

KOLs: Key opinion leaders

KPIs: Key performance indicators

MDR1: Multi-drug resistance

M.V: Médico(a)-veterinário(a)

OMS: Organização Mundial da Saúde

TROCCAP: Tropical Council for Companion Animals Parasites

SKUs: Stock keeping unit

SNC: Sistema nervoso central

VSS: Volume médio de distribuição

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. INTRODUÇÃO

Este relatório refere-se às atividades desenvolvidas pela discente Amanda Silva de Farias Sereno, graduanda do curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Estevam G. Lux Hoppe, docente do Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única.

O objetivo do estágio em prática veterinária foi vivenciar a rotina de trabalho do médico veterinário na indústria farmacêutica, bem como aperfeiçoar as habilidades técnicas veterinárias, de *marketing* e as *soft skills* da graduanda. As atividades foram desenvolvidas em duas áreas da empresa Boehringer Ingelheim Saúde Animal do Brasil Ltda: time técnico e equipe de campo durante cinco meses.

Foram cumpridas 600 horas de estágio obrigatório. No período de 05 de setembro a 04 de novembro de 2022, o estágio foi realizado no time técnico pets, sob supervisão da M. V. Karin Denise Botteon, perfazendo o total de 270 horas. Durante o período, a estagiária participou com suporte ao time técnico nas demandas burocráticas e técnicas da rotina da empresa.

No período de 07 de novembro a 20 de janeiro de 2023, as atividades foram realizadas junto ao time de campo na mesma empresa, como promotora técnica, sob supervisão da M. V. Talita Franzen Rocio, perfazendo o total de 330 horas. No mesmo, a discente atuou no time de promotoras técnicas de Animal Health de São Paulo e visitou médicos veterinários para levar atualizações científicas da área, bem como informações do portfólio da empresa.

2. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO CURRICULAR

A Boehringer Ingelheim (BI) é a maior empresa farmacêutica de capital fechado do mundo e está entre as 20 maiores empresas farmacêuticas líderes em pesquisa e desenvolvimento do mercado global. A empresa foi fundada em 1885 em Ingelheim, na Alemanha, onde está localizada sua sede e atualmente opera globalmente com 176 afiliadas e mais de 52 mil funcionários. A empresa tem como propósito “transformar vidas por gerações” e, por meio da inovação, proporcionar saúde e bem-

estar aos pacientes. Além disso, tem o compromisso de realizar suas atividades de maneira correta e íntegra e isto é muito refletido nas práticas empresariais. O programa de *Ética & Compliance* é extremamente presente nas políticas e procedimentos do cotidiano.

Estabelecida no Brasil em 1953, a Boehringer Ingelheim possui um escritório em São Paulo, uma fábrica de produtos de saúde humana localizada em Itapequerica da Serra, uma unidade de produção para saúde animal em Paulínia, uma fazenda no Paraná para produção de matéria-prima, além de equipes comerciais atuando em todos os estados do Brasil.

A fábrica de saúde humana da Boehringer, localizada no município de Itapequerica da Serra, em São Paulo, foi inaugurada em 1976, e é uma das mais modernas da companhia. Cerca de 90 milhões de unidades de produtos da BI saúde humana são produzidos anualmente para abastecer os mercados nacional e externo. Destes, mais de 21 milhões de unidades são destinados para exportação. O complexo ocupa 29.244 m² de área construída em um terreno com 210 mil m² de extensão. Lá são produzidos medicamentos como Buscopan® e Buscofem®, entre outros produtos que são exportados para toda América Latina.

Em 2013, a Boehringer Ingelheim do Brasil passou a atuar na área de pequenos animais, por meio da comercialização das vacinas, estendendo a atuação para outras linhas de produtos como antiparasitários e terapêuticos em um segundo momento. A produção da linha de saúde animal concentra-se na fábrica de Paulínia e produtos biológicos, incluindo toda a linha do NexGard®, o antiparasitário para ruminantes Ivomec®, pastas mastigáveis para equinos, como o Gastrogard® e Eqvalan®, e vacina contra febre aftosa Aftobov® também são produzidas no local.

Atualmente, a linha de produtos voltados à saúde de animais de companhia da empresa divide-se em três frentes:

PetParasitcidas, que engloba os ecto e endoparasitcidas: Frontline® (fipronil), indicado para tratamento e controle de infestações por pulgas e carrapatos, em cães e gatos; NexGard® (afoxolaner), indicado para tratamento e controle de infestações por pulgas e carrapatos, em cães a partir de 8 semanas de vida; e NexGard Spectra® (afoxolaner e milbemicina oxima), o primeiro endectoparasitcida no Brasil, indicado

para tratamento e controle de pulgas, carrapatos, sarna e nematódeos em cães a partir de 8 semanas.

- Biológicos, com as vacinas da linha Recombitek: Recombitek C4/Cv, a V6 para cães; a Recombitek C6/Cv, a V8 canina; a Recombitek Max, a V10 indicada para cães e a Recombitek Oral Bordetella contra traqueobronquite infecciosa canina. Há também a Rabisin, vacina preventiva contra raiva para cães e gatos; e a Feline-4 que é a V4 para gatos.

- Terapêuticos, representados por quatro medicamentos diferentes. O Previcox® (firocoxib) que é um Anti-inflamatório não esteroide (AINE), indicado para alívio da dor e inflamação associada à osteoartrite ou à procedimentos pós-operatórios de tecidos moles de cães. O Stomorgyl®, um composto a base de espiramicina e metronidazol, indicado para tratamento das afecções buco dentárias de cães e gatos. Também, o Vetmedin® (Pimobendan), indicado para tratamento da Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em cães, resultante de insuficiência valvar ou cardiomiopatia dilatada. Por fim, o Semintra® (Telmisartana), indicado para redução da proteinúria associada à Doença renal crônica (DRC) em gatos.

As primeiras 270 horas do estágio foram junto do time técnico da Boehringer Ingelheim Saúde Animal do Brasil, de forma híbrida, sendo que, quatro dias da semana eram trabalhados no formato home office e um dia presencialmente no escritório, o qual está localizado na Av. das Nações Unidas, nº 14.171, na Vila Gertrudes, na cidade de São Paulo.

O escritório da empresa fica instalado no edifício Rochaverá nos 17º e 18º andares, e conta com uma recepção, cento e dezesseis estações de trabalho individuais, quatorze salas de foco, vinte e oito salas de reuniões, três salas de bem-estar, um estúdio para transmissão de eventos de forma online, uma cozinha, duas copas, além de amplos espaços para *co-working* (**Figuras 1 a 9**).



Figura 1. Rochaverá corporate towers – prédio do escritório Boehringer Ingelheim saúde animal. Fonte: arquivo pessoal.

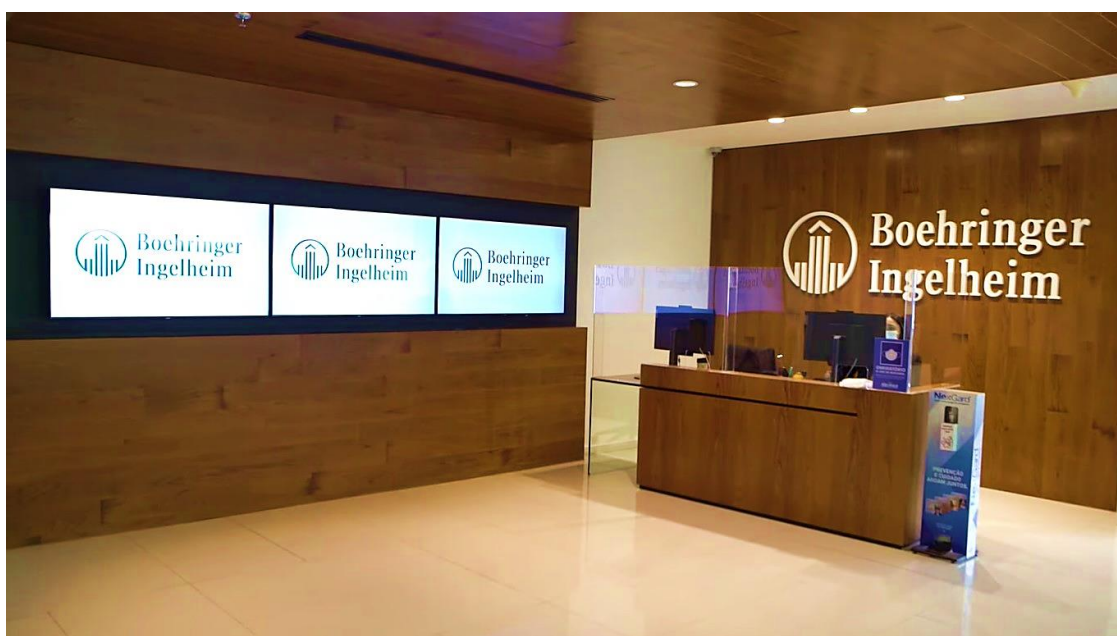


Figura 2. Rochaverá corporate towers – 18° andar. Recepção. Fonte: arquivo Boehringer Ingelheim Saúde Animal.



Figura 3. Rochaverá corporate towers – 18º andar. Espaço de espera da recepção.
Fonte: arquivo pessoal.



Figura 4. Rochaverá corporate towers – 18º andar. Estações de trabalho individuais.
Fonte: arquivo pessoal.

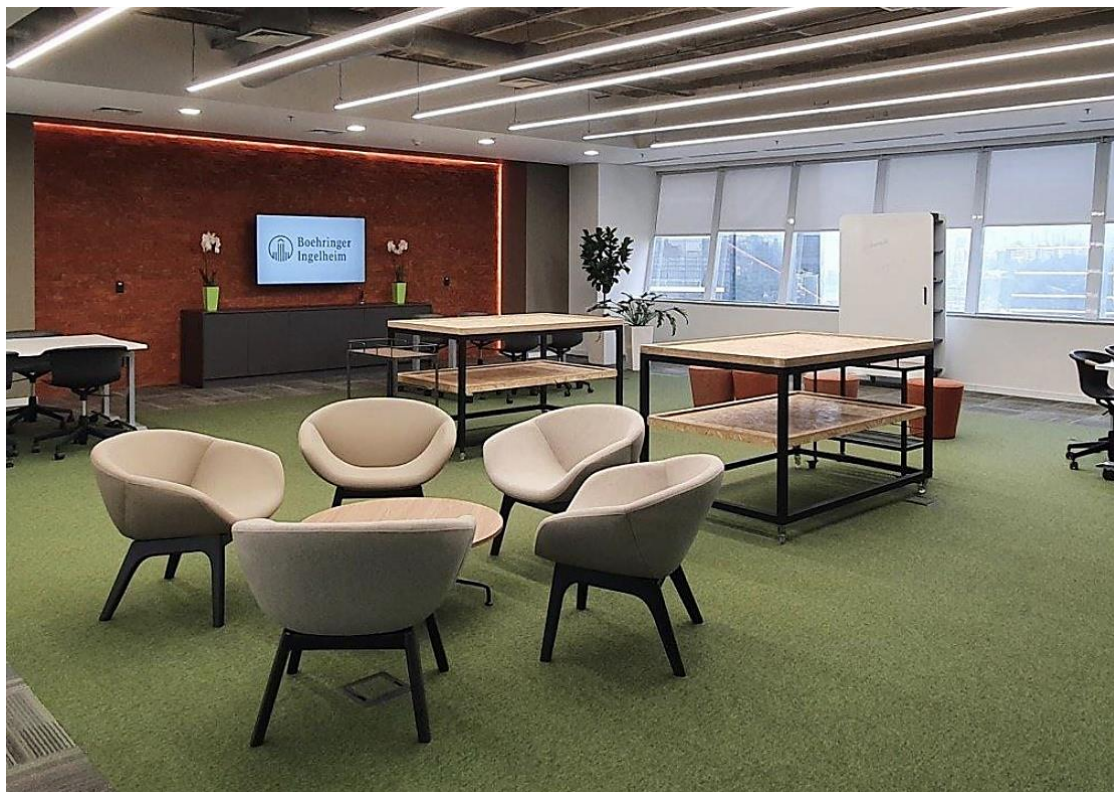


Figura 5. Rochaverá corporate towers – 18º andar. Espaço Go Digital. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 6. Rochaverá corporate towers – 17º andar. Espaço de descanso e ócio criativo. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 7. Rochaverá corporate towers – 18º andar. Sala de reunião Angels. Fonte: arquivo pessoal.

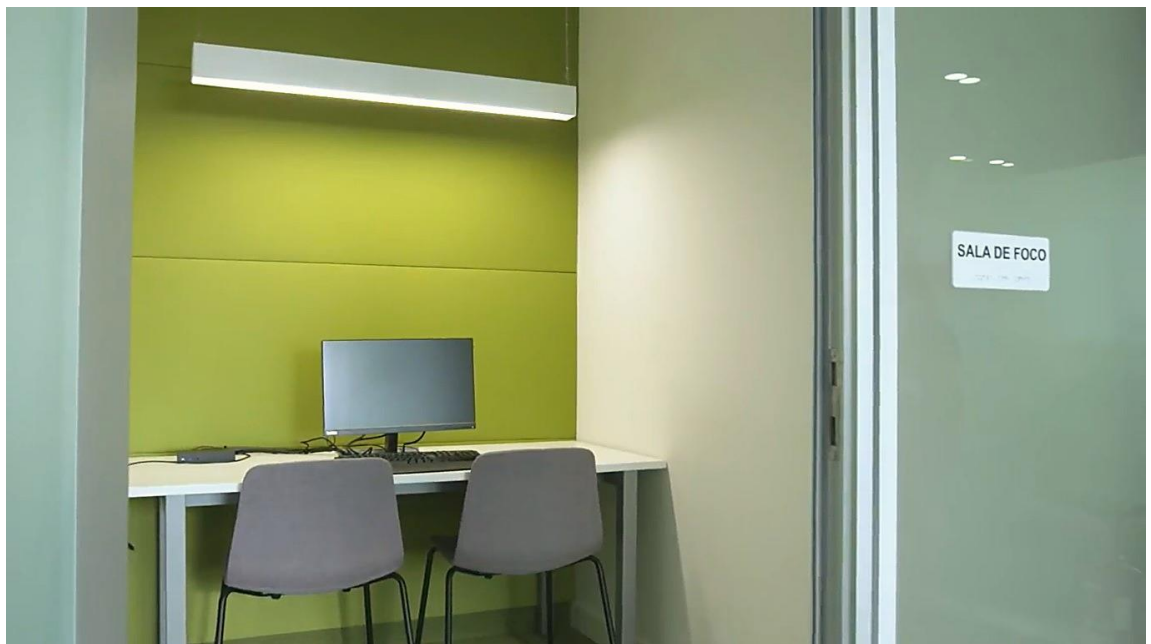


Figura 8. Rochaverá corporate towers – 17º andar. Sala de foco. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 9. Rochaverá corporate towers – 18º andar. Cozinha. Fonte: arquivo pessoal.

