

PESQUISA

Acesso Aberto

Uma única aplicação de fluralaner tópico em gatos e cães controla as pulgas por 12 semanas em um ambiente doméstico simulado.



Sivaja Ranjan^{1*}, David Young²e Fangshi Sun¹.

Resumo

Retrospecto: Fluralaner (Bravecto[®], Merck Animal Health, Madison, NJ, USA) é uma nova isoxazolina que propicia até 12 semanas de controle de pulgas e carrapatos quando administrado oralmente a cães. Dois estudos com avaliador cego, um em cães e outro em gatos, avaliaram a eficácia prolongada de uma formulação tópica de fluralaner contra pulgas em um ambiente doméstico simulado.

Métodos: Os animais foram classificados e reunidos em blocos em grupos de dois usando as contagens de pulgas feitas 24 horas após infestações de *Ctenocephalides felis* nos cães no Dia -64 e nos gatos no Dia -36. Dentro dos blocos, os animais foram randomizados para um grupo de tratamento, 10 animais por grupo, um grupo para receber fluralaner spot-on (taxa de dose mínima para cães, 25 mg/kg; para gatos, 40 mg/kg), o outro para ser um controle com tratamento simulado. Os animais foram então colocados em seus ambientes domésticos simulados, um animal por baia ou gaiola, e então infestados com 100 *C. felis* em intervalos semanais. Os cães foram infestados do Dia -56 até o -21 e os gatos nos Dias -28 e -21. As pulgas foram contadas e removidas de cada cão e gato no Dia -1. Os animais do estudo foram então mantidos em baias/gaiolas limpas até o tratamento no Dia 0. Um dia depois, após o tratamento, todos os animais foram retornados para seu ambiente doméstico simulado. Desafios adicionais com 50 pulgas foram colocados em cada animal nos Dias 22, 50 e 78. As pulgas foram contadas e recolocadas em todos os animais no Dia 1 e semanalmente dali em diante por 12 semanas.

Resultados: As médias aritméticas das contagens nos animais do grupo controle excederam 10 pulgas em todas as avaliações após o tratamento, exceto nos Dias 1, 7 e 14. Todos os animais do grupo controle continuaram infestados em cada avaliação do Dia 28 até o Dia 84, validando desse modo a metodologia do desafio. A eficácia do fluralaner foi 100% em todas as ocasiões, exceto por 2 pulgas encontradas em 1 cão no Dia 1 e 3 pulgas em 1 cão no Dia 14. Uma pulga foi recuperada de 1 gato tratado com fluralaner no Dia 1. Não houve eventos adversos relacionados ao tratamento.

Conclusão: Uma única aplicação de uma formulação tópica de fluralaner é bem tolerada e altamente eficaz na prevenção de infestações de pulgas em cães e gatos durante 12 semanas após o tratamento.

Unitermos: Bravecto[®], Gato, *Ctenocephalides felis*, Cão, Eficácia, Pulga, Fluralaner, Tópico, Ambiente doméstico simulado.

Retrospecto

Ao exterminar pulgas e carrapatos por um período prolongado após a administração oral, a nova classe de parasiticidas, as isoxazolinas, promoveram um avanço significativo no tratamento e controle das infestações de ectoparasitas caninos. Três compostos da classe, o afoxolaner, o sarolaner e o lotilaner, são baseados na abordagem tradicional para o controle de parasitas que requer administração mensal [1-3]. Uma isoxazolina, o fluralaner (Bravecto[®], Merck Animal Health, Madison, NJ,

EUA), traz uma inovação para os cães, fornecendo duração prolongada da eficácia por 12 semanas com uma única administração oral. A rápida exterminação das pulgas e carrapatos pelo fluralaner e sua eficácia prolongada foram demonstradas em condições de laboratório e de campo [4-7]. Essa duração prolongada da atividade é importante, pois demonstrou que a reduzida frequência dos tratamentos pode ser uma ferramenta para melhorar a adesão do cliente às recomendações veterinárias para controle dos parasitas [8].

* Correspondência: sivaja.ranjan@merck.com

¹Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, EUA

A lista completa de informações sobre os autores está disponível no final do artigo.



© Os Autores. 2018 **Acesso Aberto** Este artigo é distribuído de acordo com os termos da Licença Internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que seja dado o crédito apropriado aos autores originais e a fonte, seja fornecido um link para a licença Creative Commons e seja indicado se foram feitas alterações. A renúncia com Dedicção ao Domínio Público da Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica-se aos dados tornados disponíveis neste artigo, salvo se declarado em contrário.

