

PESQUISA

Acesso Aberto



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

Cheyney Meadows\*, Frank Guerino e Fangshi Sun.

## Resumo

**Retrospecto:** As pulgas são um ectoparasita comum dos gatos domésticos e existe a necessidade de novos tratamentos que melhorem o controle das pulgas felinas.

**Métodos:** Este estudo multicêntrico, randomizado, com controle positivo e investigador cego avaliou o controle das pulgas em gatos propiciado por um tratamento único aplicado pelo dono com uma formulação tópica de fluralaner comparado a um controle positivo. Domicílios com até cinco gatos hígidos, todos com pelo menos 12 semanas de idade e pesando pelo menos 1,2 kg (2,6 lb), foram randomizados em uma proporção aproximada de 3:1 do fluralaner para o controle positivo. Todos os gatos dos domicílios randomizados para o grupo controle positivo receberam três tratamentos, em intervalos de 4 semanas, com uma formulação comercial de fipronil/(S)-metopreno. Todos os gatos dos domicílios randomizados para o grupo do fluralaner receberam um tratamento inicial na inclusão e um segundo tratamento na semana 12 para uma observação adicional de 3 semanas da segurança do tratamento. Um gato primário com pelo menos cinco pulgas vivas no momento da inclusão foi selecionado aleatoriamente dentro de cada domicílio. As contagens das pulgas foram realizadas em todos os gatos primários em intervalos de 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 nas semanas 4, 8 e 12 se as reduções médias nas contagens de pulgas vivas fossem de 90% ou mais e estatística e significativamente diferentes ( $P \leq 0,05$ ) das contagens na inclusão.

**Resultados:** Em 18 clínicas veterinárias investigacionais em 11 estados dos EUA, 116 domicílios (224 gatos) foram randomizados para receber fluralaner tópico e 45 domicílios (87 gatos) foram randomizados para receber a combinação de fipronil-metopreno. Foi demonstrado que o fluralaner é eficaz em 4 semanas (99,1% de redução na contagem de pulgas), 8 semanas (99,5%) e 12 semanas (99,0%) e todas as reduções foram significativamente diferentes da contagem da inclusão (todos  $P < 0,0001$ ). A combinação de fipronil-metopreno foi  $< 90\%$  eficaz em cada avaliação pós-tratamento, com pico da eficácia de 75,4% em 12 semanas (todos  $P < 0,0001$ ). 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 gatos e altamente eficaz na exterminação das pulgas ao longo das 12 semanas subsequentes.

**Unitermos:** Bravecto, Fluralaner, Pulgas, Fipronil-metopreno, Gatos.

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



## Retrospecto

A infestação de gatos com a pulga *Ctenocephalides felis* pode ser uma causa de irritação, levando a prurido, eritema, escoriações decorrentes da automutilação provocada pelo ato de coçar com as unhas e desenvolvimento de pápulas que produzem a condição de dermatite miliar felina [1]. O rápido acúmulo de desafio de pulgas em larga escala em qualquer domicílio pode ser atribuído a vários fatores: a habilidade de a pulga fêmea adulta de produzir até 50 ovos por dia; o potencialmente curto ciclo de vida da pulga, que pode ser completado em apenas 12 a 14 dias; e as condições ideais de umidade e temperatura que favorecem um curto período pré-patente da pulga [2]. Assim, a não adesão a um programa efetivo de controle das pulgas nos gatos pode rapidamente levar a um problema de pulgas no domicílio.

As pulgas foram imputadas como o principal vetor da transmissão da espécie *Bartonella* do gato para o homem, incluindo a *Bartonella felis*, o agente causador da doença da arranhadura do gato [3]. Foi também mostrado que as pulgas são transportadoras de outros organismos potencialmente zoonóticos, incluindo *Rickettsia felis* e *Rickettsia typhi*, e o cestódeo *Dipylidium caninum*. Esse parasita intestinal requer rigoroso tratamento de controle, e não somente confiança na quimioterapia cestodicida direta [3-5]. O controle efetivo das pulgas é, portanto, importante para reduzir o desafio que este parasita apresenta aos animais de estimação do domicílio e seus coabitantes humanos.

