

Exzolt®

EVOLUIR DEPENDE DE VOCÊ

EXZOLT®

UMA FERRAMENTA
REVOLUCIONÁRIA PARA O
CONTROLE DE ÁCAROS!



PERÍODO DE
CARÊNCIA
**ZERO PARA
OVOS.**



MANUAL TÉCNICO

 **MSD**
Saúde Animal

MSD e Merck Sharp & Dohme.

CONTROLE AVANÇADO DE ÁCAROS

Exzolt® é um novo produto da **MSD Saúde Animal** que elimina mais de 99% dos ácaros vermelhos das aves, tornando-se a solução-chave e efetiva para infestações. **Exzolt®** é administrado de forma simples por meio do sistema de bebedouros, não necessitando de treinamento diferenciado para os trabalhadores ou uso de equipamento especial. Isso significa que uma pessoa pode tratar todas as aves mais rápido do que nunca.

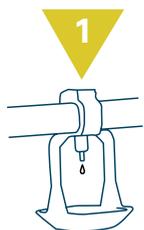


SEGURO, SIMPLES E EFETIVO CONTRA OS ÁCAROS

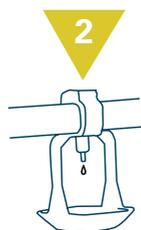
Exzolt® permite o controle efetivo de ácaros com três simples passos. Duas aplicações, com o intervalo de uma semana, diretamente na água de bebida das aves; associadas a boas medidas de biosseguridade, elimina de maneira eficaz as populações de ácaros das granjas.

Para obter a rápida e eficaz eliminação das populações de ácaros, utilize **Exzolt®** em conjunto com medidas de biosseguridade, tais como:

- ▶ Evitar a entrada de ácaros vermelhos com o alojamento de novos lotes
- ▶ Implementar boas práticas de produção para evitar infestações
- ▶ Utilizar ferramentas e roupas específicas para cada galpão/núcleo, evitando circular entre os núcleos
- ▶ Verificar a existência e eliminar os ácaros vermelhos antes de utilizar o galpão para o alojamento



1
A primeira aplicação de **Exzolt®** através do sistema de água de bebida é para eliminar os ácaros que se alimentam de sangue.



2
A segunda aplicação de **Exzolt®**, também via água de bebida, mantém o efeito do tratamento eliminando os ácaros que ainda não estavam em fase de se alimentar de sangue na primeira aplicação do produto, mas passaram a esse estágio após sete dias.



3
Manter as medidas de biosseguridade para evitar a reinfestação de ácaros.

Exzolt®
EVOLUIR DEPENDE DE VOCÊ

MENU

ÁCARO VERMELHO DAS AVES	08	SEGURANÇA	48
ALTA PREVALÊNCIA	09	SEGURANÇA ANIMAL - DESIGN DE ESTUDO EM GALINHAS DE POSTURA	49
CICLO DE VIDA DOS ÁCAROS	10	SEGURANÇA ANIMAL - AVES DE 3 SEMANAS ...	51
DANO FISIOLÓGICO	11	SEGURANÇA REPRODUTIVA	53
DANOS ECONÔMICOS	13	PERÍODO DE RETIRADA	55
ÁCARO VERMELHO DAS AVES COMO VETOR DE DOENÇAS	14	SEGURANÇA AMBIENTAL	55
PREOCUPAÇÃO NA SAÚDE HUMANA	15	RESUMO	56
TENTATIVAS DE CONTROLE	16	EFICÁCIA	58
A NECESSIDADE DE UMA NOVA OPÇÃO DE CONTROLE DE ÁCAROS	19	REGIME DE TRATAMENTO JUSTIFICADO	59
RESUMO	20	INVESTIGAÇÃO PARA DETERMINAÇÃO DA DOSE ..	60
PERFIL DO PRODUTO	22	ESTUDOS DE CONFIRMAÇÃO DE DOSE	63
FARMACOLOGIA	24	CRITÉRIOS DE EFICÁCIA	65
MODO DE AÇÃO	24	GUIA DE USO	78
EFICÁCIA RÁPIDA E POTENTE	25	INSTRUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO	79
SEGURANÇA	26	CONSIDERAÇÕES PARA O USO DE BOMBAS DOSADORAS	81
O NOVO E REVOLUCIONÁRIO EXZOLT®	27	RESUMO	84
PROPRIEDADES QUÍMICAS DO FLURALANER	31	REFERÊNCIAS	88
SEGURANÇA PARA AVES E PESSOAS	32		
RESUMO	34		
FARMACOLOGIA E ATIVIDADE	36		
FARMACOCINÉTICA	37		
FARMACODINÂMICA E ATIVIDADE	39		
RESISTÊNCIA	43		
RESUMO	45		



CAPÍTULO 1

ÁCARO VERMELHO DAS AVES



ÁCARO VERMELHO DAS AVES



Reino: Animalia

Subclasse: Acarina

Filo: Arthropoda

Ordem: Mesostigmata

Classe: Arachnida

Família: Dermanyssidae

Gênero: *Dermanyssus*

Espécie: *D. gallinae*

Embora a maioria dos programas de saúde para aves abordam principalmente ameaças bacterianas, virais ou para o tratamento de coccidiose, a produção avícola também é vulnerável a parasitos que podem conviver com as aves e gerar severos prejuízos econômicos e zootécnicos.

O uso de gaiolas reduziu consideravelmente a exposição de lotes de galinhas de postura a nematoides internos e aos seus hospedeiros intermediários (embora tendências recentes de produções livres estejam causando certa reversão no uso de gaiolas). Entretanto, parasitos externos ainda são um grande problema. E poucos foram os avanços técnicos e tecnológicos para controlar as infestações e minimizar os danos econômicos provocados por esse tipo de parasito ao longo dos anos.

Os ácaros vermelhos das aves (*Dermanyssus gallinae*, Figura 1-1) são ectoparasitos comuns, considerados a praga mais significativa das galinhas de postura em todo o mundo, além de representar uma grave ameaça para a produção de aves na Europa¹ e no Brasil. Esses ectoparasitos possuem hábitos noturnos, sugam sangue das aves hospedeiras no período da noite e depois se escondem nas rachaduras, nas fendas e na cama dos aviários durante o dia.² Os ácaros adultos medem cerca de 1 mm de comprimento, pesam cerca de 76 microgramas quando não alimentados, possuindo coloração preta, cinza ou branca. Após a alimentação, passam a pesar cerca de 280 microgramas e sua coloração se torna vermelha.³⁻⁶



ALTA PREVALÊNCIA

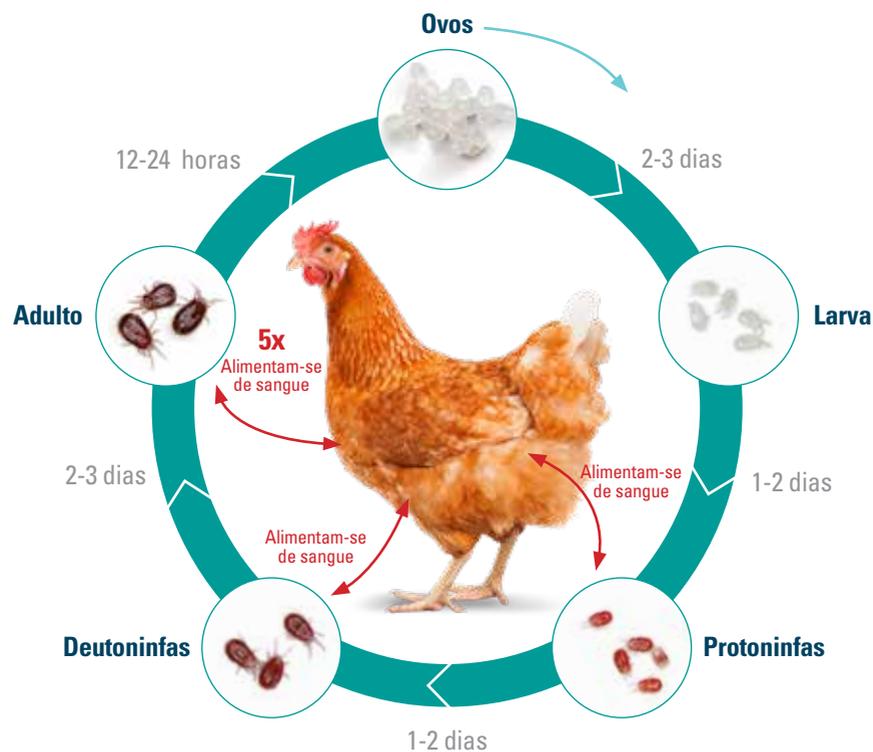
Pesquisas recentes confirmam a alta e crescente prevalência da infestação de ácaros vermelhos das aves na Europa. A taxa média de infestação nos aviários europeus é estimada em 83%, com taxas de 94% relatadas na Alemanha, Bélgica e Holanda, e de 67% a 90% na França, Espanha, Itália, Polônia, Suécia e UK.⁷⁻⁹ A extrapolação destas estimativas sugere que cerca de 300 milhões de galinhas na Europa estão potencialmente sendo infestadas por ácaros em algum momento do ciclo de vida. Os ácaros vermelhos das aves são encontrados em todos os tipos de produção, desde aves de fundo de quintal até a produção em escala industrial, sendo elas soltas ou em gaiolas¹⁰.



Apesar de informações sobre essas infestações serem limitadas a poucas literaturas, produtores têm relatado preocupação com o aumento e o difícil controle dos ácaros. As perdas zootécnicas e o incômodo durante os manejos do dia a dia também são preocupantes.

Fig. 1-1 Ácaros vermelhos em um pedaço de palha da cama de um sistema de produção *free-range*.

CICLO DE VIDA DOS ÁCAROS *(Dermanyssus gallinae)*



É fácil identificar as fases de desenvolvimento do ácaro vermelho das aves - *Dermanyssus gallinae*. Os ácaros vermelhos possuem 5 estágios no ciclo de vida: ovo, larva, protoninfa, deutoninfa e adulto. As larvas eclodem com 6 pernas e não se alimentam. Após a primeira mudança, tanto o estágio ninfal quanto os adultos possuem 8 patas. Protoninfas, deutoninfas e fêmeas adultas rotineiramente se alimentam de sangue do hospedeiro. Já os machos adultos só se alimentam ocasionalmente.^{1, 4, 10}

DANO FISIOLÓGICO

As galinhas infestadas podem desenvolver anemia devido às picadas repetidas de ácaros, com galinhas de postura podendo perder mais de 3% de seu volume sanguíneo todas as noites.⁶ Em casos extremos, de infestações de *D. gallinae* podem ser tão altas que as galinhas se tornam anêmicas e podem morrer.¹¹⁻¹² Um aumento de 10 vezes na mortalidade de galinhas após altas infestações tem sido relatadas.¹¹

O ciclo de vida do ácaro é curto, de aproximadamente 7 dias, o que permite o crescimento rápido de suas populações de ácaros. Relatos demonstram altas infestações por galinhas (50.000/ave) e casos severos onde foram identificados até 500.000 ácaros por galinha em sistema de gaiola². A densidade típica de ácaros varia entre 25.000 e 50.000 ácaros/galinha, e estes níveis podem alterar seu comportamento. Autodepenagem, canibalismo, mudanças na alimentação, consumo de água e diminuição da condição geral podem ser observados.^{1,6,12,13} Infestações mais graves são verificadas nos meses mais quentes do ano nas regiões do Brasil. Entretanto, a influência do clima temperado em grande parte do sul do Brasil tem colaborado para o controle parcial das infestações na maior parte do ano.

As picadas são dolorosas, incômodas e induzem irritação da pele, contribuindo para altos níveis de estresse em aves infestadas. O aumento da autolimpeza, coceira excessiva na cabeça durante o dia e noite (sinais clínicos característicos de ansiedade, que também contribuem para redução do ganho de peso) foram observados em galinhas artificialmente infestadas.¹² A infestação de ácaros está associada a um aumento de 1,5 vezes nos níveis sanguíneos de corticosterona e a uma diminuição de 22% nos níveis de β -globulina, indicativos de estresse somático e imunossupressão. Os níveis de adrenalina também foram mais do dobro do que nos animais de controle, indicando estresse psicogênico.¹⁶

Além de anemia, bem como aumento da taxa de mortalidade e suscetibilidade a doenças, lotes infestados por estes ácaros normalmente sofrem com quedas de produtividade, como pode ser evidenciado abaixo:

- ▶ Diminuição da ingestão alimentar
- ▶ Diminuição da qualidade dos ovos (casca fina ou desuniforme)
- ▶ Diminuição da produção de ovos
- ▶ Diminuição do peso dos ovos



Dermanyssus gallinae também está envolvido na transmissão de inúmeros patógenos para as aves, incluindo alguns zoonóticos como *Salmonella enteritidis* (responsáveis por uma das zoonoses mais difundidas em todo o mundo).^{13,17-19} Os ácaros também são tidos como vetores para muitos outros patógenos, entre eles tifo e influenza aviária.^{10,20}

DANOS ECONÔMICOS

As perdas econômicas decorrentes das infestações de ácaros das aves afetam severamente a produtividade da indústria de ovos. As consequências na produção incluem principalmente impacto negativo na conversão alimentar, queda na produção de ovos, aumento dos ovos não classificados e uma maior suscetibilidade às doenças das aves.^{1,6,21} Em 2017, Van Emous estimou que o dano causado pelos ácaros na Europa foi de cerca de 231 milhões de Euros. Esse valor é quase o dobro de sua estimativa de 2005. Esta avaliação é baseada em um custo total atual, por conta da infestação de ácaros vermelhos, de 60 centavos de Euro por galinha/ano na Holanda.⁴⁰

O censo de aves da FAO 2013-2014 estima que o número de galinhas de postura nos 17 maiores países produtores de ovos na Europa seja de 431 milhões.²² Recentemente, um fornecedor de genética de postura estimou que as perdas de produtividade podem atingir 0,57 de Euro por galinha/ano, em caso de infestação moderada de ácaros (faixa de 0,27 para baixa infestação e 2,50 Euros para alta infestação).²³ As estimativas dos custos de tratamento direto são complexas devido às mudanças das práticas acaricidas disponíveis para os produtores nas últimas décadas, conforme será descrito mais adiante nesta revisão. No entanto, o mesmo fornecedor de genética recentemente estimou que o custo total da infestação de *D. gallinae* seria de até 1 Euro por galinha/ano, dependendo do sistema de produção, da intensidade da infestação e dos métodos de controle utilizado.²⁴ Com base no mesmo censo da FAO, a prevalência média atualizada da infestação (83%) e os cálculos recentes dos custos por ave, estima-se um custo em perdas produtivas entre 200 até 360 milhões de Euros.



