

PESQUISA

Acesso Aberto



Estudo de campo nos EUA, randomizado, cego, controlado, para avaliar o uso de fluralaner solução tópica no controle de infestações de pulgas caninas.

Cheyney Meadows*, Frank Guerino e Fangshi Sun.

Resumo

Retrospecto: O fluralaner administrado oralmente controla efetivamente as pulgas e carrapatos em cães por 12 semanas. Este estudo avalia a eficácia do controle das pulgas obtida com fluralaner aplicado topicamente em cães.

Métodos: Este estudo multicêntrico, randomizado, com controle positivo, cego para o investigador, avaliou a eficácia do controle das pulgas em cães após um tratamento único com fluralaner tópico aplicado pelo dono. Um grupo controle positivo recebeu três tratamentos, em intervalos de 4 semanas, com uma formulação comercial de fipronil/(S)-metopreno. A todos os cães dos domicílios randomizados para o grupo do fluralaner foi dispensado um tratamento inicial na inclusão e um segundo tratamento na semana 12 para uma observação adicional de 3 semanas da segurança do tratamento. Domicílios com até cinco cães hígidos, todos com pelo menos 12 semanas de idade e pesando pelo menos 2 kg (4,4 lb), foram randomizados em uma proporção de 3:1 do fluralaner para o controle positivo. Dentro dos domicílios, foi selecionado aleatoriamente um cão primário com pelo menos 10 pulgas vivas no momento da inclusão. As contagens das pulgas foram realizadas em todos os cães primários a cada 4 semanas até a semana 12. A medida da eficácia foi baseada na redução das contagens de pulgas em relação ao período basal. O tratamento era considerado eficaz se a média geométrica das reduções das contagens de pulgas vivas nas semanas 4, 8 e 12 fossem de 90% ou mais e significativamente diferentes das contagens na inclusão. Além disso, para cada momento, foi calculada a média aritmética das contagens de pulgas vivas, a eficácia baseada nas médias aritméticas, o número e porcentagem de cães com uma redução de pelo menos 90% na contagem de pulgas e o número e porcentagem de cães livres das pulgas. Comparações estatísticas foram também feitas entre os grupos de tratamento.

Resultados: Em 12 centros, em 10 estados, 121 domicílios (221 cães) foram randomizados para receber fluralaner e 44 domicílios (100 cães) foram randomizados para receber o controle positivo. Foi demonstrado que o fluralaner é significativamente eficaz (todos $P \leq 0,0001$) em 4 semanas (redução de 99,8%), 8 semanas (99,9%) e 12 semanas (99,9%). O controle positivo foi significativamente diferente do valor basal (todos $P \leq 0,0001$) e mostrou uma redução de 81,2% em 4 semanas e foi eficaz em 8 semanas (90,3%) e 12 semanas (93,0%). A média aritmética das reduções das contagens de pulgas para o grupo do fluralaner em 4, 8 e 12 semanas foi 99,8, 99,9 e 99,9%, respectivamente. Para o controle positivo, a média aritmética das reduções das contagens de pulgas foi 58,8, 75,3 e 80,8% em 4, 8 e 12 semanas, respectivamente. Nenhum evento adverso sério relacionado ao tratamento foi relatado em qualquer um dos grupos.

Conclusões: O tratamento com fluralaner tópico aplicado pelo dono foi seguro nos cães e propiciou eficácia $\geq 99,8\%$ no controle das pulgas por 12 semanas.

Unitermos: Bravecto, Fluralaner, Pulgas, Fipronil-metopreno, Cães.

* Correspondência: cheyney.meadows@merck.com
Merck Animal Health, Madison, NJ, EUA



Retrospecto

O comprimido mastigável de fluralaner (Bravecto® comprimido mastigável, Merck Animal Health, Madison, NJ) estabelece um padrão de eficácia elevado contra pulgas para um produto tópico subsequente. Nos cães experimentalmente infestados com pulgas, o fluralaner em comprimido mastigável mostrou rápido início da eliminação das pulgas em 2 h e 100% de eliminação das pulgas em 12 h após a administração [1]. Esse alto nível de eficácia foi mantido por 12 semanas, com reduções de 98,0% a 100% nas contagens médias de pulgas vivas em 8, 12 e 24 h após reinfestações experimentais. Um estudo em laboratório separado verificou ser mantida eficácia de 100% contra pulgas por 122 dias após o tratamento, com uma eliminação correspondente da postura de ovos das pulgas [2]. A eficácia prolongada do tratamento com fluralaner oral demonstrada nos estudos em laboratório foi traduzida em benefícios similares sob as condições de campo: um tratamento oral único com fluralaner de cães infestados naturalmente proporcionou um aumento significativo na porcentagem de cães pertencentes a clientes livres de pulgas, comparado a três tratamentos em intervalos de 28 dias com espinosade administrado oralmente [3]. Em outro estudo, um tratamento único com fluralaner resolveu os sinais de dermatite alérgica a picada de pulgas (DAPP) e reduziu os escores do prurido do cão avaliados pelo dono [4]. A atividade acaricida do fluralaner foi mostrada em estudos em laboratório, onde uma administração oral única produziu 97,9% de eficácia contra *Ixodes ricinus* em 8 h do tratamento, e 100% em 12 h [5]. O fluralaner é aprovado em vários países, incluindo nos Estados Unidos e em toda a Europa, para fornecer 12 semanas de atividade contra vários gêneros de carrapatos. O rápido início da atividade acaricida do fluralaner mostrou prevenir o risco de transmissão de *Babesia canis* pelo *Dermacentor reticulatus* em um estudo em laboratório [6]. Estudos farmacocinéticos mostraram que o fluralaner administrado topicamente é distribuído sistemicamente e as pulgas são expostas no momento da alimentação [7].

