



PESQUISA

Acesso Aberto

Segurança dos comprimidos mastigáveis de fluralaner (Bravecto™), um novo medicamento antiparasitário sistêmico após a administração oral.

Feli M Walther*, MarkJ Allan, Rainer KA Roepke e Martin C Nuernberger.

Resumo

Retrospecto: Fluralaner é um novo inseticida e acaricida sistêmico que fornece eficácia de longa ação em cães após um único tratamento oral. Este estudo investigou a segurança da administração oral de fluralaner em comprimidos mastigáveis a cães na mais alta dose de tratamento recomendada e em múltiplos dessa dose.

Métodos: Trinta e dois (16 machos e 16 fêmeas) cães Beagle de 8 semanas de idade, saudáveis, pesando 2,0 - 3,6 kg na primeira administração, foram incluídos no estudo. O fluralaner foi administrado em três ocasiões em intervalos de 8 semanas a doses de até 56,168 e 280 mg de fluralaner/kg de peso corporal, equivalentes a 1,3 e 5 vezes a mais alta dose de tratamento recomendada de fluralaner; cães dosados simuladamente serviram como controles.

Durante o estudo, todos os cães foram clinicamente observados e sua saúde cuidadosamente monitorada, incluindo o desenvolvimento do peso corporal, o consumo de alimento e medição da hematologia, coagulação, bioquímica clínica (incluindo a medição dos níveis de ACTH e proteína C reativa) e análise da urina. Após a eutanásia dos cães, foi conduzido exame pós-morte macroscópico completo, incluindo a determinação do peso dos órgãos e o exame histopatológico de múltiplos tecidos.

Resultados: Não houve achados clínicos relacionados ao tratamento com fluralaner. Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados e o grupo controle foram observadas para alguns parâmetros da patologia clínica e pesos dos órgãos; nenhum desses achados foi considerado como sendo de relevância clínica.

Conclusões: A administração oral de fluralaner na mais alta dose de tratamento recomendada (56 mg/kg) em intervalos de 8 semanas é bem tolerada e tem uma margem de segurança de mais de cinco em cães saudáveis a partir de oito semanas de idade e pesando pelo menos 2 kg.

Unitermos: Fluralaner, Cão, Segurança, Bravecto™.

Retrospecto

Fluralaner é um novo produto inseticida e acaricida administrado sistemicamente que fornece eficácia de longa duração após a administração oral a cães. O fluralaner pertence a uma nova classe de compostos com atividade antiparasitária, as isoxazolininas. Esses compostos têm atividade contra os canais de cloreto dependentes do ácido γ -aminobutírico (GABA) e glutamato com seletividade mais significativa para os neurônios de insetos do que para os neurônios de mamíferos [1]. Um estudo de campo mostrou que uma única dose de fluralaner administrada oralmente a cães fornece pelo menos doze semanas de controle de pulgas e carrapatos [2].

Essa longa duração da atividade oferece um tratamento mais conveniente do que os tratamentos mensais de

controle de pulgas e carrapatos, com uma vantagem potencial da aderência ao tratamento.

Este estudo foi desenhado para demonstrar a segurança desse tratamento sistêmico e para investigar qualquer impacto possível para a saúde pela administração oral repetida a cães saudáveis na mais alta dose recomendada ou em superdoses múltiplas.

Métodos

Este estudo cego randomizado, de grupos paralelos, incluiu 32 (16 machos e 16 fêmeas) cães Beagle de 8 semanas de idade saudáveis. Um total de 24 cães recebeu fluralaner repetidamente e 8 cães dosados simuladamente serviram como controles. O desenho do estudo foi baseado nos requisitos de segurança dos animais alvo do GL 43 do VICH para produtos farmacêuticos veterinários [3].