ÁCARO VERMELHO DAS AVES COMO VETOR DE DOENÇAS



Além dos seus efeitos sobre a produção avícola, os ácaros vermelhos das aves podem disseminar uma série de doenças para seres humanos e outros animais.^{1,8,18} Muitos patógenos bacterianos e virais que afetam tanto humanos quanto animais foram isolados destes ácaros ou tiveram a transmissão por ácaros demonstrada em condições laboratoriais, incluem:

- ▶ *Salmonella gallinarum* e *S. enteritidis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Mycoplasma synoviae*
- ▶ *Erysipelothrix rhusiopathiae*
- ▶ *Coxiella burnetti*
- ▶ *Nocardia brasiliensis*
- ▶ *Borrelia burgdorferi*
- ▶ Doenças virais como Doença de Newcastle, Encefalite de St. Louis, Influenza Aviária, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana^{1,8,17,18,20,25,26}

Dermanyssus gallinae

Ácaro vermelho das aves



PREOCUPAÇÃO NA SAÚDE HUMANA

É crescente a preocupação com relação ao ácaro vermelho das aves na medicina humana, uma vez que a infestação por *D. gallinae* é cada vez mais responsável por lesões dermatológicas humanas (gamasoidose), particularmente em pessoas que vivem ou trabalham próximas às aves.²⁶ Na verdade, os ácaros vermelhos nas instalações de aves são reconhecidos como um risco de saúde ocupacional significativo para os trabalhadores.^{27,28} Uma pesquisa recente relatou uma crescente incidência de gamasoidose em todo o mundo e descobriu que a doença é subdiagnosticada.⁸ A pesquisa mostrou que a gravidade da gamasoidose é exacerbada pela persistência de infestação de ácaros, falhas de tratamento e a potencial transmissão de doenças zoonóticas por ácaros como (*Borrelia burgdorferi*, causa da doença de Lyme, *Babesia* spp., *Bartonella* spp.). A dermatite relacionada à *D. gallinae* tornou-se tão importante que os trabalhadores em alguns países devem ser pagos 3 vezes a taxa básica para trabalhar com aves infestadas por *D. gallinae*.²¹



TENTATIVAS DE CONTROLE

Os métodos atuais para controlar os ácaros vermelhos não possuem eficácia suficiente para manter as infestações sob controle em muitas granjas.²⁴ Os parasitos são difíceis de controlar, uma vez que podem ser transferidos entre lotes por caixas de transporte, roupas e aves silvestres, além de serem difíceis de serem detectados, a menos que as aves sejam examinadas à noite, quando os ácaros estão se alimentando.²⁹

Apenas remover o hospedeiro (aves) de uma área não eliminará os ácaros, já que os deutoninfa (fase de ninfa) e os adultos são conhecidos por resistirem à dessecação e vivem até 8 meses sem alimentação.^{1,4} Além disso, a recente legislação europeia (2012), que proíbe o uso de gaiolas tradicionais para aves (Directiva 1999/74/CE do Conselho Europeu), favoreceu o uso de sistemas de instalações mais complexos para a produção. Embora essas medidas de bem-estar animal representem avanços positivos para a criação de aves, esses sistemas de instalações de habitação parecem favorecer a proliferação de ácaros vermelhos e exacerbar problemas de infestação, fornecendo aos ácaros mais possibilidades de se esconder, permitindo-lhes escapar mais facilmente das medidas de controle.^{21,24,30,31}

O controle químico de ácaros vermelhos é realizado geralmente através de pulverização de paredes, chão, telhas, camas, ninhos, poleiros, gaiolas e aves. Acaricidas sintéticos como os organofosforados (diclorvos, fenitrotion, clorpirifós, diazinon), os carbamatos (carbaril, metomil, propoxur) e piretróides (cialotrina) são os produtos químicos mais comuns contra as infestações de ácaros, embora sua eficácia seja questionável. Muitos produtos convencionais foram retirados dos mercados europeus ou proibidos nos últimos anos por que não cumpriam os requisitos regulamentares europeus ou nacionais em relação à segurança do consumidor humano e do usuário.

Atualmente, o organofosforado phoxim é o único medicamento veterinário registrado na Europa para o tratamento de infestações de *D. gallinae* (desde 2010). No entanto, o produto não está atualmente licenciado para as maiores indústrias de postura em países como Alemanha, Polônia, Espanha e Reino Unido, onde a prevalência de infestações de *D. gallinae* excede 80%. Além disso, precauções rigorosas relativas à segurança dos animais, à segurança do usuário e à segurança do consumidor devem ser observadas quando se usa phoxim:

- ▶ Embora possa ser aplicado na presença de aves em aviários, não deve ser pulverizado diretamente sobre as aves, diminuindo assim capacidade de alcançar refúgios de ácaros em fendas e rachaduras perto das aves.
- ▶ O produto é restrito apenas aos casos em que seu uso é inevitável, por que a infestação se tornou esmagadora.
- ▶ Os usuários devem usar roupas de proteção especiais durante o tratamento e não podem voltar a entrar no aviário pelo menos 12 horas após o tratamento.
- ▶ Um período de descarte de ovos por 12 horas deve ser observado após o tratamento (torna o produto inadequado para uso em granjas de postura industriais).

Precauções semelhantes aplicam-se para a maioria dos pesticidas utilizados para controle de ácaro vermelho das aves. Vários produtos de pulverização acaricida estão disponíveis em alguns países europeus para o tratamento de aviários e equipamentos (não aves), principalmente para uso durante o período de vazio sanitário. Estes produtos podem conter piretróides (cipermetrina, permetrina, deltametrina), carbamatos (bendiocarbe), abamectina e espinosad.

A maioria só pode ser aplicada em edificações vazias; apenas alguns (por exemplo, espinosad e cipermetrina) podem ser aplicados na presença de aves em alguns países. No entanto, alguns desses produtos não possuem o tempo de descarte dos ovos recomendado, o que representa um potencial risco de segurança alimentar. Além disso, os produtos acaricidas atualmente comercializados têm apenas uma atividade residual curta³², o que é um

problema, uma vez que os ácaros *D. gallinae* podem não encontrar superfícies tratadas por vários dias após a aplicação; e esses produtos exercem pouca ou nenhuma atividade em ovos de ácaros, permitindo assim reinfestação das granjas avícolas.

A aplicação de pesticidas em todas as áreas dos aviários aumenta o risco para a contaminação alimentar, e os tratamentos geralmente precisam ser repetidos em intervalos de duas semanas. Assim, o uso de tratamentos químicos envolve o custo direto dos pesticidas utilizados, mais os custos trabalhistas, o equipamento de proteção do trabalhador e o custo de manter o período de carência dos ovos e da carne após o tratamento.

Os tratamentos químicos também são prejudicados pelo desenvolvimento de resistência múltipla à acaricidas^{1,33} devido à seleção de ácaros resistentes que sobrevivem por conta da pulverização desigual, especialmente dentro de fendas e rachaduras, resultando em exposição a concentrações subletal.³⁴ A resistência a organofosforados tem sido relatada na literatura por décadas³⁴ e agora está generalizada. Por exemplo, 10 isolados de campo de *D. gallinae* de granjas alemãs eram todos resistentes ao piretróide flufortina e 90% ao organofosforado phoxim.³⁵

Devido aos muitos problemas associados ao uso de produtos químicos e pesticidas convencionais para controle de ácaros vermelhos das aves, várias novas soluções alternativas foram propostas ou desenvolvidas nos últimos anos, incluindo óleos essenciais, pesticidas químicos mais recentes (por exemplo, espinosad), ácaros predadores, tratamentos térmicos, programas de iluminação intermitente, poeiras inertes (por exemplo, sílica, terra de diatomáceas), e até mesmo vacinas.²⁴

A NECESSIDADE DE UMA NOVA OPÇÃO DE CONTROLE DE ÁCAROS

Apesar de muitos esforços anteriores, o desenvolvimento de tratamentos mais úteis, efetivos e inovadores para manter as infestações de ácaros vermelhos sob controle permanece com grande demanda.²⁴ Essa necessidade médica e veterinária insatisfeita foi claramente reconhecida pela comunidade científica, grupos líderes de opinião, indústrias avícolas e organizações governamentais. A ausência de um tratamento eficaz é identificada na maioria dos artigos científicos que tratam de ácaros de aves e foi oficialmente reconhecida pela Comissão da UE, que criou e financiou a COST Action FA 1404 (“Melhorando o atual entendimento e a pesquisa para o controle sustentável do ácaro vermelho das aves *Dermanyssus gallinae*, “COREMI30” para “livrar as galinhas de postura da praga disseminadora de doenças”. Este projeto de 4 anos iniciado no final de 2014 envolve representantes de quase todos os países da UE, Turquia e Israel.

O desenvolvimento e aprovação da solução **Exzolt®** (*fluralaner*) para uso em água potável agora oferece uma nova abordagem inovadora para o manejo abrangente de ácaros vermelhos das aves. Conforme será discutido nas páginas a seguir, o novo **Exzolt®** fornece uma combinação única de eficácia potente, conveniente para o usuário e seguro para as aves em uma solução aquosa pronta para uso com administração via água de bebida.

RESUMO

- ▶ Os ácaros são parasitos externos que acarretam alto custo para a produção avícola. A taxa de infestação geral é de 83% para aviários de postura na Europa.
- ▶ Os ácaros vermelhos das aves (*D. gallinae*) podem aumentar as taxas de anemia, mortalidade e suscetibilidade a doenças, ao mesmo tempo que impactam negativamente produtividade, eficiência alimentar, produção de ovos, qualidade dos ovos e ganho de peso.
- ▶ O custo total aproximado das infestações de ácaros vermelhos na Europa é de 360 milhões de euros.
- ▶ Os ácaros vermelhos das aves podem espalhar uma diversidade de doenças bacterianas e virais para seres humanos e outros animais.
- ▶ Os métodos atuais para controlar a disseminação dos ácaros vermelhos não possuem eficácia suficiente para manter as infestações sobre controle nas granjas, e muitas vezes representam perigo para a saúde animal e humana.
- ▶ A comunidade científica, os principais grupos líderes de opinião, a indústria de postura e a União Europeia reconhecem as necessidades médica e médico-veterinária de desenvolvimento de tratamentos mais úteis, eficazes e inovadores para controlar infestações de ácaros vermelhos.

CAPÍTULO 2

PERFIL DO PRODUTO



PERFIL DO PRODUTO

É um parasiticida exclusivo para aves que proporciona uma eficácia potente contra ácaros vermelhos das aves através de uma dose de solução oral administrada via água. O Fluralaner (carbanil-benzamida-fenil-isoxazolina), ingrediente ativo de **Exzolt®**, é um membro do novo componente da classe antiparasitária derivado de benzamida substituída com isoxazolina. É uma mistura racêmica de enantiômeros S e R, com a atividade expressante do enantiômero S (quantidades iguais de enantiômeros esquerdo e direito da molécula quiral). **Exzolt®** é uma solução aquosa de fluralaner à 1% (10 mg/mL) destinada ao controle da infestação de ácaros vermelhos (*D. gallinae*) em aves (frangas, matrizes e galinhas de postura) quando administrado por via oral através de água de bebida duas vezes (7 dias de intervalo) em uma dose de 0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal (equivalente a 0,05 mL **Exzolt®**/kg de peso corporal).

Fluralaner é um composto de uma nova classe química e é a primeira isoxazolina aprovada para uso em aves. Este desenvolvimento é notável porque poucas novas moléculas farmacêuticas foram licenciadas ao longo dos últimos anos para uso em aves. De fato, as altas pressões econômicas e as baixas margens inerentes à produção de carne e ovos tipicamente demonstram que a indústria avícola pode

investir apenas compostos mais antigos ou agentes amplamente utilizados na produção. Em contraste, fluralaner nunca foi usado na agricultura e, portanto, representa um tratamento inovador para aves, com carência zero em ovos. Venda e aplicação sob orientação de médico veterinário de acordo com a bula.



EFICÁCIA:

- ▶ Induz uma diminuição rápida e maciça nas populações de ácaros nos aviários.
- ▶ Trata as aves, não apenas o meio ambiente.
- ▶ Rápida ação de eliminação de ácaros (dentro de 4 horas), com duração prolongada nas aves abrangendo 2 ciclos de vida.
- ▶ Alta biodisponibilidade, distribuição sistêmica nas aves.
- ▶ Ativo contra ácaros resistentes aos clássicos acaricidas.

TRATAMENTO DE ÁGUA:

- ▶ Trata todas as aves, ao contrário da pulverização que não alcança todas as aves.
- ▶ Mais conveniente e econômico do que a pulverização.
- ▶ Precisão de dosagem uniforme.
- ▶ 1 tratamento com 2 administrações (7 dias de intervalo).
- ▶ Solução pronta para usar, de diluição simples, sem sedimentação ou obstrução.
- ▶ Fácil de adaptar o tratamento aos programas de gestão avícolas (alimentação, alojamento, etc.).
- ▶ Trabalho reduzido em comparação com pulverizações.
- ▶ Embalagem abre fecha com vida útil em uso de 1 ano.

SEGURANÇA

- ▶ Tempo de carência zero para ovos produzidos na postura comercial.
- ▶ Carência de 13 dias para carne e miudezas.
- ▶ Não é estressante para as galinhas, seguro para os criadores, sem danos na produção de ovos, insumos ou progênie.
- ▶ Margem de segurança ampla.
- ▶ Evita a exposição de trabalhador e aves aos sprays químicos e tóxicos.

FARMACOLOGIA

Após administração oral, através da água tratada, o fluralaner é absorvido rapidamente, alcançando concentrações plasmáticas máximas 36 horas após a primeira administração e 12 horas após a segunda administração. A biodisponibilidade é elevada, com aproximadamente 90% da dose absorvida após administração oral. Fluralaner é altamente ligado à proteína. Ele é amplamente distribuído em todo o corpo da ave, com as maiores concentrações identificadas no fígado e na pele/gordura. Não se observam metabólitos significativos nas aves, e o fluralaner é principalmente eliminado através da via hepática. A meia-vida de eliminação aparente é de aproximadamente 4 dias após a administração oral.

MODO DE AÇÃO

Uma vez que um ácaro tenha se alimentado de uma galinha tratada, o fluralaner atuará como um potente inibidor de partes do sistema nervoso dos artrópodes, agindo de forma antagonista na abertura e fechamento dos canais de cloreto (receptor GABA e glutamato). O composto demonstrou alta atividade em vários receptores de GABA heterólogos (*Rhipicephalus microplus*, *Ctenocephalides felis*, *Drosophila melanogaster*), mas não mostra atividade no receptor de GABA de mamífero testado.³⁶ Pesquisas também mostraram que a atividade do fluralaner não foi afetada pela resistência à dieldrina (RDL) utilizando as variantes do receptor RDL-GABA de *C. felis* e *D. melanogaster* (estas variantes do receptor RDL-GABA apresentam resistência contra a dieldrina e em parte contra o fipronil). Ensaios biológicos *in vitro* mostraram que o fluralaner é eficaz contra resistência parasitária comprovada no campo, incluindo organofosforados (carrapatos, ácaros), piretróides (carrapatos, ácaros) e carbamatos (ácaros).³⁷



EFICÁCIA RÁPIDA E POTENTE



O tratamento do hospedeiro com o **Exzolt®** (em vez de tratar o ambiente do hospedeiro) é uma abordagem inovadora para atingir ácaros que vivem nas instalações e convivem diretamente com as aves durante apenas 30 a 90 minutos/dia.⁶ Tratamento conveniente de aves com **Exzolt®** através do consumo de água tratada permite que o acaricida seja distribuído sistematicamente para todas as aves, pronto para eliminar os ácaros que se alimentam de sangue das aves. A eficácia contra *D. gallinae* começa dentro de 4 horas após a exposição dos ácaros às aves tratadas e quaisquer ácaros que se alimentam das aves tratadas durante pelo menos 2 semanas após a primeira administração de **Exzolt®** serão mortos. Além disso, os estágios que não se alimentam de sangue (ovos, larvas) são mortos assim que se desenvolvem para formas hematófagas e a produção de ovos por ácaros femininos é interrompida.