A estrutura organizacional da *Business unit* (BU) de pets (**Figuras 10, 11 e 12**) é composta por:

Um diretor de unidade de negócios (BU) que lidera 3 gerentes: uma gerente de Marketing que está à frente de decisões estratégicas e comanda os gerentes de cada uma das marcas (Nexgard®, Frontline®, da linha de biológicos e de terapêuticos) e a gerência técnica; um gerente de Trade Marketing e um gerente Nacional de Vendas. Abaixo da estrutura de vendas estão 4 gerentes de territórios que lideram o time comercial, responsáveis pelas entregas de números de venda (*sell out* e *sell in*) e um gerente técnico de território, que tem como objetivo a otimização do relacionamento com a classe médica-veterinária e aumentar o engajamento com as marcas e geração de demanda.

- a) A gerência técnica de território lidera a equipe de promotores técnicos de campo, composta por 16 pessoas, e é liderada pela M. V. Talita Rocio que conta com duas coordenadoras técnicas de território e quatorze promotores técnicos atuando pelos estados do Brasil.
- b) O gerente de *trade marketing*, responsável pelas equipes de execução & operação, de *retail & vet excellence* e de *training & culture*. Essa equipe é

diretamente responsável pela produção e execução de materiais de *merchandising* para o ponto de vendas. Também, pelo treinamento e engajamento dos funcionários dos distribuidores da empresa na sua área de atuação.

- c) A gerente da marca Nexgard®, que tem no time uma consultora e uma estagiária, é responsável pelas decisões relacionadas à marca em questão, visando garantir o bom desempenho dela no mercado.
- d) O gerente de marca de Frontline® que define estratégias comerciais e de marketing da marca, visando melhora dos resultados.
- e) A gerente de produtos das linhas de biológicos (vacinas) e terapêuticos (Previcox®, Stomorgyl®, Vetmedin® e Semintra®), que conta com uma analista e uma estagiária no time para auxiliar nas estratégias das marcas.
- f) O time técnico é composto pela gerente técnica, M. V. Karin Denise Botteon que é responsável por transformar as mensagens chave das marcas e adequá-las aos diversos públicos a serem impactados dentro e fora da empresa. Também é responsável pelo suporte a áreas internas como farmacovigilância, SAC, jurídico, regulatórios e pesquisa clínica. No seu time estão uma consultora técnica, M. V. Iauani Pancieri, uma analista sênior, M. V. Mariana Silva, e por um estagiário. O escopo da consultora técnica envolve gestão dos eventos destinado a médicos veterinários, patrocínios, parcerias, mídias digitais e auditoria. A analista sênior atua em posição de expert técnica, responsável pelo desenvolvimento e adaptação de todo conteúdo técnico, realizando *updates* constantes, relacionamento com os Key Opinion Leaders (KOLs) e suporte ao SAC.



Figura 10. Organograma simplificado do time de pets da Boehringer Ingelheim Saúde Animal. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 11. Equipe técnica de pets, força de campo Boehringer Ingelheim Saúde Animal, durante a confraternização de final de ano 2022. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 12. Equipe nacional Boehringer Ingelheim Saúde Animal durante o Plano de Gestão de Território 2023, composta pelo gerente nacional de vendas, 4 gerentes de território, coordenadores de território, coordenadores do canal direto e promotores técnicos. Fonte: arquivo pessoal.

3. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES

3.1 Atuação no time técnico

Durante a primeira parte do estágio, desenvolvida junto ao time técnico no escritório, as atividades foram realizadas presencialmente às segundas-feiras e no formato *home office* das terças às quintas-feiras, das 09h às 16h. Nesse período, a supervisão do estágio foi de responsabilidade da M. V. Karin Botteon, gerente técnica, e foram acompanhadas atividades administrativas e técnicas.

Os pilares de forma de trabalho da Boehringer Ingelheim, que atuam como norteadoras e catalisadoras da cultura da companhia, são as competências AAI: *accountability*, agilidade e intraempreendedoríssimo. Nesse período, houve incentivo para desenvolvimento das atividades considerando-se cada um desses pilares.

A *accountability* é a priorização da excelência na execução, por meio da disciplina e colaboração, tomando decisões no tempo apropriado, com equilíbrio entre análise e intuição e com a cultura de, ativamente, buscar e fornecer *feedbacks*.

Já a agilidade envolve desafiar o status quo e nossas premissas, transformando dados em *insights* e estes em ação de forma permanente. Também, aprender por meio da experimentação ativa, com a mente aberta, evitando cometer o mesmo erro duas vezes.

Por fim, o intraempreendedoríssimo que valoriza a atitude otimista, a transformação de ideias inovadoras em resultados de negócios, apesar de condições desafiadoras e correr riscos inteligentes, aproveitando todos os talentos e recursos possíveis.

3.1.1 Atividades administrativas

Fez parte das atividades desenvolvidas pela estudante a manutenção de contrato com fornecedores e formadores de opinião veterinários para palestras e eventos, envolvendo desde o cadastro deles nos sistemas até o preenchimento de contratos, coleta e controle de assinaturas, gestão do pagamento, negociação e organização de prazos.

Também foi possível acompanhar o controle de verba da área junto à gerência, administrando o orçamento anual do departamento através do controle do fluxo de caixa mensal. Ao final de cada ano há o planejamento estratégico de ações para o ano seguinte, de acordo com as metas da empresa e os objetivos específicos do setor. Cada área tem um orçamento anual que deve ser rigorosamente respeitado. Por isso, mensalmente, a equipe era desafiada a indicar quais valores de ações em andamento seriam debitados desse orçamento e a descrição de cada um deles. Era incumbência da estagiária organizar uma planilha controle com as entradas, saídas e pendências monetárias de acordo com a previsão realizada.

Ainda durante o período de estágio, a estudante manteve contato com fornecedores e com o setor financeiro para produção de materiais técnicos e brindes, conduzindo desde a criação de pedidos de compra, acompanhamento da produção, controle de qualidade do serviço prestado e até o pagamento, gerenciando todo o processo burocrático.

Outro aspecto importante do estágio foi a interface com a área de *Marketing* para construção dos materiais promocionais físicos e digitais direcionado tanto para médicos veterinários quanto para os tutores, uma vez que há uma forte relação entre

as áreas. O conteúdo abordado no material advém da área técnica e o *layout* é construído pelo time de marketing, juntamente com as agências parceiras.

De modo complementar, a estagiária foi responsável pela tradução de materiais do time global da empresa para o português, adaptando o conteúdo ao mercado brasileiro. As versões traduzidas passavam por revisão por outros membros da equipe até chegar à versão final.

Por fim, outra incumbência da estagiária foi o envio de amostras grátis de medicamentos da companhia para a equipe de promotores técnicos, para os distribuidores e eventos. A estudante era encarregada de realizar o controle de lotes, de validade e logística para garantir a rastreabilidade dos produtos e a entrega no prazo adequado. A entrega das amostras grátis é restrita a médicos veterinários e segue um rigoroso controle de coleta de dados e aceite. É necessário colher dados pessoais como nome completo, CPF, CRMV, e-mail, telefone, endereço e assinatura, confirmar os dados e a quantidade de amostras recebidas. É permitido um máximo de seis *Stock keeping unit* (SKUs) por pessoa.

3.1.2 Atividades técnicas-veterinárias

Com relação às atividades técnicas, propriamente ditas, a estagiária participou ativamente do desenvolvimento dos materiais técnicos para utilização em campo e treinamento para as lojas. O processo iniciava com o contato com o KOL para apresentação do projeto e negociação do valor. Após, era feito o cadastro do M.V. no sistema, elaboração de contrato e *upload* deste no sistema DocuSign para coleta de assinaturas. Uma vez que o KOL compartilhava a primeira versão do material, o time técnico avalia e retorna a devolutiva para ajustes.

Depois, o material era enviado à agência de criação para desenvolvermos o layout. Por fim, a versão final era carregada no Veeva Vault, sistema oficial de aprovação de documentos da Boehringer Ingelheim. Todos os materiais devem ser aprovados pelo gerente de produto, time técnico, time jurídico e time de assuntos regulatórios.

Durante o período de estágio, a discente elaborou e revisou textos técnicos-científicos para publicações na revista “Nosso Clínico”, referente à temática relacionada com a linha de medicamentos da empresa, como verminoses,

ectoparasitas, doenças cardíacas, doença renal crônica, proteinúria, imunologia, vacinação, entre outros.

Paralelamente, a estagiária trabalhou com o controle do aplicativo VetSmart, maior plataforma tecnológica do mercado veterinário do Brasil, com ferramentas de auxílio, bulário e conteúdos sobre o mercado para estudantes e médicos-veterinários de forma gratuita. Foi de responsabilidade da discente o planejamento estratégico de ações anuais no aplicativo, como definição de datas dos posts, e-mail marketing e temas de palestras. A estudante também fez a análise de performance da empresa nas plataformas, monitorando o número de visualizações das ações e o desempenho das prescrições de produtos Boehringer Ingelheim AH (*Animal Health*) através do *dash* VetSmart.

Ainda com relação a plataformas on-line, a discente foi responsável pelo controle do painel B-connect, plataforma da Boehringer Ingelheim de uso exclusivo para os médicos veterinários e estudantes da área, com informações da linha de produtos para cães e gatos, divulgação de artigos e materiais promocionais. Durante o período, a estagiária alimentou o painel com materiais científicos, promocionais e aulas, assegurando a atualidade das informações para gerar engajamento e visibilidade do portal, além de manter o controle de desempenho de usuários da plataforma.

Outra oportunidade interessante foi a participação ativa da estagiária na organização de eventos internos (convenções, encontros do time, lançamentos de produtos) e externos (congressos, simpósios, feiras). As atribuições iniciavam com o *briefing* com as agências, tendo a responsabilidade de assegurar a boa execução do evento e até a realização do fechamento pós-evento junto com este departamento.

Os eventos anuais realizados pela BU são: Encontro Nacional de Vendas (ENV), que reúne os times de todo o Brasil para atualizações e engajamento; encontro técnico, direcionado aos profissionais médicos veterinários para empoderamento técnico-científico; encontro dos distribuidores, que é a reunião dos distribuidores Boehringer de todo o Brasil para discussões e troca de experiências, visando melhorar a performance dos negócios.

Ademais, a estagiária participava a cada dois meses de treinamentos internos sobre o portfólio e/ou assuntos técnico correlatos para atualizações e capacitação

técnica de toda a equipe interna e dos distribuidores. Nesses, era de responsabilidade da estudante a divulgação das palestras, controle de frequência dos participantes e administração das questões no *chat*.

3.2 Atuação no time técnico - força de campo

Na segunda etapa do estágio obrigatório, a estudante atuou como promotora técnica, de segunda à sexta-feira das 09h às 18h, compondo o time de força de campo da Boehringer Ingelheim Saúde Animal, sendo às sextas-feiras regime *home office*. Nesse momento, a supervisão das atividades foi de responsabilidade da Médica veterinária Talita Rocio, gerente técnica de território na empresa.

A atividade principal foi visitar médicos veterinários em seus locais de atendimento, com frequência e sequência, para criar relacionamento e fazer promoção técnica dos produtos do portfólio, através de atualizações técnico-científicas. Além dos médicos veterinários, também são foco desta ação os balconistas e farmacêuticos de lojas do canal direto como, por exemplo, Petz e Cobasi. Esse trabalho é com orientação para resultado com foco em *sell out*, trabalho de mix de produtos e positivação destes, sempre com flexibilidade para adequação à demanda local, garantindo atendimento individualizado e personalizado.

As visitas aos médicos-veterinários são planejadas mensalmente através do “roteiro 5 week”, isto é, o mapeamento das visitas semanais dos clientes da base que serão visitados durante 5 semanas, de acordo com o potencial e as particularidades de cada um (Tabela 1).

Tabela 1. Modelo de visitação de cliente 5 week. Fonte: arquivo Boehringer Ingelheim.

Modelo Roteiro Padrão Time Técnico

Semana 1

segunda	C1	C2	C3	C4			
terça	CA5	CA6	CA7	CA8	C9	C10	C11
quarta	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18
quinta	C19	C20	C21	C22	C23	C24	C25
sexta	Administrativo						

Semana 2

segunda	C26	C27	C28	C29			
terça	CA27	CA28	CA29	CA30	CA31	CA32	CA33
quarta	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40
quinta	C41	C42	C43	C44	C45	C46	C47
sexta	Administrativo						

Semana 3

segunda	C48	C49	C50	C51			
terça	CA5	CA6	CA7	C52	C53	C54	C55
quarta	C56	C57	C58	C59	C60	C61	C62
quinta	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C69
sexta	Administrativo						

Semana 4

segunda	C70	C71	C72	C73			
terça	CA27	CA28	CA29	C74	C75	C76	C77
quarta	C75	C76	C77	C78	C79	C80	C81
quinta	C82	C83	C84	C85	C86	C87	C88
sexta	Administrativo						

Semana 5

segunda	C89	C90	C91	C92			
terça	CA5	CA6	CA7	C93	C94	C95	C96
quarta	C97	C98	C99	C100	C101	C102	C103
quinta	C104	C105	C106	C107	C108	C109	C110
sexta	Administrativo						

Roteiro 5 week

CA	clientes A visita quinzenal
C	cliente visita a cada 5 semanas
	Livre para encaixe de atendimentos clientes fora da base, SAC, etc.
Administrativo	reuniões, planejamento, treinamentos, suporte DT verificar área de viagem*

As visitas e atividades diárias são lançadas diariamente no Veeva CRM, aplicativo usado para controle da rotina do time de campo. Através deste são gerados dados, por meio dos quais, é mensurada a performance de cada promotor técnico e, consequentemente, do time. Identifica-se quais *Key Performance Indicators* (KPIs) foram alcançados, quais não foram, por quais motivos, entre outras informações. Além disso, acompanhar os resultados de venda, análise de curva ABC (gestão de clientes) x posituação de produtos, mix de SKUs vendidos, desempenho individual de cada área e outras informações válidas para o negócio.