As isoxazolinias representam uma nova família de antiparasitários que fornecem proteção segura e eficaz contra carrapatos e pulgas para os cães. O Fluralaner (Bravecto®; Merck Animal Health) é a única isoxazolinia que propicia 12 semanas de eficácia imediata e persistente contra pulgas e carrapatos para cães [6-9]. Estudos de campo nos EUA, Europa e Austrália demonstraram a segurança e eficácia do fluralaner administrado oralmente para reduzir as infestações de pulgas e carrapatos em cães [10-12]. Um estudo recente mostrou que sob condições de campo, a formulação tópica de fluralaner fornece um nível de controle das pulgas em cães que está alinhado àquele fornecido pelo produto oral [13].

Até agora, nenhuma isoxazolinia mostrou ser segura e eficaz para gatos. O fluralaner solução tópica tem farmacocinética favorável em gatos e pode oferecer uma opção facilmente administrada para o controle de pulgas e carrapatos em gatos [14]. Portanto, foi desenhado um estudo de campo nos EUA para avaliar a eficácia no controle de pulgas do fluralaner tópico dispensado a donos de gatos para administração em casa.

O objetivo primário deste estudo randomizado, simples-cego, com controle positivo, foi investigar a segurança clínica do fluralaner tópico para tratar e controlar infestações naturais de pulgas por pelo menos 12 semanas (84 dias). Os resultados foram comparados aos de um grupo tratado com um controle positivo em intervalos de 4 semanas e acompanhado por 12 semanas (84 dias) usando uma formulação comercial de fipronil/(S)-metopreno (Frontline® Plus para Gatos; Merial). Após a avaliação da eficácia de 12 semanas, os gatos tratados com a combinação de fipronil-metopreno ficaram fora do estudo; os gatos designados ao fluralaner tópico receberam uma segunda dose de fluralaner e foram acompanhados por mais 3 semanas (até o Dia 105, semana 15) para observações de segurança.

## Métodos

O protocolo do estudo, finalizado no início de 2013, utilizou as diretrizes então correntes para avaliar os parasiticidas para pulgas e carrapatos [15]. 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 gatos do domicílio antes do início de quaisquer atividades de seleção. A elegibilidade para a inclusão incluía domicílios que não tivessem mais que cinco gatos, todos os quais com pelo menos 12 semanas de idade, pesando pelo menos 1,2 kg (2,6 lb) e em boa saúde geral determinada por um exame veterinário antes da inclusão; e que pelo menos um gato do domicílio tivesse um mínimo de cinco pulgas vivas contadas antes da inclusão. Não havia restrições de raça ou gênero, mas os domicílios com gatas prenhes ou amamentando não eram elegíveis à inclusão. Os domicílios nos quais os gatos tinham exposição a outros animais de estimação não confinados, exceto gatos, que pudessem abrigar pulgas (por exemplo, cães), 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.

Em cada uma das 18 clínicas veterinárias investigacionais participantes, os domicílios incluídos foram aleatoriamente designados a um de dois grupos de tratamento em uma proporção de 3:1 (fluralaner tópico:combinação de fipronil-metopreno). Não era permitido que nenhuma clínica individual contribuísse com mais de 40% dos domicílios que participavam do estudo em cada grupo de tratamento. Os grupos de tratamento foram:

1. Fluralaner solução tópica para gatos dispensado para administração pelo dono no Dia 0. A fase de avaliação da eficácia do estudo durava 12 semanas. Uma segunda dose de fluralaner solução tópica foi dispensada 12 semanas depois da primeira para avaliação adicional da segurança. Pelo menos 100 domicílios foram visados para a designação ao grupo do fluralaner tópico. O fluralaner tópico foi fornecido em uma solução a 28% p/v em aplicadores de dose única em três tamanhos, contendo 112,5 mg, 250 mg ou 500 mg de fluralaner, em volumes de 0,4, 0,89 e 1,79, respectivamente, com as faixas de peso da dosagem estabelecidas para obter uma dose mínima de 40 mg/kg.
2. A solução spot-on de fipronil/(S)-metopreno (Frontline® Plus para Gatos; Merial Limited, Duluth, GA), dispensada para aplicação uma vez a cada 28 dias por três doses. Um mínimo de 33 domicílios foi visado para inclusão neste grupo. A combinação de fipronil-metopreno (contendo 9,8% de fipronil e 11,8% de (S)-metopreno) permaneceu em sua embalagem comercial contendo um volume de 0,5 ml.