Assim, o ciclo de vida do ácaro é interrompido devido ao início rápido da atividade do fluralaner, a eficácia muito alta de morte de ácaros (duração de pelo menos dois ciclos de vida dos ácaros) e a ausência de produção de ovos de ácaros femininos expostos a aves tratadas. **Exzolt®** também contribui para o controle de longo prazo das populações de ácaros em aviários quando usado em conjunto com a implementação de medidas adequadas de biossegurança.

SEGURANÇA



Fluralaner oferece alta seletividade para artrópodes, como ácaros das aves, e o produto formulado tem uma grande margem de segurança demonstrada nas aves. Ao contrário da pulverização, **Exzolt®** fornecido através da água não é estressante para as aves e minimiza o potencial de exposição de produtos químicos por parte dos trabalhadores. Além disso, **Exzolt®** tem um período de retirada de zero dia para os ovos e é seguro para galinhas de postura, o que é essencial na produção em escala de galinhas. O tratamento também é reforçado pela conveniente administração da solução pronta para uso na água potável, reduzindo consideravelmente a carga de trabalho dos trabalhadores em relação a métodos aplicados como a pulverização (por exemplo, remoção de aves e/ou ovos, repetição de aplicações, quarentena, menos equipamento de segurança, necessidade de requisitos de licença, menos precauções de segurança, etc.).

O NOVO E REVOLUCIONÁRIO EXZOLT®



Exzolt® fornece aos produtores de aves uma nova e revolucionária opção para o gerenciamento de ácaros vermelhos das aves. É eficaz, seguro, conveniente e econômico, ajudando as aves a manter um ótimo desempenho de produtividade sem os obstáculos dos ectoparasitas. **Exzolt®** estabelece um novo padrão para o manejo de ácaros e representa um excelente componente terapêutico para programas abrangentes de saúde com o objetivo de otimizar o desempenho geral de frangas, matrizes e galinhas de postura.



Exzolt®
EVOLUIR DEPENDE DE VOCÊ

INFORMAÇÃO DE ROTULAGEM DO EXZOLT®

INGREDIENTES

Exzolt® contém 10 mg de fluralaner por mL de solução para uso em água potável para aves. É uma solução amarelo claro a amarelo escuro para uso em água potável em programas abrangentes de saúde com o objetivo de otimizar o desempenho geral de frangas, matrizes e galinhas de postura.

INDICAÇÕES

Tratamento da infestação de ácaros vermelhos das aves (*Dermanyssus gallinae*) em frangas, matrizes e galinhas de postura.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Para uso em água potável.

Dose: 0,5 mg fluralaner por kg peso corporal (equivalente a 0,05 mL **Exzolt®**) administrado duas vezes, com 7 dias de intervalo. Para um efeito terapêutico completo, **Exzolt®** deve ser administrado durante o período recomendado.



- ▶ Determine a duração do tempo (entre 4h e 24h) sobre a qual a água tratada deve ser fornecida no dia do tratamento. Este período de tempo deve ser suficientemente longo para permitir que todas as aves recebam a dose necessária.
- ▶ Estimar a quantidade de água que as aves irão consumir durante o tratamento com base no consumo de água dos dias anteriores.
- ▶ O produto deve ser adicionado a um volume de água que as aves consumam em um dia.
- ▶ Nenhuma outra fonte de água potável deve estar disponível durante o período de fornecimento do produto via água.

Calcule o volume de produto necessário com base no peso total das aves dos aviários a serem tratados. Para garantir a administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível e um dispositivo de medição preciso deve ser usado para medir o volume calculado do produto a ser administrado.

A quantidade necessária de produto em cada dia do tratamento é calculada a partir do peso corporal total (kg) de todo o grupo de aves a ser tratado, utilizando a seguinte fórmula:

Volume do produto (mL) / dia do tratamento = total

Peso corporal estimado (kg) de aves a tratar x 0,05 mL

Portanto para tratar 10.000 kg de peso corporal (por exemplo, 5.000 aves de 2 kg de peso corporal cada) utiliza-se 500 mL de **Exzolt®**, dia 0 e 500 mL de **Exzolt®** no dia 7.

Siga as instruções no folheto informativo completo para preparar a água medicada.

PERÍODOS DE CARÊNCIA

Ovos: Zero (0) dias

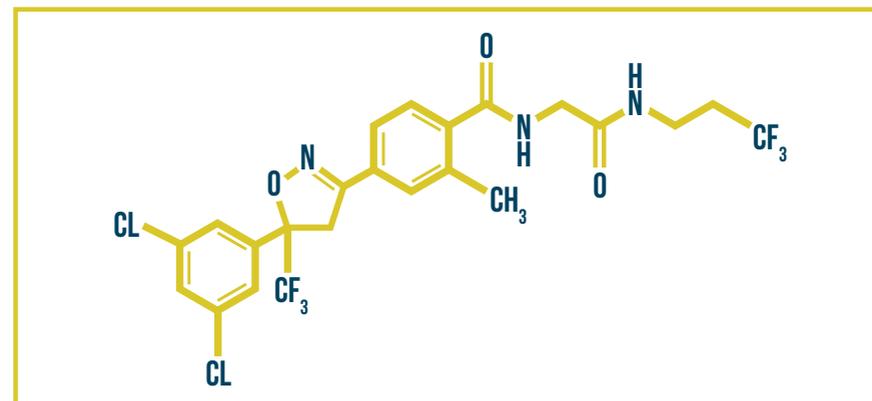
Carne e miudezas: 13 dias

CONTRAINDICAÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS, INTERAÇÕES

Nenhum conhecido.

Na ausência de estudos de compatibilidade, **Exzolt®** não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

PROPRIEDADES QUÍMICAS DO FLURALANER



NOME GENÉRICO: Fluralaner

NOME QUÍMICO: Di-hidroisoxazol benzamida

(±)-4-[5(RS)-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-3-yl]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) etil]

FÓRMULA MOLECULAR: C₂₂H₁₇Cl₂F₆N₃O₃

PESO MOLECULAR: 556.3 g/mol

GRUPO FARMACOTERAPÊUTICO: Ectoparasiticida para uso sistêmico

CÓDIGO ATCVET: QP53BE02

SEGURANÇA PARA AVES E PESSOAS

SEGURANÇA, SOBREDOSE

A segurança foi demonstrada em galinhas de postura e matrizes e o produto pode ser utilizado durante a postura.

Nenhuma reação adversa foi observada após o tratamento de frangas de 3 semanas de idade, aves adultas ou galinhas de postura (produção de ovos) quando utilizada dose até 5 vezes a recomendada por 3 vezes a duração recomendada do tratamento. Não houve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo quando as matrizes foram tratadas 3 vezes a dose recomendada por 2 vezes a duração recomendada do tratamento.

PRECAUÇÕES ANIMAIS

Medidas estritas de biossegurança, em relação aos aviários e à granja, devem ser implementadas para prevenir a reinfestação dos galpões tratados. Para garantir o controle a longo prazo das populações de ácaros nos galpões tratados é essencial tratar aves próximas as que já foram tratadas.

PRECAUÇÕES DO USUÁRIO

O produto médico veterinário pode ser ligeiramente irritante para pele e/ou olhos. Evite o contato com pele, olhos e mucosas. Não coma, beba ou fume enquanto manipula o produto. Lave as mãos caso ocorra contato com a pele utilizando água e sabão. Em caso de contato com os olhos, enxágue imediatamente com água. Se o produto for derramado, remova as roupas afetadas.

EMBALAGEM / ARMAZENAGEM / VALIDADE

Frascos plásticos com 1 e 4 litros (PEAD) fechadas com uma vedação de alumínio e uma tampa de rosca de polipropileno resistente a crianças.

Conservar o produto em sua embalagem original, em local fresco e seco, em temperatura ambiente (15°C - 30°C), ao abrigo da luz.

Prazo de validade embalado: 2 anos

Prazo de validade após a abertura da embalagem: 12 meses

Prazo de validade da água potável medicada: 24 horas



RESUMO

- ▶ **Exzolt®** (fluralaner) representa uma abordagem completamente nova para o manejo abrangente de ácaros vermelhos das aves através de tratamento sistêmico das aves hospedeiras.
- ▶ Através da água potável, em vez de tratar as instalações dos animais.
- ▶ Fluralaner é um potente inibidor de partes do sistema nervoso artrópode e atua de forma antagonista na abertura e fechamento dos canais de cloreto (receptor de GABA e receptor de glutamato).
- ▶ O tratamento com **Exzolt®** proporciona eficácia acaricida rápida, conveniente e potente, com segurança comprovada para as aves e manipuladores do produto.
- ▶ **Exzolt®** é aprovado para tratamento de infestação de ácaros vermelhos das aves (*Dermanyssus gallinae*) em frangas, matrizes e galinhas de postura quando fornecido através de água potável com dose de 0,5 mg de fluralaner/kg peso corporal, administrado duas vezes com 7 dias de intervalo.
- ▶ **Exzolt®** tem uma carência zero para ovos de galinha e de 13 dias para carne e miudezas, sem contraindicações, sem efeitos adversos ou interações conhecidas.



CAPÍTULO 3

FARMACOLOGIA E ATIVIDADE



FARMACOLOGIA E ATIVIDADE

Como o fluralaner administrado por via oral atinge os ectoparasitos alvos através do trato gastrointestinal e da corrente sanguínea, é relevante uma revisão do comportamento farmacológico do fluralaner nas aves. Vários estudos documentaram a farmacocinética e a farmacodinâmica/atividade do fluralaner em apoio das indicações dos produtos. Como mencionado anteriormente, o fluralaner é uma mistura racêmica de enantiômeros S e R (quantidades iguais de enantiômeros esquerdo e direito da molécula quiral), com o enantiômero S que expressa atividade acaricida.



Estudos abrangentes examinaram as recomendações do rótulo e o perfil farmacocinético do fluralaner do **Exzolt®**.

FARMACOCINÉTICA

A pesquisa investigou o perfil farmacocinético do fluralaner em galinhas de postura após administração intravenosa de 0,5 mg/kg de peso corporal e após administração oral por gavagem a 0,25, 0,5 e 1 mg/kg de peso corporal (4 grupos de tratamento, 45 galinhas poedeiras/tratamento).³⁸ Amostras de sangue foram coletadas pré-tratamentos e 17 pontos pós-tratamento (5 minutos a 35 dias). O fluralaner apresentou um perfil de eliminação lenta (T1/2 de cerca de 4 dias após a administração intravenosa), linearidade da dose e biodisponibilidade oral de aproximadamente 90%. O fluralaner é altamente ligado (~100%) às proteínas plasmáticas.⁴¹

O estudo farmacocinético crucial examinou o uso de **Exzolt®** de acordo com as recomendações do rótulo e a avaliação do perfil farmacocinético do fluralaner após administração oral via água potável.⁴¹

DESIGN DE ESTUDO

- ▶ 55 galinhas de postura saudáveis foram tratadas com 2 administrações únicas de **Exzolt®** (2 vezes de 0,5 mg fluralaner/kg de peso corporal) em intervalos de 7 dias.
- ▶ As amostras de sangue foram coletadas no pré-tratamento das galinhas e em 20 pontos de tempo de 6 horas até 21 dias pós-tratamento (4 amostra/tempo/galinhas).
- ▶ O plasma foi analisado quanto à concentração de fluralaner usando um método quiral HPLC-MS/MS validado.

RESULTADOS

O fluralaner foi rapidamente absorvido (Figura 3-1) e as concentrações atingiram o pico no tempo de 1,5 dias após a primeira administração e 0,5 dia após a segunda administração, com C_{max} de 323,7 ng/mL e 355,1 ng/mL, respectivamente à primeira e à segunda administração, indicando uma ligeira acumulação. As concentrações de fluralaner diminuíram gradualmente. A AUC foi 1297 ng*dia/mL (dia 0-7) e 2388 ng*dia/mL (dia 7-infinito).



Notavelmente, o perfil de fluralaner no plasma durante duas administrações abrangeu o período de tempo necessário para a conclusão de 2 ciclos de vida de ácaros consecutivos, um conceito fundamental usado para selecionar o regime de dose com a intenção de impor uma longa interrupção da dinâmica da população de ácaros.

CONCLUSÕES

A biodisponibilidade oral do fluralaner é alta e o fármaco foi rapidamente absorvido após administração oral em água a 0,5 mg/kg de peso corporal duas vezes em intervalos de 7 dias, e ocorreu uma ligeira acumulação no sangue, consistente com um ritmo de administração, projetado para manter a eficácia terapêutica entre as administrações. Níveis adequados foram alcançados e mantidos no plasma sanguíneo para atingir os ácaros durante a alimentação.

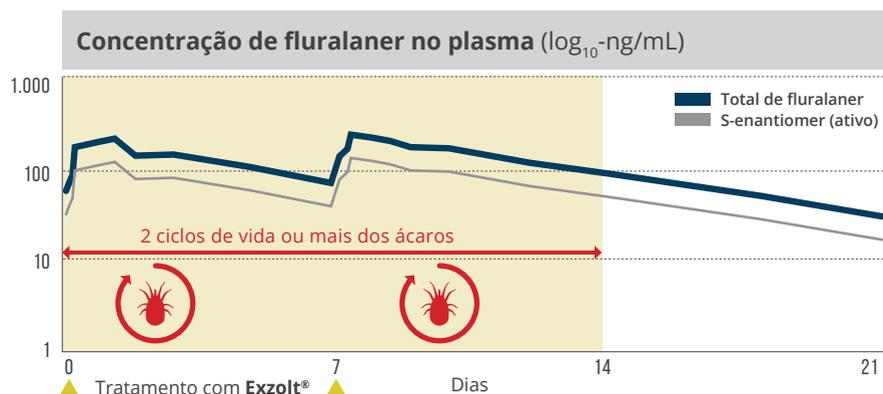


Figura 3-1: concentração plasmática do fluralaner; perfil de tempo após a administração de **Exzolt®** em aves a 0,5 mg/kg de peso corporal via água de bebida duas vezes ao intervalo de 7 dias.



FARMACODINÂMICA E ATIVIDADE

Em pesquisas preliminares sobre farmacodinâmica e atividade do fluralaner, o fluralaner demonstrou uma atividade de alimentação proeminente contra *Dermanyssus gallinae* em comparação com uma atividade de contato menos potente, que é apropriada para um medicamento administrado por via oral com um modo de ação sistêmico (Figura 3-2).³⁸ Outro estudo avaliou a suscetibilidade de ninfas e ácaros adultos ao fluralaner, utilizando um teste de imersão.³⁸ O fluralaner foi altamente ativo *in vitro* contra estágios de ninfas ($LC_{90} = 0,38$ ppm) e adultos ($LC_{90} = 0,52$ ppm).

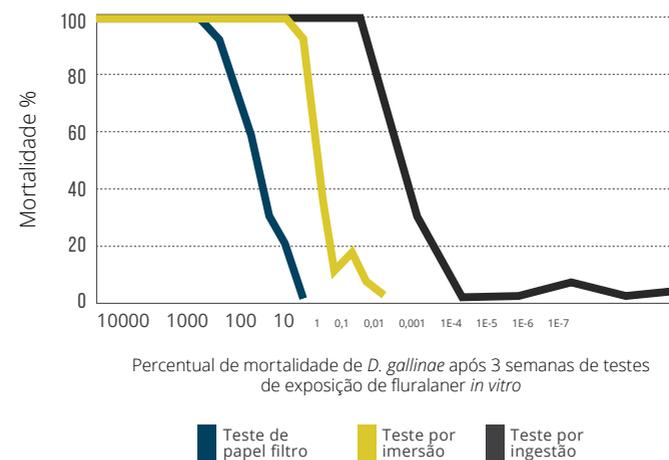


Figura 3-2: Percentagem de mortalidade de *D. gallinae* após exposição a diferentes concentrações de fluralaner em 3 testes diferentes.