O roteiro de visita técnica ideal é composto por cinco etapas e ela dura, em média, 30 minutos. Primeiramente, realiza-se agendamento, via telefone, e-mail ou WhatsApp para otimização do tempo da visita. Nesse momento analisamos o roteiro e avisamos o cliente quando pretendemos realizar a visita para que ele se prepare. Em seguida, é o momento para o planejamento: revisão dos objetivos da visita, predefinição do assunto a ser abordado, verificação do material de apoio e do histórico da visita anterior.

A visita, propriamente dita, é composta de introdução, apresentação/treinamento técnico e conclusão. A primeira parte é para cumprimentar, apresentar-se a todos os profissionais presentes e buscar o veterinário responsável. Logo depois, da maneira mais didática possível e adaptada para o público em questão, iniciar a apresentação dos produtos, seus benefícios, vantagens, diferenciais e argumentação técnica, procurando sempre fazer perguntas para fixação do conteúdo. Por fim, a conclusão se dá com um momento para resolução de dúvidas, a entrega/envio dos materiais apresentados e o cadastro dos profissionais presentes na ação. Além disso, no encerramento deve-se preencher o roteiro de visitas, anotando pendências, informações e notas para próxima visita, assim como identificar e compartilhar com o time as oportunidades de venda.

Os assuntos abordados nas visitas são norteados pelo ciclo técnico estipulado pela empresa, ou seja, eles determinam alguns produtos focos para serem trabalhados durante o período de dois meses, de acordo com a época do ano e sazonalidade, por exemplo, março amarelo, setembro vermelho, verão e inverno. Desta maneira, cria-se uma ciclicidade na abordagem dos produtos para organizar a frequência e sequência das visitas.

Os KPIs para análise de desempenho são: número de visitas por dia, sendo o mínimo seis; tempo de lançamento das visitas, que deve respeitar o prazo de 48 horas; cumprimento do planejamento dos clientes a serem visitados no mês; assuntos alvos tratados em visitas. Igualmente importante é a manutenção do relacionamento com o cliente, identificar as oportunidades e ter uma comunicação assertiva com o time de vendas.

Outra das tarefas desta parte do estágio foi ministrar treinamentos para equipes de vendas dos distribuidores (DTs) e dos pontos de venda também, bem como,

eventualmente, acompanhar o vendedor em visitas para apoio técnico. A estagiária também pode promover e participar de ações de pós-venda (eventos, feiras, *workshops* e simpósios), assim como contribuir para implementação das estratégias de marketing foram atividades do escopo.

Os dias administrativos, de regime *home office*, são usados para reuniões, elaboração do relatório de prestação de contas, planejamento de visitas da semana seguinte, treinamentos, encontros com os distribuidores, atividades administrativas em geral e resolução de pendências da semana.

Tanto na rotina do escritório como na rotina de campo, todos os colaboradores têm os objetivos e desempenho esperado definidos no início do ano através do diálogo colaborador-gestor. No decorrer do ano ocorrem sessões de *feedbacks* para nivelamento das expectativas, de ambos os lados e no final do ano a trajetória individual é avaliada através da métrica “*bellow*”, “*meeting*” e “*above*”.

“*Bellow*” significa que o colaborador atingiu os objetivos de performance parcialmente ou de forma inconsistente e não demonstrou os comportamentos AAI esperados. “*Meeting*” quer dizer que o colaborador atingiu as expectativas de performance e as prioridades foram totalmente atingidas, levando em consideração os comportamentos AAI. Por fim, “*above*” demonstra que o colaborador superou as expectativas de performance e as prioridades foram totalmente atingidas, sendo constantemente guiado pelo AAI.

Para registro, tanto no estágio extracurricular (2021), como no estágio obrigatório (2022) realizados na Boehringer Ingelheim, foi recebida a avaliação “*above*” e ótimos *feedbacks*, que contribuíram positivamente para a motivação da discente a continuar com o bom trabalho.

4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Durante esses cinco meses de estágio, a estagiária teve a oportunidade de participar e acompanhar atividades do setor técnico tanto do escritório como do time de campo da Boehringer Ingelheim Saúde Animal, desempenhando com autonomia as atividades administrativas e técnicas médicas veterinárias. A prática permitiu acompanhar boa parte da rotina do médico veterinário na área de animais de companhia da indústria farmacêutica.

Outra parte fundamental da complementação de formação foi a vivência da rotina de campo, colocando em prática o aprendizado obtido durante o período de estágio no time Rochaverá. A complementariedade das áreas foi vivenciada, uma vez que o escritório fornece toda a base para o campo trabalhar e o time de campo dá a direção, indicando suas necessidades e oportunidades de melhoria.

A preparação técnica da estudante foi fundamental para assumir a responsabilidade de representar a empresa, em contato direto com os médicos veterinários, contribuindo sobremaneira a reduzir a insegurança profissional comum nessa etapa da formação. Os estudos foram fundamentais no processo, porém, a contribuição de um time dedicado e disposto a dar todo o suporte e apoio necessário foi imprescindível para formação da futura profissional.

Com relação aos aprendizados durante o período, destacam-se a organização das tarefas individuais e de planilhas e documentos da empresa, aperfeiçoamento das habilidades de pacote office; estabelecimento de prioridades nas demandas que surgem ao decorrer do expediente e melhora da comunicação necessária para contato com KOLs, fornecedores e outros times. Durante o estágio, também foi bastante praticada a interpretação de dados e análise de performance em planilhas e *tableaus*. Graças à cultura da empresa, a estagiária desenvolveu o costume de solicitar *feedbacks* e aplicá-los no cotidiano. Aperfeiçoou suas habilidades multitarefas, planejou e cumpriu com prazos e entendeu a importância de ser um profissional humano acima de tudo. Um ponto de destaque é que o contato frequente com outros idiomas no ambiente empresarial, sobretudo o inglês, contribuiu para o desenvolvimento e aperfeiçoamento do idioma.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A formação do médico veterinário é aprimorada durante do Estágio Obrigatório em Prática Veterinária, permitindo que a acadêmica tenha vivência prática da rotina da área escolhida. A realização do estágio curricular no ramo da indústria farmacêutica pet, sob orientação do professor Estevam G. Lux Hoppe, na Boehringer Ingelheim, foi essencial para a formação acadêmica da discente e, principalmente, para que a aluna tivesse certeza da área que escolheria seguir profissionalmente.

O estágio em uma empresa do porte da BI possibilitou que a graduanda adquirisse experiência e aperfeiçoasse os conhecimentos teóricos e práticos

veterinários adquiridos durante a graduação e aprimorasse suas *soft skills* para que saia para o mercado de trabalho uma profissional completa e competente.

A multidisciplinaridade e variedade das funções executadas durante esses meses na companhia fizeram com que a discente explorasse ao máximo seu potencial e habilidades, além de apresentar um leque de possibilidade/oportunidades de atuação para o médico veterinário dentro da indústria farmacêutica.

II. MONOGRAFIA

REVISÃO DE LITERATURA: USO DE ISOXAZOLINAS COMO ALTERNATIVA AO CONTROLE DE ECTOPARASITAS DE ANIMAIS DE COMPANHIA

1. INTRODUÇÃO

A relação de proximidade entre animais de companhia e o homem é antiga, contudo, recentemente a inserção dos pets no núcleo familiar e início de convivência mais próxima é bastante recente (PAUL et al., 2010). Quarenta por cento dos lares ao redor do mundo possuem animais de estimação e, no Brasil, segundo o Instituto Pet Brasil (IPB), o número de pets já passa de 149 milhões, sendo que a população de gatos cresce mais do que a de cão desde 2021. E cerca de $\frac{3}{4}$ dos tutores de pets consideram os animais de companhia como membros da família (IPB, 2022).

Animais podem transmitir doenças infecciosas aos humanos e vice-versa. Estas são chamadas zoonoses, as quais a Organização Mundial da Saúde (OMS) define como “doenças ou infecções naturalmente transmissíveis entre animais vertebrados e seres humanos” (OMS, 2023). Elas representam uma importante ameaça à saúde e ao bem-estar da população, uma vez que 60% das doenças que afetam humanos também afetam animais (KARESH et al. 2012). A transmissão pode ser de forma direta, por meio de secreções ou contato físico, como mordeduras e arranhaduras. Ou indireta, por meio de vetores como pulgas, carrapatos e mosquitos, por exemplo (ACHA; SZYFRES, 2001). Sendo assim, o médico veterinário tem papel fundamental na saúde única (saúde humana, animal e ambiental de forma integrada) e deve notificar os órgãos públicos e educar os tutores sobre essas doenças, bem como preveni-las (BRANDÃO, 2015).

Nesse contexto, as pulgas, carrapatos e sarnas são uma importante preocupação para a saúde única, uma vez que têm ampla distribuição geográfica e podem carrear doenças de alta relevância clínica. A prevenção das zoonoses, por meio de medidas físicas e químicas, tanto no animal, quanto no ambiente, é essencial (LINARDI, 2004). Atualmente existem diversos compostos no mercado para o tratamento de parasitas em animais, com diferentes mecanismos de ação (HSU; MARTIN, 2013; TAYLOR, 2001). Geralmente, as moléculas usadas na profilaxia de agentes patogênicos de uma enfermidade são os mesmos utilizados em seu tratamento (GAMITO, 2009).

2. ECTOPARASITAS

Os ectoparasitas são organismos que possuem ação espoliadora e/ou vetorial de agentes patógenos que podem ser encontrados na pele e mucosas. A infestação com ectoparasitas pode levar a quadros graves de doenças, algumas das quais zoonóticas, como a bartonelose, dipilidiose, sarnas e outras (EHLERS et al., 2019; TROYO et al., 2012; MONTEIRO, 2016).

A Bartonelose, doença da arranhadura do gato, é uma enfermidade transmitida por meio da infecção pela bactéria *Bartonella henselae*, decorrente de uma lesão na pele. No homem, os sintomas envolvem febre baixa, calafrios, mal-estar, dores e exantema, com registros ocasionais de dores de cabeça, anorexia e esplenomegalia (CHOMEL et al., 2006; ROLF et al., 2015). Excepcionalmente, a doença pode apresentar manifestações atípicas, com alterações oculares, encefalite, endocardite, anemia hemolítica, hepatomegalia, esplenomegalia, glomerulonefrite, pneumonia e osteomielite no ser humano (CHOMEL et al., 2006). Já em animais, a doença pode variar desde bacteremia subclínica até encefalite, febre, linfadenomegalia, endocardite e miocardite, doença ocular, dermatite e outras manifestações mais raras (ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al., 2018).

A sarna é causada por ácaros que penetram a camada queratinizada da pele e produzem túneis no interior dos quais permanecem durante toda sua vida. Ao longo do tempo, eles liberam substâncias que interferem com a resposta imunológica do hospedeiro (ARLIAN; MORGAN, 2017). A sarna sarcóptica, de caráter temporário, é adquirida por humanos principalmente por contato da pele desprotegida com animais afetados e é caracterizada por áreas com pápulas eritematosas, com prurido moderado a intenso e é autolimitante (ROLF et al., 2015). Já a sarna otodécica é caracterizada por lesões alopécicas, descamativas e crostosas, com prurido acentuado, inicialmente localizadas na pina das orelhas. Com a cronificação da infestação, eritema e adenopatias podem ser observados, e as lesões podem se estender para a face, pescoço, região ao redor dos olhos e patas (CURTIS, 2004). A doença nos animais é caracterizada por dermatite com forte descamação, com possibilidade de surgimento de escoriações e alopecia nos casos mais graves, podendo evoluir para dermatite miliar em gatos (JOFRE et al., 2009).

Por fim, a dipilidiose afeta cães, gatos e humanos, em especial crianças. É uma zoonose em que pulgas e piolhos atuam como hospedeiro intermediário do cestódeo

Dipylidium caninum, que se hospeda no intestino delgado do hospedeiro definitivo. De forma geral, os animais infectados podem apresentar alterações gastrintestinais, lambertura frequente e prurido anal, sendo frequente a visualização de proglotes dos parasitas nas fezes, e os humanos, apresentam alterações gastrintestinais e prurido anal (SAMKARI et al., 2008)

2.1 Aracnídeos

2.1.1 Carrapatos

Os carrapatos são aracnídeos hematófagos com oito patas e o corpo dividido em cefalotórax e abdômen. Possuem apêndices cefálicos representados por um par de quelíceras e um par de palpos, ou seja, mandíbulas e maxilas, respectivamente. (COSTA, 2018).

Em cães de regiões urbanas, o carrapato-vermelho-do-cão *Rhipicephalus sanguineus* é a mais prevalente, enquanto em ambientes rurais, pelo fato dos cachorros comumente terem acesso a matas e pastagens, a proliferação de carrapatos-estrela *Amblyomma sculptum* também é favorecida (LABRUNA; PEREIRA, 2001). Por outro lado, gatos não são tão comumente infestados quanto os cães, com relatos esporádicos de parasitismo por *A. sculptum*, *Dermacentor variabilis* e *Ixodes scapularis* (DRYDEN; PAYNE, 2004).

A distribuição populacional dos carrapatos está diretamente associada às características climáticas, da paisagem e da disponibilidade de hospedeiros. No Brasil, larvas e ninfas da espécie *Amblyomma sculptum*, por exemplo, são mais presentes nos períodos mais secos e com temperaturas mais amenas, e os adultos nos meses mais quentes e úmidos (SILVEIRA; FONSECA, 2013).