Este estudo de campo avaliou a eficácia do fluralaner aplicado topicamente pelo dono para o controle das pulgas, comparado com os cães de um grupo controle positivo que receberam três tratamentos com fipronil/(S)-metopreno (Frontline® Plus para Cães, Merial Limited, Duluth, Georgia).

Métodos

O protocolo do estudo, finalizado no início de 2013, utilizou as diretrizes então correntes para avaliar os parasitocidas que eliminam pulgas e carrapatos [8]. Ele também cumpriu as Boas Práticas Clínicas (VICH GL9) e os Princípios Orientadores Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo Animais. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de cada dono para todos os cães do domicílio antes de quaisquer atividades de seleção. A elegibilidade para a inclusão incluía domicílios que não tivessem mais que cinco cães, todos os quais com pelo menos 12 semanas de idade, pesando pelo menos 2 kg e em boa saúde geral; e que pelo menos um cão do domicílio tivesse um mínimo de 10 pulgas vivas contadas antes da inclusão. Não havia restrições de raça ou gênero, mas os domicílios com cadelas prenhes ou amamentando não eram elegíveis à inclusão. Os domicílios nos quais os cães tiveram exposição a animais de estimação não confinados,

exceto cães, que pudessem abrigar pulgas (por exemplo, gatos), não eram elegíveis. Havia restrições também para o uso pré-inclusão/histórico de quaisquer medicações ou produtos para controle de pulgas aprovados (nos EUA, pois este era um estudo nos EUA), com base na duração indicada no rótulo. Os produtos indicados para uso por 12 semanas tinham um período de *washout* mínimo de 84 dias, os produtos indicados para uso mensal tinham um período de *washout* mínimo de 30 dias, os produtos indicados para uso a cada 2 semanas tinham um período de *washout* mínimo de 14 dias e os produtos indicados para uso semanal tinham um período de *washout* de 7 dias.

Dentro de cada uma das 12 clínicas participantes, os domicílios incluídos foram designados randomicamente entre dois grupos de tratamento. Não era permitido que nenhuma clínica individual contribuísse com mais de 40% dos domicílios designados a cada grupo. Os grupos eram:

1. Fluralaner (28% p/v) solução tópica para cães, dispensado para administração pelo dono no Dia 0. A fase de avaliação da eficácia do estudo durava 12 semanas. Uma segunda dose era dispensada após a avaliação da eficácia em 12 semanas e os cães eram acompanhados por mais 3 semanas (21 dias, até o Dia 105, Semana 15) para avaliação de segurança adicional. Pelo menos 100 domicílios foram visados para a designação ao grupo do fluralaner. O produto foi fornecido às clínicas em aplicadores de dose única em cinco tamanhos, contendo 112,5 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg ou 1.400 mg, em volumes de 0,4, 0,89, 1,79, 3,57 e 5 ml, respectivamente. A faixa de dose visada para cada cão era 25-56 mg/kg.
2. A solução spot-on de fipronil/(S)-metopreno foi dispensada para aplicação uma vez a cada 28 dias por três doses. Um mínimo de 33 domicílios foi visado para inclusão neste grupo. Este produto permaneceu em sua embalagem comercial contendo volumes de 0,67, 1,34, 2,68 ou 4,02 ml.

Em cada centro, os domicílios foram designados ao tratamento de acordo com um desenho em blocos completamente randomizado, com a ordem de entrada no estudo como o fator de blocagem e a designação dos cães ao tratamento dentro dos blocos em uma proporção de 3:1 dos domicílios do fluralaner para os do controle positivo. Um cão primário de cada domicílio foi aleatoriamente selecionado entre os cães com pelo menos 10 pulgas vivas no exame inicial. Tabelas de randomização separadas foram fornecidas a cada centro para designação dos domicílios para o grupo de tratamento e seleção do cão primário. Todos os cães de um domicílio foram designados ao mesmo grupo de tratamento.

Cada clínica tinha pelo menos um administrador dispensador que era responsável pela randomização e dispensação de todos os tratamentos aos donos, e assegurava que o pessoal cego à designação do tratamento continuasse cego, dispensando os produtos em sacos de papel. Os administradores não participavam da coleta ou registro dos dados das contagens de pulgas ou da avaliação da DAPP. O pessoal do estudo que participava da coleta ou registro dos dados das contagens de pulgas ou da avaliação da DAPP até a visita final era mascarado à designação do tratamento.

Todos os tratamentos eram administrados em casa pelos donos dos cães, que não eram cegos ao tratamento.