O estudo farmacodinâmico primário de interesse avaliou a velocidade de morte e o impacto do tratamento sobre a capacidade reprodutiva dos ácaros após se alimentarem do sangue das galinhas tratadas com **Exzolt®**. A velocidade acaricida do fluralaner administrado por via oral contra ácaros vermelhos das aves (*Dermanyssus gallinae*) em galinhas de postura e seu impacto na reprodução do ácaro também foi avaliado neste estudo.⁴²

DESIGN DE ESTUDO

- ▶ 16 galinhas de postura (~20 semanas de idade) foram alocadas aleatoriamente em 2 grupos de 8 galinhas alojadas em 2 isoladores separados. Um grupo foi tratado nos dias 0 e 7 com **Exzolt®** na dose recomendada de 0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal enquanto o segundo grupo permaneceu não medicado (controles).
- ▶ Seis galinhas de cada grupo foram infestadas artificialmente com *D. gallinae* (principalmente adultos) em múltiplas ocasiões entre os dias 1 e 26. Após cada infestação, uma amostra de ácaros engordados foi coletada de cada galinha infestada, incubada e avaliada a mortalidade após 4h, 8h, 12h e 24h.
- ▶ Para a porção reprodutiva do estudo, os tubos contendo ovos de ácaros, ácaros sobreviventes ou ambos foram incubados por 8 dias adicionais. A contagem de adultos mortos de machos e fêmeas, ovos de ácaros, larvas e ninfas foram realizados diariamente.
- ▶ O parâmetro de reprodução primária foi o controle do desenvolvimento ninfal (isto é, o controle da capacidade de se reproduzir finalmente em ninfas como o primeiro estágio de desenvolvimento de sucção de sangue). A conversão de cada estágio do ácaro para o próximo também foi determinada, incluindo o número de ovos colocados por fêmea incubada (fertilidade) e taxa de incubação.

RESULTADOS

Os resultados para a velocidade de mortalidade do estudo (Figura 3-3) indicam que a mortalidade dos ácaros infestados no dia 1 foi de 100% nas 4 horas após a infestação, enquanto a mortalidade de ácaros infestados no dia 5 foi de 98,7% nas primeiras 4 horas e de 100% em 8 horas. Após o segundo tratamento oral com **Exzolt®** no dia 7, a mortalidade dos ácaros infestados no dia 8 foi novamente de 100% nas primeiras 4 horas, e no dia 12, quase a mortalidade completa do ácaro (98,7-100%): ainda foi observada em apenas 4 horas ácaros se alimentando de galinhas tratadas. Notavelmente, a mortalidade 100% foi observada dentro de 24 horas para todas as infestações de ácaros até o dia 15, sem qualquer oviposição. Esses resultados impressionantes estão relacionados ao fato de que os ácaros se alimentam de aves por um tempo muito curto (30-90 minutos), absorvendo uma grande

quantidade de fluralaner durante esse período. No dia 19, a mortalidade de ácaros 24 horas após a infestação foi de 74,8% e a oviposição (ovos colocados dentro de 24 horas) foi reduzida 82,2%.

A emergência da ninfa (um indicador de sucesso reprodutivo) foi completamente inibida nas galinhas tratadas até o dia 15, e a redução ainda foi de 90,8% no dia 19 (Figura 3-4). A fertilidade das fêmeas sobreviventes (controle de ovos colocados) foi prejudicada principalmente por ácaros infestados no dia 19 (48,1% de redução, Figura 3-4). A administração oral de **Exzolt®** foi bem tolerada por todas as galinhas, sem reações adversas relacionadas ao tratamento observadas em galinhas tratadas.

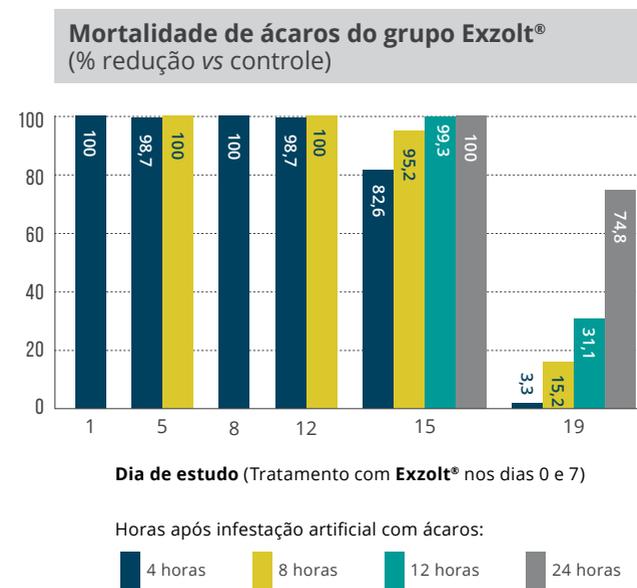


Figura 3-3: Impacto do **Exzolt®** na mortalidade do ácaro (porcentagem de redução vs controles).

Redução do grupo Exzolt® (% redução vs controle)

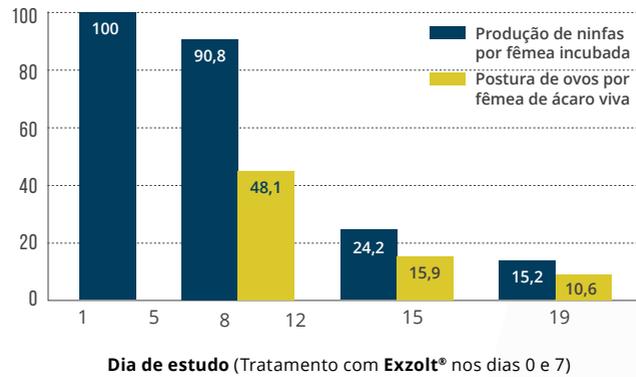


Figura 3-3: Impacto do **Exzolt®** na capacidade reprodutiva dos ácaros femininos sobreviventes (percentagem de redução vs controles). * O Valor do ovo não pôde ser calculado antes do dia 19 porque as fêmeas mortas não colocaram ovos antes da morte.



CONCLUSÕES

O tratamento das galinhas com **Exzolt®** levou a uma profunda e rápida mortalidade de ácaros durante pelo menos 15 dias. Além disso, o rápido início de ação demonstrado resultou em uma interrupção imediata da reprodução dos ácaros femininos afetados antes do efeito letal. Mesmo 12 ou 15 dias após o segundo tratamento com **Exzolt®** (dias 19 e 22), a medicação ainda demonstrou impactos importantes sobre a capacidade das fêmeas sobreviventes de produzir a próxima geração de ácaros (emergência de ninfas). A mortalidade contínua de ácaros incubados, combinada com a redução dos ovos postos, são os principais fatores responsáveis pela reprodução reduzida dos ácaros (emergência de ninfas). Os processos de moldagem da progênie dos ácaros não foram particularmente impactados pelo fluralaner.

RESISTÊNCIA

O desenvolvimento da resistência pelos ácaros aos agentes de controle é uma preocupação constante, como acontece com a maioria das intervenções medicinais ou químicas utilizadas para a saúde animal (por exemplo, antimicrobianos, anti-helmínticos, inseticidas, etc.). No entanto, como o fluralaner é um novo agente recentemente introduzido na medicina veterinária, a resistência não tem mostrado ser uma preocupação e nenhuma resistência foi detectada. As isoxazolininas, como fluralaner, não possuem resistência cruzada a outros quimiotipos e os efeitos diferem entre insetos e mamíferos, de modo que a toxicidade é seletiva.³⁹ Os bioensaios *in vitro* tem indicado que o fluralaner oferece eficácia contra parasitos com resistência de campo conhecida a várias classes químicas, incluindo organofosforados (carrapatos, ácaros), piretróides (carrapatos, ácaros) e carbamatos (ácaros).

Durante a confirmação da dose e os estudos de campo realizados em apoio para aprovação do **Exzolt®**, 12 isolados de ácaros foram coletados em 2014 e 2015 de 12 aviários na França, Alemanha e Espanha. Os isolados coletados foram testados quanto à sensibilidade a acaricidas *in vitro* ao fluralaner (11 isolados) e a vários outros acaricidas (não todos testados para cada isolado), com os seguintes resultados para vários agentes.⁴³

- ▶ Fluralaner: os isolados foram altamente suscetíveis ao fluralaner com $LC_{90} < 15,63$ ppm.
- ▶ Phoxim: sensibilidade variável demonstrada, pois 6 de 11 isolados apresentaram LC_{90} maior do que a concentração recomendada para aviários (2.000 ppm). O LC_{90} médio para os 11 recentes isolados foram 3 diluições maiores do que um isolado mais antigo coletado em 2011.
- ▶ Deltametrina: 3 de 3 isolados testados tinham LC_{90} excedendo a concentração recomendada para aviários (250 ppm).
- ▶ Propoxur: 2 de 2 isolados testados tinham $LC_{90} > 1.000$ ppm.
- ▶ Spinosad: 1 de 11 isolados testados tinha $LC_{90} (> 4.000$ ppm) maior do que o mais alto concentração recomendada no campo (4.000 ppm).

O regime de dosagem de **Exzolt®** (2 administrações com sete dias de intervalo) foi projetado para garantir o efetivo tratamento e eliminação de todos os estágios de desenvolvimento do ácaro, o que limita o desenvolvimento da resistência. Além disso, a pesquisa³⁸ mostrou que os ácaros fêmeas morreram após uma refeição de sangue de uma galinha tratada com fluralaner e foram incapazes de colocar ovos, sugerindo que o desenvolvimento de estágios de ácaros menos sensíveis é improvável. Para o uso correto de **Exzolt®**, de acordo com as instruções do rótulo, não deve-se exceder demasiadamente a administração do produto de acordo com as doses aprovadas na pesquisa (2 administrações consecutivas, com 7 dias de intervalo), estimando os pesos das aves o mais próximo possível.



RESUMO

- ▶ Após a ingestão, o fluralaner é rapidamente absorvido, atingindo as concentrações máximas no plasma dentro de 36h na primeira administração e dentro de 12h na segunda administração após o início da administração via água potável medicada.
- ▶ A biodisponibilidade é alta, aproximadamente 90% da dose. Fluralaner é altamente ligado à proteína. A meia-vida de eliminação aparente é de aproximadamente 4 dias após a administração oral.
- ▶ Fluralaner é um acaricida muito potente, agindo extremamente rápido (dentro de 4h) e durante pelo menos 15 dias, quando administrado às aves por meio da dosagem de **Exzolt®** recomendada.
- ▶ **Exzolt®** prejudica a reprodução de *D. gallinae*. Durante os primeiros 15 dias de pós-tratamento, todos os ácaros morreram dentro de 24h sem colocar ovos. Após 19 dias, a reprodução do ácaro ainda estava seriamente limitada devido ao efeito de morte dos ácaros fêmeas combinados com uma redução de sua oviposição, limitando o desenvolvimento dos ovos de ácaros menos sensíveis.
- ▶ Não foi detectada resistência ao fluralaner em isolados de campo e o fluralaner foi ativo *in vitro* contra isolados de ácaros que eram resistentes a outros acaricidas.
- ▶ O regime de tratamento de **Exzolt®** (2 administrações com 7 dias de intervalo) proporciona atividade acaricida durante uma duração suficiente para quebrar 2 estágios consecutivos de vida dos ácaros, proporcionando assim uma eliminação completa da população de ácaros nos aviários e, assim, limitando o desenvolvimento da resistência.



CAPÍTULO 4

SEGURANÇA



SEGURANÇA

Um programa abrangente de segurança foi conduzido para demonstrar a segurança do **Exzolt®** para aves. Um estudo investigou a segurança das galinhas de postura, a classe de produção primária do **Exzolt®**, enquanto outro estudo avaliou a segurança em frangas jovens de 3 semanas de idade. Um estudo de segurança reprodutiva também foi conduzido, avaliando a segurança em matrizes reprodutoras tratadas e seus ovos/progênes. Os resultados obtidos nestes estudos apoiam a segurança de **Exzolt®** em frangas, matrizes e galinhas de postura através da indicação do rótulo.



SEGURANÇA ANIMAL DESIGN DE ESTUDO EM GALINHAS DE POSTURA

DESIGN DE ESTUDO

Um estudo fundamental foi desenhado para avaliar a segurança do tratamento com **Exzolt®** através da água de bebida quando administrado a 0 (controle), 1, 3 ou 5 vezes a dose recomendada (0, 0,5, 1,5 ou 2,5 mg fluralaner/kg de peso corporal, respectivamente) por 3 vezes a frequência recomendada (6 tratamentos em vez de 2), para uma dosagem total de até 15 vezes a dose recomendada (Figura 4-1).⁴⁴

- ▶ 120 galinhas de postura no pico de produção (~28 semanas de idade, sob alto estresse fisiológico relacionado à produção intensiva de ovos) foram alojadas aleatoriamente em 4 grupos de tratamento de 30 aves.
- ▶ Os 3 grupos tratados receberam água medicada com **Exzolt®** como descrito na Figura 4-1 em 6 ocasiões (dias 0, 1, 2, 7, 8 e 9), enquanto as aves do grupo controle receberam água não medicada. (Como resultado, as doses líquidas totais de fluralaner administradas foram 3, 9 ou 15 vezes a dose total recomendada).
- ▶ A saúde clínica foi monitorada ao longo do estudo de 35 dias, sendo a alimentação e a ingestão de água registradas. A produção de ovos foi avaliada diariamente para cada grupo do tratamento. A qualidade dos ovos foi avaliada a partir de 10 ovos, aleatoriamente pré-selecionados de galinhas de cada grupo. Os parâmetros clínicos, químicos e hematológicos foram medidos no pré-tratamento e em múltiplos momentos durante a avaliação.
- ▶ Oito aves por grupo foram eutanasiadas nos dias 10 e 28 para necropsia completa e exame histopatológico completo foi realizado em órgãos do grupo controle e no grupo que recebeu a mais alta dose (5x).
- ▶ As coletas de dados foram realizadas por pessoal sem conhecimento dos tratamentos.

SEGURANÇA ANIMAL AVES DE 3 SEMANAS

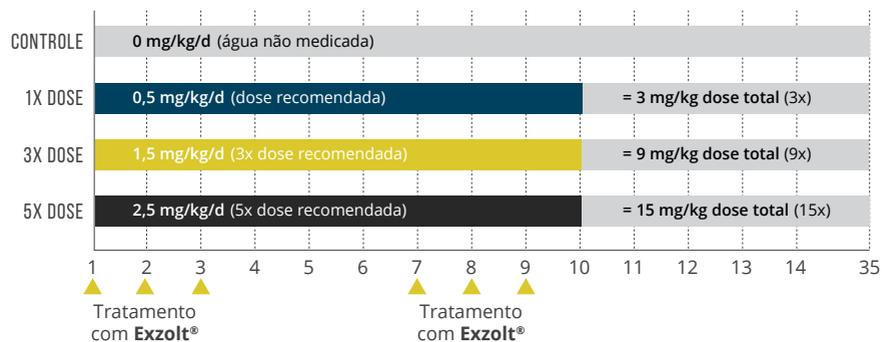


Figura 4-1: Desenho experimental do estudo de segurança para galinhas de postura.