Os carrapatos funcionam tanto como transmissores mecânicos e biológicos de diversas enfermidades e há dezenas de doenças que podem ser transmitidas por meio da picada, de excremento ou da própria ingestão dos mesmos (LABRUNA; PEREIRA, 2001). As doenças infecciosas mais comuns envolvem a erliquiose monocítica (patógeno principal *Ehrlichia canis*), febre maculosa (bactéria *Rickettsia rickettsii*), babesiose (protozoário *Babesia canis*), micoplasmose (*Mycoplasma* spp), entre outras. Além disso, a dermatite alérgica associada à picada de ectoparasitas (DAPE) e dermatites secundárias a lesões cutâneas decorrentes da picada também são frequentes (MASSARD; FONSECA, 2004). Apesar de cada doença ter suas

particularidades e cursar diferente uma da outra, de modo geral, as principais manifestações clínicas abrangem principalmente febre, emagrecimento, fadiga e anemia. (MASSARD; FONSECA, 2004).

2. 1. 2. Ácaros

Os ácaros, pertencentes a classe arachnida, possuem de corpo globoso, oito patas curtas, grossas e cônicas, ventosas tarsais e machos desprovidos de ventosas copuladoras e lobos abdominais. Além disso, o gnatossoma com a peça bucal, é composto por quelíceras e palpos (COSTA, 2018).

2. 1. 3. Sarna sarcóptica

A sarna sarcóptica é causada pelo ácaro escavador *Sarcoptes scabiei* var. *canis* em cães e *Notoedres cati* em gatos, conhecido por ácaros escavadores, pois cavam galerias na derme dos animais acometidos. Ainda não é completamente elucidado a forma de transmissão dos sarcoptes, uma vez que há diversas variedades com morfologia e padrões distintos. A dermatite parasitária está presente mundialmente e pode afetar diversos animais, incluindo o homem, causando manifestações clínicas geralmente leves e autolimitantes e é mais comum em cães (HAMPEL et al., 2018).

Em geral, essa sarna é altamente contagiosa, transmitida pelo contato direto, e caracterizada por prurido intenso, alopecia, escoriação, pápulas, hiperqueratose e inflamação, potencialmente associada a infecções bacterianas secundárias e piodermite, causando muito incômodo ao hospedeiro. O diagnóstico definitivo de sarna sarcóptica é realizado por meio da demonstração de ácaros *Sarcoptes* em raspados de pele (VERENA et al., 2018; BARROS et al., 2019).

2. 1. 4. Sarna demodécica

A Demodeciose, popularmente conhecida como “sarna negra” é uma das doenças de pele mais frequentes em cães e compõe uma das mais importantes enfermidades na dermatologia veterinária. É causada por ácaros do gênero *Demodex*. Ao nascer, os filhotes pegam ácaros de suas mães por contato direto, ou seja, eles são agentes naturais da microbiota da pele, entretanto, o quadro se dá quando há proliferação demasiada desses organismos. A doença pode ser dividida em duas manifestações clínicas: a sarna demodécica localizada e a generalizada (LEBON et al., 2018).

A forma localizada geralmente acomete filhotes e é composta por manifestações clínicas mais brandas, como coceira e alopecia leves, podendo ser autolimitante. Já a forma generalizada é mais grave. Há lesões mais extensas difundidas por uma ou mais partes do corpo do animal, podendo apresentar alopecia, eritema intenso, hiperpigmentação, exsudação, crostas e até mesmo infecções bacteriana secundárias e piordemite (LEBON et al., 2018). A patogênese ainda não é exata, mas, provavelmente está relacionada a fatores nutricionais, genéticos, imunológicos (imunossupressão) e estresse. E o diagnóstico deve ser confirmado por meio do raspado profundo de pele com a detecção dos ácaros (LEBON et al., 2018; SANTAREM, 2007).

2. 1. 5. Sarna otodécida

A sarna otodécida ou otocariose tem importante relevância clínica por ser difundida em todo o mundo, ser muito contagiosa em cães e gatos, transmitida pelo contato direto e frequente na clínica médica veterinária. O causador da sarna otodécida é o ácaro *Otodectes cynotis*. Esse parasita obrigatório se alimenta sobretudo de células epiteliais, secreção auricular e, eventualmente, dos fluidos do tecido do conduto auditivo, causando profunda irritação e afetando negativamente o bem-estar do animal (TIELEMANS et al., 2021).

As manifestações clínicas mais comuns são eritema em toda extensão do conduto auditivo, acompanhado de secreção ceruminosa amarronzada e pápulas crostosas também podem estar presentes. A otite externa é caracterizada por prurido intenso, balançar de cabeça e dermatite. Devido ao prurido intenso pode ocorrer automutilação e otohematoma, com possibilidade de complicação por infecção bacteriana secundária e, conseqüentemente, otite externa purulenta (KRAFT et al., 1988; SCOTT; HORN. 1987). O diagnóstico é clínico e por meio do exame citológico com coleta do cerumen do canal auditivo e visualização dos ácaros (CAMPOS et al., 2019).

2.2 Pulgas

As pulgas são os parasitas mais prevalentes em carnívoros domésticos (BEUGNET et al., 2014). Pertencentes à classe dos insetos, ordem *Siphonaptera*, possuem o corpo dividido em três partes: cabeça (contendo o aparelho bucal), tórax e abdômen e têm aparelho bucal do tipo picador-sugador (COSTA, 2018).

Existem cerca de 2.500 espécies de pulgas descritas, das quais, pelo menos 15 infestam cães e gatos. As mais relevantes no contexto de saúde única são as pulgas do gato *Ctenocephalides felis*, e do cão *Ctenocephalides canis* e a pulga comum *Pulex irritans*, sendo a primeira a mais prevalente em infestações de cães e gatos em todo o planeta (TAD; MICHAEL, 2014). Estes insetos permanecem nos cães e gatos se alimentando e realizando a cópula. Pulgas adultas podem colocar até 50 ovos por dia, os quais se desprendem dos hospedeiros e infestam também o ambiente (DRYDEN; RUST, 1994).

Dessa forma, o controle deve ser realizado rigorosamente tanto sobre a forma adulta e larvais com aplicação de princípios ativos tais quais fipronil, imidacloprid, nitenpiram, selamectina, metaflumizona, piriprol e spinosad, como no ambiente, por meio de lavagem e pulverização de produtos à organofosforados, piretróides, carbamatos ou análogos ao hormônio juvenil no ambiente, bem como por meio do uso de aspirador de pó para retirada de matéria orgânica (COSTA, 2018).

Além de causar desconforto aos animais de estimação e seus donos, as pulgas dos gatos são associada à causa ou transmissão de algumas doenças. *Ctenocephalides felis* é a principal responsável pela DAPE, além de atuar como hospedeiro intermediário do cestódeo intestinal *Dipylidium caninum* e do filarídeo *Acanthocheilonema reconditum*, além de ser o principal vetor da bartonelose, relacionada à *Bartonella hensellae*, conhecida popularmente como doença da arranhadura do gato, uma importante zoonose (BEUGNET et al., 2014).

2.3 Piolhos

Os piolhos são ectoparasitos obrigatórios de mamíferos que têm o corpo achatado dorso ventralmente e cabeça mais estreita quando comparada ao tórax. A peça bucal pode ser do tipo picadora-sugadora ou mastigador e são desprovidos de asas, ou seja, são considerados ápteros e possuem garras modificadas com pinças para se fixar no pelo do hospedeiro (COSTA, 2018).

Pode-se separá-los em dois grupos distintos: piolhos mordedores, que se alimentam de tecido epidérmico e matéria orgânica, e piolhos sugadores, os quais são hematófagos. Os locais de predileção desses parasitas são a orelha, pescoço e dorso do animal e eles são transmitidos pelo contato direto e por fômites. As espécies mais comuns são *Linognathus setosus* (sugador) e *Trichodectes canis* (mastigador) e são

encontradas no mundo todo, porém, o sugador é raro na América do Sul. Infestações maciças podem causar irritação severa, com prurido, eritema, descamação, crostas, pápulas e até anemia em filhotes ou animais imunossuprimidos (MIHALCA et al., 2022; TROCCAP, 2022).

3. ECTOPARASITICIDAS

Considerando que há mais de duzentas enfermidades zoonóticas (OMS, 2023), a relevância da saúde única e a mudança do estilo de vida dos animais, surgiu a necessidade de novos estudos buscando por opções para controle de pulgas e carrapatos em animais de companhia. Os produtos comerciais eram geralmente tratamentos tópicos como *spot-ons* (conhecidos como pipetas), *sprays* ou coleiras. Estes possuem efeito “*knock down*”, isto é, um efeito super rápido em matar pulgas e carrapatos e/ou efeito repelente (BEUGNET; FRANC, 2012). Procurava-se descobrir novos medicamentos que fossem seguros, eficazes e duradouros contra ectoparasitas e atuassem de forma sistêmica, considerando animais que vivem em áreas de alto risco e aqueles que tomam banho com alta frequência (ISADORA; MARCY, 2019; JUNQUERA, 2018).

Há dezenas de princípios ativos que têm níveis de eficácia e segurança satisfatórios, assim como diferentes apresentações. Os comprimidos palatáveis e/ou mastigáveis geralmente são de fácil administração (principalmente para cães) e compõem os produtos mais recentes do mercado (ISADORA; MARCY, 2019). Alguns não são recomendados para felinos, uma vez que não há estudos suficientes para esta espécie (CARITHERS et al., 2016).

Os fármacos de uso tópico (*spot on*, *pour on* ou *spray*) muitas vezes são associadas a outros agentes farmacológicos para agregar função ao medicamento. Possuem elevada eficácia, porém ativos mais antigos, tais como o amitraz e/ou a permetrina, apresentam maior risco de toxicidade comparado aos ectoparasiticidas administrados oralmente. Os *spots on* geralmente têm apresentações com diferentes intervalos de pesos tanto para a espécie canina como para felina, aumentando, assim, a segurança da categoria. São muito convenientes para gatos, pois a administração é simples e menos estressante para o paciente (TAYLOR, 2001).

Uma outra categoria de parasiticidas são aqueles na forma de coleiras. O tratamento, distribuído pela pele e pelo através de coleira de liberação lenta se

destaca por tempo mais prolongado que as demais formas de administração (TAYLOR, 2001). Essa categoria sofre importante influência da água, como banhos, mergulhos e sol, por exemplo. No entanto, é uma excelente opção para animais com elevado risco de reinfecção e ariscos ou, ainda, que precisam de atuação de princípios ativos repelentes contra mosquitos, já que é uma categoria que comumente apresenta tais propriedades devido sua composição (ISADORA; MARCY, 2019).

Já o tratamento sistêmico, via oral, oferece uma distribuição rápida e uniforme para todas as áreas do corpo, com início de atividade usualmente mais rápido e potencial de duração de ação mais longa. Contudo, a pulga ou o carrapato são alcançados pelo tratamento sistêmico somente quando tentam se alimentar do sangue do hospedeiro. Dessa forma, não é possível, com base nas informações publicadas disponíveis, garantir que uma ou outra abordagem de tratamento seja superior à outra em todos os cenários (KURT; ROB, 2016).

A sugestão de protocolo de prevenção contra ectoparasitas deve ser feita pelo médico veterinário com base no estilo de vida do animal e na sazonalidade dos parasitas. Animais expostos a maiores risco, aqueles que têm diferentes contactantes e acesso à rua ou aqueles que vivem em regiões endêmicas para determinada enfermidade, devem ser rigorosamente protegidos. Em casos de tratamento de infestações, deve-se ressaltar ao tutor a importância do tratamento do ambiente concomitantemente ao do animal para êxito da intervenção (MOREIRA, et al., 2014).

A eficácia do antiparasitário sistêmico está diretamente relacionada às propriedades farmacocinéticas do medicamento na espécie-alvo. A absorção, distribuição e metabolismo são etapas importantes que regem a velocidade e a duração da ação da droga (BEUGNET; FRANCO, 2012).

4. ISOXAZOLINAS

Em 2013 surgiu a nova classe de ectoparasiticidas: as isoxazolinas (JUNQUERA, 2018). Um grupo de fármacos que atua a nível sistêmico, oferecendo eficácia prolongada no controle e prevenção de diversos gêneros e espécies de artrópodes e insetos parasitas em cães e gatos. Existem atualmente pelo menos seis medicamentos com moléculas dessa classe que receberam aprovação para uso no mundo: afoxolaner e esafoxolaner (NexGard® e NexGard Combo®, respectivamente, da Boehringer Ingelheim), fluralaner (Bravecto®, MSD Animal Health), sarolaner

(Simparic®, Zoetis Pets), lotilaner (Credeli®, Elanco Animal Health) e tigolaner (Felpreva®, Vetoquinol) (JUNQUERA, 2018; BULA NEXGARD COMBO®, 2021; BULA FELPREVA®, 2021).

As isoxazolininas foram descobertas intencionalmente, por meio de pesquisas e dados prévios de potenciais moléculas candidatas que demonstraram atuar em GABA/glutamato específicos receptor que inibe os canais de íons cloreto de artrópodes (OZOE et al., 2010; GARCIA-REYNAGA et al., 2013; GASSEL et al., 2014). Tais moléculas foram individualmente estudadas com relação a atividade inseticida e acaricida e após uma primeira bateria de testes, as mais promissoras e seguras seguiram para fase de testes clínicos, visando a potencial introdução comercial (KURT; ROB, 2016).

As moléculas da classe disponíveis comercialmente diferem em sua estrutura química específica, mas são todas baseadas na 2-isoxazolinina, isto é, no anel isoxazolinínico, que tem por característica possuir um átomo de oxigênio (O) na posição 1 do anel, um átomo de nitrogênio (N) na posição 2 e uma ligação insaturada sp^2 entre o nitrogênio e o carbono adjacente (KURT; ROB, 2016).

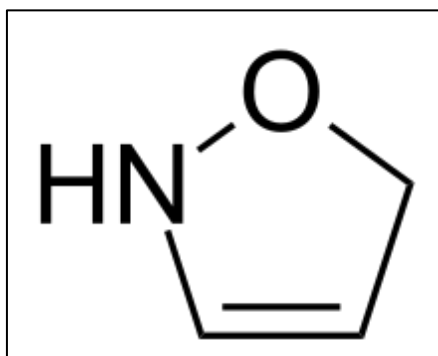


Figura 13. Estrutura química da 2-isoxazolinina. Fonte: Wikipedia.