* Correspondência: feli.walther@msd.de

MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim 55270, Germany

Este estudo foi conduzido na Irlanda em conformidade com a estrutura da legislação nacional irlandesa de proteção dos animais. O plano do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Charles River Laboratories Preclinical Services Ireland Ltd. O número da licença experimental do investigador era B100/3771.

Os filhotes de Beagle foram incluídos no estudo no dia -14 (início da aclimação) e foram considerados saudáveis na avaliação física e patológica clínica inicial. Os cães receberam sulfadiazina e trimetoprima durante a aclimação para profilaxia da coccidiose, que pode ocorrer em colônias de cães. As amostras fecais coletadas de todos os cães antes do início do estudo revelaram coccídeos em várias amostras; no entanto, todos os cães estavam em boa saúde geral e foram, portanto, incluídos no estudo. Os cães foram alojados em uma sala com clima controlado (16° - 20°C) com duração do dia de 10 horas de luz e 14 horas de escuro e alimentados com uma dieta comercial padrão nas taxas recomendadas. Os cães foram alojados individualmente do dia -3 até o final do estudo. Todos os cães foram vacinados uma vez contra *Bordetella bronchiseptica* e o vírus da parainfluenza canino e duas vezes (5 semanas de intervalo) contra o vírus da cinomose canina, adenovírus 2 canino, parvovírus canino, vírus da parainfluenza canino e *Leptospira interrogans* com a segunda dose dada 22 dias após o primeiro tratamento com fluralaner/dose simulada. Todos os cães receberam praziquantel, embonato de pirantel e febantel antes e 22 dias após o primeiro tratamento com fluralaner/dose simulada para infecção por parasitos intestinais. Nenhum achado clínico foi observado em qualquer cão em associação com a vacinação ou desverminação.

Os cães foram randomicamente alocados aos grupos usando um procedimento de randomização em blocos. Os cães foram separados por sexo e classificados em ordem decrescente do peso corporal. Se dois cães tivessem o mesmo peso corporal, eles eram subclassificados por número decrescente do microchip. Os quatro primeiros cães dentro de cada sexo formavam um bloco que era randomicamente alocado a cada um dos quatro grupos, e o processo era repetido até que 4 cães machos e 4 fêmeas fossem alocados a cada grupo. Três grupos receberam fluralaner em diferentes doses e um grupo com dose simulada serviu de controle.

A faixa de dose recomendada do fluralaner durante o uso clínico de rotina é entre 25 e 56 mg/kg [2,4]. Este estudo avaliou a administração oral do fluralaner, formulado em comprimido mastigável, em até 1, 3 ou 5 vezes a mais alta dose de tratamento recomendada, isto é, até 56 (grupo 1X), 168 (grupo 3X) ou 280 (grupo 5X) mg de fluralaner/ kg de peso corporal. A formulação em comprimido usada era a formulação comercial final concebida para ser comercializada como Bravecto™ [MSD Animal Health, 4], produzida de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Os cães receberam fluralaner três vezes em intervalos de 8 semanas (56 dias) nos dias 0, 56 e 112, com a primeira dose administrada com 8 semanas (54-62 dias) de idade e 2,0 - 3,6 kg de peso corporal (Tabela 1). Os cães eram pesados antes de cada tratamento com fluralaner para

calcular a dose apropriada. Um único comprimido inteiro ou uma combinação de comprimidos inteiros, contendo 112,5 mg ou 250 mg de fluralaner, era administrado a cada cão para fornecer uma dose mais próxima possível da dose calculada (Tabela 2). Após a administração do comprimido, era dada uma pequena quantidade de água para estimular a deglutição. Os cães do grupo controle não recebiam fluralaner e eram tratados simuladamente com água nos dias 0, 56 e 112. Nos dias do tratamento, os cães de todos os grupos recebiam uma porção de sua ração diária normal aproximadamente 10 a 20 minutos antes do tratamento e a porção restante da ração diretamente após o tratamento. Os cães eram alimentados em torno da hora do tratamento para assegurar alta exposição sistêmica ao fluralaner, uma vez que a biodisponibilidade do fluralaner é mais alta em cães alimentados [5].