Para os domicílios randomizados ao grupo do fluralaner, os donos receberam instruções sobre como aplicar usando o tubo, incluindo como separar os pelos, colocar a ponta na pele e espremer o conteúdo em um ou mais pontos em quantidades que limitassem o risco de dispersão tópica de qualquer local de tratamento. Os donos dos cães randomizados para o grupo do fipronil-metopreno foram instruídos a administrar de acordo com as instruções do rótulo.

As inclusões eram efetuadas na primeira visita à clínica, durante a qual os tratamentos eram dispensados e amostras de sangue e urina coletadas para os dados patológicos clínicos basais. Os donos tinham que levar seus cães para a clínica para visitas de reexame aproximadamente 4, 8 e 12 semanas após a inclusão (nos Dias 28 [± 2], 56 [± 3] e 84 [± 3]). Para os domicílios randomizados para o tratamento com fipronil-metopreno, a participação no estudo terminava em 12 semanas. Para os domicílios randomizados para o grupo do fluralaner, os cães eram tratados novamente com fluralaner tópico em 84 dias e tinham que retornar para exame no Dia 105 (± 3), 3 semanas após o segundo tratamento.

Da inclusão até a semana 12 (Dia 84), foi solicitado que os donos evitassem quaisquer tratamentos no local para controle ambiental das pulgas, seja em suas residências ou em sua propriedade. Nenhum tratamento concomitante para infestações de pulgas e/ou carrapatos era permitido durante o período do estudo e o investigador ou seu encarregado era solicitado a observar um período de *washout* adequado (condizente com qualquer indicação aprovada nos EUA) para os tratamentos recebidos antes da inclusão. Tratamentos concomitantes para distúrbios outros que não as infestações de pulgas e carrapatos eram permitidos, desde que não interferissem nas avaliações das infestações de pulgas e carrapatos. Por exemplo, tratamentos direcionados à prevenção e controle de infestações parasitária internas (incluindo os parasitas da dilofilariose e gastrintestinais) eram permitidos, se qualquer produto usado não fosse indicado para controle de pulgas ou carrapatos. O tratamento que pudesse afetar a avaliação dos sinais de DAPP (por exemplo, esteroides, anti-histamínicos, cremes, pomadas, banhos, etc.) era permissível. No entanto, os dados de tais cães tratados eram excluídos dos resumos dos sinais de DAPP após o tratamento. Cuidados nos pelos, banho, natação e outras atividades com água eram permitidos durante o estudo, com algumas exceções. Para evitar qualquer efeito sobre a recuperação das pulgas e carrapatos, o cuidado dos pelos e banho não eram permitidos no período de 72 h antes de qualquer reexame programado até 12 semanas (Dia 84). Além disso, banho, natação e outras atividades não eram permitidos por 72h após a aplicação de qualquer tratamento do estudo.

Os donos foram instruídos a observar seus cães quanto a eventos adversos (EAs) e documentar tais observações e relatá-las assim que elas ocorressem ou na próxima visita programada. A cada reexame, os cães primários recebiam uma contagem de pulgas usando pente-fino por pelo menos 10 min. A contagem de pulgas podia parar quando o contador tivesse certeza de que todas as pulgas tinham sido recuperadas.

Os exames de pele de cada visita incluíam uma avaliação da presença de seis sinais de DAPP (eritema, alopecia, pápulas, escamas, crostas e escoriações),

juntamente com uma avaliação da gravidade (leve, moderada, grave), feitas pelo veterinário.

O desfecho de eficácia primário era a redução nas contagens médias de pulgas, com o domicílio como a unidade experimental. Cada domicílio era representado por um cão primário.

Avaliação da eficácia

A média aritmética e geométrica das contagens de pulgas vivas foi calculada separadamente para cada grupo de tratamento em cada avaliação e a porcentagem de redução em cada momento foi baseada em uma comparação com o valor basal de acordo com a fórmula:

$$\text{Porcentagem de eficácia} = \left(1 - \frac{D_x}{D_0}\right) \times 100$$

onde D_0 = contagem média das pulgas vivas nos cães primários no período basal; e D_x = contagem média das pulgas vivas nos cães primários no Dia x ($x = 28$ [4 semanas], 56 [8 semanas] ou 84 [12 semanas]).

Ambas as médias, geométrica e aritmética, foram comparadas usando as contagens de pulgas vivas e as contagens de pulgas vivas transformadas em logaritmo (\log [contagem de pulgas vivas+1]) de cada domicílio (representado por um cão primário). Um modelo linear misto com medidas repetidas foi usado para a análise. O modelo incluía o tratamento, a visita e o tratamento*visita como efeitos fixos, o local como efeito aleatório e o domicílio como o objeto com medidas repetidas. Um ajuste de Kenward-Rogers foi usado para determinar os graus de liberdade do denominador para testar a hipótese. O Critério de Informação de Akaike (AIC) foi usado como critério para selecionar a estrutura de covariância para as medidas repetidas. As médias dos mínimos quadrados foram usadas para as comparações e para os dados transformados em logaritmo, as médias dos mínimos quadrados foram retrotransformadas para obter as estimativas da média geométrica das contagens de pulgas vivas. Dentro de cada grupo de tratamento, as contagens de pulgas vivas em cada visita pós-tratamento (Dia 28, 56 e 84) foram comparadas com as do período basal (Visita 1). Em cada visita, as contagens de pulgas vivas foram comparadas entre os dois grupos de tratamento. Testes *t* bilaterais a um nível de significância de 5% foram usados para todas as comparações pareadas. O SAS versão 9.3 foi o software primário usado para a análise. O tratamento era considerado eficaz em um determinado momento se a média (geométrica ou aritmética) da redução da contagem de pulgas vivas fosse 90% ou mais e significativamente diferente ($P \leq 0,05$) do valor basal.