Estudos repetidos levaram ao reconhecimento de que os produtos de controle das pulgas que agem sistemicamente, tal como o nitenpiram, a selamectina, o espinosade e as isoxazolininas, têm o potencial de fornecer um início mais rápido e mais consistência da atividade do que os compostos aplicados topicamente que precisam se espalhar através da pele para exercer seus efeitos através do contato direto com os ectoparasitas infestantes, e que podem ser afetados pelo revestimento do animal tratado e as condições ambientais [9-13]. Desde o lançamento do espinosade em comprimidos em 2007, o controle das pulgas administrado por via oral tem sido cada vez mais aceito e o surgimento das isoxazolininas acelerou essa tendência. Todavia, a administração tópica dos produtos que são sistemicamente eficazes contra pulgas e carrapatos pode ainda ser importante para os donos de cães que têm dificuldade para administrar formulações orais. Isto é ainda mais importante para os donos de gatos, pois os gatos não aceitam prontamente os comprimidos e podem ter que ser fisicamente contidos para o tratamento, uma tarefa que geralmente está além das habilidades de muitos donos de gatos [14, 15]. Os compostos anteriores aplicados topicamente que atuam por contato podem também ter reduzida eficácia devido à resistência ou outras causas de falhas clínicas [16-19].

Existe, portanto a necessidade de um produto tópico de longa duração que forneça eficácia equivalente à dos tratamentos contra pulgas e carrapatos administrados oralmente para cães, mas que possa ser usados tanto em cães como em gatos. Uma formulação spot-on do fluralaner administrada topicamente (28% p/v) (Bravecto® Solução Tópica, Merck Animal Health, Madison, NJ, EUA) está disponível para atender a essa necessidade. Após a aplicação tópica desta formulação em cães, o fluralaner é rapidamente absorvido e produz um perfil farmacocinético que respalda seu uso na mesma taxa de dose (taxa de dose mínima de 25 mg/kg) que a da administração oral [20]. Nos gatos, o fluralaner tópico é absorvido mais rapidamente do que nos cães e tem meia-vida mais curta, mostrando ser indicada uma taxa de dose clínica mínima mais alta (40 mg/kg) [20].

Um passo importante para estabelecer uma alegação de indicação para o controle das pulgas é demonstrar a eficácia sob condições de ambiente doméstico simulado (ADS). Um ambiente doméstico simulado oferece um desafio contínuo de pulgas, pois as pulgas adultas são aplicadas diretamente no animal, enquanto que as pulgas jovens em amadurecimento do ambiente doméstico fornecem um desafio contínuo durante todo o estudo. A eficácia da formulação tópica do fluralaner na prevenção de infestações de pulgas (*Ctenocephalides felis*) nos cães e gatos por 12 semanas (84 dias) após o único tratamento é, portanto, investigada nos dois estudos em ambiente doméstico simulado.

Métodos

Animais e alojamento

Ambos os estudos utilizaram um desenho randomizado em blocos completos, com controle negativo, avaliador cego. Todas as observações do local de tratamento e da saúde geral, infestações por pulgas e contagens de pulgas foram realizadas por indivíduos mascarados.

Todos os animais foram alojados individualmente (baías para os cães, gaiolas para os gatos) e mantidos confinados em um ambiente doméstico simulado capaz de

sustentar o ciclo de vida das pulgas. Cada baía ou gaiola tinha uma forração que servia de cama e, para estimular o desenvolvimento dos estágios do ciclo de vida não parasitários, um meio para pulgas era aplicado à forração no momento em que os animais eram colocados em cada baía ou gaiola e aplicado semanalmente dali em diante durante o restante do estudo.

Um ambiente controlado por termostato foi fornecido aos animais com um fotociclo de 12h de luz;12h de escuridão. As baías e gaiolas foram organizadas de modo a não haver nenhum contato possível entre os animais e nenhuma possibilidade de contaminação cruzada entre os diferentes grupos de tratamento em qualquer um dos estudos. Os animais eram alimentados com uma ração comercial apropriada, o acesso à água era permitido de acordo com a prática do centro de estudo e recebiam atendimento veterinário rotineiro.

Para o estudo com cães, 28 Beagles machos e fêmeas (não prenhes e não lactantes) intactos hígidos, acima de 6 meses de idade e peso corporal variando entre 8,1-13,1 kg foram selecionados, banhados no Dia -70 usando um xampu não medicinal e colocados em baías para aclimação. No Dia -56, os 24 cães com a mais alta contagem de pulgas (75-99 pulgas vivas) de uma infestação no Dia -64 foram colocados em baías de estudo individuais projetadas para simular o ambiente doméstico. Quatro cães com as menores contagens de pulgas qualificantes foram designados como alternativos para ter cães substitutos caso um cão alocado requeresse remoção antes do tratamento no Dia 0.