Os cães foram observados duas vezes ao dia quanto à saúde geral durante todo o estudo. Além disso, todos os cães foram observados por um técnico quanto a sinais como engasgo, salivação, regurgitação do comprimido ou vômito durante a primeira hora após cada tratamento. Avaliações clínicas detalhadas eram realizadas por um veterinário, que era cego (mascarado) ao tratamento que cada cão tinha recebido, antes de cada tratamento e em 1, 2, 3, 4 e 8 horas após cada tratamento. Esses exames incluíam avaliações de anormalidades no comportamento, pelo, locomoção, respiração, olhos (secreção, midríase, miose, opacidade da córnea), membranas mucosas, salivação, auscultação do coração, vômito, fezes e urina presentes na baía e quaisquer outras anormalidades visíveis. Os exames físicos foram realizados por um veterinário cego ao tratamento em todos os cães nos dias -14, -7, -1, 1, 55, 57, 111, 113 e 167. Esses exames incluíam avaliações de anormalidades no comportamento, locomoção, sistema músculo-esquelético, pelo, pele, linfonodos superficiais, olhos, pupilas, ouvidos, cavidade oral, membranas mucosas, tempo de reposição capilar, respiração, auscultação do coração, frequência respiratória, pulso, palpação abdominal, temperatura retal, quaisquer outras anormalidades visíveis e condição do organismo classificada de 1 (caquexia) a 5 (adiposidade).

O consumo de alimento individual foi registrado diariamente e os pesos corporais registrados semanalmente durante todo o estudo. Amostras de sangue foram coletadas para patologia clínica (hematologia, coagulação, bioquímica clínica, incluindo ACTH e proteína C reativa; Tabela 3) antes do primeiro tratamento e nos dias 8, 50, 106 e 162; e para monitorar a exposição sistêmica ao fluralaner antes e 2, 7, 14 e 28 dias após cada tratamento. Amostras de urina foram coletadas antes do primeiro tratamento e nos dias 7/8, 49/50, 105/106 e 161/162.

Para completar a avaliação da segurança, todos os cães foram submetidos a exame pós-morte, conforme exigido pelo GL 43 do VICH [3]. No dia 168, todos os cães foram sedados por injeção intramuscular de quetamina e xilazina e então submetidos à eutanásia por injeção intravenosa de pentobarbital sódico de acordo com o

plano do estudo. Um exame completo pós-morte foi realizado em todos os cães sob a supervisão de um patologista veterinário cego ao tratamento. Órgãos selecionados foram pesados e múltiplos tecidos foram examinados histopatologicamente (Tabela 4). Amostras de tecido foram fixadas em formalina (epidídimos e olhos foram fixados em fixador de Davidson e os testículos em fixador de Davidson modificado) e embebidos em parafina. As lâminas de microscopia foram coradas com corante hematoxilina e eosina. Lâminas adicionais coradas em *Oil Red O* congelado fixadas em formalina foram preparadas para coração, rim e fígado para avaliar a presença de gordura. Esfregaços de medula óssea do fêmur foram preparados e corados com corante May Grunewald's Giemsa. Todas as amostras foram avaliadas por um histopatologista veterinário.

O peso corporal, o consumo de alimento (média calculada ao longo de intervalos semanais), o resultado dos exames físicos, os parâmetros da patologia clínica e os pesos absolutos e relativos dos órgãos foram estatisticamente comparados entre os grupos (SAS® Language: Reference, Versão 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) usando testes bilaterais, com os cães individuais como unidade experimental para avaliar a hipótese de não existirem diferenças entre os grupos. O peso corporal, o consumo de alimento, os parâmetros da patologia clínica (incluindo os parâmetros numéricos da análise de urina), a frequência cardíaca e a temperatura retal foram analisados usando análise da covariância de modelos mistos de medidas repetidas. Os parâmetros categóricos da análise da urina foram analisados usando estatística descritiva. Os pesos dos órgãos foram analisados usando modelos de análise da covariância. As distribuições da frequência dos números de animais com anormalidades durante as avaliações clínicas ou os exames físicos foram compilados para os parâmetros categóricos.