Os números e porcentagens dos cães primários que mostraram redução de pelo menos 90% na carga de pulgas, assim como os números e porcentagens dos cães primários com zero pulgas contadas em cada grupo de tratamento em cada visita foram calculados. Uma abordagem assintótica não paramétrica foi usada para testar as diferenças das porcentagens entre os grupos de tratamento. As análises não paramétricas foram realizadas usando o StatXact versão 9. O estudo foi desenhado somente para fazer comparações estatísticas das contagens de pulgas. Os sinais de DAPP e EAs foram examinados somente descritivamente. Assim, nenhum valor de *P* foi apresentado para esses resultados.

Resultados

Entre maio e outubro de 2013, 321 cães de 165 domicílios foram incluídos em 12 centros em 10 estados: Alabama (um centro), Flórida (um), Illinois (um), Indiana (um), Kansas (um), Louisiana (um), Maine (um), Pensilvânia (dois), Tennessee (um) e Texas (um). Havia 121 domicílios (isto é, 121 cães primários) com um total de 221 cães randomizados para o grupo do fluralaner (51,2% dos domicílios com apenas um cão) e 44 domicílios com um total de 100 cães randomizados para o grupo do fipronil-metopreno (36,4% dos domicílios com apenas um cão). A distribuição de gênero, faixas etárias e pesos corporais eram geralmente similares entre os grupos (Tabela 1). Os cães mais jovens incluídos no estudo tinham 13 semanas de idade no grupo do fluralaner e 14 semanas de idade no grupo do fipronil-metopreno; 4,5% dos cães do fluralaner e 10,0% dos cães do fipronil-metopreno tinham menos de 26 semanas. As raças mistas compreendiam 35,3 e 40,0% dos cães do fluralaner e do fipronil-metopreno, respectivamente.

Em ambos os grupos de tratamento, os cães primários ocasionalmente faltaram às visitas durante este estudo de campo e, portanto, não tiveram os dados da contagem de pulgas gerados. No grupo do fluralaner, houve seis cães que faltaram na visita de 4 semanas, 12 cães que faltaram na visita de 8 semanas e 11 cães que faltaram na visita de 12 semanas. No grupo do fipronil-metopreno, houve sete cães que faltaram na visita de 4 semanas, oito cães que faltaram na visita de 8 semanas e oito cães que faltaram na visita de 12 semanas. Além disso, em ambos os grupos de tratamento, houve alguns cães primários cujos dados das contagens de pulgas foram gerados, mas os resultados excluídos dos cálculos da eficácia contra pulgas por motivos que incluíram o banho no período de 72 horas antes de uma contagem de pulgas ou 72h após a administração de um tratamento, dose incorreta ou tratamento inseticida do domicílio. No grupo do fluralaner, foram excluídos os dados da contagem inicial de um cão primário, os dados de 4 semanas de cinco cães, os dados de 8 semanas de quatro cães e os dados de 12 semanas de seis cães. No grupo do fipronil-metopreno, foram excluídos os dados de 4 semanas de um cão primário e os dados de 12 semanas de três cães.

No grupo do fluralaner, foi demonstrado que o tratamento foi eficaz pelas médias geométricas (porcentagem de redução $\geq 90\%$ vs valor basal) em 4 semanas (99,8% de redução), 8 semanas (99,9%) e 12 semanas (99,9%) e as reduções nas contagens de pulgas foram significativamente diferentes do período basal (todos $P < 0,0001$) (Tabela 2). A média aritmética da eficácia do grupo do fluralaner foi 99,8%, 99,9% e 99,9% nas semanas 4, 8 e 12, respectivamente (Tabela 2, Fig. 1, todos $P < 0,0001$). As porcentagens de cães primários individuais tratados com fluralaner com redução $\geq 90\%$ na carga de pulgas em relação ao período basal foram 100% em 4 semanas, 100% em 8 semanas e 98,1% em 12 semanas. As porcentagens de cães primários individuais

tratados com fluralaner com 0 pulgas detectadas (isto é, uma redução de 100%) em relação ao período basal foram 84,5% em 4 semanas, 93,3% em 8 semanas e 93,3% em 12 semanas (Tabela 2).

