

Segurança do tratamento concomitante de cães com fluralaner e deltametrina tópica



Introdução e objetivo - Fluralaner é um ectoparasiticida sistêmico que fornece controle de pulgas e carrapatos por doze semanas após uma única administração tópica. As coleiras impregnadas com deltametrina fornecem atividade anti-alimentar contra a mosca de areia flebotomínea por 5 meses, prevenindo, dessa forma, a transmissão de *Leishmania ssp.* Este estudo investigou a segurança da administração tópica concomitante de fluralaner (Bravecto™ solução spot-on para cães, MSD Animal Health) e deltametrina (Scalibor™ Coleira antiparasitária, MSD Animal Health).

Materiais e métodos - Dez cães foram providos com uma coleira de deltametrina por seis meses e receberam concomitantemente fluralaner na dose clínica máxima de 56 mg/kg PC em três ocasiões (dias 0, 56 e 112) topicamente. Os dez cães do grupo controle não receberam nem fluralaner nem deltametrina. Todos os cães foram observados quanto à saúde geral, pesados semanalmente e examinados por um veterinário em múltiplos momentos durante todo o estudo. Como o estudo foi realizado na Austrália, todos os cães receberam moxidectina oral mensalmente para prevenção da dirofilariose.

Resultados e discussão - Durante todo o período de 24 semanas do estudo, não houve achados clínicos relacionados ao tratamento tópico concomitante com fluralaner nos cães providos com uma coleira de deltametrina. Nenhum achado clínico associado à administração de moxidectina foi observado. Dois cães no grupo de tratamento mostraram reações cutâneas localizadas transitórias no local de aplicação da coleira, que foram consideradas como causadas pela irritação mecânica e foram compatíveis com o folheto do produto. Não foram observados achados no local da administração tópica do fluralaner. Não houve alterações óbvias nos pesos corporais. O tratamento concomitante com fluralaner tópico é bem tolerado nos cães providos com coleira de deltametrina.

Feli Mascha Walther^{1*},
Dr.

Petr Fisara²,
BAgSc

Mark Jeremy Allan³,
BVSc

Rainer KA Roepke⁴,
Dr.

Unitermos - Bravecto™, Fluralaner, Cão, Segurança, Scalibor™, Deltametrina

¹ Merck Animal Health 2 Giralda Farms, Madison, NJ, USA.

² MSD Animal Health, 26 Artisan Road, Seven Hills, NSW 2172, Australia; petr.fisara@merck.com.

³ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim 55270, Germany; mark.allan@msd.de.

⁴ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim 55270, Germany; rainer.roepke@msd.de

* Corresponding Author (feli.walther@merck.com)

Recebido em: 22/09/2016 - Aceito em: 14/06/2017

INTRODUÇÃO

A solução spot-on de fluralaner protege os cães contra infestações de carrapatos e pulgas e a deltametrina pode ser usada para prevenir a leishmaniose.

Fluralaner (Bravecto™ solução spot-on para cães, MSD Animal Health) é um ectoparasiticida sistêmico que fornece eficácia inseticida e acaricida imediata e persistente em cães após a administração tópica¹ e a subsequente absorção transdérmica². O fluralaner proporciona pelo menos doze semanas de controle de pulgas e carrapatos (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus* e *Dermacentor reticulatus*) após a administração tópica¹, sendo também ativo contra ácaros (*Demodex spp*, *Otodectes cynotis*)^{3,4}. Foi demonstrado que o fluralaner é seguro quando administrado topicamente em superdoses de até 5 vezes a dose clínica máxima em intervalos de 8 semanas em cães Beagle saudáveis¹. A deltametrina (Scalibor™ Coleira antiparasitária, MSD Animal Health) está disponível em uma formulação em coleira que fornece efeito anti-alimentar por 4 a 6 meses contra ectoparasitas, incluindo a prevenção de picadas de moscas da areia flebotomíneas por 5 meses, os vetores do *Leishmania spp* e a prevenção de picadas de mosquitos por 6 meses^{5,6}. Após a aplicação de uma coleira de deltametrina, esta se espalha topicamente sem absorção sistêmica⁵.