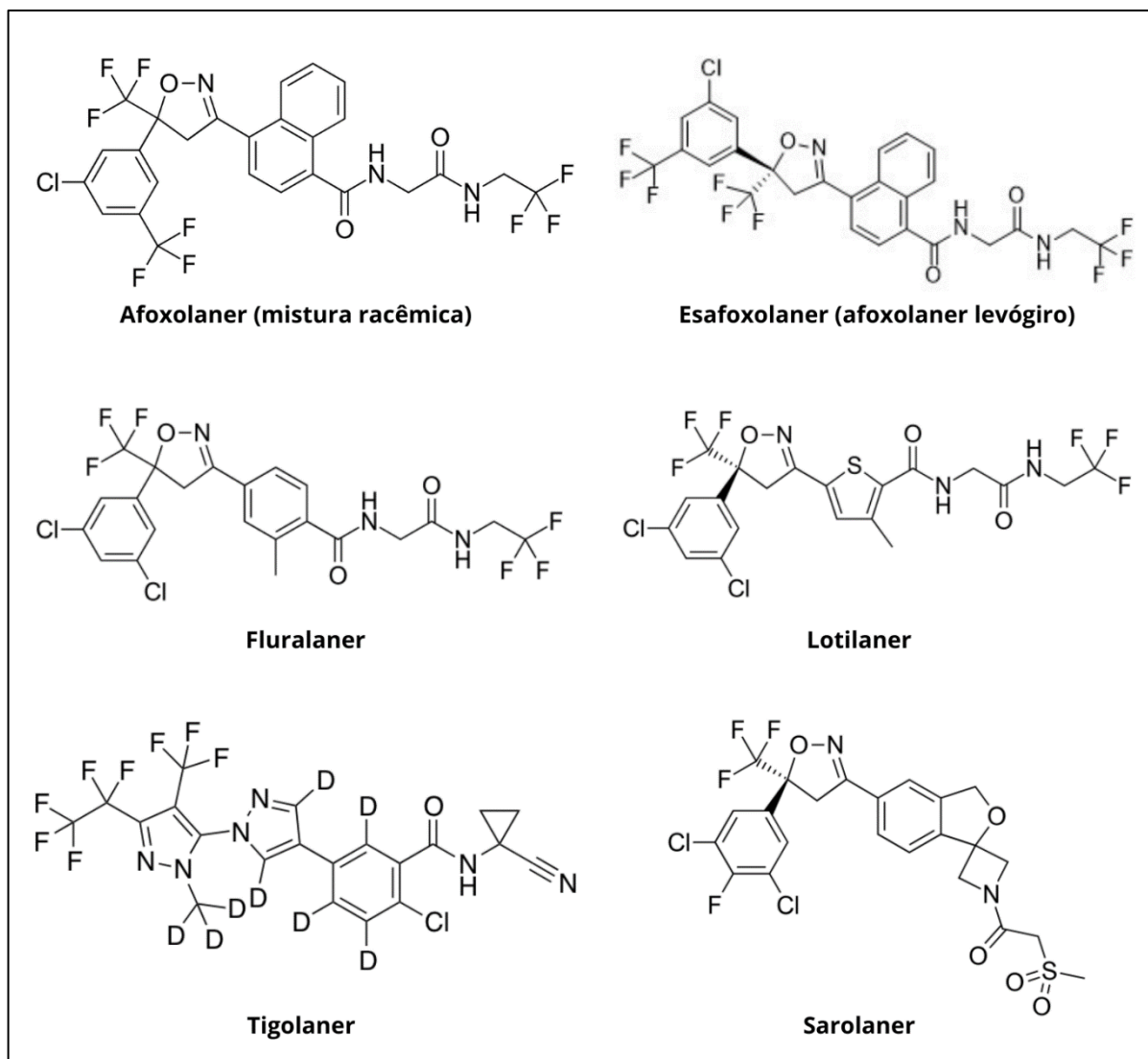


Figura 14. Estrutura química do afoxolaner, esafoxolaner (mistura levogira do afoxolaner), fluralaner, lotilaner, tigolaner e sarolaner – Fonte: DIAS, 2019 - adaptado.

Esta nova classe propicia eficácia sistêmica específica e prolongada contra diversos ectoparasitas e fornece controle eficaz comparado a compostos mais antigos. O modo de ação das isoxazolinolinas é através do bloqueio seletivo dos canais de cloro dependentes dos receptores ácido gama-aminobutírico (GABA - Gamma-AminoButyric Acid) e glutamato, promovendo influxo de íons cloro e, conseqüentemente, hiperpolarização da membrana e paralisia flácida, culminando na morte do parasita (OZOE et al., 2010; KILP et al 2014; ZHAO; CASIDA, 2014) (**Figura 15**).

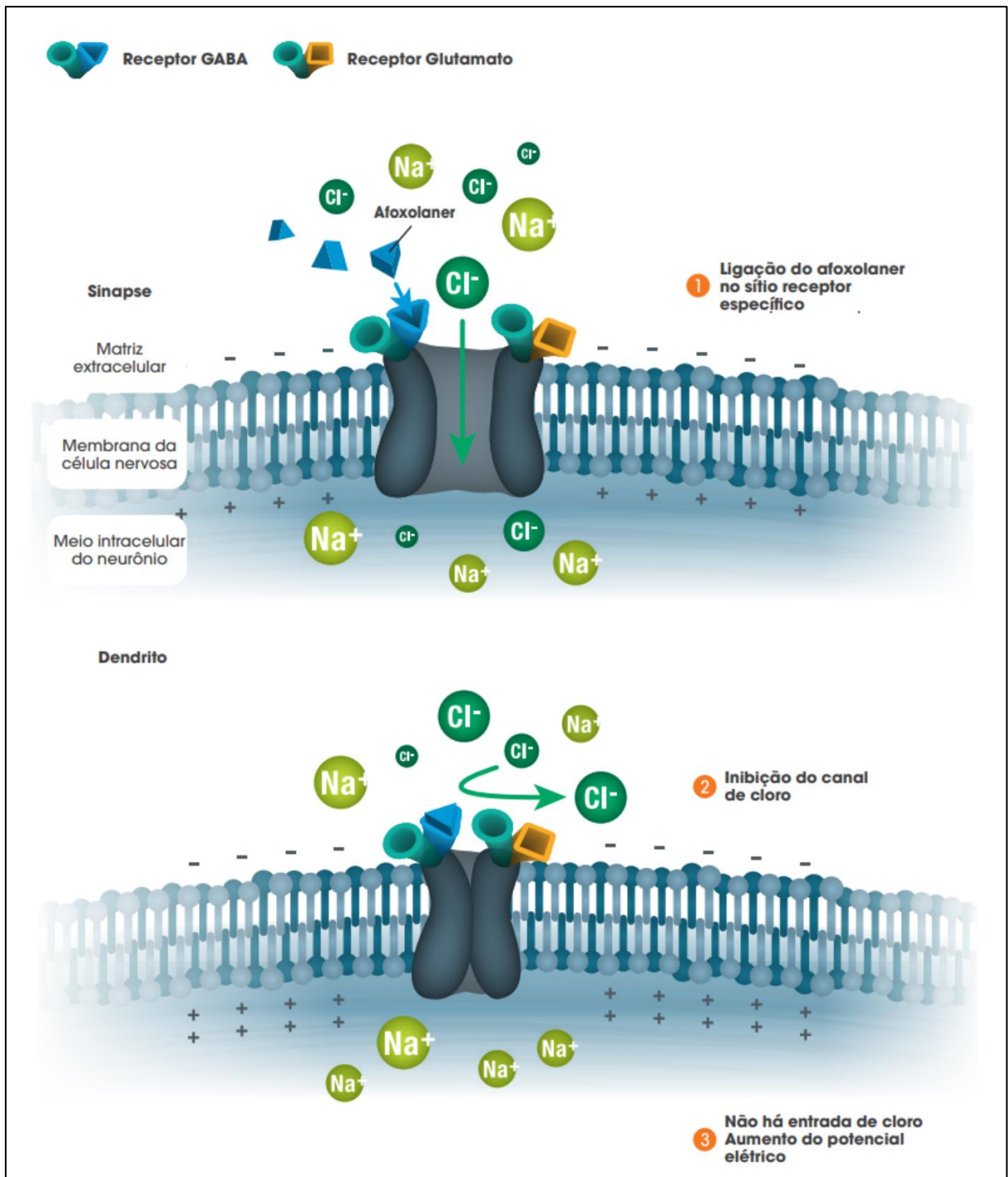


Figura 15. Modo de Ação do Afoxolaner nos Canais de Cloro. Fonte: arquivo Boehringer Ingelheim.

Tanto os receptores da GABA como os de glutamato são criticamente importantes para neurotransmissão efetiva dos invertebrados, pois exercem suas ações estimulando influxo de cloreto no tecido pós-sináptico. Sendo assim, após a absorção e distribuição no sistema circulatório, as isoxazolininas matam os

ectoparasitas que picam os animais tratados por hiperexcitação e paralisia flácida decorrente do bloqueio seletivo dos canais de cloro dependentes dos receptores GABA e glutamato, promovendo intenso influxo de íons cloro (GASSEL et al., 2014; OZOE et al., 2010).

O ácido gama-aminobutírico é o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central (SNC) de vertebrados (GASSEL et al., 2014; KRNJEVIC, 2004; KRNJEVIĆ, 2010) e no SNC e periférico de invertebrados (LUNT, 1991). Ele tem cinco transmembranas subunidades, cada uma composta por quatro hélices, as quais são o alvo das isoxazolinás, apesar do local exato de inibição ainda não ter sido precisamente identificado (WEBER; SELZER, 2016). Com base em estudos recentes, variações e substituição nos arranjos das subunidades é responsável pelos diferentes ação farmacológicos do alvo da droga e pelo elevado grau de segurança em vertebrados (ZHOU et al., 2021).

Na década de 1980 descobriu-se o papel dos receptores GABA como alvo inseticida através de estudos com os organoclorados dieldrin e lindano (OZOE et al., 2010; GHIASUDDIN et al., 1982; LAWRENCE et al., 1984) porém, foi a partir da chegada dos fenilpirazóis com administração tópica (como o fipronil) que maiores potenciais foram explorados (OZOE et al., 2010). As isoxazolinás mostram-se ainda mais potentes com relação a capacidade de ligação dos receptores nos canais de cloreto controlados por GABA dos artrópodes e, portanto, uma ação inibitória única e seletiva no sistema nervoso dos invertebrados (GASSEL et al., 2014).

No mercado, os medicamentos estão disponíveis em algumas apresentações com diferentes concentrações indicadas para um intervalo de peso específico do animal.

No Brasil, a bula do afoxolaner consta a indicação para o tratamento e prevenção mensal de carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus* e *Haemaphysalis longicornis*) e pulgas (espécies *Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis*) em cães acima de 8 semanas de idade e 2kg de peso. Esse medicamento é conhecido por ter alto “Speed of Kill”, eliminando as pulgas antes que coloquem ovos, atingindo 100% de eficácia em 8

horas para pulgas. Sendo a dose para cães de 2,5mg/kg uma vez por mês (BULA NEXGARD®, 2014).

Em bula, o esafoxolaner, *spot on*, na dose de 1,44 mg/kg é indicado para tratamento de infestações por pulgas (*Ctenocephalides felis*), carrapatos (*Ixodes scapularis* e *Ixodes ricinus*) e ácaros sarnas (*Otodectes cynotis* e *Notoedres cati*) em felinos, promovendo proteção por até cinco semanas. Além disso, pode ser utilizado para o auxílio do controle da DAPE. Pulgas e carrapatos são eliminados, respectivamente, em 24 e 48 horas após o tratamento, matando pulgas antes da ovoposição e, portanto, evitando o risco de contaminação do ambiente (BULA, NEXGARD COMBO, 2021).

Já o fluralaner, em bula, é recomendado para o tratamento de carrapatos (*Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis* e *Rhipicephalus sanguineus*) e pulgas (*Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis*) em cães, com início de ação de 8 horas para pulgas, 12 horas para carrapatos e persiste por 12 semanas. A dose é de 25mg/kg para espécie canina e pode ser usado como parte da estratégia de tratamento para DAPE (BULA BRAVECTO®, 2014).

O sarolaner, na bula brasileira, é indicado para o tratamento e prevenção de infestações por pulgas (*Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis*), tratamento e controle de infestações por carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma maculatum*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes hexagonus*, *Haemaphysalis longicornis* e *Haemaphysalis elliptica*), tratamento e prevenção de sarna causada por *Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis* e *Otodectes cynotis*, na dose de 1,25 a 5 mg/kg mensalmente. Auxilia na prevenção da transmissão de *Borrelia burgdorferi* (Doença de Lyme) e *Anaplasma phagocytophilum* e *Babesia canis* (BULA SIMPARIC®, 2016).

O lotilaner, na dose de 20mg/kg mensalmente, oferece para cães proteção e tratamento contra infestações de pulgas (*Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis*) a partir de 2 horas de administração e carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ambliomma cajannense* e *Amblyomma*

americanum) a partir de 4 horas após a administração. Ele pode ser utilizado em associação com o tratamento de DAPE (BULA CREDELI®, 2018).

O tigolaner é uma solução tópica para o tratamento de infestações por pulgas (*Ctenocephalides felis*), carrapatos (*Ixodes ricinus* e *Ixodes holocyclus*), ácaros (*Otodectes cynotis*), bem como casos leves a moderados de sarnas (*Otodectes cynotis* e *Notoedres cati*) e como parte da estratégia de tratamento DAPE para espécie felina. A dose mínima recomendada é de 14,4 mg tigolaner/kg de peso corporal e o medicamento mantém a prevenção contra ectoparasitas por até treze semanas (BULA FELPREVA®, 2021).