RESULTADOS

As avaliações da quantidade maciça de dados coletados não revelaram diferenças clinicamente significativas ou relevantes para quaisquer parâmetros de segurança ou toxicológicos entre o grupo controle e todos os grupos tratados, incluindo galinhas tratadas com até 5 vezes a dose recomendada. Além disso, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para produção de ovos, número de ovos anormais ou características da qualidade do ovo.

A ingestão de água foi semelhante entre todos os grupos, indicando que a palatabilidade normal foi mantida para beber água medicada com **Exzolt®**.

CONCLUSÕES

Este estudo de segurança de animal demonstrou que **Exzolt®** é bem tolerado e normalmente palatável em galinhas de postura, mesmo quando é fornecida dose extremamente alta de até 5 vezes a taxa de dose recomendada e por 3 vezes a frequência recomendada. O uso de **Exzolt®** na dose diária recomendada de 0,5 mg/kg de peso corporal, duas vezes com intervalo de 7 dias, oferece claramente uma ampla margem de segurança para as galinhas de postura e não afeta as taxas de consumo de água.

DESIGN DE ESTUDO

Foi realizado estudo semelhante envolvendo aves jovens ao avaliar a segurança de tratamento com **Exzolt®** via água de bebida. Foi administrado zero (controle), 1, 3 ou 5 vezes a dose recomendada (0, 0,5, 1,5 ou 2,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal, respectivamente) por 3 vezes a frequência recomendada (6 tratamentos em vez de 2), para uma dosagem total de até 15 vezes a dose recomendada (Figura 4-2).³⁸

- ▶ 320 aves machos e fêmeas de frangos de corte (3 semanas de idade no início da dosagem) foram alojados aleatoriamente para 4 grupos de tratamento de 80 aves.
- ▶ Os 3 grupos tratados receberam água medicada com **Exzolt®** como descrito na Figura 4-2 em 6 ocasiões em intervalos semanais (dias 0, 7, 14, 21, 28, 35), enquanto as aves do grupo controle receberam água não medicada. (Como resultado, as doses líquidas totais de fluralaner administradas foram 3x, 9x ou 15x a dose total recomendada).
- ▶ A saúde clínica foi monitorada ao longo do estudo de 54 dias, as ingestões de alimento e água foram registradas e os pesos corporais foram obtidos semanalmente. Os parâmetros clínicos, químicos e hematológicos foram medidos no pré-tratamento e em múltiplos momentos durante a avaliação.
- ▶ Dez aves por grupo foram eutanasiadas nos dias 36 e 54 para necropsia completa e o exame histopatológico completo foi realizado em órgãos do grupo de controle e no grupo que recebeu a mais alta dose (5x).
- ▶ As coletas de dados foram realizadas por pessoal sem conhecimento dos tratamentos.

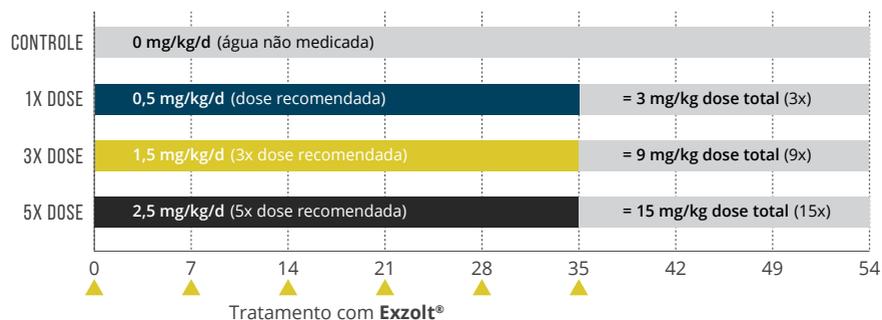


Figura 4-2: Desenho experimental do estudo de segurança para pintinhos de 3 semanas de idade.

RESULTADOS

Não foram detectadas diferenças clinicamente significativas ou relevantes para quaisquer parâmetros de segurança ou toxicológicos entre o grupo controle e todos os grupos tratados, incluindo as aves tratadas na dose 5 vezes recomendada. A taxa de mortalidade por alojamento foi semelhante para todos os grupos, e os tratamentos não tiveram efeito sobre peso corporal ou taxas de consumo de ração por pintinhos. Assim, o uso de **Exzolt®**, mesmo em níveis tão extremos, não foi associado a achados clínicos, macro ou microscópicos, e produtividade não avaliada.

A ingestão de água foi semelhante entre todos os grupos, indicando que a palatabilidade foi mantida na água de bebida medicada com **Exzolt®**.

CONCLUSÕES

Este estudo de segurança de animais demonstrou que o **Exzolt®** é bem tolerado e possui normal palatabilidade em pintos e aves em crescimento, mesmo quando é fornecida dose extremamente alta de até 5 vezes a taxa de dose recomendada e por 3 vezes a frequência recomendada (6 vezes com intervalos de 7 dias). O uso de **Exzolt®** com dose diária recomendada de 0,5 mg/kg de peso corporal, duas vezes em um intervalo de 7 dias, claramente oferece uma ampla margem de segurança para o crescimento de frangos e não afeta o consumo de água. Consequentemente, não existe uma restrição de idade para o uso do **Exzolt®** em aves jovens.

SEGURANÇA REPRODUTIVA

DESIGN DE ESTUDO

Um estudo fundamental avaliou a segurança reprodutiva de **Exzolt®** quando administrado via água de beber para matrizes (Bovans brown) no momento do pico de produção de ovos (31 semanas de idade).⁴⁵

- ▶ Foi fornecida propositalmente uma alta dose de **Exzolt®** (1,5 mg/kg de peso corporal/dia), taxa de dose 3 vezes a dose recomendada (0,5 mg/kg) Figura 4-3. Além disso, o tratamento foi administrado semanalmente por 4 semanas consecutivas, 2 vezes a frequência recomendada (2 tratamentos por semana separados). Como resultado, a dose líquida total de fluralaner administrada foi de 6 mg/kg de peso corporal, 6 vezes a dose total recomendada.
- ▶ 432 matrizes de galinhas de postura (384 fêmeas, 48 machos) foram distribuídas aleatoriamente em 16 alojamentos com 3 machos e 24 fêmeas cada um. As aves em 8 alojamentos receberam o tratamento com **Exzolt®**, enquanto as aves nos outros 8 alojamentos foram os grupos controle e não foram medicadas.
- ▶ O período de tratamento estendeu-se por pelo menos 1 ciclo estral em fêmeas, completa a formação de ovos e o ciclo espermatogênico nos machos. Assim, a duração do tratamento assegurou que os ovos coletados para incubação durante a última semana do período de tratamento foram gerados a partir de óvulos e esperma expostos a uma dose em excesso (3 vezes) da dose recomendada de **Exzolt®**.
- ▶ Todos os ovos produzidos uma semana antes do tratamento e durante a última semana do período de tratamento foram incubados. Os pintinhos foram avaliados na incubação, os ovos não eclodidos foram necropsiados e alguns pintinhos foram monitoradas durante 14 dias para avaliar sua viabilidade. Algumas aves adultas foram necropsiadas no final do período de tratamento e avaliações histopatológicas foram realizadas no trato reprodutivo.



Figura 4-3: Desenho experimental do estudo de segurança reprodutiva para matrizes de postura.

RESULTADOS

Nenhum impacto adverso do tratamento com **Exzolt®** foi detectado em relação ao peso das aves adultas alojadas, produção de ovos, peso do ovo, fertilidade do ovo, incubação, viabilidade do pinto e peso do pinto do dia 14. Além disso, os exames macro e microscópicos não revelaram alterações nos tecidos ou alterações nos pesos dos órgãos reprodutivos atribuíveis à administração de **Exzolt®**.

A ingestão de água foi semelhante entre todos os grupos de tratamento, indicando que a palatabilidade normal foi mantida para beber água medicada com **Exzolt®**.

CONCLUSÕES

Este estudo de segurança reprodutiva realizado em matrizes de postura demonstrou que **Exzolt®** não tem efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo geral, mesmo quando submetidas a uma dose excessiva de 3 vezes a dose recomendada, por 2 vezes a frequência recomendada. O uso de **Exzolt®** na dose diária recomendada de 0,5 mg/kg de peso corporal duas vezes em um intervalo de 7 dias oferece claramente uma ampla margem de segurança para as matrizes de galinhas de postura e não afeta o consumo de água.

PERÍODO DE RETIRADA



Múltiplos estudos de metabolismo radiomarcado e estudos de depleção tecidual foram realizados para determinar o perfil de resíduos em tecidos para **Exzolt®**. Como resultado deste vasto conjunto de pesquisas, os limites máximos de resíduos (LMR) para fluralaner foram estabelecidos em vários países e regiões. Utilizando metodologia estatística apropriada, uma carência de 13 dias após a última administração de **Exzolt®** foi calculado para carne e miudezas, mas notavelmente, não é necessário um período de carência para os ovos.

Ovos de galinhas de postura medicadas com **Exzolt®** podem ser imediatamente consumidos por seres humanos após a primeira administração de **Exzolt®**. O uso de **Exzolt®** não representa absolutamente perda de valor ou renda do ovo, seja para consumo humano ou para incubação. Essa ausência de um período de carência para ovos representa uma tremenda vantagem para o **Exzolt®** em comparação com estratégias competitivas de controle de ácaros.

SEGURANÇA AMBIENTAL



Exzolt® é um medicamento veterinário. Como tal, a segurança ambiental foi escrupulosamente avaliada como parte do processo de aprovação, de acordo com as mais recentes diretrizes globais regulatórias. A avaliação seguiu um processo regulatório de avaliação de risco baseado em práticas agrícolas da União Europeia que considera todos os compartimentos ambientais (solo, águas subterrâneas e águas superficiais), todas as vias de exposição relevantes e todos os organismos relevantes potencialmente em risco.

RESUMO

- ▶ Dois estudos de segurança de animal demonstraram que **Exzolt®** foi bem tolerado e palatável em aves muito jovens, bem como galinhas adultas sob alto estresse fisiológico relacionado à produção intensiva de ovos, mesmo quando administrada 5 vezes a dose recomendada, por 3 vezes a duração recomendada de tratamento (sem impactos adversos na saúde, produção de ovos ou desempenho de crescimento).
- ▶ Um estudo de segurança reprodutiva demonstrou que **Exzolt®** é bem tolerado em matrizes reprodutoras de postura, mesmo em 6 vezes a dosagem total pretendida (sem efeitos adversos na fertilidade, incubação, viabilidade do pinto ou desempenho reprodutivo geral).
- ▶ O uso de **Exzolt®** na dose diária recomendada de 0,5 mg/kg de peso corporal duas vezes em um intervalo de 7 dias, oferece claramente uma ampla margem de segurança para frangas, matrizes e galinhas de postura e, não foi identificado impacto no consumo de água.
- ▶ Os ovos de galinhas tratadas com **Exzolt®**, não são prejudiciais aos consumidores e não é necessário um período de carência dos ovos para consumo humano (mesmo no dia das administrações ou entre os dias de administração). É necessário um período de 13 dias após a última administração de **Exzolt®** para consumo de carne e miudezas.

CAPÍTULO 5

EFICÁCIA



EFICÁCIA

O regime de tratamento recomendado para **Exzolt®** (0,5 mg/kg de peso corporal duas vezes em um intervalo de 7 dias) foi identificado como resultado de um programa abrangente de determinação da dose, que avaliou doses múltiplas e suas durações usando infestações artificiais de ácaros vermelhos das aves em condições experimentais. Os dados clínicos demonstram a eficácia do **Exzolt®** contra infestações naturais em galinhas de postura, matrizes e frangas, que foram posteriormente gerados a partir de 4 estudos:

- ▶ Três estudos de confirmação de dose foram realizados na União Européia e desenhados para caracterizar as condições de campo, a dose e a frequência do tratamento com **Exzolt®** que era necessária para a eficácia contra infecções naturais com *D. gallinae*. Como os estudos anteriores para determinar a dose mostraram que a frequência de tratamento também é relevante para a eficácia, os estudos de confirmação de dose foram focados em 2 tratamentos em um intervalo de 7 dias.
- ▶ Um extenso estudo de campo em 9 locais avaliaram a eficácia de **Exzolt®** para frangas criadas sob condições de produção comercial.

REGIME DE TRATAMENTO JUSTIFICADO

O objetivo dos estudos para determinar a dose foi selecionado de um regime de tratamento (dose, número de administrações e intervalo de administração) que fornece eficácia (atividade de morte) contra ácaros vermelhos das aves que se alimentam de aves tratadas com **Exzolt®**. A duração da eficácia foi destinada a cobrir um período que é necessário para a conclusão consecutiva de 2 ciclos de vida de ácaros, uma duração de eficácia de pelo menos 15 dias. O desenvolvimento do ácaro desde a fase de ovo até o primeiro estágio que se alimenta de sangue (protoninfas hematófagos) normalmente ocorre dentro de 3 a 5 dias (Figura 1-2) e é necessária uma refeição de sangue para o desenvolvimento posterior de protoninfa para deutoninfa e adultos e também para a produção de ovos de ácaros. Portanto, a duração da eficácia do alvo (~15 dias) garante que todos os estágios de desenvolvimento de ácaros que não se alimentem de sangue presentes no momento da primeira administração do **Exzolt®**, eventualmente ingiram fluralaner, uma vez que eles evoluam para um estágio que requeira sangue na alimentação.



INVESTIGAÇÃO PARA DETERMINAÇÃO DA DOSE

Na pesquisa preliminar, um regime de administração de **Exzolt®** a 0,5 mg/kg de peso corporal duas vezes com intervalo de 7 dias foi identificado como o método mais efetivo para o tratamento de infestações de ácaros vermelhos das aves nas galinhas de postura.³⁸ Este regime proporcionou eficácia suficiente para eliminar *D. gallinae* durante pelo menos 15 dias e foi assim capaz de abranger dois ciclos de vida dos ácaros. Outros tratamentos de dose única, mesmo aqueles de maior concentração do fármaco, não forneceram eficácia persistente durante 15 dias.

Um segundo estudo avaliou apenas os regimes de 2 doses em que **Exzolt®** foi administrado em um intervalo de 7 dias em 0, 0,25, 0,5 ou 1,0 mg/kg de peso corporal para galinhas infestadas artificialmente com ácaros vermelhos das aves.³⁸

Animais

32 galinhas de postura
22 semanas de idade



DESENHO DO ESTUDO

- ▶ Um estudo controlado e aleatório de determinação da dose. No dia 12, as galinhas foram alocadas para 4 grupos de tratamento de acordo com peso corporal, com 8 galinhas por grupo.

- ▶ Os tratamentos com **Exzolt®** foram administrados via água (primeira dose = dia 0) da seguinte maneira:

- Grupo A: grupo de controle (não tratado)
- Grupo B: 0,25 mg fluralaner/kg de peso corporal/dia, duas vezes com 7 dias de intervalo
- Grupo C: 0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal/dia, duas vezes com 7 dias de intervalo
- Grupo D: 1,0 mg fluralaner/Kg de peso corporal/dia, duas vezes com 7 dias de intervalo

- ▶ Cada galinha foi artificialmente infestada com *D. gallinae* a cada 3 a 4 dias até o dia 26.
- ▶ O número de ácaros mortos, danificados e vivos foi contado 24 horas após cada infestação de ácaros para permitir a determinação do efeito acaricida.
- ▶ A mortalidade e a inibição do ácaro foram calculadas para cada grupo de tratamento em cada ponto do tempo.

