

Eficácia da associação de fipronil e permetrina no controle de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* em cães artificialmente infestados

Efficacy of the fipronil and permethrin association control of *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* in artificially infested dogs

Monique Moraes Lambert¹, Diefrey Ribeiro Campos¹, Barbara Rauta de Avelar¹, Rosangela Rodrigues dos Santos¹, Debora Azevedo Borges², Rayane Christine Pereira de Assis³, Fabio Barbour Scott⁴ & Katherina Coumendouros^{4*}

¹Médicos veterinários, MSc. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias - PPGCV, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

²Médica veterinária. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias - PPGCV, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

³Médica veterinária, Residente. Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

⁴Médicos veterinários, DSc, Docentes. Departamento de Parasitologia Animal, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

Resumo

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia carrapaticida e pulicida de uma formulação "spot on" contendo a associação de fipronil 6,01% + permetrina 44,88%, no controle de *Rhipicephalus sanguineus* e *Ctenocephalides felis felis* em cães artificialmente infestados. Foram utilizados 12 cães da raça beagle, de ambos os sexos, com idade de dois a cinco anos, divididos em dois grupos: controle e tratado. Os cães foram infestados com 100 exemplares de *C. felis felis* e 50 exemplares de *R. sanguineus*. As infestações foram realizadas nos dias, -2, +5, +12, +19, +26, +33 para carrapato e com pulgas nos dias, -2+5, +12, +19, +26, +33, +40, +47+54. A avaliação da eficácia carrapaticida ocorreu nos dias +2, +7, +14, +21, +28, +35. A avaliação da eficácia pulicida seguiram nos dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42, +49, +56 para pulgas. A eficácia carrapaticida foi de: 100%; 96,91%; 92,86%; 91,10%; 54,91% e 51,95% para os dias +2, +7, +14, +21, +28 e +35 respectivamente, enquanto a eficácia pulicida foi de 100% até o dia +28 e de 97,44% para do dia +35, 97,41% para o dia +42, 82,87% para o dia +49 e 75,00% para o dia +56. Com base nos resultados obtidos neste estudo é possível concluir que a associação de fipronil 6,01% e permetrina 44,88% foi eficaz para o controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus* em cães artificialmente infestados.

Palavras-chave: pulga, carrapato, controle.

Abstract

This study was carried out with the objective of evaluating the acaricide and insecticide efficacy of a formulation containing the association *spot on* of fipronil (6.01%) and permethrin (44.88%), in control of *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* and *Ctenocephalides felis felis* in experimentally infested dogs. Were used in this study twelve beagle dogs were divided in two groups: control and treated. The dogs were infested with 50 pairs of *C. felis felis* and 25 pairs of *R. sanguineus* for evaluation of efficacy. Infestations were carried out on days -2, +5, +12, +19, +26, +33 for ticks and with fleas on days, -2 + 5, +12, +19, +26, + 33, + 40, + 47 + 54. On the days, + 2, +7, +14, +21, +28, +35 the evaluations for ticks were performed and on days, +2, +7, +14, +21, +28, + 35, + 42, + 49, + 56 for fleas. Acaricide efficacy was: 100%; 96.91%; 92.86%; 91.10%; 54.91% and 51.95% for days +2, +7, +14, +21, +28 and +35 respectively, while pulicidal efficacy was 100% up to day +28 and 97.44% for of day +35, 97.41% for day +42, 82.87% for day +49 and 75.00% for day +56. Based on the results obtained in this study it is possible to conclude that the association of fipronil 6.01% and permethrin 44.88% was effective for the control of *C. felis felis* and *R. sanguineus* in artificially infested dogs.

Keywords: flea, tick, control.



Como citar: Lambert, M. M., Campos, D. R., Avelar, B. R., Santos, R. R., Borges, D. A., Assis, R. C. P., Scott, F. B., & Coumendouros, K. (2017). Eficácia da associação de fipronil e permetrina no controle de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* em cães artificialmente infestados. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 39(4), 246-251. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm019517

Fonte de financiamento: Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses que precisam ser informados.

Recebido: Agosto 24, 2017.

Aceito: Dezembro 02, 2017.

O estudo foi realizado na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil.