Para os parâmetros da patologia clínica, foram compiladas faixas de referência específicas para o estudo, pois esses valores foram considerados mais adequados para a população de cães examinada. Essas faixas de referência incluíam os resultados do grupo controle em todos os momentos de coleta (antes da primeira dose simulada e nos dias 8, 50, 106 e 162) e dos grupos tratados com fluralaner antes do primeiro tratamento. Como suporte, faixas de referência de controles históricos, do laboratório de patologia clínica ou da literatura podiam ser usadas para avaliar os resultados [6]. Foi verificado que todos os parâmetros da patologia clínica eram estatística e significativamente diferentes quando comparados com essas faixas de referência específicas para o estudo para avaliar a relevância clínica. Os valores individuais fora dessas faixas de referência foram avaliados quanto à possível relevância clínica. A relevância clínica foi avaliada pelo veterinário investigador com base nos seguintes critérios: transitoriedade (observação temporária), relação dose-resposta, valores próximos ou dentro das faixas de referência, associação com evidência de sinais clínicos e com alterações no tecido no exame macroscópico pós-morte ou histopatológico.

O veterinário investigador avaliava todos os parâmetros registrados e quaisquer achados clínicos quanto à sua relação com o tratamento com fluralaner. Quaisquer achados clinicamente relevantes relacionados ao tratamento eram classificados como eventos adversos.

Tabela 1. Pesos corporais e idades dos cães do estudo no momento do primeiro tratamento.

Parâmetro		Grupo			
		Controle	Fluralaner 1X	Fluralaner 3X	Fluralaner 5x
Peso corporal (kg)	Faixa	2,1–2,8	2,0 – 3,6	2,0 – 3,3	2,0 – 3,0
	Média	2,6	2,8	2,8	2,7
Idade (dias)	Faixa	56 – 62	54 – 62	56 – 59	54 – 62
	Média	58	57	57	58

Tabela 2. Faixa de dose do fluralaner administrada aos cães de cada grupo.

Tratamento	Faixa de dose por grupo (mg/kg)		
	Fluralaner 1X	Fluralaner 3X	Fluralaner 5x
Primeiro tratamento (dia 0)	31,3–56,3	139,4–168,8	255,2–281,3
Segundo tratamento (dia 56)	47,2–55,6	153,1–163,0	253,1–272,5
Terceiro tratamento (dia 112)	43,1–55,3	151,5–166,0	254,2–277,8

Tabela 3. Parâmetros de patologia clínica analisados e resultados médios do dia 162 para o grupo controle e o grupo de fluralaner 5X.

	Parâmetro (Unidade)	Controle	Fluralaner	
Hematologia	Basófilos (x 10 ⁹ /L)	0,175	0,171	
	Eosinófilos (x 10 ⁹ /L)	0,368	0,748	
	Hematócrito (L/L)	0,476	0,451	
	Hemoglobina (g/dL)	15,24	14,29	
	Células grandes não classificadas (x 10 ⁹ /L)	0,04	0,06	
	Linfócitos (x 10 ⁹ /L)	3,81	4,13	
	Hemoglobina corpuscular média (pg)	21,01	21,26	
	Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	31,99	31,65	
	Volume corpuscular médio (fL)	65,69	67,14	
	Monócitos (x 10 ⁹ /L)	0,56	0,60	
	Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	6,67	6,65	
	Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	506	536	
Coagulação	Eritrócitos (x 10 ⁹ /L)	7,24	6,74	
	Reticulócitos (x 10 ⁹ /L)	70,8	53,3	
	Total de leucócitos (x 10 ⁹ /L)	11,62	12,34	
	Tempo de tromboplastina parcial ativada(s)	12,78	13,59	
	Fibrinogênio (mg/dL)	128,3	172,0	
	Tempo de Protrombina (TP)	6,08	6,16	
	Clínica	Hormônio adrenocorticotrófico (pg/mL)	32,89	34,68
		Bioquímica	Alanina aminotransferase (U/L)	41,9
	Albumina (g/L)		34,75	33,13
	Razão albumina/globulina		1,96	1,65
	Fosfatase alcalina (U/L)		70,50	72,00
	Amilase (U/L)		900	800
Aspartato aminotransferase (U/L)	37,63		35,75	
Cálcio (mmol/L)	2,77		2,76	
Cloreto (mmol/L)	113,50		115,13	
Colesterol (mmol/L)	5,96		5,68	
Creatina quinase (U/L)	306,5		223,4	