No grupo do fipronil-metopreno, foi demonstrado que o tratamento foi eficaz com base nas médias geométricas nas semanas 8 (90,3%) e 12 (93,0%) (Tabela 2), que foram significativamente diferentes do valor basal (todos $P < 0,0001$). Em 4 semanas, a redução pelas médias geométricas foi de 81,2%, abaixo de 90%, mas significativamente diferente do valor basal ($P < 0,0001$). A média aritmética da eficácia do grupo do fipronil/metopreno foi 58,8%, 75,3% e 80,8% nas semanas 4, 8 e 12, respectivamente (Tabela 2, Fig. 1, todos $P \leq 0,0132$). As porcentagens de cães primários individuais tratados com fipronil/metopreno com redução $\geq 90\%$ na carga de pulgas em relação ao valor basal foram 38,9% em 4 semanas, 55,6% em 8 semanas e 54,5% em 12 semanas. As porcentagens de cães primários individuais tratados com fipronil-metopreno com 0 pulgas detectadas (isto é, uma redução de 100%) foram 13,9% em 4 semanas, 30,6% em 8 semanas e 30,3% em 12 semanas.

Em ambos os grupos, houve melhora dos sinais de DAPP tanto no grupo tratado com fluralaner tópico como no grupo tratado com controle positivo (Tabela 3). A manifestação mais comum de DAPP observada nos cães do estudo foi eritema, que na inclusão tinha sido registrada em 83 de 221 (37,6%) cães no grupo do fluralaner e 36 de 100 (36,0%) cães no grupo do fipronil-metopreno. Em 12 semanas, a porcentagem de cães elegíveis nos quais este sinal foi observado como tendo sido resolvido foi 91,4% no grupo do fluralaner e 60,0% no grupo do fipronil-metopreno.

Nenhum evento adverso sério foi relatado em qualquer um dos grupos do estudo. Todos os eventos adversos foram insignificantes durante todo o estudo. Uma revisão dos registros do estudo e dos diários dos donos mostrou que o vômito foi o evento mais frequente em ambos os grupos, afetando 6,3% dos cães tratados com fluralaner e 6,0% dos cães tratados com fipronil-metopreno. Outros eventos adversos ocorreram em taxas geralmente similares em ambos os grupos, embora diarreia tenha sido relatada em 11,0% dos cães tratados com fipronil-metopreno e 2,7% dos cães tratados com fluralaner; alopecia (perda de pelo focal) e diminuição do apetite foram relatados em mais cães tratados com fluralaner (4,1 e 2,0%, respectivamente) do que nos cães tratados com fipronil-metopreno (1,4 e 0,0%, respectivamente) (Tabela 4).

A patologia clínica de ambos os grupos foi insignificante, sem observações clinicamente relevantes sugestivas de tendências patológicas e apenas distanciamentos ocasionais isolados das faixas de referência normais nas análises do sangue e urina. Não houve diferenças clinicamente relevantes na patologia clínica entre o grupo tratado com fluralaner e o grupo tratado com fipronil-metopreno.

Tabela 1. Dados demográficos dos cães incluídos e distribuição dos números de cães em cada domicílio.

		Fluralaner solução tópica (n = 221)	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on (n=100)
Idade (anos)	Média (DP)	4,5 (3,41)	4,9 (3,70)
	Faixa	0,3 ^a -17,0	0,3 ^b -16,3
Peso (lb)	Média (DP)	35,0 (25,84)	37,8 (29,08)

	Faixa	4,4-112,0	4,4-136,0
Sexo	Fêmea, intacta	41 (18,6%)	21 (21,0%)
	Fêmea, castrada	70 (31,7%)	29 (29,0%)
	Macho, intacto	60 (27,1%)	25 (25,0%)
	Macho, castrado	50 (22,6%)	25 (25,0%)
Distribuição dos tamanhos dos domicílios (nº de cães)			
	1	62 (51,2%)	16 (36,4%)
	2	30 (24,8%)	14 (31,8%)
	3	19 (15,7%)	5 (11,4%)
	4	8 (6,6%)	4 (9,1%)
	5	2 (1,7%)	5 (11,4%)
a: no grupo do fluralaner, os cães mais jovens incluídos tinham 13 semanas de idade; 10 (10/221 = 4,5%) tinham menos de 26 semanas de idade.			
b: no grupo do fipronil, os cães mais jovens incluídos tinham 14 semanas de idade; 10 (10/100 = 10,0%) tinham menos de 26 semanas de idade.			

Tabela 2. Contagens de pulgas dos cães primários incluídos em uma avaliação em campo da eficácia contra pulgas do fluralaner solução tópica e do fipronil/(S)-metopreno. Nenhuma comparação da eficácia foi realizada na V1 e nenhum cão primário tinha redução de 90% ou estava livre das pulgas na V1.