Em cada centro, os domicílios foram designados ao tratamento de acordo com um desenho em blocos completos randomizados, com a ordem de entrada no estudo como o fator de blocagem e a designação dos gatos ao tratamento dentro dos blocos em uma proporção de 3:1 dos tratados com fluralaner para os tratados com fipronil-metopreno. Um gato primário de cada domicílio foi aleatoriamente selecionado entre os gatos com pelo menos cinco pulgas vivas. Tabelas de randomização separadas foram fornecidas a cada centro para designação dos domicílios para o grupo de tratamento e seleção do gato primário. Todos os gatos de um domicílio eram designados ao mesmo grupo de tratamento.

Cada clínica tinha pelo menos um administrador dispensador que tinha acesso às tabelas de randomização e era responsável por dispensar todos os tratamentos aos donos. Os administradores não participavam da coleta ou registro dos dados das contagens de pulgas ou da avaliação da dermatite alérgica à picada de pulga (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 cego à designação do tratamento.

Todos os tratamentos eram administrados em casa pelos donos dos gatos, que não eram cegos ao tratamento. Para os domicílios randomizados ao grupo do fluralaner, os donos receberam instruções sobre a aplicação, incluindo como separar os pelos, colocar a ponta na pele da base do crânio e espremer o conteúdo em um ou mais pontos em quantidades que limitassem o risco de escoamento de qualquer ponto. Após a administração, o dono era instruído a observar o gato para determinar se alguma porção da solução tinha escoado ou gotejado para fora do animal durante ou imediatamente após o tratamento. Os donos dos gatos randomizados para o grupo do fipronil-metopreno foram instruídos a administrar de acordo com as instruções da bula.

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 gatos para a clínica para visitas de reexame aproximadamente 4, 8 e 12 semanas após a inclusão (nos Dias 28 [ $\pm 2$ ], 56 [ $\pm 3$ ] e 84 [ $\pm 3$ ]). Amostras de sangue e urina foram coletadas para obtenção dos dados de patologia clínica de todos os gatos na semana 12. Os domicílios designados ao fipronil-metopreno ficaram fora do estudo após a visita da semana 12. Para os domicílios randomizados para o grupo do fluralaner, os gatos foram também reexaminados para avaliações de segurança (incluindo uma 3ª coleta de amostras de sangue e urina para patologia clínica) e sinais de DAPP na semana 15 (Dia 105 [ $\pm 3$ ], 3 semanas após o segundo tratamento com fluralaner).

Da inclusão até a semana 12 (Dia 84) do estudo, foi solicitado que os donos evitassem quaisquer tratamentos para controle ambiental das pulgas nas dependências, seja em suas residências ou em sua propriedade. Nenhum tratamento concomitante para infestações de pulgas e/ou carrapatos era permitido 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 para a prevenção e controle de infestações parasitárias 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 desse gato tratado eram subsequentemente excluídos da análise dos sinais clínicos de DAPP. Cuidados nos pelos, banho, natação e outras atividades na 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 a semana 12 (Dia 84). Além disso, banho, natação e outras atividades na água não eram permitidos por 72 h após a aplicação de qualquer tratamento do estudo.

Os donos eram instruídos a observar seus gatos quanto a eventos adversos e documentar tais observações em um diário fornecido pelo estudo e relatá-las assim que elas ocorressem ou na próxima visita programada. A contagem de pulgas era conduzida na clínica por pessoal cego ao tratamento, usando um pente-fino próprio para pulgas para realizar uma contagem de pulgas em todo o corpo por pelo menos 10 min; as pulgas vivas eram contadas, removidas e colocadas em solução de sabão. Após esse período de 10 min, o contador de pulgas podia parar quando tivesse certeza de que todas as pulgas tinham sido recuperadas.

Os exames em cada visita incluíam uma avaliação pelo veterinário da presença de seis sinais de DAPP (eritema, alopecia, pápulas, escamas, crostas e escoriações) e sua gravidade (leve, moderada, grave). As observações de prurido eram registradas pelos donos e relatadas.