Não existem interações conhecidas do fluralaner com outras drogas medicinais veterinárias¹ como a ivermectina⁷ ou a milbemicina oxima mais praziquantel⁸. Um estudo anterior investigou a segurança do fluralaner oral (Bravecto™ comprimidos mastigáveis para cães, MSD Animal Health) quando administrado concomitantemente com a formulação de liberação lenta tópica de deltametrina (Scalibor™ Coleira antiparasitária, MSD Animal Health)⁹: dez cães foram tratados com fluralaner oralmente e receberam uma coleira de deltametrina, enquanto que dez cães do grupo controle permaneceram não tratados. Como o estudo foi conduzido na Austrália, todos os cães receberam moxidectina oral para prevenção da dirofilariose. Durante todo o período de 24 semanas do estudo, não houve achados clínicos relacionados ao tratamento concomitante com fluralaner nos cães providos com uma coleira de deltametrina no regime posológico recomendado. No entanto, essa investigação anterior não avaliou a administração tópica concomitante de deltametrina e fluralaner. Portanto, foi conduzido um estudo similar para investigar a segurança do uso concomitante de fluralaner tópico com uma coleira de deltametrina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (Boas Práticas Clínicas: Cooperação Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Veterinários (VICH) Diretriz 9, 15 de junho de 2000). O estudo foi conduzido em Queensland, Austrália, após a obtenção da autorização das autoridades reguladoras relevantes (Departamento de Agricultura,

Pesca e Florestal de Queensland; aprovação nº CA 2014/07/791).

Para investigar a segurança do uso concomitante, uma coleira de deltametrina foi colocada por seis meses e a solução spot-on de fluralaner foi administrada três vezes com oito semanas de intervalo.

20 cães saudáveis (14 machos e 6 fêmeas) de várias raças foram incluídos no estudo e alocados randomicamente a dois grupos de estudo. Os detalhes dos animais estão incluídos na Tabela 1.

Os cães do grupo de tratamento foram tratados com deltametrina (Scalibor™ Coleira antiparasitária colocada de acordo com as instruções do rótulo) e receberam concomitantemente fluralaner (Bravecto™ solução spot-on) administrado na dose clínica máxima de 56 mg/kg PC¹ em três ocasiões, nos dias 0, 56 e 112 topicamente entre as omoplatas. Os cães do grupo controle não receberam nem fluralaner nem deltametrina e foram tratados com óleo de parafina (dia 0) ou soro fisiológico (dias 56 e 112) topicamente entre as omoplatas. Todos os cães foram observados quanto à saúde geral durante a primeira hora após o tratamento e foram examinados por um veterinário em 8, 24, 48, 72 horas e 7, 14, 21 dias após cada tratamento com fluralaner. O veterinário examinava anormalidades no comportamento, o pelo e a pele, incluindo o local de administração da solução tópica e da coleira, locomoção, respiração, olhos, ouvidos, nariz, cavidade oral, membranas mucosas, tempo de reposição capilar, palpação do pulso, vômito, fezes e urina presentes na bacia e quaisquer outras anormalidades visíveis. As observações clínicas foram programadas para cobrir o período de mais alta exposição sistêmica ao fluralaner² e o momento em que a coleira de deltametrina entrega a eficácia máxima esperada após a aplicação⁵. Portanto, os sinais clínicos associados ao uso concomitante estariam mais provavelmente aparentes nesses momentos. Os exames veterinários continuaram nos dias do estudo 28, 55, 84, 111, 140 e 168 (os exames incluíram a avaliação de quaisquer anormalidades no comportamento, locomoção, auscultação do coração e pulmões, frequência cardíaca, frequência respiratória, palpação do pulso, membranas mucosas, tempo de reposição capilar, palpação abdominal, linfonodos superficiais, pele, incluindo o local de administração da solução tópica e da coleira, olhos, pupilas, ouvidos, nariz, boca, dentes, língua, ânus, vagina, orifício peniano, glândulas mamárias, testículos, articulações, patas, almofadas das patas, temperatura retal) e observações da saúde geral (observações dos cães em suas baias, incluindo a verificação do local de administração da coleira) foram realizadas em todos os cães uma a duas vezes por dia. Os pesos corporais foram registrados semanalmente. Em intervalos mensais, os cães de ambos os grupos também recebiam moxidectina oralmente a uma dose mínima de 3 mcg/kg PC para prevenção da dirofilariose¹⁰, uma vez que o estudo foi realizado na Austrália.