*Correspondência

Katherina Coumendouros
Departamento de Parasitologia Animal,
Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ
Rodovia BR 465, Km 07, s/n, Zona Rural,
CEP 23890-000 - Seropédica (RJ), Brasil
E-mail: katherinac@ufrj.com

Copyright Lambert et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution Non-Commercial, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

Pulgas e carrapatos são ectoparasitos que causam incomodo a animais de companhia e seus tutores. Além do desconforto, são responsáveis pela transmissão de diversos agentes patogênicos, causam irritação, anemia, e podem provocar o quadro de dermatite alérgica a presença de ectoparasitos (Dantas-Torres, 2008; Patterson, 2015).

Entre os patógenos transmitidos por carrapatos no Brasil podemos citar: *Babesia* spp., *Rangelia vitalli*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp. e *Hepatozoon canis*, *Mycoplasma haemocanis* (Parker et al., 1933; Sen, 1933; Regendanz & Muniz, 1936; Groves et al., 1975; Nordgren & Craig, 1984; Simpson et al., 1991; Coutinho et al., 2005; Loretti & Barros, 2005).

As pulgas do gênero *Ctenocephalides* estão associadas a transmissão de patógenos como *Rickettsia* spp., *Bartonella henselae* e *Mycoplasma* spp. (Mexas et al., 2002; Gehrke et al., 2009; Hornok et al., 2010). São também considerados hospedeiros intermediários de helmintos como: *Dipylidium caninum* e *Acanthocheilonema reconditum* (Nelson, 1962; Pugh, 1987).

Os piretróides são grupo de ectoparasiticidas derivados sinteticamente a partir das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Possuem ação inseticida e carrapaticida e apresentam baixa toxicidade para cães (Bowers, 1985). Seu mecanismo de ação é por modificar os canais de sódio não sendo seletivo somente para invertebrados (Schreck et al., 1978). Durante anos produtos com esses ativos foram utilizados no controle de pulgas e carrapatos em cães. Atualmente, devido a sua ação repelente (efeito "hot-foot") para ácaros e insetos seu uso tem sido empregado em associação com outros ativos principalmente com os neonicotinóides (Blagburn & Dryden, 2009). Os principais piretróides utilizados em associação com outros grupamentos, para o controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus* em cães, são flumetrina e permetrina (Hellmann et al., 2003; Dantas-Torres, 2008).

O fipronil possui excelente ação inseticida e acaricida. Seu principal mecanismo de ação é sobre o receptor de íons cloretos GABA. O GABA possui a função de permitir a entrada de íons cloreto no interior da célula neural, fazendo com que retorne ao seu potencial de repouso, mantendo o potencial elétrico da membrana. O bloqueio destes canais ocasionado pelo fipronil reduz a inibição neuronal e leva à hiper-excitação do sistema nervoso central, cursando com paralisia, convulsões e morte, entretanto esta molécula não possui ação de repelência e seu efeito "knock down" é baixo (Zhao et al., 2003; Zheng et al., 2003; Zhao et al., 2004).

A associação de um permetrina com o fipronil poderá promover uma potencialização dos efeitos para um melhor controle destes ectoparasitos de cães. Neste caso teríamos uma formulação com ação imediata ("knock down") e repelência determinados pela permetrina, associado com uma eficácia acaricida e inseticida prolongada determinada pelo fipronil.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia de uma associação fipronil 6,01% e permetrina 44,88% na formulação "spot on" com no controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus* em cães.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Uso de Animal (CEUA) da Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica (FAPUR), da UFRRJ, aprovado no dia 07 de março de 2013.

Os animais foram alojados individualmente no dia -14 para aclimação e no dia -7 estes foram infestados com 100 exemplares de *C. felis felis* (50 machos e 50 fêmeas) e 25 casais de *R. sanguineus* adultos, não alimentados e com idade aproximadamente de 14 dias para realização do ranqueamento. Após 48 horas (dia -5), todos os animais foram examinados para a retirada manual de todos os carrapatos e posteriormente penteados para retirada de todas as pulgas. Para a randomização do ensaio, foi efetuado um sorteio de cada animal, do mais parasitado para o menos parasitado, alocando-se um animal em cada grupo, e assim sucessivamente até que se completassem as 12 repetições distribuídas nos dois grupos.

Após o ranqueamento as infestações ocorreram conforme descrito acima nos dias -2, +5, +12, +19, +26, +33, para carrapato. Para pulga as infestações seguiram nos dias +40, +47 e +54. A avaliação da eficácia ocorreram sempre após 48h das infestações, com exceção do dia -2 que foi realizada 72h, correspondendo aos dias +2, +7, +14, +21, +28 e +35, para *R. sanguineus*. Para *C. felis felis* as avaliações foram efetuadas nos dias +2, +7, +14, +21, +28 e +35 +42, +49 e +56.