	Parâmetro (Unidade)	Controle	Fluralaner
	Creatinina (µmol/L)	54,25	50,50
	Proteína C reativa (µg/mL)	3,84	10,16
	Gama glutamil transpeptidase (U/L)	3,50	3,13
	Globulina (g/L)	18,13	20,38
	Glicose (mmol/L)	6,24	6,24
	Fosfato inorgânico (mmol/L)	2,14	2,14
	Lactato desidrogenase (U/L)	32,50	23,88
	Magnésio (mmol/L)	0,69	0,71
	Fosfolípido (mmol/L)	6,03	5,83
	Potássio (mmol/L)	4,75	4,75
	Sódio (mmol/L)	148,6	147,8
	Ácidos biliares totais (µmol/L)	5,98	4,51
	Bilirrubina total (µmol/L)	1,78	2,10
	Proteína total (g/L)	52,88	53,38
	Triglicerídeos (mmol/L)	0,44	0,34
	Ureia (mmol/L)	5,20	4,08
Análise da urina	Bilirrubina (mg/dL), cetonas (mg/dL), glicose (mg/dL), turbidez	0	0
	Pigmentos sanguíneos (mg/dL)	0,029	0,004
	Leucócitos (células/µL)	150	106
	pH	6,44	6,44
	Proteína (mg/dL)	8,75	5,00
	Gravidade específica	1,031	1,025
	Urobilinogênio (mg/dL)	0,40	0,20
	Volume (mL)	133	153
	Cor da urina	Amarelo claro	Amarelo
	Exame microscópico (cristais, cilindros, células vermelhas, células brancas, células epiteliais, bactérias, outras anormalidades)	Distribuição da frequência similar	

Tabela 4. Tabela de órgãos e tecidos examinados histopatologicamente e dos órgãos pesados.

Órgão/tecido examinado histopatologicamente	Órgão pesado
Cérebro	√
Coração	√
Fígado	√
Baço	√
Rins	√
Hipófise	√
Timo	√
Glândulas tireoide e paratireoide	√
Glândulas suprarrenais	√
Testículos	√
Epidídimos	√
Glândula prostática	√
Ovários	√
Útero e colo	√
Traqueia, pulmão	-
Olhos, nervo ciático	-
Diferentes seções da medula vertebral	-
Glândula salivar submandibular	-
Língua, esôfago	-
Laringe, faringe	-
Arco aórtico	-
Vesícula biliar	-
Pâncreas	-

Órgão/tecido examinado histopatologicamente	Órgão pesado
Diferentes seções do trato gastrointestinal, placas de Peyer	-
Fêmur, articulação do joelho com osso, esterno	-
Músculo do esqueleto	-
Pele, glândula mamária	-
Linfonodos (submandibulares, brônquicos, mesentéricos)	-
Bexiga urinária	-
Vagina	-
Lesões macroscópicas	-

Resultados e discussão

Não houve achados relacionados ao tratamento com fluralaner para qualquer um dos parâmetros avaliados.