O desfecho de eficácia primário era baseado na média das contagens de pulgas comparadas ao período basal, com o domicílio como unidade experimental, representado por um gato 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 gatos primários no período basal; e  $D_x$  = contagem média das pulgas vivas nos gatos 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 gato 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 [15].

Os números e porcentagens dos gatos primários que mostraram redução de pelo menos 90% na carga de pulgas, assim como os números e porcentagens dos gatos 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 dezembro de 2013, 311 gatos de 161 domicílios foram incluídos em 18 centros em 11 estados: Alabama (um centro), Florida (dois centros), Illinois (dois centros), Maine (um centro), Louisiana (dois centros), Missouri (um centro), New Jersey (um centro), Pennsylvania (três centros), Rhode Island (um centro), Tennessee (um centro) e Texas (três centros). Havia 116 domicílios (isto é, 116 gatos primários) com um total de 224 gatos randomizados para o grupo do fluralaner tópico (43,1% dos domicílios com apenas um gato) e 45 domicílios com um total de 87 gatos randomizados para o grupo da combinação de fipronil-metopreno (40,0% dos domicílios com apenas um gato). A distribuição de gênero, faixas etárias e pesos corporais eram geralmente similares entre os grupos (Tabela 1). Os gatos mais jovens incluídos no estudo tinham 12 semanas de idade no grupo do fluralaner e 13 semanas de idade no grupo do fipronil-metopreno; 10,7% dos gatos do fluralaner e 11,5% dos gatos do fipronil-metopreno tinham menos de 26 semanas. Várias raças foram incluídas, mas as raças mais comuns foram as de gatos pelo-curto domésticos (64,7% dos gatos tratados com o fluralaner e 75,9% de gatos tratados com fipronil-metopreno), gatos pelo-longo domésticos (15,2 e 3,4%), gatos pelo-médio domésticos (6,7 e 2,3%) e Siameses puros e mestiços (2,7 e 9,2%). Outras raças observadas em menor frequência (menos de 5% de cada grupo de tratamento) incluíram raças puras e mestiças de Siamês, Ragdoll, Himalaia, Persa, Manx, Bengal, Maine Coon e Angorá Turco.

Em ambos os grupos de tratamento, os gatos primários ocasionalmente deixaram de ser levados às visitas durante

este estudo de campo e, portanto, não tiveram os dados da contagem de pulgas gerados. No grupo do fluralaner, houve oito gatos primários que perderam a visita de 8 semanas e nove gatos primários que perderam a visita de 12 semanas. No grupo da combinação de fipronil-metopreno, houve quatro gatos primários que perderam a visita de 4 semanas, seis gatos primários que perderam a visita de 8 semanas e nove gatos primários que perderam a visita de 12 semanas. Além disso, os dados das contagens de pulgas foram coletados, mas excluídos dos cálculos da eficácia contra pulgas em ambos os grupos por motivos que incluíram dose inadequada, banho antes da contagem de pulgas, tratamento inseticida do domicílio e/ou administração de outros inseticidas no gato. No grupo do fluralaner, foram excluídos os dados das contagens de pulgas de 4 semanas de dois gatos primários, de 8 semanas de dois gatos primários e de 12 semanas de dois gatos primários. No grupo da combinação de fipronil-metopreno, foram excluídos os dados das contagens de pulgas de 4 semanas de um gato primário, de 8 semanas de um gato primário e de 12 semanas de dois gatos primários.

No grupo do fluralaner, as reduções da média geométrica das contagens em 4 semanas (99,1%), 8 semanas (99,5%) e 12 semanas (99,0%) foram todas estatística e significativamente diferentes do período basal (todos  $P < 0,0001$ ) (Tabela 2). A média aritmética das reduções das contagens de pulgas no grupo do fluralaner foi 98,6%, 99,1% e 98,7% nas semanas 4, 8 e 12, respectivamente (Tabela 2, Fig. 1, todos  $P < 0,0001$ ). As porcentagens de gatos primários individuais tratados com fluralaner com redução  $\geq 90\%$  na carga de pulgas em relação ao período basal foram 93,9% em 4 semanas, 96,2% em 8 semanas e 93,3% em 12 semanas. As porcentagens de gatos primários individuais tratados com fluralaner com 0 pulgas detectadas (isto é, uma redução de 100%) foram 80,7% em 4 semanas, 88,7% em 8 semanas e 80,0% em 12 semanas. A contagem máxima de pulgas em 12 semanas em um gato primário no grupo do fluralaner foi 11 pulgas. Este foi o único dos 105 gatos primários tratados com fluralaner com uma carga de 10 ou mais pulgas em 12 semanas.