A formulação empregada foi adaptada da proposta por Marchiondo et al. (2013) para ensaios que tem como objetivo avaliar a eficácia de formulações para pulgas e carrapatos em cães e gatos.

No dia 0 (dia do tratamento) foi administrado nos cães do grupo tratados pela via “spot on” a associação de fipronil 6,01% com permetrina 44,88% em dose única. O conteúdo das pipetas foi aplicado diretamente sobre a pele, ao longo do pescoço no sentido contra o pelo do animal.

O cálculo das eficácias da formulação testada foi realizado baseado nas seguintes fórmulas:

Eficácia Pulicida (%) = (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle - número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo tratado) / (número médio de pulgas vivas recuperadas no grupo controle) x 100.

Eficácia carrapaticida (%) = (número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo controle - número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo medicado) / (número médio de carrapatos vivos e fixados recuperados no grupo controle) x 100.

Para análise estatística os dados foram testados quando a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks, Como não apresentaram distribuição normal, foram transformados em $\log_{10}(x + 1)$ e submetidos à análise do Teste T. O nível de significância considerado foi de 95% ($P \leq 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas pelo programa estatístico computacional BioEstat 5.3.

Resultados

A recuperação de pulgas e carrapatos, pré-tratamento, de todos os cães foi alta. Sendo superior a 20% para *R. sanguineus* e maior que 25% para *C. felis felis*. Esse percentual é definido por Marchiondo et al. (2013) como o mínimo aceitável em relação ao total de parasitos que foram utilizados na infestação que define o ranqueamento, de forma a conferir aos resultados do estudo resposta confiável sob o ponto de vista estatístico. Não foi observada diferença estatística ($p > 0,05$) entre as médias do grupo controle e tratado na avaliação pré-tratamento (Tabela 1).

A média aritmética de pulgas vivas recuperadas no grupo controle foi de: 51,00 para o dia +2; 52,83 para o dia +7; 50,67 para o dia +14; 46,67 para o dia +21; 54 para o dia +28; 58,5 para o dia +35; 57,83 para o dia +42; 60,33 para o dia +49 e 61,33 para o dia +56. Para o grupo tratado as médias foram: 0; 0; 0; 0; 1,50; 1,50; 10,33; 15,33, respectivamente para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35, +42, +49 e +56. Foi observada diferença estatística ($p < 0,05$) para as médias do grupo controle e tratado em todas as avaliações pós-tratamento. Os resultados de média, desvio padrão estão demonstrados na Tabela 1.

A eficácia pulicida da formulação testada foi de 100% até o dia +28 e de 97,44% para o dia +35, 97,41% para o dia +42, 82,87% para o dia +49 e 75,00% para o dia +56.

Tabela 1. Média Aritmética da contagem de pulgas (*Ctenocephalides felis felis*) vivas nos cães do grupo controle e tratados e eficácia da formulação Fipronil 6,01% mais Permetrina 44,8%, em cães infestados artificialmente.

Dia Experimental	Grupo Controle		Grupo Tratado	
	Média*		Média*	Eficácia
+2	51,00 ^a ±7,90		0 ^b ±0	100%
+7	52,83 ^a ±5,42		0 ^b ±0	100%
+14	50,67 ^a ±6,89		0 ^b ±0	100%
+21	46,67 ^a ±2,73		0 ^b ±0	100%
+28	54,00 ^a ±5,10		0 ^b ±0	100%
+35	58,50 ^a ±2,35		1,50 ^b ±1,76	97,44%
+42	57,83 ^a ±6,24		1,50 ^b ±0,55	97,41%
+49	60,33 ^a ±4,97		10,33 ^b ±3,67	82,87%
+56	61,33 ^a ±9,58		15,33 ^b ±5,24	75,00%

*Média Geométrica; Letras iguais dentro da mesma coluna, p -value $> 0,05$ (não há diferença estatística); Letras diferentes entre as colunas, p -value $< 0,05$ (há diferença estatística).

Tabela 2. Média Aritmética da contagem de carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*) vivos e fixados nos cães do grupo controle e tratados e eficácia da associação de Fipronil 6,01% mais Permetrina 44,8%, em cães infestados artificialmente.