O intervalo de tratamento de 8 semanas usado no presente estudo vai ser provavelmente mais curto do que o intervalo de tratamento de 12 semanas recomendado para os comprimidos de fluralaner na prática clínica veterinária [2,4]. Um intervalo de tratamento de 8 semanas foi selecionado neste estudo para fornecer dados para os clínicos que selecionem um intervalo de tratamento mais curto sob condições do campo [4], e para fornecer uma margem de segurança adicional comparada às condições esperadas de uso no campo.

A dose mais alta de fluralaner administrada durante o estudo foi em um cão de oito semanas de idade no grupo 5X (281,3 mg/kg; Tabela 2). O fluralaner foi administrado em três ocasiões, pois os dados farmacocinéticos anteriores (observações não publicadas) mostraram que três tratamentos são suficientes para obter concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio. A administração de três tratamentos sequenciais em intervalos de 8 semanas produziu um período de estudo de 24 semanas com a mais alta exposição sistêmica ao fluralaner em doses de cinco vezes a mais alta dose de tratamento recomendada. Para assegurar ainda o pico das concentrações plasmáticas nos cães tratados, o fluralaner foi administrado na hora da alimentação, uma vez que a biodisponibilidade do fluralaner é mais alta em cães alimentados [5]. Todos os cães consumiram parcialmente ou totalmente a dieta oferecida antes do primeiro tratamento (dia 0) e consumiram totalmente a dieta oferecida antes do segundo e terceiro tratamento (dia 56 e 112).

O fluralaner foi quantificável no plasma de todos os cães tratados, confirmando a absorção e a exposição sistêmica.

Durante todo o estudo de 24 semanas, não foram observadas diferenças nas taxas de crescimento ou no consumo de alimento entre os grupos tratados e o grupo controle.

Todos os cães foram cuidadosamente observados quanto a quaisquer achados clínicos durante as primeiras horas do tratamento para cobrir o período da exposição sistêmica rapidamente crescente ao fluralaner [7] quando os sinais clínicos agudos seriam mais provavelmente aparentes. No entanto, não foram observados achados clínicos relacionados ao tratamento com fluralaner durante todas essas observações frequentes subsequentes aos tratamentos com

fluralaner nos dias 0, 56 e 112, ou durante todo o restante do estudo. Dois casos de vômito ocorreram durante o estudo. Um cão tratado com a dose 1X pela primeira vez vomitou 4 horas após o tratamento. Esse cão não recebeu a segunda dose com base na metade do tempo do esvaziamento gástrico canino de aproximadamente 3 horas em cães alimentados [8]. A absorção da dose administrada foi confirmada pelas concentrações plasmáticas relacionadas à dose do fluralaner. Esse cão permaneceu no estudo e não mostrou nenhum outro sinal clínico (incluindo vômito) no restante do estudo. Um outro cão apresentou sinais de gastroenterite (vômito e diarreia) 5 dias após a administração da primeira dose de fluralaner a 3 vezes a mais alta dose de tratamento recomendada. O cão foi tratado com antibióticos injetáveis (enrofloxacina) e os sinais clínicos desapareceram ao longo dos quatro dias seguintes. Esses sinais clínicos foram considerados como não relacionados à administração do fluralaner devido ao intervalo de 5 dias entre o tratamento com fluralaner e o início dos sinais clínicos, assim como à subsequente rápida resolução dos sinais clínicos após o tratamento antibacteriano. Esse cão não mostrou mais nenhum sinal de gastroenterite e continuou no estudo.