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

		Fluralaner solução tópica (n=224)	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on (n=87)
Idade	Média (DP)	5,0 (4,40)	4,7 (4,30)
(anos)	Faixa	0,2 <sup>a</sup> -16,9	0,2 <sup>b</sup> -19,4
Peso	Média (DP)	9,7 (3,20)	10,2 (3,86)
(lb)	Faixa	2,6-16,9	2,6-25,3
Sexo	Fêmea, intacta	27 (12,1%)	7 (8,0%)
	Fêmea, castrada	93 (41,5%)	35 (40,2%)
	Macho, intacto	15 (6,7%)	13 (14,9%)
	Macho, castrado	89 (39,7%)	32 (36,8%)
Distribuição dos tamanhos dos domicílios (nº de gatos)			
	1	50 (43,1%)	18 (40,0%)
	2	40 (34,5%)	21 (46,7%)
	3	15 (12,9%)	1 (2,2%)
	4	6 (5,2%)	1 (2,2%)
	5	5 (4,3%)	4 (8,9%)

<sup>a</sup>: no grupo do fluralaner, os gatos mais jovens incluídos tinham 12 semanas de idade; 24 (24/224 = 10,7%) tinham menos de 26 semanas de idade.

b: no grupo do fipronil-metopreno, os gatos mais jovens incluídos tinham 13 semanas de idade; 10 (10/87 = 11,5%) tinham menos de 26 semanas de idade.

Em cada avaliação pós-tratamento do grupo da combinação de fipronil-metopreno, a média geométrica das reduções das contagens de pulgas em relação ao período basal foram significativas (todos  $P < 0,0001$ ), mas em nenhum ponto alcançaram 90% (46,5% em 4 semanas, 66,6% em 8 semanas e 75,8% em 12 semanas). Similarmente, a média aritmética das reduções das contagens de pulgas em relação ao período basal foram significativas ( $P < 0,0006$ ), mas em nenhum ponto alcançaram 90% (55,2% em 4 semanas, 65,5% em 8 semanas e 75,4% em 12 semanas). As porcentagens de gatos primários individuais tratados com fipronil-metopreno com redução  $\geq 90\%$  na carga de pulgas em relação ao período basal foram 10,0% em 4 semanas, 31,6% em 8 semanas e 38,2% em 12 semanas. As porcentagens de gatos primários individuais tratados com fipronil-metopreno com 0 pulgas detectadas (isto é, uma redução de 100%) foram 5,0% em 4 semanas, 21,1% em 8 semanas e 23,5% em 12 semanas. Em seis domicílios tratados com o produto combinado de fipronil-metopreno, as contagens em 12 semanas foram mais altas do que na inclusão e pelo menos uma clínica em cada do Alabama, Illinois, Louisiana, Maine e Missouri identificou um gato primário tratado com fipronil-metopreno com pelo menos 20 pulgas - os domicílios com um único gato representaram 70% dos gatos primários com pelo menos 20 pulgas em 12 semanas.

Em ambos os grupos, houve uma melhora em todos os sinais de dermatite alérgica a picada de pulgas (Tabela 3).

A manifestação mais comum de DAPP observada nos gatos do estudo foi alopecia, que na inclusão tinha sido registrada em 60 de 224 (26,8%) gatos no grupo do fluralaner e 18 de 84 (21,4%) gatos no grupo do fipronil-metopreno. Em 12 semanas, a porcentagem de gatos elegíveis nos quais este sinal foi observado como tendo sido resolvido foi 84,4% no grupo do fluralaner e 50,0% no grupo da combinação de fipronil-metopreno.