Dia Experimental	Grupo Controle	Grupo Tratado	
	Média*	Média*	Eficácia
+2	21,33 ^a ±5,72	0 ^b ±0	100%
+7	27,00 ^a ±5,10	0,83 ^b ±0,98	96,91%
+14	30,33 ^a ±8,71	2,17 ^b ±1,72	92,86%
+21	39,33 ^a ±6,89	3,50 ^b ±1,87	91,10%
+28	37,33 ^a ±6,15	16,83 ^b ±9,43	54,91%
+35	42,67 ^a ±6,86	20,50 ^b ±7,45	51,95%

*Média Geométrica; Letras iguais dentro da mesma coluna, *p-value* > 0,05 (não há diferença estatística); Letras diferentes entre as colunas, *p-value* < 0,05 (há diferença estatística).

A recuperação de carrapatos vivos e fixados nos cães do grupo controle apresentou média de: 21,33 para o dia +2; 27,00 para o dia +7; 30,33 para o dia +14; 39,33 para o dia +21; 37,33 para o dia +28; 42,67 para o dia +35. Para o grupo tratado as médias foram: 0; 0,83; 2,17; 3,5; 16,83 e 20,5, respectivamente para os dias +2, +7, +14, +21, +28, +35. Foi observada diferença estatística (*p*<0,05) para as médias do grupo controle e tratado em todas as avaliações pós-tratamento. Os resultados de média, desvio padrão estão demonstrados na Tabela 2.

A eficácia carrapaticida observada foi de: 100%; 96,91%; 92,86%; 91,10%; 54,91% e 51,95%, respectivamente para os dias +2, +7, +14, +21, +28 e +35.

Discussão

De acordo com Marchiondo et al. (2013) um bom ectoparasiticida deve ter eficácia pulicida e carrapaticida superior a 90%. Sendo assim, com base nos resultados obtidos neste estudo a associação de fipronil-permetrina demonstrou excelente eficácia no controle de *R. sanguineus* por 21 dias e para *C. felis felis* 42 dias.

Esta associação demonstrou eficácia semelhante a outros estudos realizados para os carrapatos *R. sanguineus*, *Ixodes ricinus* e pulgas *C. felis felis* (Otranto et al., 2005; Bonneau et al., 2015; Beugnet et al., 2016; Halos et al., 2016).

O fipronil possui excelente ação inseticida e carrapaticida. Contudo, especialmente para carrapatos, age de forma progressiva e só elimina estes parasitos a partir de 24 a 48 horas após a infestação. Desta foram o baixo efeito "knock down" do fipronil quando isoladamente empregado, não promove ação capaz de impedir que pulgas e carrapatos se alimentem até que seus efeitos atinjam os mais elevados níveis, conseqüentemente não seria capaz de prevenir o desenvolvimento de quadros de DAPE e a transmissão de agentes patogênicos para cães (Cruthers et al., 2001; Brianti et al., 2010).

Apesar da permetrina possuir ação inseticida e acaricida, sua persistência não é acentuada. Sua associação ao fipronil seria desejável pois acrescentaria ação repelente e efeito "knock-down", minimizando a possibilidade que que carrapatos e pulgas consigam se alimentar e prevenindo, desta forma, a transmissão de hemoparasitos como *Babesia* spp., *Ehrlichia canis* (Jongejan et al., 2015; Navarro et al., 2015).

A eficácia da repelência desta associação não foi avaliada neste estudo. No entanto, estudos realizados utilizando produtos com fipronil e permetrina mostraram sua eficácia na repelência de pulgas e carrapatos, mostrando desta forma um efeito associativo entre as duas moléculas (Endris et al., 2000; Beugnet et al., 2015).

Com base nos resultados obtidos neste estudo é possível concluir que a associação de fipronil 6,01% e permetrina 44,88% foi eficaz para o controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus* em cães artificialmente infestados.