Há ainda indicações extra bula do afoxolaner e sarolaner para tratamento de míiase por larvas de *Cochliomyia hominivorax*, com morte de 100% das larvas em até 24 horas após a administração e com a grande vantagem do princípio ativo ficar circulante durante todo o mês, prevenindo possíveis novas infestações (OLIVEIRA, 2019). A *C. hominivorax* é endêmica no Caribe e na América do Sul, com exceção do Chile. No Brasil, a espécie é comumente na região centro-oeste, sudeste e sul, onde os cães são a segunda espécie mais infestada depois do bovino (CUTOLO et al., 2021).

Também há estudos sobre o efeito inseticida dessa classe para mosquitos *Aedes aegypti* e (LIEBENBERG et al., 2017), importantes vetores de zoonoses como a dirofilariose, vírus da dengue, Zika, Chikunguya e da febre amarela e contra o *Phlebotomus perniciosus* (PERIER et al., 2019), flebótomo vetor da leishmaniose na Europa. No caso dos flebótomos, os insetos fêmeas realizam o repasto sanguíneo em aproximadamente 4 minutos, ingerindo ingerir cerca de 4-5 µL e, nesse curto período, são capazes de inocular *Leishmania*. Sendo assim, a ação inseticida sistêmica não previne a doença, mas contribui significativamente para redução da população de mosquitos, ou seja, controle dos vetores, e evita novas picadas e transmissão. Uma dose da afoxolaner mostrou-se eficiente contra 98,7% (na média geométrica) das fêmeas *Aedes aegypti* expostas ao longo do mês e 100% dos *Phlebotomus perniciosus* em 48h após a alimentação, mantendo alta eficácia por até trinta dias (LIEBENBERG et al., 2017; PERIER et al., 2019).

4. 1. Farmacocinética

Propriedades físico-químicas de qualquer droga afetam diretamente suas características farmacológicas, como absorção, distribuição e eliminação. Sendo assim, há em cada medicamento alguns parâmetros importantes para estudo e caracterização: grau de ionização (indicado por pKa), solubilidade (indicado pelo log P e log D), tamanho molecular, entre outros (JENKINS; CONE, 1998).

De modo geral, as isoxazolininas são altamente lipossolúveis, de alta afinidade por proteínas plasmáticas e são prontamente absorvidos, atingindo o pico plasmático, em média, em 8 horas (ZHOU et al., 2021). Com exceção do afoxolaner, a capacidade de biodisponibilidade delas varia com o status prandial do animal (em jejum ou não), abrangendo um amplo intervalo. A biodisponibilidade pode variar de 8,4% a 100%.

As moléculas possuem meia-vida plasmática média de aproximadamente duas semanas (KILP et al., 2014; LETENDRE et al., 2014; MCTIER et al., 2016), exceto o lotilaner e tigolaner que possuem a meia-vida plasmática mais longa para espécies canina e felina (TOUTAIN et al., 2017; TOUTAIN et al. 2018). Apesar da meia vida maior, o intervalo de administração recomendado para o lotilaner é o mesmo que o afoxolaner e o sarolaner, isto é, de 4 semanas (BULA CREDELI®, 2018). A meia-vida plasmática prolongada é impulsionada pela baixa taxa de depuração (aproximadamente 0,3% de fluxo sanguíneo hepático diário canino) e a distribuição de moderada a alta (KILP et al., 2014; LETENDRE et al., 2014; MCTIER et al., 2016).

O afoxolaner, oral para cães, tem biodisponibilidade de 74%, meia vida de aproximadamente 16 dias e pico de concentração plasmática de 1.7 µg/ml. O tempo para atingir concentração máxima variando de 2 a 6 horas, volume médio de distribuição de 2.68 L/kg e depuração de 4.95 ml/h/kg. Sendo assim, é um medicamento eficiente para prevenção e tratamento de infestações por ectoparasitas (ZHOU et al., 2021), mantendo concentrações plasmáticas médias consistentemente acima do nível necessário para eficácia contra pulgas e carrapatos durante um mês (LAURA et al., 2014). De acordo com Letendre et al, 2014, o status prandial não impacta no perfil farmacocinético do afoxolaner, o que é uma vantagem do princípio ativo.

O fluralaner, oral para cães, tem biodisponibilidade de 26% na dose de 25mg/kg, meia vida de cerca de 14 dias, pico de concentração plasmática de 1.6

µg/ml, tempo para atingir concentração máxima de 24 horas, volume aparente de distribuição de 3.1 L/kg e depuração de 5.8 ml/h/kg. Com relação as características para os felinos: biodisponibilidade de 25%, meia vida de cerca de 19 dias, pico de concentração plasmática de 0.7 µg/ml, tempo para atingir concentração máxima de 25 dias, volume aparente de distribuição e clearance semelhante aos valores dos cães. Dessa forma, ele se destaca por oferecer duração praticamente três vezes mais longa que as demais (ZHOU et al., 2021).

O sarolaner, atuando de forma sistêmica para cães, tem biodisponibilidade de mais de 85%, meia vida de aproximadamente 12 dias, pico de concentração plasmática de 1.1 µg/ml, tempo para atingir concentração máxima em menos de 24 horas, volume médio de distribuição de 2.8 L/kg e depuração de 7.2 ml/h/kg (ZHOU et al., 2021).

O lotilaner é o medicamento dentro da classe que mais tem variação dos parâmetros farmacocinéticos de acordo com o status prandial do animal. Com relação aos cães, a disponibilidade aumenta de 24% em jejum para 82% naqueles que ingeriram alimento. O pico de concentração plasmática é de 1.1 µg/ml em animais em jejum e de 4 µg/ml naqueles que comeram. A meia vida é longa, de aproximadamente 30 dias, levando a um grau moderado de acúmulo no organismo dos pacientes (KUNTZ; KAMMANADIMINTI, 2017). O tempo para atingir concentração máxima varia de 2 a 4 horas, volume médio de distribuição de 6.45 L/kg e depuração de 7.5 ml/h/kg. Sendo assim, com maior aprofundamento nesse assunto pode revelar um maior intervalo entre doses (ZHOU et al., 2021).

O tigolaner, *spot on* para gatos, atinge a concentração plasmática máxima de 1,35 mg/l em aproximadamente 12 dias após a administração, sendo que a concentração diminui lentamente. A meia vida é de cerca de 24 dias, entretanto, em administrações consecutivas houve aumento do tempo de meia vida, indicando acúmulo da molécula no organismo. Não estão disponíveis dados de segurança para mais de quatro tratamentos consecutivos. O fármaco é pouco metabolizado e é excretado principalmente nas fezes e, por via secundária, renal (BULA FELPREVA®, 2021).

O esafoxolaner, produto tópico de atuação sistêmica, atinge concentração máxima de 130 ng/mL no plasma em cerca de 8 dias após a aplicação e é quantificável

no organismo por pelo menos treze semanas. Ele é lentamente eliminado do plasma, com meia vida de aproximadamente 21 dias, eliminado nas fezes e urina (JACQUOT et al., 2021) (**tabela 2**).

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos das isoxazolonas. Fonte: LAURA et al., 2014 ; KUNTZ; KAMMANADIMINTI, 2017 ; ZHOU et al., 2021 ; BULA FELPREVA®, 2021; JACQUOT et al., 2021.

	Afoxolaner (oral - cão)	Esafoxolaner (tópico - gato)	Fluralaner (oral - cão)	Lotilaner (oral - cão)	Tigolaner (tópico - gato)	Sarolaner (oral - cão)
Biodisponibilidade	74%	47,2%	26%	24%	-	85%
T $\frac{1}{2}$ (dias)	16 dias	≈ 21 dias	14 dias	30 dias	24 dias	12 dias
T_{máx}	2 a 6 hrs	≈ 8 dias	1 dia	2 a 4 hrs	≈ 12 dias	1 dia
C_{máx}	1.7 µg/m	130 ng/mL	1.6 µg/ml	1.1 µg/ml	0,044 mg/L	1.1 µg/ml
Vd	2.68 L/kg	≈ 4.5 L/kg	3.1 L/kg	6.45 L/kg	-	2.8 L/kg
Depuração	4.95 ml/h/kg	≈ 6.25ml/h/kg	5.8 ml/h/kg	7.5 ml/h/kg	-	7.2 ml/h/kg
Excreção	biliar	biliar	biliar	biliar	biliar	biliar

Abreviaturas: T $\frac{1}{2}$: meia-vida; T_{máx}: tempo até à concentração plasmática máxima; C_{máx}: concentração plasmática máxima; Vd: volume médio de distribuição.

Biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade com que o fármaco atinge a circulação sistêmica e o local de ação, ou seja, a quantidade absorvida de um fármaco e a velocidade pela qual esse processo ocorre (BUENO, 2005). O alimento influencia diretamente na capacidade de biodisponibilidade do medicamento, pois a interação fármaco-alimento pode aumentar, retardar ou reduzir a absorção (LIMA FILHO, 2005). Para o lotilaner, por exemplo, o valor cai de 82% para 24% em cães em jejum, enquanto para gatos em jejum, reduz de 100% para 8,4% (TOUTAIN et al., 2017; TOUTAIN et al 2018). Dessa forma, é altamente recomendável fornecer alimentos úmidos ou secos com lotilaner para um tratamento eficaz e prevenção de pulgas e controle de carrapatos. Diferentemente, a concentração plasmática de afoxolaner não sofre interferência de alimentos (LETENDRE et al., 2014).

Além de distribuição moderada a alta, a baixa taxa de depuração (0,3%) de isoxazolinás é outro fator que contribui para a meia-vida plasmática prolongada das isoxazolinás (KILP et al., 2014; KILP et al., 2016; LETENDRE et al., 2014; MCTIER et al., 2016; TOUTAIN et al., 2017; TOUTAIN et al 2018).

A classe tem grau superior a 99,9% de ligação à proteínas plasmáticas e eliminação predominantemente hepática (KILP et al., 2014; LETENDRE et al., 2014; MCTIER et al., 2016; TOUTAIN et al., 2017; TOUTAIN et al 2018). Com relação ao volume médio de distribuição (Vss) foi determinado em aproximadamente 3 litros/kg para afoxolaner (LETENDRE et al., 2014), fluralaner (KILP et al., 2014; KILP et al., 2016) e sarolaner (MCTIER et al., 2016), enquanto o lotilaner tem maior valor de Vss, cerca de 6 litros/kg, resultando numa maior distribuição em tecido adiposo do que outras isoxazolininas (TOUTAIN et al., 2017; TOUTAIN et al 2018).

4. 2. Farmacodinâmica

Os medicamentos têm um rápido início de ação, por isso, matam pulgas que entram em contato com o sangue do animal tratado antes que consigam fazer a ovoposição, evitando infestações subsequentes após o início do tratamento das infestações por pulgas já existentes. Com relação aos medicamentos orais não foi observada interações medicamentosas, entretanto, a bula do tigolaner (*spot on*) alerta sobre coadministração com substâncias inibidoras da glicoproteína-P, podendo resultar em interações medicamentosas (LETENDRE et al., 2014; BULA FELPREVA®, 2021). Os efeitos adversos conhecidos para a classe são raros, brandos e transitórios, como vômito, diarreia, salivação, letargia e perda de apetite foram notados (BULA BRAVECTO®, CREDELI®, NEXGARD®, SIMPARIC®, FELPREVA® E NEXGARD COMBO®).

Há alguns anos, o órgão regulatório americano FDA (Food & Drugs Administration) solicitou a todas as empresas fabricantes da classe das isoxazolininas a incluírem em suas bulas informações sobre o risco de efeitos adversos neurológicos (tremores, ataxia e convulsão), o órgão deixava claro na ocasião que os fármacos continuam ter sua segurança e eficácia atestadas, mas consideravam importante o alerta ao público leigo de que tais efeitos são possíveis. Por extensão, a maior parte das empresas que comercializam tais medicações incluíram este alerta também nas bulas locais de cada mercado onde atuam.

4. 3. Segurança

O modo de ação das isoxazolininas garantem a elevada margem de segurança da classe, uma vez que elas bloqueiam os canais de cloreto controlados por glutamato que existem especificamente nos seres invertebrados. O bloqueio dos canais de cloreto controlados por GABA dos vertebrados é seletivo (GASSEL et al., 2014).

Há estudos de segurança para os quatro compostos orais da classe, tendo sido administrados com pelo menos cinco vezes as doses recomendadas e sem apresentar efeitos adversos aparentes (DRAG et al., 2014; KUNTZ; KAMMANADIMINTI, 2017; KUNTZ; KAMMANADIMINTI, 2018; MCTIER et al., 2016; WALTHER et al., 2014). Para estes, ainda é necessário mais estudos de segurança da molécula em gatos, porém, o esafoxolaner e tigolaner são comprovadamente seguros para essa espécie (CAVALLERI, et al., 2018; CAVALLERI, et al., 2018; KUNTZ; KAMMANADIMINTI, 2018).

Com relação a filhotes, sabe-se que os sistemas metabólicos de cães e gatos jovens com oito semanas de idade ainda estão em desenvolvimento, portanto, a administração de medicamentos a estes animais poderia trazer efeitos mais acentuados do que quando administrado a adultos, cabendo a classe veterinária aprofundar ainda mais em estudos de segurança do produto usado repetidamente (DRAG et al., 2016).

O afoxolaner tem estudos comprovando a segurança em cães de oito semanas de idade com administração oral de 01, 03 e 05 vezes a dose máxima de bula, ou seja, 6.3 mg/kg (FDA, 2018). O fluralaner, na dose de 56 mg/kg, é comprovadamente seguro para cães filhotes desmamados administrado em doses até 5 vezes a dose recomendada, sendo que por via oral há potencial chance de efeitos adversos como diarreia e vômito e via tópica, não (FDA, 2014). Com relação a gatos o fluralaner é seguro, na dose de 93 mg/kg, por meio de administração tópica para animais desmamados, mas apresenta riscos de efeitos adversos. Já o sarolaner, com dose recomendada de 4mg/kg via oral é seguro, entretanto, os filhotes de cães de oito semanas de idade podem apresentar efeitos adversos neurológicos com 03 e 05 vezes a dose de bula (FDA, 2016). O latiolanar é seguro com a dose máxima de 215 mg/kg, com potencial efeito de opacidade da córnea em cães de oito semanas de idade (FDA, 2018).