Durante as 12 semanas do estudo em todos os gatos de ambos os grupos de tratamento e durante 3 semanas adicionais após o segundo tratamento dos gatos tratados com fluralaner, não foram observados eventos adversos sérios. Todos os eventos adversos foram irrelevantes durante todo o estudo. Uma revisão dos registros do estudo e dos diários dos donos mostrou que o vômito foi o evento adverso mais frequente em cada grupo, afetando 7,6% dos gatos tratados com fluralaner e 6,9% dos gatos tratados com fipronil-metopreno. Outros eventos adversos ocorreram em taxas geralmente similares em ambos os grupos, embora prurido tenha sido relatado em 11,5% dos gatos tratados com fipronil-metopreno e 5,4% dos gatos tratados com fluralaner; diarreia e diminuição do apetite foram relatadas em mais gatos tratados com fluralaner (4,9 e 3,6%, respectivamente) do que nos gatos tratados com fipronil-metopreno (1,1 e 0,0%, respectivamente) (Tabela 4).

Ambos os grupos foram submetidos a análise detalhada de sangue e urina e os resultados foram irrelevantes, sem evidência sugerindo uma tendência patológica e somente ocasionais desvios isolados das faixas de referência normais nas análises do sangue e urina. Não houve diferenças clinicamente relevantes entre os resultados dos dois grupos.

**Tabela 2.** Dados das contagens de pulgas dos gatos primários nos grupos do fluralaner tópico e do fipronil/(S)-metopreno. Nenhuma comparação da eficácia foi realizada na V1 e nenhum gato 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 gatos primários				
Fluralaner solução tópica	116	114	106	105
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	45	40	38	34
Média aritmética da contagem de pulgas (IC 95%)				
Fluralaner solução tópica	47,8 (36,5-59,1)	0,7 (0,1-1,3)	0,4 (0,0-1,0)	0,6 (0,3-0,9)
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	83,0 (24,7-141,2)	37,1 (14,5-59,7)	28,6 (14,3-42,9)	20,4 (10,0-30,8)
Valor de P para comparação <sup>a</sup>	$t_{(158,9)} = -1,71, P = 0,0899$	$t_{(160,5)} = -5,17, P < 0,0001$	$t_{(155,8)} = -6,35, P < 0,0001$	$t_{(148,4)} = -6,88, P = 0,0001$
% de eficácia (redução em relação ao valor basal) com base nas médias aritméticas				
Fluralaner solução tópica	na	98,6	99,1	98,7
Valor de P para comparação com o valor basal <sup>a</sup>	na	$t_{(158,5)} = 5,51, P < 0,0001$	$t_{(159,2)} = 4,74, P = 0,0001$	$t_{(159,1)} = 4,50, P = 0,0001$
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	55,2	65,5	75,4
Valor de P para comparação com o valor basal <sup>a</sup> Média geométrica da contagem das pulgas (IC 95%)	na	$t_{(160,4)} = 3,49, P = 0,0006$	$t_{(159,9)} = 3,50, P = 0,0006$	$t_{(159,6)} = 3,75, P < 0,0002$
Fluralaner solução tópica	28,0 (23,2-33,8)	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,0-0,2)	0,3 (0,2-0,4)
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	28,0 (19,2-40,9)	15,0 (9,5-23,3)	9,4 (5,2-16,4)	6,8 (3,6-12,1)
Valor de P para comparação <sup>a</sup>	$t_{(139,9)} = 0,07, P = 0,9474$	$t_{(139,7)} = -17,56, P = 0,0001$	$t_{(144,7)} = -13,23, P = 0,0001$	$t_{(139,3)} = -10,80, P = 0,0001$
% de eficácia (redução em relação ao valor basal) com base nas médias geométricas				
Fluralaner solução tópica	na	99,1	99,5	99,0
Valor de P para comparação com o valor basal <sup>a</sup>	na	$t_{(151,9)} = 32,41, P = 0,0001$	$t_{(150,8)} = 30,60, P < 0,0001$	$t_{(147,1)} = 29,81, P = 0,0001$
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	46,5	66,6	75,8
Valor de P para comparação com o valor basal <sup>a</sup>	na	$t_{(159,3)} = 3,96, P = 0,0001$	$t_{(155,9)} = 6,11, P < 0,0001$	$t_{(158,4)} = 7,68, P < 0,0001$
% de gatos primários com pelo menos 90% de redução na contagem de pulgas em relação ao período basal				
Fluralaner solução tópica	na	93,9	96,2	93,3
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	10,0	31,6	38,2
Valor de P para comparação <sup>b</sup>	na	$Z = -10,17, P < 0,0001$	$Z = -7,26, P < 0,0001$	$Z = -6,96, P < 0,0001$