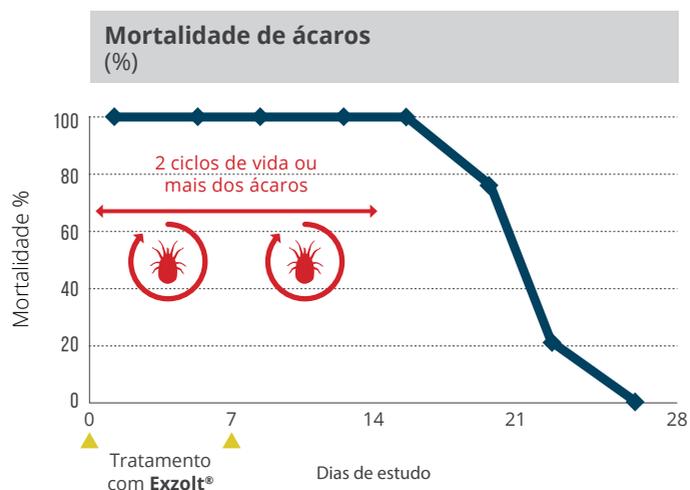
RESULTADOS

Todos os 3 grupos de tratamento com **Exzolt®** demonstraram alta mortalidade e inibição do ácaro (a maioria de 100%) durante 1 a 5 dias após cada dose, enquanto que apenas 2,7% de mortalidade de ácaros foram observados nos controles. O grupo de baixa dose (B, 0,25 mg/kg) não proporcionou eficácia adequada por 15 dias. Em contraste, as aves do Grupo C (0,5 mg/kg) demonstraram 100% de eficácia consistente contra os ácaros vermelhos das aves, proporcionando mortalidade completa por 15 dias (Figura 5-1). O grupo de dose elevada (D, 1,0 mg/kg) não apresentou benefício significativo adicional para justificar a maior dose.



CONCLUSÕES

O regime de dosagem de **Exzolt®** de 0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal duas vezes em um intervalo de 7 dias atingiu uma eficácia de 100% de mortalidade dos ácaros durante pelo menos 15 dias, encontrando assim a duração de eficácia que abrange dois ciclos de desenvolvimento de ácaros.



ESTUDOS DE CONFIRMAÇÃO DE DOSE

Foram realizados três estudos para confirmar a eficácia do regime de dosagem de **Exzolt®** encontrado nos estudos anteriores de determinação da dose (0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal via água de bebida duas vezes com intervalo de 7 dias). Os 3 estudos foram conduzidos sob um protocolo comum em granjas comerciais de postura de diferentes tamanhos na Alemanha, França e Espanha. Foi avaliada a eficácia da dose de **Exzolt®** para o tratamento de infestações naturais de ácaros vermelhos das aves (*D. gallinae*) (Tabela 5-1).³⁸ Ao contrário dos estudos anteriores de determinação da dose, que avaliaram diretamente a eficácia de mortalidade dos ácaros alimentados em animais tratados, esses estudos de confirmação de dose avaliaram o efeito do tratamento na redução da população de ácaros nos aviários.

Animais

Mais de 166.000 galinhas de postura
46 a 58 semanas de idade



DESENHO DO ESTUDO

- ▶ Três estudos de confirmação de dose controlados e de um único local. Cada estudo envolveu uma granja de postura comercial qualificada (na Alemanha, França ou Espanha) com dois galpões naturalmente infestados com ácaros vermelhos das aves (nenhum tratamento acaricida recente).
- ▶ Os 2 aviários em cada uma das 3 granjas avaliadas eram tão parecidos quanto possível quanto ao tamanho, linhagem utilizada e idade das galinhas; sistemas de distribuição de alimentação/água; e sistema de alojamento (Tabela 5-1).

- ▶ Os níveis de infestação do ácaro de cada aviário foram avaliados usando armadilhas para ácaros, com inclusão da granja no estudo caso confirmado se a contagem de ácaros tivesse uma média de >100 em cada galpão. Os isolados de campo dos ácaros do estudo foram confirmados como suscetíveis ao fluralaner usando um teste *in vitro* de contato (LC₉₀ <15,63 ppm).
- ▶ No dia 0 em cada granja, as aves em 1 galpão foram tratadas com **Exzolt**[®] (0,5 mg/kg de peso corporal/dia duas vezes com sete dias de intervalo) e o galpão restante não foi tratado (controle). Galpões com as maiores infestações de ácaros foram selecionados para tratamento com **Exzolt**[®] por razões de bem-estar animal. O tratamento foi administrado usando dosador ou tanque para diluição.
- ▶ As armadilhas de ácaros adicionais foram colocadas nos mesmos locais no dia -1 (nível de infestação basal) e em vários pontos posteriormente. As armadilhas foram removidas após 24h para diferenciação e contagem de ácaros.
- ▶ Dados também foram coletados referentes a efeitos adversos e número de aves mortas, redução de postura e qualidade dos ovos (estudo B) por galpão.
- ▶ O pessoal envolvido na avaliação dos critérios de eficácia e segurança analisou às cegas as atribuições dos grupos de tratamento.

CRITÉRIOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia baseou-se na redução percentual de ácaros (estágios móveis, isto é, larvas, ninfas, adultos) nos galpões tratados em cada tempo pós-tratamento em comparação com o galpão controle.

Os parâmetros de produção foram analisados de forma descritiva.

	ESTUDO A	ESTUDO B	ESTUDO C	ESTUDO D
País	Alemanha	França	Espanha	Brasil
Tipo de produção	Postura comercial	Postura comercial	Postura comercial	Postura comercial
Linhagem	Lohmann Brown	Hy-Line Brown	Lohmann LSL	Isa Brown
Nº de ave por galpão no dia 0	2.715 (E) 2.700 (C)	32.467 (E) 18.851 (C)	54.947 (E) 54.987 (C)	4.869 (E) 4.747 (C)
Mês inicial	Maio	Outubro	Março	Julho
Idade no dia 0	46 semanas	58 semanas	53 semanas (E) 54 semanas (C)	41 semanas
Duração do estudo	~ 4 meses	~ 3 meses	~ 6 meses	115 dias
Média inicial de contagem de ácaros (dia -1)	2.250 (E) 751 (C)	1.610 (E) 367 (C)	1.313 (E) 1.194 (C)	58,05 (E) 129,95 (C)
Sistema de fornecimento de água	Tanque	Bomba dosadora	Bomba dosadora	Tanque
Sistema de produção	Aves livres e <i>cage-free</i>	Gaiolas enriquecidas	Gaiolas enriquecidas	Gaiolas convencionais

E=**Exzolt**[®] - galpão tratado; C=galpão controle

Tabela 5-1: Descrição de 4 estudos de tratamentos com **Exzolt**[®]

RESULTADOS

O estudo A foi concluído após 4 meses, pois a contagem de ácaros diminuiu espontaneamente no grupo controle. O estudo B foi concluído no final do ciclo de produção programado das galinhas, após cerca de 3 meses. O estudo C prolongou-se cerca de 6 meses, até o reaparecimento da população de ácaros no galpão tratado ao atingir 50% da contagem inicial. No entanto, as galinhas do aviário controle receberam tratamento com outro produto na semana 11 (dia 77) para assegurar o bem-estar animal. As análises de amostras de água de todos os 3 estudos confirmaram que as concentrações reais de fluralaner foram geralmente próximas dos níveis requisitados.

A eficácia de **Exzolt®** contra todos os estágios de ácaros em comparação com os controles está resumida na Figura 5-2. Para todos os estudos, a eficácia resultante do regime completo de duas doses excedeu 95% ao dia 6 e 99% ao dia 14, atingindo 100% ao longo do tempo. A eficácia manteve-se alta até o final do ciclo de produção no estudo B (3 meses) e durante 17 e 19 semanas nos estudos A e C, respectivamente.

Conforme esperado, a eficácia de **Exzolt®** contra os estágios larvais e estágios que se alimentam de sangue (Figura 5-3) aumentou mais lentamente do que a eficácia contra ninfas e/ou adultos. No entanto, à medida que os estágios das larvas evoluíram para formas com alimentação sanguínea, a eficácia de **Exzolt®** foi mais consistentemente detectada, com mais de 95% de eficácia confirmada no dia 6 (antes da segunda administração). Posteriormente, as contagens de ácaros para larvas, ninfas e adultos foram semelhantes.

Impactos favoráveis do controle efetivo do ácaro também foram observados para vários parâmetros de produção (Figura 5-4). Para cada parâmetro, a diferença entre o grupo **Exzolt®** e os controles foi calculada no pré-tratamento (semana -1) e pós-tratamento (desde o primeiro tratamento até a conclusão do estudo). A mortalidade manteve-se muito baixa em ambos os galpões de cada estudo. Em geral, as aves tratadas com **Exzolt®** experimentaram um aumento na taxa de postura (0,9-1,9%) e uma diminuição na porcentagem de ovos de baixa qualidade avaliados no estudo B (3,4% mais ovos normais). Esses benefícios de produtividade refletem no programa bem-sucedida e prolongada ação ectoparasiticida do **Exzolt®**, o que permitiu uma melhor produtividade nestes estudos de campo.

Os resultados no Brasil demonstram eficácia da utilização do **Exzolt®**. Não foi identificado problemas nas condições clínicas das aves tratadas. O **Exzolt®** mostrou eficácia de 95,9% no dia 2 e alcançou eficiência de 100% no dia 8 até finalizar o experimento no dia 115. Nas condições experimentais, a solução de fluralaner foi segura para as aves e eliminou efetivamente a infestação de *Dermanyssus gallinae* do segundo dia até o dia 115 após o primeiro tratamento.

Fluralaner foi seguro e efetivo para eliminar infestação por *Ornithonyssus sylviarum* do segundo até o 28 dias após o primeiro tratamento.

Não foram relatados efeitos adversos relacionados ao uso de **Exzolt®** durante os estudos.

CONCLUSÕES

Estudos de confirmação de dose demonstraram que **Exzolt®** proporcionou consistentemente alta eficácia contra ácaros vermelhos das aves quando administrado em 0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal administrado duas vezes com 7 dias de intervalo via água de bebida. As aves tratadas também demonstraram excelente tolerância ao **Exzolt®**, sem efeitos adversos relacionados ao tratamento observados. Sob condições de produção comercial nestes estudos, o regime de duas doses de **Exzolt®** controlaram com sucesso as infestações de ácaros por longos períodos que excedem as duas semanas de concentrações sanguíneas efetivas. Este longo período de eficácia foi devido à capacidade de **Exzolt®** interromper os ciclos de vida dos ácaros e, assim, diminuir massivamente as populações de ácaros dos aviários.



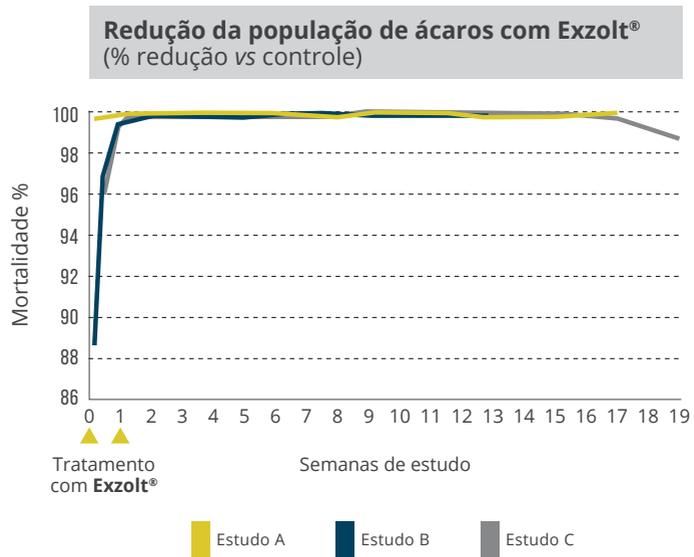


Figura 5-2: Porcentagem de redução por **Exzolt®** da população de ácaros vs controles em estudos de confirmação de dose (soma de larvas, ninfas, adultos, semanas após a primeira administração de **Exzolt®**).

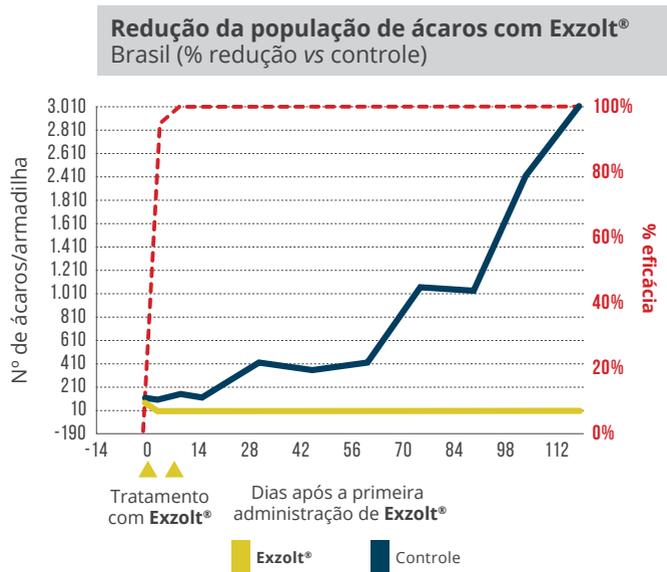


Figura 5-2a: Eficácia do controle de população de ácaros conferido por **Exzolt®** no Brasil.

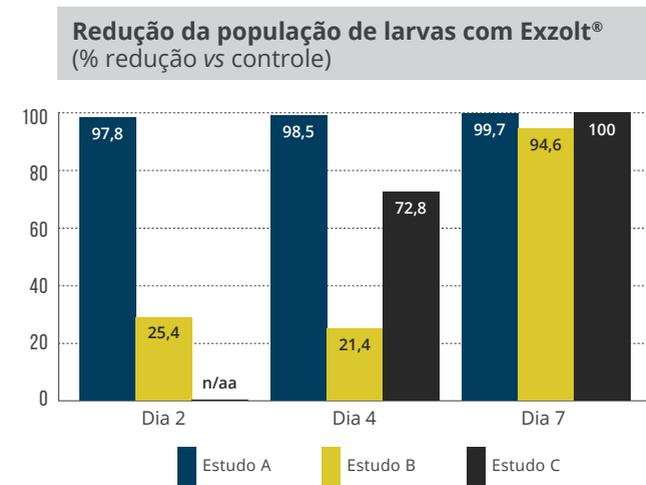


Figura 5-3: Porcentagem da redução de larvas de ácaros não sugadores 24h após a colocação da armadilha (nos dias 1, 3, 6) vs controles de estudos de confirmação de dose (dias após o primeiro tratamento com **Exzolt®**).

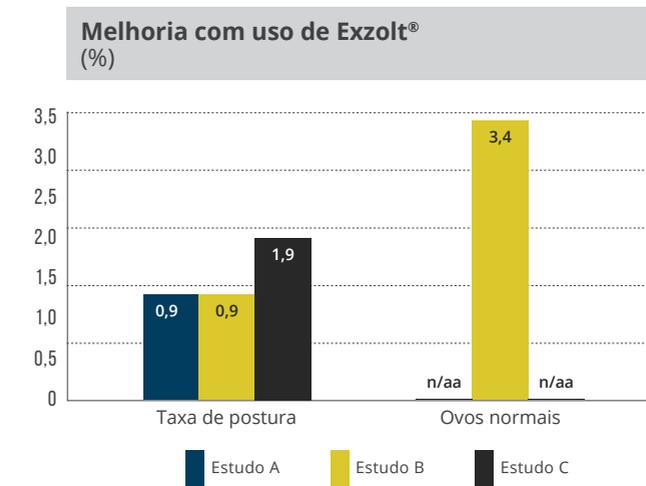


Figura 5-4: Melhorias de produtividade do grupo **Exzolt®** vs controles para a taxa média de postura e porcentagem de ovos normais (não fracos) ao longo do tempo; Mudança pós-tratamento vs pré-tratamento (aviário tratado - aviário controle).