Achados clínicos ocasionais foram observados em cães individuais do grupo tratado e do grupo controle durante o estudo de 168 dias (Tabela 5). Os achados clínicos incluíram incidências de leves fezes anormais (pequena quantidade de fezes amolecidas, pequena quantidade de fezes mucoides/muco nas fezes, traços de sangue fresco), discretas reduções no escore da condição do organismo (2 ou 2-3 em uma escala de 1-5), ou leve lesão cutânea superficial; todos esses foram menores e nenhum afetou a condição de saúde geral dos cães. Essas observações foram consideradas como não relacionadas ao tratamento com fluralaner porque

ocorreram em uma incidência similar ou menor nos grupos tratados comparados ao grupo controle e sem uma relação dose-resposta. Além disso, fezes anormais foram observadas antes do primeiro tratamento em todos os grupos. Embora todos os cães tivessem sido tratados com endoparasiticidas, as infecções por parasitos intestinais, como coccídio ou giardia, podem ter incentivado a ocorrência de incidências de leves fezes anormais observadas antes e após o tratamento. Com base na distribuição da frequência do número de cães com achados anormais durante as avaliações clínicas ou os exames físicos, não houve diferenças relacionadas à dose entre os grupos (Tabela 6). Foi observado que os cães tratados tiveram temperaturas retais médias estatisticamente significativas mais baixas do que os cães controle em seis momentos (dias 55 e 167 - grupo 1X; dias 55, 111 e 167 - grupo 3X; e dia 55 - grupo 5X). Essa diferença não foi considerada como de relevância clínica, pois não havia sinais clínicos ou alterações significativas na patologia clínica dos cães tratados e as temperaturas retais de todos os cães tratados estavam dentro da faixa observada nos cães controle.

Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados e o grupo controle foram observadas para alguns parâmetros da patologia clínica e pesos dos órgãos, e alguns resultados da patologia clínica em momentos únicos individuais estavam fora das faixas de referência. Todos esses achados foram avaliados com base nos critérios de avaliação e não foram considerados como clinicamente relevantes. Os exames macroscópicos pós-morte e histopatológicos não encontraram diferenças notáveis entre os grupos tratados e o grupo controle (dados não mostrados).

A avaliação do presente estudo é compatível com a conclusão tirada pelas autoridades [4].

Tabela 5. Achados clínicos nos cães dos grupos tratados e grupo controle após o primeiro tratamento.

Observação	Número de cães afetados	Análise	Conclusão
Incidências dispersas de fezes anormais (amolecidas, mucoides, traços de sangue fresco)	Total observado: n = 15 Grupo controle: n = 4	Número similar de animais afetados em cada grupo tratado comparados aos controles; fezes anormais já observadas antes do tratamento em todos os grupos	Não relacionado ao tratamento, nenhum evento adverso
	Grupo 1X: n = 5 Grupo 3X: n = 3 Grupo 5X: n = 3		
Escore da condição do organismo reduzido (2 ou 2-3 em uma escala de 1-5)	Total observado: n = 8 Grupo controle: n = 3	Número de animais afetados similar (grupo 3X, grupo 5X) ou menor (grupo 1X) comparados aos controles; nenhuma relação dose-resposta	Não relacionado ao tratamento, nenhum evento adverso
	Grupo 1X: n = 0 Grupo 3X: n = 3 Grupo 5X: n = 2		
Pelo adelgado localizado/ferida por pressão/ferida	Total observado: n = 6 Grupo controle: n = 2	Número de animais afetados similar (grupo 1X, grupo 5X) ou menor (grupo 3X) comparados aos controles; nenhuma relação dose-resposta	Não relacionado ao tratamento, nenhum evento adverso
	Grupo 1X: n = 3 Grupo 3X: n = 0 Grupo 5X: n = 1		
Vômito do alimento após o primeiro tratamento, nenhum outro achado clínico	Total observado: n = 1 Grupo controle: n = 0	Caso único; nenhuma relação dose-resposta; não observado após a repetição do tratamento	Não relacionado ao tratamento, nenhum evento adverso
	Grupo 1X: n = 1 Grupo 3X: n = 0 Grupo 5X: n = 0		
Gastroenterite com inapetência,	Total observado: n = 1	Caso único; nenhuma relação dose-resposta; não	Não relacionado ao

Observação	Número de cães afetados	Análise	Conclusão
sonolência, vômito	Grupo controle: n = 0	observado após a repetição do tratamento	tratamento, nenhum evento adverso
	Grupo 1X: n = 0 Grupo 3X: n = 1 Grupo 5X: n = 0		

Tabela 6. Distribuição da frequência por grupo de cães com anormalidades registradas após o primeiro tratamento.