Tabela 1. - Detalhes dos grupos do estudo para avaliação da segurança do fluralaner tópico em cães providos de uma formulação de deltametrina em coleira de liberação lenta

Grupo	ID do cão	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso corporal (kg) Dia -1	Peso corporal (kg) Dia 168	
Controle ^a	13	Jack Russell Terrier	Fêmea	0,4	3,6	5,0	
	66	Chesapeake Bay Retriever	Macho	6,9	32,0	29,9	
	92	Chesapeake Bay Retriever	Fêmea	7,9	28,1	27,6	
	77	Jack Russell Terrier	Macho	6,2	6,3	6,5	
	29	Beagle	Macho	6,7	10,5	10,2	
	52	Labrador Retriever	Macho	0,8	23,2	23,3	
	11	Jack Russell Terrier	Macho	0,4	5,0	6,5	
	64	Labrador Retriever	Macho	4,5	27,9	26,3	
	94	Labrador Retriever	Fêmea	0,8	21,5	21,0	
	22	Beagle	Macho	0,4	12,4	15,9	
	Média	-	-	-	3,5	17,0	17,2
	DP	-	-	-	3,2	10,7	9,6
Tratamento ^b	46	Labrador Retriever	Fêmea	5,3	21,9	22,9	
	81	Chesapeake Bay Retriever	Macho	6,7	27,5	29,2	
	19	Jack Russell Terrier	Macho	0,4	3,9	5,5	
	12	Jack Russell Terrier	Macho	0,4	4,2	5,7	
	18	Jack Russell Terrier	Macho	0,4	5,2	6,7	
	62	Labrador Retriever	Macho	4,5	27,1	25,0	
	38	Labrador Retriever	Fêmea	8,3	25,1	24,2	
	87	Beagle	Fêmea	1,8	11,1	10,0	
	6	Beagle	Macho	4,5	15,1	14,2	
	4	Jack Russell Terrier	Macho	6,2	6,5	6,9	
	Média	-	-	-	3,9	14,7	15,0
	DP	-	-	-	2,9	9,9	9,3

^a Coleira de deltametrina aplicada do dia 0 ao 168.

^b 56 mg de fluralaner/kg PC topicamente nos dias 0, 56 e 112, coleira de deltametrina aplicada do dia 0 ao 168.

DP: desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento concomitante com fluralaner tópico em cães tratados com uma formulação de deltametrina em coleira de liberação lenta é bem tolerado.

Durante todo o período de 24 semanas do estudo, não houve achados clínicos relacionados ao tratamento concomitante com fluralaner tópico nos cães providos de uma formulação de deltametrina em coleira de liberação lenta. Nenhum achado clínico associado à administração de moxidectina foi observado nos cães do grupo de tratamento ou do controle. Todos os achados foram considerados observações incidentais e comuns em colônias de cães (Tabela 2), e não foram compatíveis com os eventos adversos especificados nos rótulos dos produtos individuais^{1,5,10}.

Dois cães no grupo de tratamento mostraram reações cutâneas localizadas transitórias no local de aplicação da coleira, que foram consideradas como relacionadas à coleira e não ao tratamento concomitante, e essas observações foram compatíveis com o folheto do produto

da formulação de deltametrina⁵. Não foram observados achados no local da administração tópica do fluralaner. Outros achados clínicos incluíram observações de saúde comuns em colônias de cães, como a secreção ocular, papiloma ou tártaro dentário, que não foram considerados como relacionados ao uso de qualquer um dos produtos individualmente ou concomitantemente (Tabela 2). Não houve também nenhuma alteração óbvia ou substancial nos pesos corporais médios dos grupos durante o estudo (Tabela 1).