Por outro lado, o tigolaner após ser administrado quatro vezes consecutivas com 5 vezes a dose recomendada provocou diminuição no peso da tireóide em filhotes a partir de 10 semanas e aumento transitório das enzimas hepáticas (AST e ALT), acompanhado de reações no local da aplicação em gatos adultos (BULA Felpreva®).

O esafoxolaner quando administrado em até 3 vezes a dose recomendada, 6 vezes consecutivamente, com intervalo de 4 semanas entre elas não desencadeou efeitos adversos. Entretanto, com 5 vezes a dose de bula houve aparecimento de graves sinais neurológicos como ataxia, tremores, midríase e hipotermia (BULA Nexgard Combo, 2021). Sendo assim, é de suma importância que o uso dessas duas moléculas seja feito com prescrição e acompanhamento do médico veterinário.

As moléculas fluralaner e afoxolaner são seguras para animais prenhes e lactantes. Há dados limitados da área de reprodução da medicina veterinária indicam que os tratamentos com isoxazolininas não têm impacto relevante na função reprodutiva ou na análise do sêmen, entretanto, a administração das demais moléculas em fêmeas prenhas e lactantes pode levar a lesões nos membros, deformidades, coração e baço aumentados e fenda palatina em recém-nascidos filhotes (FDA, 2014). O uso para esses pacientes deve ser realizado de forma cautelosa e devem ser consuzidos mais estudos. Dessa forma, a prescrição de isoxazolininas deve, preferivelmente, ser determinada em combinação com o histórico médico do paciente, priorizando-se a individualização do protocolo (FDA, 2019).

4. 3. 1. Gene ABCB1

Mutações homozigóticas no Gene ABCB1 (anteriormente chamado gene MDR1 - Multi-Drug Resistance), conhecido como o gene da resistência múltiplas as drogas, estão associados a um risco aumentado de neurotoxicidade para diversas drogas. O ABCB1 é responsável pela expressão de uma proteína transportadora de membrana, da superfamília ATB Binding Cassete (ABC), denominadas glicoproteínas P (gp-P) (SILVA et al., 2011).

Cães homozigotos para essa mutação possuem uma deficiência na gp-P, encontrada em órgãos como intestino, fígado, rins, sistema digestório, medula espinhal (NATALINI et al., 2006), pulmões (GONZALES, 2006) e, mais importante, na barreira hematoencefálica que é fundamental na proteção do organismo a diversos xenobióticos (NATALINI et al., 2006). O defeito foi é comumente encontrado em diversas raças de cães, como Collie, Shetland Sheepdog, Pastor Australiano, McNab, Whippet de pêlo comprido, Silken Windhound, Old English Sheepdog, Pastor Inglês, Border Collie e Wäller (GEYER et al., 2005; NEFF et al., 2004).

As gps-G expressadas pelo gene MDR1 funcionam como bombas de efluxo celular na barreira hematoencefálica, restringindo o acúmulo de drogas no sistema nervoso central ao exportá-la para fora da célula (SCHINKEL, 1997). Portanto, cães portadores de um ou dos dois alelos mutados (heterozigotos e homozigotos mutados, respectivamente) não expressam glicoproteína P funcional e são sensíveis a algumas medicações (SILVA et al., 2011).

Os sinais do sistema nervoso central se desenvolvem devido ao acúmulo de moléculas de lactonas macrocíclicas no cérebro. A intensidade dos sinais tóxicos depende a lactona macrocíclica administrada, a dose administrada, e a via de administração. Os achados clínicos podem incluir depressão, marcha/ataxia anormal, tremor, hipersalivação e coma. Vômito, diarreia, midríase, e cegueira também pode ser observados. (PULLIAM et al., 1985; PAUL et al. 1987; GEYER et al., 2007; BARBET et al., 2009;). Além disso, há variabilidade interindividual em sensibilidade (MARTINEZ et al., 2008).

Foram conduzidos estudos com cães da raça Collie com administrações orais de superdosagens (em pelo menos 03 vezes mais a dose clínica esperada (168 mg de fluralaner/kg de peso corporal) de isoxazolinas e não causou nenhum sinal de neurotoxicidade. Os animais foram avaliados por um médico veterinário várias vezes ao dia após o tratamento por meio de exame físico e amostras de sangue para monitorar a exposição sistêmica ao fluralaner e não houveram achados clínicos relacionados à administração do medicamento. O fluralaner foi quantificável no plasma de cães tratados desde o primeiro ponto de tempo de amostragem pós-tratamento até o estudo, confirmando a exposição sistêmica relacionada à dose (**Figura 16**) (FELI et al., 2014).

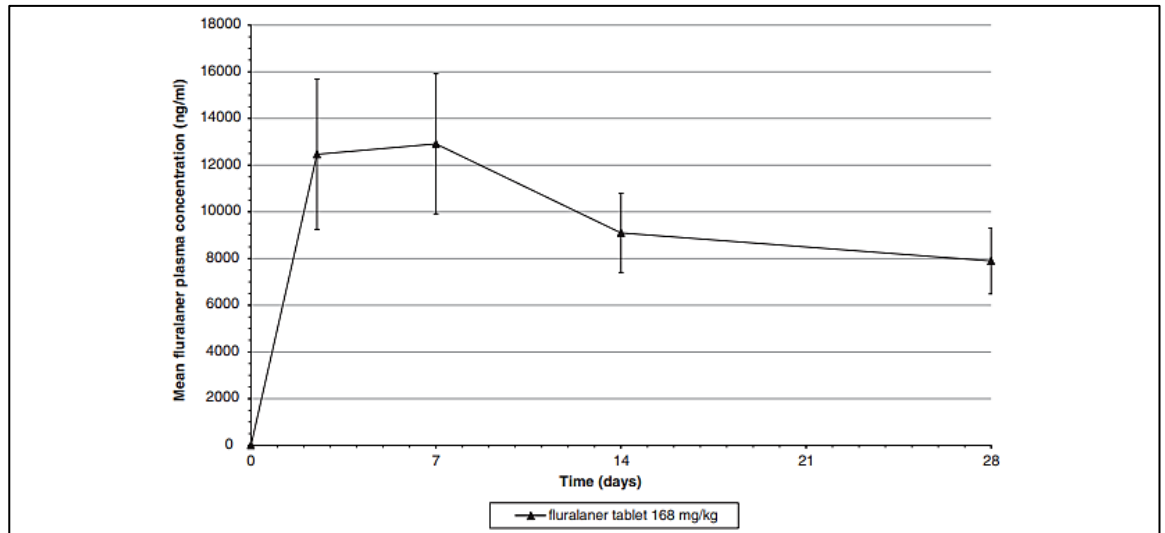


Figura 16. Mensuração da concentração plasmática de fluralaner com administração oral na dose de 160mg/kg em raças Collies MDRA (-/-). Fonte: FELI et al., 2014.

De toda forma, essa classe de medicamentos deve ser utilizada com cautela em animais com essa mutação ou histórico de problemas neurológicos. O uso deve ser, invariavelmente, orientado e acompanhado pelo médico veterinário e com base na relação risco x benefício de cada paciente.

5. CONCLUSÃO

Com as recentes mudanças no estilo de vida dos animais, a classe das isoxazolininas mostra-se uma excelente escolha para prevenção e tratamento da infecção por ectoparasitas e das principais doenças associadas a eles. Apesar das particularidades de órgãos regulatórios de cada país, as isoxazolininas são comprovadamente eficientes contra as mais prevalentes e principais espécies de piolhos, carrapatos, pulgas, sarnas, larvas de moscas e mosquitos. Os fármacos apresentam rápida absorção, ação prolongada, efeitos adversos raros e leves, elevada segurança e amplo espectro de atividade contra os mais relevantes ectoparasitas do Brasil.

É de responsabilidade da classe médica veterinária a conscientização quanto ao conceito de zoonoses e, nesse contexto, sobre a importância do protocolo de proteção contra ectoparasitas, considerando-se o estilo de vida do animal, trabalhando cada vez mais o protocolo individualizado.

REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3.ed. Washington: **OPAS**, p.416, 2001.
- ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, A.; BREITSCHWERDT, E. B.; & SOLANO-GALLEGO, L. Bartonella infections in cats and dogs including zoonotic aspects. **Parasites & vectors**, 11(1), 1-21, 2018.
- ARLIAN, L. G.; MORGAN, M. S. A review of Sarcoptes scabiei: past, present and future. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-22, 2017.
- BARBET J. L.; SNOOK T.; GAY J. M.; MEALEY K. L. ABCB1-1Δ (MDR1-1Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. **Vet Dermatol**, 20:111–114, 2009.
- BARROS, F. C. P.; OLIVEIRA, A. L. M.; GALVÃO, L. E. M.; FARIAS, L. A. A importância da sarna sarcóptica na medicina veterinária: Revisão. **Pubvet**, v.13, n.7, a376, p.1-5, Jul, 2019.
- ROLF, B.; GRAEVENITZ, A. V.; KIMMIG, P.; SCHIEFER, H. G.; SCHWARZ, T.; SLENCZKA, W.; ZAHNER, H. *Zoonoses - Infectious Diseases Transmissible Between Animals and Humans* Washington, DC, USA: ASM Press, 2015.
- BEUGNET, F.; FRANC M. Insect and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. **Trends Parasitol**, 28:7, 2012.
- BEUGNET, F.; VOS, C.; LIEBENBERG, J.; HALOS, L.; FOURIE J. Afoxolaner against fleas: immediate efficacy and resultant mortality after short exposure on dogs. **Parasite**, 21, 42, 2014.
- BRANDÃO, A. P. D. Saúde única em articulação com a saúde global: o papel da Medicina Veterinária do Coletivo. In: VI Conferência Internacional de Medicina Veterinária do Coletivo, Belo Horizonte. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.13, n.3, p.77, 2015.
- Bravecto. [Bula]. Madison: **MSD saúde animal**. Disponível em: <https://www.msd-saude-animal.com.br/produto/bravecto/>. Acesso em: 24 de novembro de 2022.
- BUENO, M. M. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de

medicamentos genéricos e similares no Brasil. **Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 1993.p, 2005.

CAMPOS, M.; FREITAS, N. L.; GOMES, D. L. Sarna otodécica – uma revisão. **Unilago**, v. 1 n. 1, 2019.

CARITHERS D. S. et al. Comparison of Preference Demonstrated by Dogs When Offered Two Commercially Available Oral ectoparasiticide Products Containing Either Afoxolaner (NexGard®) or sarolaner (Simparica™). **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, 14 (3):217- 222, 2016.

CAVALLERI, D.; MURPHY, M.; SEEWALD, W.; & NANCHEN, S. A randomized, controlled field study to assess the efficacy and safety of lotilaner (Credelio) in controlling fleas in client-owned cats in Europe. **Parasites & Vectors**, 11, 410, 2018.

CAVALLERI, D.; MURPHY, M.; SEEWALD, W.; NANCHEN, S. Laboratory evaluation of the efficacy and speed of kill of lotilaner (Credelio) against Ctenocephalides felis on cats. **Parasites & Vectors**, 11, 408, 2018.

CHOMEL, B. B.; BOULOUIS, H. J; MARUYAMA, S., & BREITSCHWERDT, E. B. Bartonella spp. in pets and effect on human health. **Emerging infectious diseases**, 12(3), 389, 2006.

COSTA, H. F. Parasitologia veterinária geral. **Editora e Distribuidora Educacional S.A.**, sec 1.3, p 33-49, 2018.

Credeli. [Bula]. Hueoebul: **Elanco**. Disponível em: <https://meupet.elanco.com/br/nossos-produtos/credeli>. Acesso em: 24 de novembro de 2022.

CURTIS, C. Current trends in the treatment of Sarcoptes, Cheyletiella and Otodectes mite infestation in dogs and cats. **Vet Dermatol**, 15: 108-14, 2004.

CUTOLO, A. A.; PERIER, N.; MENZ, I.; THYSSEN, P.; SILVA, F. O.; BEUGNET, F. Efficacy of afoxolaner (NexGard®) on the treatment of myiasis caused by the New World screwworm fly Cochliomyia hominivorax (Diptera: Calliphoridae) in naturally infested dogs. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v.24, 2021.

DIAS, D. M. L. Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride (mestrado). **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, 2019.

DRAG, M.; SAIK, J.; HARRIMAN, J.; LARSEN, D. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. **Veterinary Parasitology**, 201, 198–203, 2014.

DRAG, M.; SAIK, J.; HARRIMAN, J.; LETENDRE, L.; YOON, S.; LARSEN, D. Safety evaluation of orally administered afoxolaner and milbemycin oxime in 8-week-old dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 40, 447–45, 2016.

DRYDEN M. W.; PAYNE, P. A. Biology and control of ticks infesting dogs and cats in North America. **Vet Therapy**, 5:139-154, 2004.

DRYDEN, M. W.; RUST, M. K. The cat flea: biology, ecology and control. **Veterinary Parasitology**, v. 52, n. 1, p. 1-19, 1994.

EHLERS, J.; POPPERT, S.; RATOvonAMANA, R. Y.; GANZHORN, J. U.; TAPPE, D., KRÜGER, A. Ectoparasites of endemic and domestic animals in southwest Madagascar. **Elsevier**, 2019.

FDA (2014). Corrected Freedom of Information Summary, original new animal drug application NADA 141–426, Bravecto (fluralaner Chewable Tablets, dogs). Disponível em:

<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/1502>. Acesso em: 03 de março de 2023.

FDA (2016). Freedom of Information Summary, original new animal drug application NADA 141–452, Simparica (sarolaner chewable tablet, dogs). Retrieved November 28, 2020. Disponível em:

<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/940>. Acesso em: 03 de março de 2023.

FDA (2018). Freedom of Information Summary, original new animal drug application NADA 141-406, Nexgard (afoxolaner chewable tablet, dogs). Disponível em:

<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3811>. Acesso em: 03 de março de 2023.

FDA (2019). Animal Drug Safety Communication: FDA Alerts Pet Owners and Veterinarians About Potential for Neurologic Adverse Events Associated with Certain Flea and Tick Products. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/animal-drug-safety-communication-fda-alerts-pet-owners-and-veterinarians-aboutpotentialneurologic>. Acesso em: 03 de março de 2023.