	Visita 1 (inclusão)	Visita 2 (Semana 4, Dia 28)	Visita 3 (Semana 8, Dia 56)	Visita 4 (Semana 12, Dia 84)
Número de cães primários				
Fluralaner solução tópica	120	110	105	104
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	44	36	36	33
Média aritmética da contagem de pulgas (IC 95%)				
Fluralaner solução tópica	149,0 (109,9-188,2)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,2)
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	124,7 (78,1-171,3)	51,4 (16,9-86,0)	30,8 (10,8-50,9)	24,0 (3,6-44,4)
Valor de P para comparação ^a	$t_{(161,8)} = 0,67, P = 0,5011$	$t_{(152,3)} = 4,96, P < 0,0001$	$t_{(150,3)} = -5,35, P < 0,0001$	$t_{(106,9)} = -4,22, P < 0,0001$
% de eficácia (redução em relação ao valor basal) com base nas médias aritméticas				
Fluralaner solução tópica	na	99,8	99,9	99,9
Valor de P para comparação com o valor basal ^a	na	$t_{(162,9)} = 8,04, P < 0,0001$	$t_{(162,0)} = 8,05, P < 0,0001$	$t_{(161,5)} = 7,95, P < 0,0001$
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	58,8	75,3	80,8
Valor de P para comparação com o valor basal ^a	na	$t_{(164,4)} = 2,51, P = 0,0132$	$t_{(162,4)} = 3,10, P = 0,0023$	$t_{(162,6)} = 2,93, P = 0,0039$
Média geométrica da contagem de pulgas (IC 95%)				
Fluralaner solução tópica	68,9 (55,2-85,9)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	66,6 (47,6-93,1)	12,5 (6,7-22,8)	6,4 (3,1-12,4)	4,7 (2,2-9,0)
Valor de P para comparação ^a	$t_{(158,2)} = 0,154, P = 0,8782$	$t_{(145,6)} = 14,13, P < 0,0001$	$t_{(145,9)} = 10,77, P < 0,0001$	$t_{(134,4)} = -10,17, P < 0,0001$
% de eficácia (redução em relação ao valor basal) com base nas médias geométricas				
Fluralaner solução tópica	na	99,8	99,9	99,9
Valor de P para comparação com o valor basal ^a	na	$t_{(158,1)} = 34,41, P < 0,0001$	$t_{(156,3)} = 32,47, P < 0,0001$	$t_{(155,7)} = 31,83, P < 0,0001$
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	81,2	90,3	93,0
Valor de P para comparação com o valor basal ^a	na	$t_{(165,5)} = 8,32, P < 0,0001$	$t_{(161,1)} = 10,40, P < 0,0001$	$t_{(165,5)} = 10,95, P < 0,0001$
% de cães primários com pelo menos 90% de redução na contagem de pulgas em relação ao período basal				
Fluralaner solução tópica	na	100,0	100,0	98,1
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	38,9	55,6	54,5
Valor de P para comparação ^b	na	$Z = -9,11, P < 0,0001$	$Z = -7,26, P < 0,0001$	$Z = 6,61, P < 0,0001$
% de cães primários livres de pulgas				
Fluralaner solução tópica	na	84,5	93,3	93,3
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	13,9	30,6	30,3
Valor de P para comparação ^a	na	$Z = -7,83, P < 0,0001$	$Z = -7,76, P < 0,0001$	$Z = 7,62, P < 0,0001$
^a Valor de P para comparação das estimativas dos parâmetros das médias dos mínimos quadrados do modelo.				
^b Valor de P para comparação das porcentagens usando a abordagem assintótica não paramétrica e Estatística Padronizada.				
Abreviação: Valor ou cálculo <i>na</i> não é aplicável.				