Momento	Nº de animais com anormalidades registradas por grupo				Análise	Conclusão
	Grupo controle	Grupo 1X	Grupo 3X	Grupo 5X		
Avaliação clínica	2	5	1	1	Número maior de animais com anormalidades no grupo 1X do que nos controles, mas similar aos controles nos grupos 3X e 5X; nenhuma relação dose-resposta	Não relacionado ao tratamento
Exame físico	4	4	4	3	Número de animais com anormalidades similares aos controles; nenhuma relação dose-resposta	Não relacionado ao tratamento

Conclusões

Esta avaliação detalhada da segurança do fluralaner, um novo medicamento antiparasitário sistêmico, após a administração oral a doses muito acima da dose de tratamento recomendada, em intervalos de 8 semanas, não revelou nenhum evento adverso.

A administração oral de fluralaner, formulado em comprimido mastigável, a cães saudáveis a taxas de dose de até 281,3 mg/kg em três ocasiões em intervalos de 8 semanas não levou a nenhum achado relacionado ao tratamento que pudesse ser detectado através da observação clínica cuidadosa, da avaliação patológica clínica ou no exame microscópico ou macroscópico pós-morte. A administração oral de fluralaner na mais alta dose de tratamento recomendada (56 mg/kg) é bem tolerada pelos cães e tem uma margem de segurança de mais de cinco em cães saudáveis a partir de oito semanas de idade e pesando pelo menos 2 kg.

Conflito de interesses

FMW, MJA, RKAR e MCN são funcionários da Merck/MSD Animal Health.

Contribuições dos autores

FMW, MJA, RKAR e MCN foram os autores do desenho do estudo, monitoraram o estudo e interpretaram os resultados. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Charles River Laboratories Ireland Ltd., Ballina, Irlanda, pela assistência com o estudo.

Recebido em: 18 de dezembro de 2013, Aceito em: 3 de março de 2014
 Publicado em: 7 de março de 2014

Referências

- Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T: The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 391:744-749.
- Rohdich N, Roepke RKA, 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.

- VICH GL 43: *Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products*. Belgium; 2008. URL: <http://www.vichsec.org/pdf/0708/GL43-s17.doc>.
- European Commission, Community register of veterinary medicinal products, Product information Bravecto: *Annex 1 Summary of Product Characteristics*. Bruxelles; 2014. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/v158.htm>.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors* 2014, 7:84.
- Meyer DJ, Harvey JW: *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis*. St. Louis: W. B. Saunders; 2004.
- Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit Vectors* 2014, 7:85.
- Lester NV, Roberts GD, Newell SM, Graham JP, Hartless CS: Assessment of barium impregnated polyethylene spheres (BIPS) as a measure of solid-phase gastric emptying in normal dogs-comparison to scintigraphy. *Vet Radio! Ultrasound* 1999, 40:465-471.

doi:10.1186/1756-3305-7-87

Cite este artigo como: Walther et al.: Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasites & Vectors* 2014 7:87.

Submeta seu próximo manuscrito para BioMed Central e aproveite todas as vantagens de:

- Conveniente [submissão online](#)
- [Revisão completa por pares](#)
- [Nenhuma restrição de espaço ou despesas de figuras em cores](#)
- [Publicação imediata quando da aceitação](#)
- [Inclusão no PubMed, CAS, Scopus e Google Scholar](#)
- [Pesquisa livremente disponível para redistribuição](#)

Submeta seu manuscrito em:
www.biomedcentral.com/submit