% de gatos primários livres de pulgas				
Fluralaner solução tópica	na	80,7	88,7	80,0
Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on	na	5,0	21,1	23,5
Valor de P para comparação <sup>b</sup>	na	Z =-8,45, P <0,0001	Z =-7,87, P <0,0001	Z =-6,05, P <0,0001

Abreviação: na o valor ou cálculo não é aplicável.  
<sup>a</sup> Valor de P para comparação das estimativas dos parâmetros das médias dos mínimos quadrados do modelo.  
<sup>b</sup> Valor de P para comparação das porcentagens usando a abordagem assintótica não paramétrica e Estatística Padronizada

**Tabela 3. Resumo do alívio de cada sinal da dermatite alérgica a picada de pulgas em gatos .**

Sinal		Fluralaner solução tópica	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on
Eritema	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	26	6
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	80,8	33,3
Alopecia	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	45	12
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	84,4	50,0
Pápulas	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	6	1
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	100,0	100,0
Escamas	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	15	2
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	100,0	100,0
Croscas	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	24	7
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	95,8	57,1
Escoriação	Número de gatos com sinal no exame inicial que foram também elegíveis ao reexame em 12 semanas	25	4
	% de gatos com lesão resolvida no reexame em 12 semanas	100,0	75,0

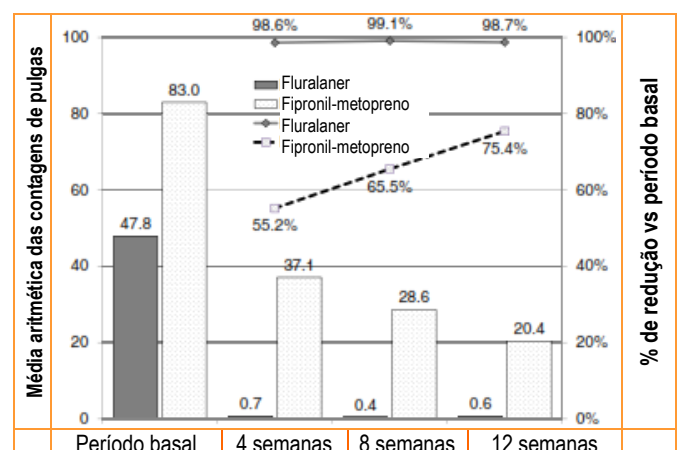
## Discussão

Este estudo de campo de 12 semanas verificou que uma única administração tópica de fluralaner propiciou mais de 99% (pela média geométrica;  $\geq 98,6\%$  pela média aritmética) de eficácia no controle das pulgas ao longo de 12 semanas. Sob condições equivalentes de desafio no campo, a eficácia do controle das pulgas nunca excedeu 90% no grupo controle positivo tratado três vezes com uma combinação de fipronil/(S)-metopreno. Os resultados deste estudo de campo em gatos está alinhado aos resultados de três estudos com desenho similar em cães - dois investigando a formulação de fluralaner em comprimidos mastigáveis e um investigando o uso da mesma formulação tópica usada neste estudo [10, 11, 13]. Em todos os estudos de campo com o fluralaner em cães, um único tratamento/aplicação resultou em uma redução > 99% na média geométrica das contagens de pulgas vivas em um mês e reduções persistentes de >99% nas contagens de pulgas até 12 semanas após o tratamento.

Ambos os produtos, fluralaner e a combinação de 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 gatos tratados com fipronil-metopreno; período basal, semana 12 e semana 15 para os gatos tratados com fluralaner).