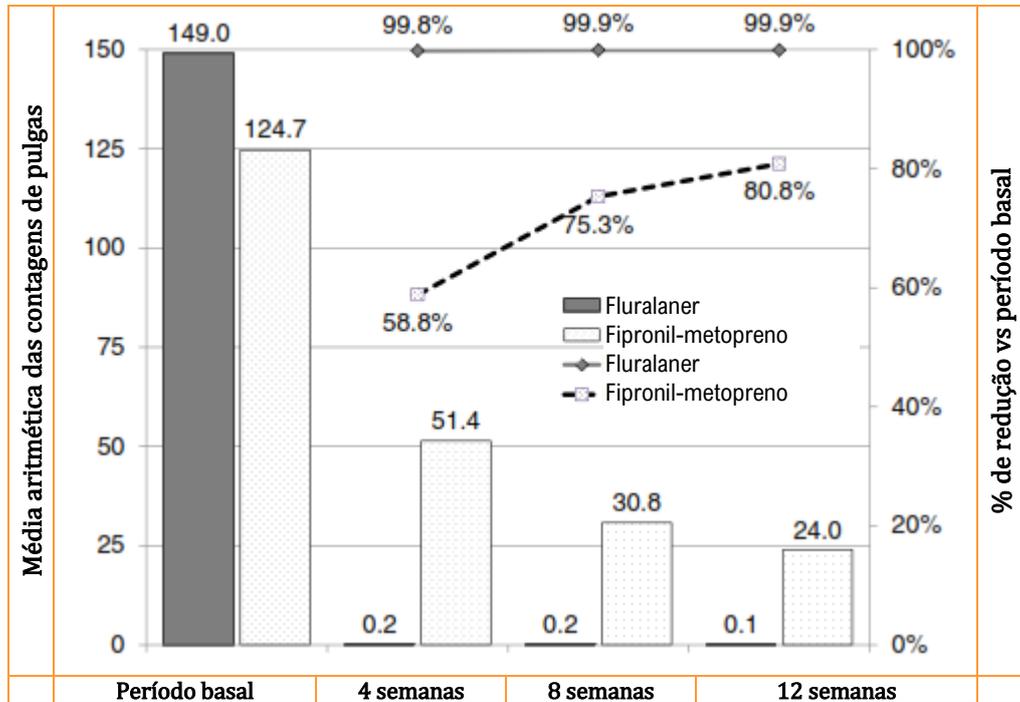


Fig. 1. Média aritmética das contagens de pulgas e porcentagem de redução do período basal até as semanas 4, 8 e 12 para os cães tratados com fluralaner tópico ou com fipronil/(S)-metopreno (as barras indicam as contagens de pulgas aritméticas; as linhas indicam a porcentagem de redução em relação ao período basal).

Tabela 3 Proporção de cães mostrando sinais de Dermatite Alérgica a Picada de Pulgas na visita inicial e na reavaliação 12 semanas após o tratamento com fluralaner tópico ou um controle positivo.

Sinal		Fluralaner solução tópica	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on
Eritema	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis para o reexame em 12 semanas	58	25
	% de cães com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	91,4	60,0
Alopecia	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis ao reexame em 12 semanas	43	19
	% de cães com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	86,0	78,9
Pápulas	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis ao reexame em 12 semanas	32	6
	% de cães elegíveis com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	96,9	100,0
Escamas	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis ao reexame em 12 semanas	27	11
	% de cães elegíveis com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	92,6	72,7
Crosta	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis ao reexame em 12 semanas	28	10
	% de cães elegíveis com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	100,0	80,0
Escoriação	Número de cães com sinal no exame inicial que também foram elegíveis ao reexame em 12 semanas	25	6
	% de cães elegíveis com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	100,0	83,3

Discussão

O tratamento com fluralaner tópico forneceu um nível alto e persistente de eficácia no controle de pulgas durante todo o período de 12 semanas de avaliação da eficácia. Essa eficácia foi maior do que a eficácia do controle das pulgas do tratamento com fipronil-metopreno em vários momentos. Os resultados deste estudo de campo observados com a formulação do fluralaner tópico estão alinhados aos resultados de um estudo com desenho similar que avaliou a formulação do fluralaner em comprimidos mastigáveis [3]. Em ambos os estudos, um único tratamento/aplicação resultou em uma redução de > 99% nas contagens de pulgas vivas em 4 semanas e

manutenção das reduções nas contagens de pulgas de > 99% até 12 semanas; mais de 80% dos cães tratados com fluralaner estavam livres das pulgas em 4 semanas e mais de 90% estavam livres das pulgas nas avaliações de 8 e 12 semanas.

Os resultados gerais do controle das pulgas para o fluralaner foram favoravelmente comparáveis aos do fipronil-metopreno. Além disso, os resultados observados são também condizentes com os achados em outros estudos de campo. Por exemplo, na pesquisa de campo mencionada acima com a formulação oral do fluralaner, o grupo do fluralaner oral teve > 90% dos cães livres das pulgas após um único tratamento [3]. Em um estudo

anterior com o epinosade, no qual o fipronil-metopreno foi um produto comparador, apenas 38% dos cães do grupo do fipronil-metopreno ficou livre das pulgas após três tratamentos mensais consecutivos [9], o que se alinha a nossos resultados de 30% de cães livres das pulgas que receberam três tratamentos com fipronil-metopreno aplicados pelos donos em intervalos de 4 semanas. Um outro estudo de 2013 comparando indoxacarbe ao fipronil-metopreno para o controle de pulgas em cães e gatos de residências particulares mostrou que 16% dos animais de estimação tratados com fipronil-metopreno ficaram livres das pulgas após dois tratamentos mensais aplicados pelos donos [10].

Tabela 4. Porcentagem de cães que apresentaram os eventos adversos mais comuns relatados durante o estudo.

	Fluralaner solução tópica (n = 221)	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on (n=100)
Vômito	6,3	6,0
Alopecia	4,1	2,0
Diarreia	2,7	11,0
Letargia	2,7	2,0
Diminuição do apetite	1,4	0,0
Dermatite úmida / erupção cutânea	0,9	0,0

Houve domicílios neste estudo que não conseguiram controle adequado das pulgas nos cães tratados com fipronil-metopreno. Relatórios anteriores [9, 10] sugeriram que as falhas no tratamento com fipronil / (S)-metopreno podem ter sido causadas por: variabilidade inerente da administração tópica vinculada a adesão incompleta do dono às instruções de administração; efeitos do banho; condições climáticas; ou outros fatores desconhecidos. Neste corrente estudo, o fato de o fluralaner aplicado topicamente ter sido altamente eficaz sugere que os donos participantes do estudo entenderam a aplicação tópica e reduzem a probabilidade de que aplicação incorreta pelos donos explique os resultados observados nos cães tratados com fipronil-metopreno. Além disso, o banho ou exposição à água dentro dos períodos de tempo especificados relativos à administração foi documentado neste estudo e os pontos de dados afetados por esses eventos foram adequadamente excluídos. Além do mais, ocorreram falhas no controle das pulgas nos domicílios dos cães tratados com fipronil-metopreno tanto nas clínicas de inclusão do sul (em um clima mais quente onde seria esperado haver cargas de pulgas substanciais) como nas clínicas do norte, onde geralmente podem ser esperadas cargas de pulgas mais leves.