O tratamento concomitante com fluralaner tópico nos cães tratados com uma formulação de deltametrina em coleira de liberação lenta foi bem tolerado. Os achados deste estudo são compatíveis com investigações anteriores que mostraram que a administração concomitante de fluralaner oral e deltametrina tópica foi bem tolerada em cães.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Von Berky Veterinary Services, Kurwongbah, Queensland, Austrália, pela assistência com o estudo.

Tabela 2 - Achados clínicos no grupo de tratamento e no grupo controle

	Número de cães afetados	
	Grupo de tratamento	Grupo controle
Lesão cutânea no local de administração da coleira*	2	0
Lesões cutâneas localizadas, exceto no local de administração do tratamento** (manchas / escamas / ferida/ eritema / pápulas / lesão / crosta/ papiloma / calo / alopecia)	4	5
Outros**	Secreção ocular serosa (4), arritmia sinusal (1), otite externa (1), tártaro dentário (2)	Ácaros do ouvido (1), coxeadura (1), tártaro dentário (2), ronco torácico (1), secreção ocular serosa (1), sons nasais fanhosos (1)

*Compatível com o rótulo do produto.

**Nenhuma dessas observações foi considerada como relacionada ao tratamento, pois ocorreram em incidência similar no grupo de tratamento e no controle, já tinham sido observadas antes do tratamento, foram transitórias, não estavam relacionadas ao tempo de administração do tratamento e/ou só foram observadas em cães individuais. Todas as observações foram achados comuns em uma colônia de cães.

PONTOS PRINCIPAIS

- A solução spot-on de fluralaner protege os cães contra infestações de carrapatos e pulgas e a deltametrina pode ser usada para prevenir a leishmaniose.
- Para investigar a segurança do uso concomitante, uma coleira de deltametrina foi colocada por seis meses e a solução spot-on de fluralaner foi administrada três vezes com oito semanas de intervalo.
- Não houve achados clínicos relacionados à administração concomitante.
- O tratamento concomitante com fluralaner tópico nos cães tratados com uma formulação de deltametrina em coleira de liberação lenta é bem tolerado.

BIBLIOGRAFIA

1. European Commission. Product information Bravecto™ spot-on solution for dogs, Annex 1 Summary of product characteristics. In: Community register of veterinary medicinal products. 2017. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160517134628/anx_134628_en.pdf. Accessed April 21, 2017.
2. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ *et al*. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasites and Vectors* 9:296-302, 2016.
3. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG *et al*. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate™) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites and Vectors* 8:187-193, 2015.
4. Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA *et al*. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasites and Vectors* 10:30- 35, 2017.
5. SPC_114758 Scalibor Protectorband 4% w/w 48 cm collar for small and medium sized dogs and SPC_114757 Scalibor Protectorband 4% w/w 65 cm collar for large sized dogs. 2015. http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/SPC_Documents/SPC_114758.DOC. Accessed April 21, 2017.
6. Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Scalibor Protectorband 48 cm collare antiparassitario per cani e Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Scalibor Protectorband 65 cm collare antiparassitario per cani. 2015. <https://www.vet>
7. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA. Plasma pharmacokinetic profile of fluralaner (Bravecto™) and ivermectin following concurrent administration to dogs. *Parasites and Vectors* 8:508-512, 2015.
8. Walther FM, Fisara P, Allan MJ *et al*. Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto™) and milbemycin oxime - praziquantel. *Parasites and Vectors* 7:481-483, 2014.
9. Walther FM, Fisara P, Allan MJ *et al*. Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ Protectorband (deltamethrin). *Parasites and Vectors* 7:105-106, 2014.
10. U.S. Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine. NADA 141-051 ProHeart™ for Dogs. 1997. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm116537.htm>. Accessed April 28, 2017.