Existem poucos relatórios publicados de estudos clínicos de campo com foco nas medidas de controle de pulgas em gatos, com apenas um no qual as inclusões foram de domicílios somente com gatos (isto é, sem cães) [16]. Naquele estudo, os gatos receberam dois tratamentos mensais sequenciais com espinosade administrado oralmente ou selamectina aplicada topicamente. Na avaliação final 30 dias após o segundo tratamento (Dia 60),

a média aritmética das reduções nas contagens de pulgas em relação aos níveis pré-tratamento foram de 98,7e 98,2% nos grupos do espinosade e da selamectina, respectivamente, com 91,0 e 87,9% de gatos em cada grupo livre das pulgas. Esses achados de eficácia estão alinhados às observações para a eficácia do tratamento único com fluralaner em 8 semanas deste estudo, embora os resultados de eficácia do grupo do fipronil-metopreno relatados aqui pareçam ficar atrás de outros tratamentos.



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

A eficácia no controle de pulgas observada neste estudo após o tratamento com um produto combinado de fipronil-metopreno foi inconsistente. Seis gatos primários tratados com a combinação de fipronil-metopreno tiveram

contagens de pulgas mais altas em 12 semanas do que na inclusão; cinco donos saíram do estudo antes das 12 semanas em razão da visível ineficácia; e 23,5% dos gatos primários ficaram livres das pulgas enquanto que 38,2% tiveram uma redução de 90% ou mais na contagem de pulgas na semana 12. Essas observações são condizentes com relatos anteriores que descreveram eficácia inadequada no controle de pulgas pelo fipronil [13, 17, 18] e com a necessidade potencial de mais investigação para obter explicações para este desempenho mais fraco do que o esperado.

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

	Fluralaner solução tópica (n = 224 gatos)	Fipronil/(S)-metopreno solução spot-on (n=87)
Vômito	7,6	6,9%
Prurido	5,4	11,5%
Diarreia	4,9	1,1%
Alopecia	4,9	4,6%
Diminuição do apetite	3,6	0,0%
Letargia	3,1	2,3%
Crostas/lesões ulceradas	2,2	3,4%

Os sinais clínicos de DAPP desapareceram na maioria dos gatos tratados com fluralaner, uma observação que é condizente com os resultados após o tratamento com fluralaner de cães afetados por DAPP. Neste estudo de campo, o diagnóstico de DAPP foi baseado exclusivamente nos sinais clínicos, sendo possível que alguns dos sinais clínicos observados na inclusão não fossem causados por picadas de pulga. Estudos usando métodos diagnósticos mais detalhados em cães observaram maior resposta após o tratamento efetivo das pulgas [12, 19].

### Conclusões

Em conclusão, uma única administração tópica de fluralaner em gatos é bem tolerada e altamente eficaz no controle das infestações de pulgas em gatos por 12 semanas após a administração sob condições domésticas típicas.

### 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 gatos pertencentes a clientes, o Consentimento do Proprietário foi preenchido pelos donos de todos os gatos 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 Particular (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 em:** 19 de janeiro de 2017

### Referências

- Marsella R. Hypersensitivity disorders. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, editors. Muller and Kirk's small animal dermatology. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2013. p. 363-431.
- Blagburn BL, Dryden MW. Biology, treatment and control of flea and tick infestations. *Vet Clin Small Anim.* 2009;39:1173-200.
- Breitschwerdt EB. Bartonellosis: one health perspectives for an emerging infectious disease. *ILAR J.* 2014;55:46-58.
- Nogueras MM, Pons I, Ortuno A, Miret J, Pla J, Castellà J, et al. Molecular detection of Rickettsia typhi in cats and fleas. *PLoS One.* 2013;8(8), e71386.
- Bowman DD. Georgi's parasitology for veterinarians. 10<sup>th</sup> edn. St. Louis: Elsevier; 2014.
- 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.
- 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.
- Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RK, Heckerth 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
13. Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling canine flea infestations. *Parasit Vectors.* 2017. (In press).
  14. 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.
  15. 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.
  16. Paarlberg TE, Wiseman S, Trout CM, Kee EA, Snyder DE. Safety and efficacy of spinosad chewable tablets for treatment of flea infestations of cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;242:1092-8.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Fisara P, Sargent RM, Shipstone M, von Berky A, von Berky J. An open, self- controlled study on the efficacy of topical indoxacarb for eliminating fleas and clinical signs of flea-allergy dermatitis in client-owned dogs in Queensland, Australia. *Vet Dermatol.* 2014;25:195-e49.

**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](http://www.biomedcentral.com/submit) 