EFICÁCIA DE ESTUDO DE CAMPO

Um estudo de campo extenso e vários locais foi realizado na Alemanha, França e Espanha para avaliar a eficácia de **Exzolt®** (0,5 mg de fluralaner/kg de peso corporal em água de bebida duas vezes com intervalo de 7 dias) para o tratamento infestações naturais de ácaros vermelhos das aves (*D. gallinae*) em uma variedade de granjas de postura comercial. O estudo foi realizado em 9 locais envolvendo 5 granjas de postura, 2 granjas de matrizes reprodutoras e 2 granjas de reposição - recria (Tabela 5-2), usando um protocolo semelhante aos estudos anteriores de confirmação de dose. As granjas abrangiam todos os tipos relevantes de produção de aves (postura comercial, matrizes e frangas), vários sistemas de alojamento (aviários, aviários livres de gaiola, gaiolas enriquecidas), vários sistemas de água de bebida (bomba de dosagem, tanque de medicação, tanque de armazenagem), composições de água potável e diferentes condições climáticas.

ANIMAIS

MAIS DE 524 MIL AVES AVALIADAS



441.100 galinhas de postura
22-63 semanas de idade



65.600 matrizes
34-41 semanas de idade



18.100 frangas
11-13 semanas de idade

DESENHO DE ESTUDO

- ▶ Estudo de eficácia de campo em 9 locais, controlados e parcialmente cegos. Cada local era uma granja de aves comerciais qualificada (5 na Alemanha, 3 na França, 1 na Espanha) com 2 galpões pareados, naturalmente infestados de ácaros vermelhos das aves (nenhum tratamento acaricida recente). Os locais foram avaliados entre meados de maio e final de julho, no auge da temporada de ácaros.
- ▶ 2 aviários em cada um dos 9 locais (550-100.000 aves/aviário) foram avaliadas quanto ao tamanho, linhagem avaliada e idade das aves, sistemas de distribuição de alimentação/água, sistema de habitação, controle climático e sistema de limpeza (Tabela 5-2).
- ▶ Os níveis de infestação do ácaro de cada galpão foram avaliados usando armadilhas para ácaros. Os isolados de campo dos ácaros do estudo foram confirmados como suscetíveis ao fluralaner usando um teste *in vitro* de contato ($LC_{90} < 15,63$ ppm para 7/9 isolados e 15,63-31,25 ppm para os outros 2 isolados).
- ▶ No dia 0 em cada granja, as aves em 1 aviário foram tratadas com **Exzolt®** (0,5 mg/kg de peso corporal/dia duas vezes com sete dias de intervalo) e o aviário restante não foi tratado (controle). Os aviários com as maiores infestações de ácaros foram geralmente selecionados para tratamento com **Exzolt®**, por razões de bem-estar animal.
- ▶ As armadilhas de ácaros adicionais foram colocadas nos mesmos locais no dia -1 (nível de infestação basal) e em vários pontos posteriormente.
- ▶ As armadilhas foram removidas após 24 horas para diferenciação e contagem de ácaros.
- ▶ Também foram coletados dados sobre o número de galinhas mortas e ovos produzidos e foram observados 2 lotes para identificar possíveis efeitos adversos. As taxas de incubação, fertilidade e eclosão foram registradas para as duas fazendas reprodutoras.
- ▶ O pessoal envolvido na avaliação dos critérios de eficácia e segurança não tinham conhecimento dos grupos tratados.
- ▶ Os galpões controles em 3 locais (L1, L3, L5) tiveram que ser tratados para ácaros durante o estudo devido a uma carga de ácaros inaceitável (bem-estar animal). Após o tratamento no local L3, as contagens de ácaros para avaliação de eficácia ainda estavam disponíveis e >95% no final do ciclo de produção no dia 238.

	SÍTIO L1	SÍTIO L2	SÍTIO L3
País	Alemanha	Alemanha	França
Tipo de produção	Postura comercial	Postura comercial	Postura comercial
Linhagem	Dekalb White	ISA Brown	ISA Brown
Número de aves alojadas no dia 0	2.000	550	56.000
Média inicial de contagem de ácaros armadilha/galpão (início, todos estágios de ácaros no dia -1)	568 (E)	2.138 (E)	2.244 (E)
	409 (C)	1.673 (C)	758 (C)
Sistema de bebedouro	Bomba dosadora	Tanque gravitacional	Bomba dosadora
Sistema de produção	Livre de gaiola	Livre de gaiola e <i>free-range</i>	Gaiolas enriquecidas
Galpão (grupo tratado) separado	Fraco (mesmo galpão, sem porta)	Fraco (mesmo galpão, sem porta)	Bom (mesmo galpão; com corredor)

E=Exzolt®- galpão tratado; C=galpão controle; a também Harco Black, Koenigsberger Blue e Sussex
Tabela 5-2: Descrição dos 9 locais do estudo de campo com **Exzolt®**

	SÍTIO L4	SÍTIO L5	SÍTIO B1
País	França	Espanha	Alemanha
Tipo de produção	Postura comercial	Postura comercial	Matriz
Linhagem	Novo Brown	Lohmann Brown	Ross 308
Número de aves alojadas no dia 0	62.000	100.000	24.000
Média inicial de contagem de ácaros armadilha/galpão (início, todos estágios de ácaros no dia -1)	196 (E)	680 (E)	1.148 (E)
	162 (C)	829 (C)	521 (C)
Sistema de bebedouro	Bomba dosadora	Bomba dosadora	Bomba dosadora
Sistema de produção	Gaiolas enriquecidas	Gaiolas enriquecidas	Livre de gaiola
Galpão (grupo tratado) separado	Bom (mesmo galpão; com corredor)	Bom (galpões separados)	Bom (galpões separados)

E=Exzolt®- galpão tratado; C=galpão controle; a também Harco Black, Koenigsberger Blue e Sussex
Tabela 5-2: Descrição dos 9 locais do estudo de campo com **Exzolt®**

	SÍTIO B2	SÍTIO P1	SÍTIO P2
País	França	Alemanha	Alemanha
Tipo de produção	Matriz	Recria	Recria
Linhagem	Ross OM3J (fêmea) RJ344 (machos)	Tetra Brown	Tetra Brown
Número de aves alojadas no dia 0	8.800	4.600 (E)	3.000
		7.500 (C)	
Média inicial de contagem de ácaros armadilha/galpão (início, todos estágios de ácaros no dia -1)	8.279 (E)	430 (E)	1.074 (E)
	1.841 (C)	997 (C)	347 (C)
Sistema de bebedouro	Bomba dosadora	Tanque de medicação	Tanque de medicação
Sistema de produção	Livre de gaiola	<i>Livre de gaiola</i>	Livre de gaiola
Galpão (grupo tratado) separado	Bom (galpões separados)	Bom (mesmo galpão; com corredor)	Bom (mesmo galpão; com corredor)

E=Exzolt®- galpão tratado; C=galpão controle; a também Harco Black, Koenigsberger Blue e Sussex
Tabela 5-2: Descrição dos 9 locais do estudo de campo com **Exzolt®**

CRITÉRIOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia foi baseada na redução percentual de ácaros (larvas, ninfas, adultos) nos galpões tratados em cada tempo pós-tratamento em comparação com galpão controle. Os parâmetros de produção foram analisados de forma descritiva.

RESULTADOS

A eficácia de **Exzolt®** (contra todos os estágios de ácaros) em comparação com os controles está resumida na Figura 5-5. O início da eficácia foi muito rápido, com uma redução média de ácaros de 46,6% observada após a primeira noite seguida do dia inicial do tratamento (dia 0, colocação de armadilhas e coleta de ácaros após 24 horas). A eficácia já foi de 97,6% no dia 3, alcançou >97% no dia 6 e persistiu nesse nível por um longo período de tempo dependendo da granja (100% de eficácia no dia 14 após a segunda dose de **Exzolt®** em 7/9 granjas).

Uma situação similar rápida e de eficácia alta no início do controle de ácaros foi observada em todos os tipos de produção (postura comercial, matrizes e frangas) e sistemas de produção.

A duração do controle da população de ácaros após o regime de 2 doses de **Exzolt®** foi avaliada nos galpões utilizando limiar de redução de 90% *versus* controles não medicados (Figura 5-6). A duração do controle do ácaro foi longa e variável (2-8 meses) e não dependia do tipo de produção ou do sistema de água de bebida, mas foi impactada pela duração do tempo restante até o final do ciclo das aves e o nível de separação dos galpões dos grupos comparados. Nos 6 locais (L3, L4, B1, B2, P1, P2), nenhuma diminuição de eficácia foi observada até o final do estudo (6 a 34 semanas, a eficácia de 6 semanas dos locais de recria refletiu no curto ciclo de produção restante e transferência/remoção das frangas). Em três locais (L1, L2, L5) mostraram um retorno da população de ácaros no grupo tratado após 8 a 18 semanas.

Em relação à separação dos galpões, a presença de 2 ambientes de produção próximo um do outro sob o mesmo telhado, separados por uma parede, mas conectados por uma porta, permitiu o retorno mais rápido do ácaro nos galpões tratados (em cerca de 2 meses) nos locais L1 e L2 do que o observado em granjas com galpões ou ambientes de produção separados. Em condições reais de campo, os dois galpões seriam tratados ao mesmo tempo. Nas 4 de 5 granjas de postura comercial e matrizes com uma separação adequada entre os grupos avaliados (locais L3, L4, B1, B2), a população de ácaros foi controlada até o final do ciclo de produção (16-34 semanas).

A mortalidade foi baixa na maioria das granjas e comparável entre os grupos de estudo antes e depois do tratamento. No entanto, a eficácia acaricida de **Exzolt®** e o alívio resultante da redução da infestação de ácaros impactaram positivamente a taxa de postura em 6 das 7 granjas de postura comercial ou reprodutoras, com um aumento relativo variando de 0,9% a 12,6% (Figura 5-7). O único local com taxa reduzida de postura no pós-tratamento (B1) teve um histórico conhecido de desempenho do galpão selecionado para tratamento em relação ao utilizado como controle. Em relação ao desempenho das reprodutoras, foram observadas aumento das taxas de fertilidade e incubação (2,8% e 1,7%, respectivamente) no site B2, mas não foram detectadas melhorias na outra granja B1 (galpões não totalmente comparáveis para esses parâmetros).

Não foram relatados eventos adversos relacionados ao uso de **Exzolt®** durante o estudo.

CONCLUSÕES

O estudo de campo confirmou a alta eficácia e excelente segurança do **Exzolt®** quando administrado na água de bebida (0,5 mg de fluralaner/kg de peso vivo duas vezes, com 7 dias de intervalo). Sob condições de produção comercial em 9 granjas de postura comercial, matrizes ou recrias, **Exzolt®** proporcionou reduções rápidas e persistentes na contagem de ácaros e parâmetros de produção positivamente impactados (taxas de postura, fertilidade, eclosão). O regime de duas doses de **Exzolt®** de 2 controlou com sucesso as infestações de ácaros por períodos prolongados, excedendo em muito o tempo de administração real do medicamento (por exemplo, até 34 semanas, ou quase 8 meses, em uma granja de postura comercial).

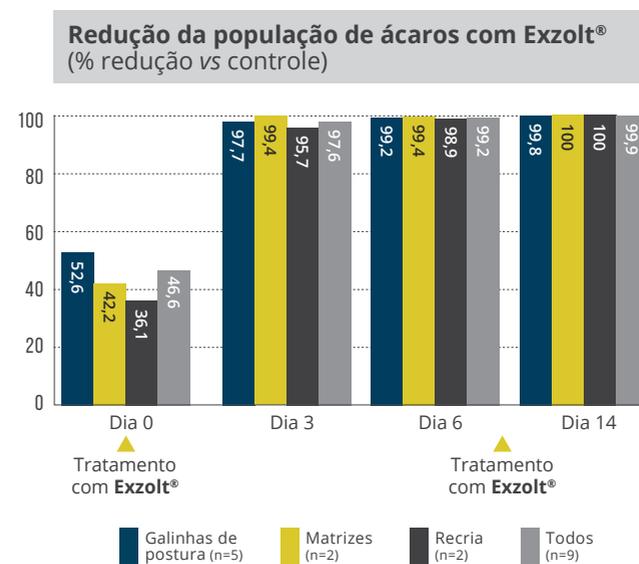


Figura 5-5: Porcentagem de eficácia de **Exzolt®** contra ácaros vs controles em 9 locais de estudo de eficácia de campo (larvas, ninfas, adultos; dias após o primeiro tratamento com **Exzolt®**).

Duração de Exzolt® na redução da população de ácaros (Semanas > 90% redução vs controle)



Figura 5-6: Duração (semanas) do controle de população de ácaros conferido por **Exzolt®** em cada local de estudo (última data da amostra com redução de ácaros > 90% vs controles).

Mudança na taxa de postura com Exzolt® (%)

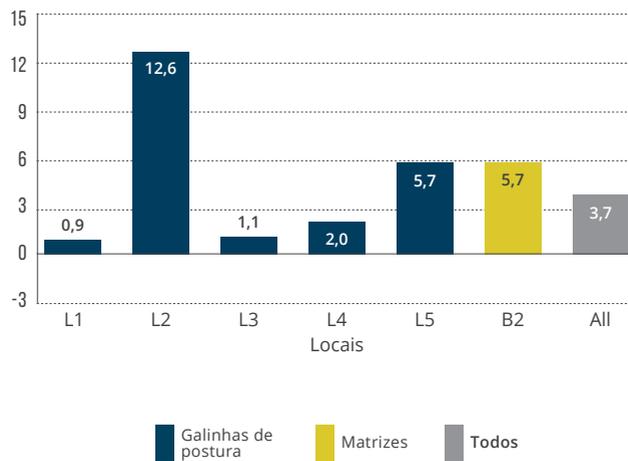


Figura 5-7: Melhorias da taxa de postura do grupo tratado com **Exzolt®** vs controles; Mudança pós-tratamento vs pré-tratamento (galpão tratado - galpão controle). No local L2, as galinhas do grupo tratado foram 9 semanas mais novas do que as do grupo controle, provavelmente representando algumas das grandes diferenças neste local.

CAPÍTULO 6

GUIA DE USO



GUIA DE USO

CÁLCULO DE DOSE

A dose para **Exzolt®** é de 0,5 mg de fluralaner por kg de peso corporal por dia (equivalente a 0,05 mL de **Exzolt®**) administrado duas vezes, com 7 dias de intervalo. O curso completo de tratamento deve ser administrado para efeito terapêutico completo.

Primeiro, determine o período de tempo (em horas) necessário para administrar o produto no dia do tratamento. Este período deve permitir que todas as aves recebam a dose requerida. Estimar a quantidade de água que as aves consumirão durante o tratamento com base no consumo de água durante o mesmo período nos dias anteriores ao início do tratamento.