Como seria esperado com o uso de medidas altamente eficazes de controle de pulgas e os achados compatíveis em estudos de campo anteriores, o tratamento com fluralaner tópico foi seguido por resolução dos sinais de DAPP nos cães tratados [3, 4, 11].

Ambos os produtos, fluralaner tópico e fipronil-metopreno, foram bem tolerados neste estudo. Não houve efeitos detectáveis de qualquer um dos produtos nos testes de patologia clínica (período basal e semana 12 para os cães tratados com fipronil-metopreno; período basal, semana 12 e semana 15 para os cães tratados com fluralaner).

Conclusões

Em conclusão, o fluralaner solução tópica foi bem tolerado neste estudo e altamente eficaz na remoção de infestações de pulgas presentes no momento do tratamento inicial, assim como na prevenção da reinfestação. Os resultados mostram que o fluralaner solução tópica aplicado pelo dono pode propiciar controle das pulgas conveniente e confiável para os veterinários e os donos de cães que preferiram a via tópica.

Abreviação

DAPP: Dermatite alérgica a picada de pulgas

Agradecimentos

Os autores agradecem aos veterinários e equipe dos centros de estudo por seus esforços para recrutar e trabalhar com os pacientes deste estudo. Os autores também agradecem a Allyson L Smith da Merck Animal Health e a Carole Therrien e sua equipe da The Veterinary Consultancy LLC por seu trabalho junto aos centros de estudo.

Financiamento

O estudo foi financiado pela Merck Animal Health.

Disponibilidade dos dados e materiais

Os dados deste estudo clínico são de propriedade e mantidos pela Merck Animal Health.

Contribuições dos autores

CM participou do desenho do estudo e foi responsável por sua coordenação e condução e preparação do manuscrito. FG concebeu o estudo e participou de seu desenho. FS participou do desenho do estudo e realizou as análises estatísticas. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Conflito de interesses

CM, FG e FS são todos funcionários da Merck Animal Health.

Permissão para a publicação

Não aplicável.

Aprovação ética e permissão da participação

Como este estudo foi conduzido em cães pertencentes a clientes, o Consentimento do Proprietário foi preenchido pelos donos de todos os cães antes da participação no estudo. Em um centro de estudo participante, que era uma faculdade de veterinária, o protocolo do estudo e o Consentimento do Dono foram revisados por meio de uma lista de verificações para revisão do Protocolo para Animal de Propriedade Privada (POAP), que incluía a aprovação do protocolo do Comitê Institucional de Uso e Cuidados com Animais (IACUC) e a aprovação do Consentimento do Dono.

Recebido em: 29 de junho de 2016, **Aceito em:** 5 de janeiro de 2017

Publicado online: 19 de janeiro de 2017

Referências

1. Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke RK, et al. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:567.
2. Dryden MW, Smith V, Bennett T, Math L, Kallman J, Heaney K, et al. Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto) administered to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis felis* and egg production. *Parasit Vectors*. 2015;8:364. Erratum in: *Parasit Vectors*. 2015;8:405.
3. Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner

- tablets in controlling canine flea infestations. *Parasit Vectors*. 2014;7:375.
4. Fisara P, Shipstone M, von Berky A, von Berky J. A small-scale open-label study of the treatment of canine flea allergy dermatitis with fluralaner. *Vet Dermatol*. 2015;26:417-e98.
 5. Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke RK, et al. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:525.
 6. Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RK, Heckerroth AR. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto™). *Parasit Vectors*. 2015;8:305.
 7. Klip S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RK. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasit Vectors*. 2016;9:296.
 8. Marchiondo AA, Holdsworth PA, Green P, Blagburn BL, Jacobs DE. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P) guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention, and control of flea and tick infestation on dogs and cats. *Vet Parasitol*. 2007;145:332-44.
 9. Dryden MW, Ryan WG, Bell M, Rumschlag AJ, Young LM, Snyder DE. Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Vet Parasitol*. 2013;191:340-6.
 10. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Chwala M, Jones E, Davenport J, et al. Evaluation of indoxacarb and fipronil (s)-methoprene topical spot-on formulations to control flea populations in naturally infested dogs and cats in private residences in Tampa FL. USA. *Parasit Vectors*. 2013;6:366.
 11. Rohdich N, Roepke RK, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto (fluralaner) against Frontline (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:83.

Submeta seu próximo manuscrito à BioMed Central e ajudaremos em cada etapa:

- Aceitamos consultas pré-submissão
- Nossa ferramenta selecionadora ajuda-o a encontrar o periódico mais relevante
- Fornecemos suporte ao cliente 24 horas por dia
- Conveniente submissão online
- Revisão completa por pares
- Inclusão no PubMed e todos os principais serviços de indexação
- Máxima visibilidade para sua pesquisa

Submeta seu manuscrito em
www.biomedcentral.com/submit