Referências

- Beugnet, F., Halos, L., Liebenberg, J., & Fourie, J. (2016). Assessment of the prophylactic speed of kill of Frontline Tri-Act® against ticks (*Ixodes ricinus* and *Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. *Parasite*, 23, 2-6. <http://dx.doi.org/10.1051/parasite/2016002>. PMID:26795064.
- Beugnet, F., Soll, M., Bouhsira, E., & Franc, M. (2015). Sustained speed of kill and repellency of a novel combination of fipronil and permethrin against *Ctenocephalides canis* flea infestations in dogs. *Parasites & Vectors*, 8(1), 52. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0680-1>. PMID:25622656.
- Blagburn, B. L., & Dryden, M. W. (2009). Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 39(6), 1173-1200. PMID:19932369.
- Bonneau, S., Reymond, N., Gupta, S., & Navarro, C. (2015). Efficacy of a fixed combination of permethrin 54.5% and fipronil 6.1%(Effitix®) in dogs experimentally infested with *Ixodes ricinus*. *Parasites & Vectors*, 8(1), 204. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0805-6>. PMID:25884999.
- Bowers, W. S. (1985). Phytochemical resources for plant protection. *Recent Advances in the Chemistry of Insect Control*, 1, 272-292.
- Brianti, E., Pennisi, M. G., Brucato, G., Risitano, A. L., Gaglio, G., Lombardo, G., Malara, D., Fogliazza, A., & Giannetto, S. (2010). Efficacy of the fipronil 10%+(S)-methoprene 9% combination against *Rhipicephalus sanguineus* in naturally infested dogs: speed of kill, persistent efficacy on immature and adult stages and effect of water. *Veterinary Parasitology*, 170(1-2), 96-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.033>. PMID:20185241.
- Coutinho, M. T. Z., Bueno, L. L., Sterzik, A., Fujiwara, R. T., Botelho, J. R., Maria, M., Genaro, O., & Linardi, P. M. (2005). Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 128(1-2), 149-155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.11.011>. PMID:15725545.
- Cruthers, L., Slone, R. L., Guerrero, A. J., & Robertson-Plouch, C. (2001). Evaluation of the speed of kill of fleas and ticks with Frontline Top Spot in dogs. *Veterinary Therapeutics*, 2(2), 170-174. PMID:19753710.
- Dantas-Torres, F. (2008). The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Veterinary Parasitology*, 152(3-4), 173-185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.12.030>. PMID:18280045.
- Endris, R. G., Matthewson, M. D., Cooke, M. D., & Amodie, D. (2000). Repellency and efficacy of 65% permethrin and 9.7% fipronil against *Ixodes ricinus*. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 1(3), 159-168. PMID:19757578.
- Gehrke, F. S., Gazeta, G. S., Souza, E. R., Ribeiro, A., Martelli, M. T., & Schumaker, T. T. S. (2009). *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia felis* and *Rickettsia* sp. TwKM03 infecting *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis* collected from dogs in a Brazilian spotted fever focus in the State of Rio De Janeiro/Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(Suppl 2), 267-268. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02229.x>. PMID:19298400.
- Groves, M. G., Dennis, G. L., Amyx, H. L., & Huxsoll, D. L. (1975). Transmission of *Ehrlichia canis* to dogs by ticks (*Rhipicephalus sanguineus*). *American Journal of Veterinary Research*, 36(7), 937-940. PMID:1147359.
- Halos, L., Fourie, J. J., Fankhauser, B., & Beugnet, F. (2016). Knock-down and speed of kill of a combination of fipronil and permethrin for the prevention of *Ctenocephalides felis* flea infestation in dogs. *Parasites & Vectors*, 9(1), 57. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1345-4>. PMID:26830931.
- Hellmann, K., Knoppe, T., Krieger, K., & Stanneck, D. (2003). European Multicenter Field Trial on the Efficacy and Safety of a topical Formulation of Imidacloprid and Permethrin (Advantix™) in Dogs naturally infested with Ticks and/or Fleas. *Parasitology Research*, 90(0), 125-126. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-003-0912-8>.
- Hornok, S., Meli, M. L., Perreten, A., Farkas, R., Willi, B., Beugnet, F., Lutz, H., & Hofmann-Lehmann, R. (2010). Molecular investigation of hard ticks (Acari: Ixodidae) and fleas (Siphonaptera: Pulicidae) as potential vectors of rickettsial and mycoplasmal agents. *Veterinary Microbiology*, 140(1-2), 98-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.013>. PMID:19660880.
- Jongejan, F., De Vos, C., Fourie, J. J., & Beugnet, F. (2015). A novel combination of fipronil and permethrin (Frontline Tri-Act®/Frontect®) reduces risk of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* and of *Ehrlichia canis* by *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, 8(1), 602. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-1207-5>. PMID:26586365.
- Loretti, A. P., & Barros, S. S. (2005). Hemorrhagic disease in dogs infected with an unclassified intraendothelial piroplasm in southern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 134(3-4), 193-213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.07.011>. PMID:16153781.
- Marchiondo, A. A., Holdsworth, P. A., Fourie, L. J., Rugg, D., Hellmann, K., Snyder, D. E., & Dryden, M. W. (2013). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP): guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 84-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.003>. PMID:23741753.
- Mexas, A. M., Hancock, S. I., & Breitschwerdt, E. B. (2002). *Bartonella henselae* and *Bartonella elizabethae* as potential canine pathogens. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(12), 4670-4674. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.12.4670-4674.2002>. PMID:12454170.