Em seguida, calcule o volume necessário de **Exzolt®**, com base no peso total do grupo das aves a serem tratadas. Para garantir a administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível e deve ser utilizado um dispositivo de medição suficientemente preciso. A quantidade necessária de **Exzolt®** para cada tratamento deve ser calculada para o peso corporal total (kg) de todo o grupo de aves a ser tratada, utilizando a seguinte fórmula:

Volume do produto (mL)/dia do tratamento =
Peso total (kg) de galinhas a serem tratadas X 0,05 mL

PESO TOTAL DAS AVES A SEREM TRATADAS	QUANTIDADE DE EXZOLT® POR DIA DE TRATAMENTO (ML/DIA)
40.000 kg	2 litros
160.000 kg	8 litros

1L de **Exzolt®** trata 10.000 kg de peso corporal em duas doses. Exemplo, 5.000 galinhas com 2 kg de peso corporal cada, necessitam de 500 mL de **Exzolt®** no dia 0 e 500 mL de **Exzolt®** no dia 7.

INSTRUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO



As instruções abaixo devem ser seguidas na ordem descrita para preparar a água medicada.

- ▶ Verifique se o sistema de bebedouros está funcionando adequadamente e esteja livre de vazamentos; também garanta que a água esteja disponível para todos os sistemas de bebedores a serem utilizados.
- ▶ A solução deve ser preparada em cada dia de uso.

- ▶ Misture o volume necessário de **Exzolt**[®] em um grande tanque de medicação ou com água adicional para criar uma solução de reserva a ser administrada por dosador ou bomba de dosagem. Adicione sempre produtos e água simultaneamente para evitar a formação de espuma. É importante enxaguar o recipiente utilizado para medir o volume de produto requerido durante a fase de enchimento, a fim de assegurar que a dose completa seja esvaziada no tanque de medicação ou na solução de reserva e que não permaneçam resíduos no dispositivo de medição. Agite suavemente a solução de reserva ou o conteúdo do tanque de medicação até que a água medicada seja homogênea e conecte o tanque de medicação ou o dosador ou a bomba de dosagem ao sistema de água dos bebedouros.
- ▶ Certifique-se de que a bomba de dosagem esteja corretamente configurada para fornecer a água medicada durante o período de tratamento predeterminado (horas por dia).
- ▶ Verifique se as linhas do bebedor estão com água medicada e se a água medicada atingiu o final da linha. Este procedimento deve ser repetido em cada dia da administração.

CONSIDERAÇÕES PARA O USO DE BOMBAS DOSADORAS

As bombas dosadoras oferecem possibilidades muito interessantes na terapêutica, permitindo uma ação rápida para o tratamento de um ambiente, um alojamento ou em lote de animais, e a flexibilidade para alterar a medicação, ou mesmo ajustar a dose, durante o curso de tratamento. O uso de bombas dosadoras para administração de medicamentos exige a adesão aos padrões de Boas Práticas para maximizar a precisão da dosagem, o que reduz o uso excessivo de medicamentos, limita o risco de desenvolver resistência e facilita a conformidade com os tempos de retirada e limites máximos de resíduos na carne, miudezas e ovos.

A distribuição de medicamento através da água de bebida usando bombas de dosagem requer um ingrediente homogêneo ativo que dissolve ou misture bem, equipamento confiável e um fluxo de água bem regulado ao nível dos bebedores. É absolutamente essencial verificar o fluxo de água através dos bebedouros, a limpeza do tanque, o estado da bomba dosadora e as válvulas que direcionam a água em cada ambiente ou alojamento. A manutenção regular das bombas é crucial para a precisão da dosagem. Isso também significa limpeza sistemática e enxague do equipamento após cada uso e um programa de manutenção anual.



Aderir e implementar aos padrões de boas práticas ao administrar o **Exzolt**[®] através de bombas dosadoras.



CAPÍTULO 7

RESUMO



RESUMO

Exzolt® representa uma abordagem nova, inovadora e completa para o controle abrangente de ácaros vermelhos das aves, fornecendo atividade acaricida sistêmica nas aves, ao invés do contato externo com inseticidas. **Exzolt®** oferece uma combinação única de características e benefícios que, juntos, reconhecem o produto como um grande avanço para otimizar a saúde e a produtividade de aves de postura, matrizes e aves em recria contra ácaros externos.

- ▶ Fluralaner, um acaricida potente e seguro de uma nova classe química, a primeira isoxazolina aprovada para uso na avicultura.
- ▶ Induz uma diminuição rápida e maciça nas populações de ácaros dos galpões de aves, muitas vezes com mais de 99% de eficácia.
- ▶ A eliminação dos ácaros inicia horas após o início da administração, e a segunda administração 7 dias após a primeira elimina e separa 2 ciclos de vida dos ácaros, interrompendo assim a dinâmica da população.
- ▶ Fácil tratamento via água de bebida e com uma baixa dose de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia, repetido 1 semana depois, permitindo uma dosagem uniforme e precisa em comparação com outros métodos de controle.
- ▶ Solução aquosa pronta para uso (1% de fluralaner, 10 mg/mL) em diluição simples, sem sedimentação, entupimento ou deterioração.
- ▶ Trata as aves, não apenas os arredores. Muito mais eficaz, seguro, direcionado e conveniente do que os sprays.
- ▶ Altamente ativo contra estirpes de ácaros resistentes a clássicos acaricidas.
- ▶ Ideal para galinhas de postura devido à carência zero para ovos.
- ▶ Não há impactos negativos na produção de ovos, na incubação ou na viabilidade dos pintinhos - impactos positivos, geralmente são observados.

- ▶ Seguro e bem tolerado em todos os tipos de produção de aves, com uma ampla margem de segurança.
- ▶ Evita a exposição de trabalhadores e aves aos sprays tóxicos.
- ▶ Carência para carne e muidezas de 13 dias.
- ▶ Apresenta papel eficaz a favor da saúde e do bem-estar das aves.
- ▶ Produto de alta qualidade e suporte técnico baseado em pesquisa da **MSD Saúde Animal**.



CAPÍTULO 8

REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

- ▶ 1 Chauve C. The poultry red mite *Dermanyssus gallinae* (De Geer, 1778): current situation and future prospects for control. *Vet Parasitol* 1998; 79:239-245.
- ▶ 2 Pickworth CL, Morishita TY. Common external parasites in poultry: lice and mites. Ohio State University Extension Fact Sheet.
- ▶ 3 Roberts V. Diseases of farmyard poultry part 4 - External and internal parasites of chickens. National Animal Disease Information Service. 2014. <http://www.nadis.org.uk/bulletins/diseases-of-farmyard-poultry/part-4-external-and-internal-parasites-of-chickens.aspx> (accessed August 2016).
- ▶ 4 Carter E, Gillett-Kaufman JL. Chicken mite (other common names: poultry red mite, roost mite) *Dermanyssus gallinae* (De Geer) (Arachnida: Acari: Dermanyssidae). Document EENY611, UF/IFAS Extension, Gainesville, FL. December 2014. <http://edis.ifas.ufl.edu/in1070> (accessed August 2016).
- ▶ 5 Hoy MA. Agricultural acarology: introduction to integrated mite management. CRC Press, Boca Raton, FL, 2011. p 325-327.
- ▶ 6 Van Emous R. Wage war against the red mite! *Poultry Int* 2005; 44:26-33.
- ▶ 7 Mul M. Fact sheet: the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae* (De Geer, 1778) A small pest that packs a big punch. Wageningen UR, 2013.
- ▶ 8 George DR, Finn RD, Graham KM, Mul MF, Maurer V, Moro CV, Sparagano O. Should the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* be of wider concern for veterinary and medical science? *Parasites & Vectors* 2015; 8:178.
- ▶ 9 Guy, JH, Khajavi M, Hlalel MM, Sparagano O. Red mite (*Dermanyssus gallinae*) prevalence in laying units in Northern England. *Br Poultry Sci* 2004; 45: 5-6.
- ▶ 10 Sparagano O.A.E., George D.R., Harrington D.W.J., Giangaspero A. Significance and control of the poultry red mite *Dermanyssus gallinae*. *Annu Rev Entomol* 2014; 59:447-466.
- ▶ 11 Cosoroaba I. Massive *Dermanyssus gallinae* invasion in battery-husbandry raised fowls. *Revue Méd Vét* 2001; 152:89-96.
- ▶ 12 Kilpinen O. How to obtain a blood meal without being eaten by a host: the case of poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. *Physiol Entomology* 2005; 30:232-240.
- ▶ 13 Mul M. Control methods for *Dermanyssus gallinae* in systems for laying hens: results of an international seminar. *World Poult Sci J* 2009; 65:589-599.
- ▶ 14 Arends JJ. External parasites and poultry pests. In *Diseases of Poultry*, 11th edition, Ed JM Saif, 2003. p 905-930.
- ▶ 15 Axtell R. Poultry integrated pest management: status and future. *Integrated Pest Management Rev* 1999; 4:53-73.
- ▶ 16 Kowalski A, Sokol R. Influence of *Dermanyssus gallinae* (poultry red mite) invasion on the plasma levels of corticosterone, catecholamines and proteins in layer hens. *Polish J Vet Sci* 2005; 12:231-235.
- ▶ 17 Valiente Moro C, Chauve C, Zenner L. Experimental infection of *Salmonella* Enteritidis by the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. *Vet Parasitol* 2007; 146:329-336.
- ▶ 18 Valiente Moro C, de Luna CJ, Tod A, Guy JH, Sparagano OAE, Zenner L. The poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*): a potential vector of pathogenic agents. *Exp Appl Acarol* 2009; 48:93-104.
- ▶ 19 Valiente Moro C, Fravallo P, Amelot M, Chauve C, Salvat G, Zenner L. Experimental studies on the potential role of the poultry red mite *Dermanyssus gallinae*, as a vector of *Salmonella* serotype Enteritidis. *Trends in Acarology: Pro 12th Int Cong* 2010; p 521-525.
- ▶ 20 Sommer D, Heffels-Redmann U, Köhler K, Lierz M, Kaleta EF. Role of the poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) in the transmission of avian influenza A virus. *Tierärztliche Praxis Grosstiere* 2016; 1:47-54.
- ▶ 21 Sparagano O, Pavlicevic A, Murano T, Camarda A, Sahibi H, Kilpinen O, Mul M, van Emous R, le Bouquin S, Hoel K, Cafiero MA. Prevalence and key figures for the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* infections in poultry farm systems. *Exp Appl Acarol* 2009; 48:3-10.

- ▶ 22 FAO STAT. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2016. <http://www.fao.org/faostat/en/#home>. Accessed 18 August 2016.
- ▶ 23 Mozafar F. 2014. Die rote vogelmilbe, eine grosse herausforderung für eierproduzenten. Frühjahrveranstaltung; Deutschen Vereinigung für Geflügelwissenschaft. Leipzig, 11-12 März 2014.
- ▶ 24 Mozafar F, Tierzucht L. Tackling red mite in laying hens remains a challenge. World Poultry - Health. Jul 2, 2014. <http://www.worldpoultry.net/Health/Articles/2014/7/Tackling-red-mite-in-laying-hens-remains-a-challenge-1438417W/> (accessed August 2016).
- ▶ 25 De Luna CJ, Arkle S, Harrington D, George DR, Guy JH, Sparagano O. The poultry red mite *Dermanyssus gallinae* as a potential carrier of vector-borne diseases. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1149:255-258.
- ▶ 26 George. Of mites and men: should the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* be of wider concern for medical science? 1st COST Conference and Management Committee meeting. 28-29 May 2015, Foggia, p 27-28.
- ▶ 27 Cafiero MA, Camarda A, Circella E, Santagada G, Schino G, Lomuto M. Pseudoscabies caused by *Dermanyssus gallinae* in Italian city dwellers: a new setting for an old dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1382-1383.
- ▶ 28 Cafiero MA, Galante D, Camarda A, Giangaspero A, Sparagano O. Why dermanysiosis should be listed as an occupational hazard. *Occup Environ Med* 2011; 68:628.
- ▶ 29 Northern fowl mite management. The Poultry site. October, 2013. <http://www.thepoultrysite.com/articles/2947/northern-fowl-mite-management/> (accessed August 2016).
- ▶ 30 COREMI. Memorandum of understanding for the implementation of a European Concerted Research Action designated as COST Action FA1404: improving current understanding and research for sustainable control of the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* (COREMI), COST 036/14. May 2014. http://w3.cost.eu/fileadmin/domain_files/FA/Action_FA1404/mou/FA1404-e.pdf (accessed August 2016).

- ▶ 31 Chirico J, Tauson D. Traps containing acaricides for the control of *Dermanyssus gallinae*. *Vet Parasitol* 2002; 110:109-116.
- ▶ 32 Mul M. Validation of an automated mite counter for *Dermanyssus gallinae* in experimental laying hen cages. *Exp Appl Acarol* 2015; 66:589-603.
- ▶ 33 Nordenfors H, Höglund J, Tauson R, Chirico J. Effect of permethrin impregnated plastic strips on *Dermanyssus gallinae* in loose-housing systems for laying hens. *Vet Parasitol* 2001; 102:121-131.
- ▶ 34 Abbas RZ, Colwell DD, Iqbal Z, Khan A. Acaricidal drug resistance in poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) and approaches to its management. *World's Poultry Sci J* 2014; 70:113-124.
- ▶ 35 Liebisch A, Liebisch G. Biologie, schäden und bekämpfung beim befall durch die rote vogelmilbe (*Dermanyssus gallinae*). *Lohmann Information* 2003; 4:1-7.
- ▶ 36 Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Molec Biol* 2014; 45:111-124.
- ▶ 37 European Public Assessment Report (EPAR) for Exzolt. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8
- ▶ 38 Data on file. MSD Animal Health.
- ▶ 39 Casida JE. Golden age of RyR and GABA-R diamide and isoxazoline insecticides: common genesis, serendipity, surprises, selectivity, and safety. *Chem Res Toxicol* 2015; 28:560-566.
- ▶ 40 Van Emous R. Verwachte schade bloedluis 21 miljoen euro. *Pluimveeweb.nl*. 2017. <https://www.pluimveeweb.nl/artikelen/2017/01/schade-bloedluis-21-miljoen-euro/>. Accessed 13 September 2016.
- ▶ 41 European public MRL assessment report (EPMAR), Fluralaner (poultry), European Medicines Agency.

- ▶ 42 Brauneis M, Zoller H, Williams H, Zschiesche E , Heckerroth AR - Accepted for publication Parasite and Vectors. 2017."
- ▶ 43 Thomas E, Zoller H, Heckerroth AR, Liebisch G, Flochlay Sigognault A. Comparative In Vitro Susceptibility Of Dermanyssus gallinae Field Isolates To Fluralaner, Phoxim, Spinosad, Deltamethrin And Propoxur- Proceedings of the WVPA 2017 Congress. Edinburgh, September 2017.
- ▶ 44 Prohaczik A., Menge M, Huyghe. B, Flochlay-Sigognault A. and Le Traon G. Safety of fluralaner oral solution, a novel systemic antiparasitic treatment for chickens, in laying hens after oral administration via drinking water. Accepted for publication Parasite and Vectors. 2017.
- ▶ 45 Huyghe B, Le Traon G, Flochlay-Sigognault A. Safety of fluralaner oral solution, a novel systemic poultry red mite treatment, for chicken breeders' reproductive performances. Accepted for publication Parasite and Vectors. 2017.



0800 70 70 512
www.msd-saude-animal.com.br

A CIÊNCIA PARA ANIMAIS MAIS SAUDÁVEIS



MSD é Merck Sharp & Dohme.

A orientação do Médico Veterinário é fundamental para o correto uso dos medicamentos. MSD Saúde Animal é a unidade global de negócios de saúde animal da Merck & Co. Inc.