FELI M. W.; ALLAN, J. P.; MARK, J. A.; RAINER K. A. R.; MARTIN C. N. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(–/–) Collies after oral administration. **Parasites & Vectors**, 7:86, 2014.

Felpreva [Bula]. Magny-Vernois: Vetoquinol S.A. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/felpreva-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 20 de março de 2023.

GAMITO, M. S. R. Dermatites parasitárias no cão. Monografia (mestrado). **Universidade técnica de Lisboa – faculdade de medicina veterinária**, 2009.

GARCIA-REYNAGA, P.; ZHAO, C.; SARPONG, R.; CASIDA, J. E. New GABA/glutamate receptor target for [3H] isoxazoline insecticide. **Chem. Res. Toxicol.** 26, 514–516, 2013.

GASSEL, M.; WOLF, C.; NOACK, S.; WILLIAMS, H.; ILG, T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod gamma-aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, 45, 111–124, 2014.

GEYER, J. et al. Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis. **J Vet Pharmacol Therap**, 30:482–485, 2007.

GEYER, J. et al. Frequency of the nt230(del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. **J Vet Pharmacol Therap**, 28:545–551, 2005.

GHIASUDDIN, S. M.; KAWAUCHI, S.; MATSUMURA, F.; DOHERTY, J. D. Role of phospholipids in the inhibitory action of DDT and permethrin on the nerve ATPase of lobster, *Homarus americanus*. **Biochem Pharmacol**, 31:1483-9, 1982.

GONZALES, T. P. Polimorfismos Moleculares do Gene MDR1/ABCB1 em Pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico. **Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2006.

HAMPEL, V.; KNAUS, M.; SCHAFER, J.; BEUGNET, F.; REHBEIN, S. Treatment of canine sarcoptic mange with afoxolaner (NexGard®) and afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®) chewable tablets: efficacy under field conditions in Portugal and Germany. **Parasite**, 25, 63, 2018.

HSU, W. H.; MARTIN, R. J. Antiparasitic drugs (Chapter 18). In W. H. Hsu (Ed.), **Handbook of veterinary pharmacology**, 2nd ed., pp. 511–560, 2013.

INSTITUTO PET BRASIL. Censo Pet IPB: com alta recorde de 6% em um ano, gatos lideram crescimento de animais de estimação no Brasil, 2022. Disponível em: <https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-os-negocios-2-2/>. Acesso em: 19 de março de 2023.

ISADORA, L. Z.; MARCY, L. P. Segurança, eficácia e praticidade dos ectoparasiticidas para pulgas e carrapatos de cães e gatos. **Investigação**, 18(4): 22-31, 2019.

Isoxazolina. (n. d.). In Wikipedia. Wikipedia.org, Disponível em: <https://es.wikipedia.org/wiki/Isoxazolina>. Acesso em 23 de março de 2023.

JACQUOT, V.; BUELLET, P.; LETENDRE, L.; TONG, W.; LI, H.; TIELMANS, E. Pharmacokinetics of a novel endectoparasiticide topical formulation for cats, combining esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel. **Parasite** 28, 19, 2021.

JENKINS, A. J.; CONE, E. J. Pharmacokinetics: Drug Absorption Distribution and Elimination. Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse/CRC Press LLC, **Nation Institutes of Health, Baltimore**, MD (Chapter 3), 1998.

JOFRÉ, M. L. et al. Animal mites transmissible to humans and associated zoonosis. **Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia**, v. 26, n. 3, p. 248-257, 2009.

JUNQUERA, P. **Isoxazolines for veterinary use on dogs against fleas and ticks** (2018). Disponível: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2668&Itemid=2951. Acesso em: 27 de fevereiro de 2023.

KARESH, W. B. et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. **The Lancet**, v. 380, n. 9857, p. 1936-1945, 2012.

KILP, S.; RAMIREZ, D.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K.; NUERNBERGER, M. C. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. **Parasite Vectors**, 7:85, 2014.

KILP, S.; RAMIREZ, D.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K. A. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. **Parasites & Vectors**, 9(1), 296, 2016.

KRAFT, W.; KRAISS-GOTHE, A.; GOTHE, R. Otodectes cynotis infestation of dogs and cats: biology of the agent, epidemiology, pathogenesis and diagnosis and case description of generalized mange in dogs. **Tierarztl Prax**, 16:409-15, 1988.

KRNJEVIĆ, K. How does a little acronym become a big transmitter?, **Biochemical Pharmacology**, 68, 1549–1555, 2004.

KRNJEVIĆ, K. When and why amino acids? **The Journal of Physiology**, 588, 33–44, 2010.

KUNTZ, E. A.; KAMMANADIMINTI, S. Safety evaluation of lotilaner in dogs after oral administration as flavoured chewable tablets (Credelio). **Parasites & Vectors**, 10, 538, 2017.

KUNTZ, E. A.; KAMMANADIMINTI, S. Safety of lotilaner flavoured chewable tablets (Credelio(TM)) after oral administration in cats. **Parasites & Vectors**, 11, 409. 2018.

KURT, P.; ROB, A. Ectoparasiticidas distribuídos cutaneamente e sistemicamente: uma revisão da eficácia contra carrapatos e pulgas em cães. **Parasites & Vectors**, 2016.

LABRUNA, M. B.; PEREIRA, M. C. Carrapatos em cães no Brasil. **Clínica Veterinária**, v.6, n. 30, p. 26-34, 2001.

LAURA, L.; ROSE, H.; VALERIE, K.; JAY, H.; MARLENE, D., MARK S. Intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. **Veterinary Parasitology**, 190-197, 2014.

LAWRENCE, L. J.; GEE, K. W.; YAMAMURA, H. I. Benzodiazepine anticonvulsant action: gamma-aminobutyric acid-dependent modulation of the chloride ionophore. **Biochem Biophys Res Commun**, 123:1130-7, 1984.

LEBON, W. et al. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard® and NexGard Spectra®) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. **Parasites & Vectors**, 11:506, 2018.

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. **Veterinary Parasitology**, 201, 190–197, 2014.

LIEBENBERG, J.; FOURIE, J.; LEBON, J.; LARSEN, D.; HALOS, L.; BEUGNET, F. Assessment of the insecticidal activity of afoxolaner against *Aedes aegypti* in dogs treated with NexGard®. **Parasite**, v. 24, 39, 2017.

LIMA FILHO, P. L. Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação: fundamentos e critérios de execução. **Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 125.p, 2005.

LINARDI, P. M. Biologia e epidemiologia das pulgas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, vol 13, suplemento 1, 2004.

LUNT, G. G. GABA and GABA receptors in invertebrates. **Seminars in Neuroscience**, 3, 251–258, 1991.

MARTINEZ, M.; MODRIC, S.; SHARKEY, M.; TROUTMAN, L.; WALKER, L.; MEALEY, K. The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. **J vet Pharmacol Therap**, 31:285–300, 2008.

MASSARD, C. C.; FONSECA A. H. Carrapatos e doenças transmitidas comuns ao homem e aos animais. **A hora animal**, 135: 15-23, 2004.

MCTIER, T. L.; CHUBB, N.; CURTIS, M. P.; HEDGES, L.; INSKEEP, G. A.; KNAUER, C. S.; MEEUS, P. Discovery of sarolaner: a novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**, 222, 3–11, 2016.

MIHALCA, A. D.; DEAK, G.; PANAIT, L. C.; RABEI, S.; BEUGNET, F. Efficacy of afoxolaner (NexGard®) against natural infestations with *Trichodectes canis* in dogs under field condition. **Parasites & Vectors**, 15:317, 2022.

MONTEIRO, S. G. Parasitologia na medicina veterinária. **São Paulo: Roca**, 2016.

MOREIRA, M. A. B.; SOUZA, S. L. P. L.; BALESTERO, A. D. Pulgas e carrapatos: profilaxia e conscientização. **Boletim BayerVet**, ed. 6, 2014.

NATALINI, C. C.; CUNHA, A. F.; LINARDI, R. L. Multi-drug resistance gene (MDR1) and opioid analgesia in horses. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, 2006.

NEFF, M. W.; ROBERTSON, K. R.; WONG, A. K.; SAFRA, N.; BROMAN, K. W.; SLATKIN, M.; MEALEY, K. L.; PEDERSEN, N. C. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. **Proc Natl Acad Sci USA**, 101:11725–11730, 2004.

NexGard Combo. [Bula]. Ingelheim: **Boehringer Ingelheim Saúde Animal**. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-combo-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 20 de março de 2023.

NexGard. [Bula]. Paulínia: **Boehringer Ingelheim Saúde Animal**. Disponível em: https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/nexgard_-_i_147703-003.pdf. Acesso em: 24 de novembro de 2022.

OLIVEIRA, P. C. Contribuições clínicas sobre o uso do sarolaner no tratamento das principais ectoparasitoses de cães e gatos. Monografia (doutorado). **UFRRJ - instituto de veterinária programa de pós-graduação em ciências veterinárias**, 2019. Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/5829/2/2019%20-%20Priscila%20Cardim%20de%20Oliveira.pdf>. Acesso em: 11 de março de 2023.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Zoonoses**. Disponível em: <http://www.who.int/topics/zoonoses/en/>. Acesso em: 03 de março de 2023.

OZOE, Y.; ASASHI, M.; OZOE, F.; NAKAHIRA, K.; MITA, T. The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, 391, 744–749, 2010.

- PAUL, A. J.; TRANQUILLI, W. J.; SEWARD, R. L.; TODD, K. S. J. R.; DIPIETRO, J. A. Clinical observations in collies given ivermectin orally. **Am J Vet Res**, 48:684–685, 1987.
- PAUL, M.; KING, L.; CARLIN, E. P. Zoonoses of people and their pets: a US perspective on significant pet-associated parasitic diseases. **Trends in Parasitology**, v.26, n.4, 2010.
- PERIER, N.; LEBON, W.; MEYER, L.; LEKOUCH, N.; AOUICHE, N.; BEUGNET, F. Assessment of the insecticidal activity of oral afoxolaner against *Phlebotomus perniciosus* in dogs. **Parasite**, 26, 63, 2019.
- PULLIAM, J., SEWARD, R., HENRY, R. & STEINBERG, S. Investigating ivermectin toxicity in collies. **Veterinarni Medicina**, 80, 33–40, 1985.
- SAMKARI, A.; KISKA, D. L.; RIDDELL, S. W.; WILSON, K.; WINER, L. B.; DOMACHOWSKIE, J. B. “Dipylidium caninum mimicking recurrent Enterobius vermicularis (pinworm) infection”. **Clinical Pediatrics**, vol. 47, no. 4, pp. 397–399, 2008.
- SANTAREM, V. Demodicose Canina: Revisão. **Clínica Veterinária**. São Paulo. n. 69. p. 86-98, 2007.
- SCHINKEL, A. H. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. **Semin Cancer Biol**, 8:161–170, 1997.
- SCOTT, D. W.; HORN, J. R. T. Zoonotic dermatoses of dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, 17:117-44, 1987.
- SILVA, C. R.; KARINE, G. B.; CLÁUDIO, C. N.; KATIANA, S. S. P.; PAULO, R. L. A. et al. Mutação MDR1-nt230(del4) em cães da raça Collie. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, 2011.
- SILVEIRA, A. K.; FONSECA, A. H. Distribuição, diversidade e sazonalidade de carrapatos em ambientes institucionais com diferentes graus de intervenção humana no estado do rio de janeiro, Brasil*. **Rev. Bras. Med. Vet.**, 35(Supl.2):1-12, dezembro 2013.

Simparic. [Bula]. Lincoln: Zoetis. Disponível em: <https://www2.zoetis.com.br/especies/caes-e-gatos/simparic/>. Acesso em: 09 de março de 2023.

TAD, B. C.; MICHAEL, W. D. Inceticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. **Coles and Dryden Parasites & Vectors**, 7:8, 2014.

TAYLOR, M. A. Recent Developments in Ectoparasitocides. **The Veterinary Journal**, 161(3), 253– 268, 2001.

TIELEMANS, E. et al. Efficacy of a novel topical combination of esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel against ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations in cats. **Parasite** 28, 26, 2021.

TOUTAIN, C. E.; SEEWALD, W.; JUNG, M. Pharmacokinetics of lotilaner following a single oral or intravenous administration in cats. **Parasites & Vectors**, 11, 412, 2018.

TOUTAIN, C. E.; SEEWALD, W.; JUNG, M. The intravenous and oral pharmacokinetics of lotilaner in dogs. **Parasites & Vectors**, 10, 522, 2017.

TROPICAL CONCIUL FOR COMPANION ANIMALS PARASITES. **TROCCAP®** 2022. 1º edição, agosto de 2022.

TROYO, A.; ARGUEDAS, O. C.; ALVARADO, G.; CASTRO, L. E. V.; AVENDAÑO, A. Ectoparasites of dogs in home environments on the Caribbean slope of Costa Rica. **Revista Brasileira Parasitologia Veterinária Jaboticabal**, v.21, n. 2, p.179-183, 2012.

HAMPEL, V.; KNAUS, M.; SCHÄFER, J.; BEUGNET, F.; REHBEIN, S. Treatment of canine sarcoptic mange with afoxolaner (NexGard®) and afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®) chewable tablets: efficacy under field conditions in Portugal and Germany. **Parasite** 25, 6, 2018.

WALTHER, F. M.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K.; NUERNBERGER, M. C. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto®), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. **Parasites & Vectors**, 7, 87, 2014.

WEBER, T.; SELZER, P. M. Isoxazolines: A novel chemotype highly effective on ectoparasites. **ChemMedChem**, 11, 270–276, 2016.

ZHAO, C.; CASIDA, J. E. Insect-aminobutyric acid receptors and isoxazoline insecticides: toxicological profiles relative to the binding sites of [3H] fluralaner, [3H]-4-ethynyl-4-n-propylbicycloorthobenzoate, and [3H] avermectin. **J Agric Food Chem**, 62:1019-24, 2014.

ZHOU, X.; HOHMAN A. E.; HSU W. H. Current review of isoxazoline ectoparasitocides used in veterinary medicine. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 00:1–15, 2021.