- Navarro, C., Reymond, N., Fourie, J., Hellmann, K., & Bonneau, S. (2015). Prevention of *Babesia canis* in dogs: efficacy of a fixed combination of permethrin and fipronil (Effitix®) using an experimental transmission blocking model with infected *Dermacentor reticulatus* ticks. *Parasites & Vectors*, 8(1), 32. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0645-4>. PMID:25595325.
- Nelson, G. S. (1962). *Dipetalonema reconditum* (Grassi, 1889) from the dog with a note on its development in the flea, *Ctenocephalides felis* and the louse, *Heterodoxus spiniger*. *Journal of Helminthology*, 36(03), 297-308. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022149X00023968>.
- Nordgren, R. M., & Craig, T. M. (1984). Experimental transmission of the Texas strain of *Hepatozoon canis*. *Veterinary Parasitology*, 16(3-4), 207-214. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-4017\(84\)90038-4](http://dx.doi.org/10.1016/0304-4017(84)90038-4). PMID:6542719.
- Otranto, D., Lia, R. P., Cantacessi, C., Galli, G., Paradies, P., Mallia, E., & Capelli, G. (2005). Efficacy of a combination of imidacloprid 10%/permethrin 50% versus fipronil 10%/(S)-methoprene 12%, against ticks in naturally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, 130(3-4), 293-304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.04.014>. PMID:15893431.
- Parker, R. R., Philip, C. B., & Jellison, W. L. (1933). Rocky Mountain spotted fever in Panama: report of two cases. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1(4), 341-379. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1933.s1-13.341>. PMID:14943913.
- Paterson, S. (2015). Flea allergic dermatitis. *Companion Animal*, 20(3), 168-172. <http://dx.doi.org/10.12968/coan.2015.20.3.168>.
- Pugh, R. E. (1987). Effects on the development of *Dipylidium caninum* and on the host reaction to this parasite in the adult flea (*Ctenocephalides felis felis*). *Parasitology Research*, 73(2), 171-177. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00536475>. PMID:3575292.
- Regendanz, P., & Muniz, J. O. (1936). *Rhipicephalus sanguineus* como transmissor da piroplasmose canina no Brasil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 31(1), 81-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761936000100005>.
- Schreck, C. E., Posey, K., & Smith, D. (1978). Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods. *Journal of Economic Entomology*, 71(3), 397-400. <http://dx.doi.org/10.1093/jee/71.3.397>. PMID:690316.
- Sen, S. K. (1933). The Vector of Canine Piroplasmosis due to *Piroplasma gibsoni*. *Indian Journal of Veterinary Science*, 3, 4.
- Simpson, R. M., Gaunt, S. D., Hair, J. A., Kocan, K. M., Henk, W. G., & Casey, H. W. (1991). Evaluation of *Rhipicephalus sanguineus* as a potential biologic vector of *Ehrlichia platys*. *American Journal of Veterinary Research*, 52(9), 1537-1541. PMID:1952347.
- Zhao, X., Salgado, V. L., Yeh, J. Z., & Narahashi, T. (2003). Differential actions of fipronil and dieldrin insecticides on GABA-gated chloride channels in cockroach neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 914-924. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.051839>. PMID:12766256.
- Zhao, X., Yeh, J. Z., Salgado, V. L., & Narahashi, T. (2004). Fipronil is a potent open channel blocker of glutamate-activated chloride channels in cockroach neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310(1), 192-201. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.104.065516>. PMID:15014137.
- Zheng, Y., Priest, B., Cully, D. F., & Ludmerer, S. W. (2003). RdlDv, a novel GABA-gated chloride channel gene from the American dog tick *Dermacentor variabilis*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 33(6), 595-599. [http://dx.doi.org/10.1016/S0965-1748\(03\)00038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0965-1748(03)00038-9). PMID:12770577.