Para o estudo com gatos, 26 gatos domésticos de pelo curto e pelo longo machos (intactos) e fêmeas (intactas e castradas, não prenhes e não lactantes), acima de 14 semanas de idade e pesando 2,2-5,6 kg, foram designados no Dia -42 as gaiolas individuais para aclimação. Todos foram banhados no Dia -39 usando um xampu não medicinal, infestados com pulgas no Dia -36, escovados aproximadamente 24 h depois e as contagens conduzidas. No Dia -28, os 20 gatos com as contagens de pulgas mais altas no Dia -35 foram colocados em suas gaiolas individuais do ambiente doméstico simulado.

Desafio e contagem das pulgas

Em ambos os estudos, as pulgas usadas para as infestações eram originárias de uma colônia estabelecida em 1997 com *C. felis* capturados na natureza e renovadas periodicamente com pulgas silvestres de animais infestados naturalmente. Para a avaliação da suscetibilidade às infestações experimentais e para a randomização aos grupos de tratamento, infestações de *C. felis* foram colocadas nos cães no Dia -64 e nos gatos no Dia -36. Para estabelecer uma infestação ambiental de pulgas com um ciclo de vida autoperpetuante antes do tratamento, cada cão foi então infestado com aproximadamente 100 *C. felis* recém-emergidas não alimentadas em intervalos semanais do Dia -56 ao -21. Cada gato foi infestado com aproximadamente 100 *C. felis* recém-emergidas não alimentadas nos Dias -28 e -21. Além disso, para simular a introdução de novas pulgas em um ambiente doméstico, cada animal, cães e gatos, foi infestado com 50 pulgas adultas recém-emergidas não alimentadas nos Dias 22, 50 e 78. Desse modo, assim que devolvidos às suas gaiolas originais após o tratamento no Dia 0, esperava-se que o desenvolvimento da população de pulgas remanescentes nas baías ou gaiolas, juntamente

com as infestações com 50 pulgas adicionais nos Dias 22, 50 e 78 forneceria um desafio de pulgas adequado, similar ao que ocorreria naturalmente em um ambiente doméstico.

As contagens de pulgas foram realizadas usando um pente-fino próprio para pulgas (26 dentes por polegada) em passadas sobrepostas da frente (cabeça, orelhas, pescoço, etc.) para a traseira do animal, incluindo o rabo, as laterais, as pernas, o peito e as laterais ventrais. Cada animal era penteado até não serem recuperadas mais pulgas em um período de 5 min. Todas as pulgas recuperadas eram removidas do pente manualmente e classificadas como vivas ou mortas, e a contagem total de pulgas vivas era registrada.

Depois de incluídos no estudo, as contagens de pulgas foram feitas no Dia -1 (o dia antes do tratamento), Dia 1 (o dia após o tratamento) e semanalmente dali em diante até a conclusão do estudo no Dia 84. As pulgas vivas recuperadas no Dia -1 não foram colocadas de volta nos animais, que foram mantidos em gaiolas limpas durante a noite. Todas as pulgas vivas recuperadas em cada penteação subsequente foram mantidas em um recipiente adequado e devolvidas ao animal após a conclusão da contagem.

Randomização e tratamento

Os 24 cães com as contagens mais altas de pulgas vivas no Dia -63 foram colocados em baias de estudo. Desses, os 20 cães com as contagens mais altas no Dia -63 foram reunidos em blocos em grupos de dois e cada cão dentro de um bloco foi randomizado para um dos dois grupos de tratamento, um grupo tratado com fluralaner ou um grupo controle com tratamento simulado, cada grupo consistindo em 10 cães. Os quatro cães restantes foram designados como alternativos para uso se fosse necessária substituição de um dos 20 cães com as contagens de pulgas mais altas. Na avaliação das infestações no Dia -1 (pré-tratamento), um total de 6 cães incluídos no estudo, 2 cães do grupo controle e 4 do grupo a receber fluralaner tinham menos de 5 pulgas vivas, enquanto que 3 cães alternativos tinham mais de 5 pulgas cada. Um dos cães com baixa contagem de pulgas do grupo controle e dois do grupo do fluralaner foram aleatoriamente selecionados para serem substituídos por cães aleatoriamente selecionados do grupo alternativo que tinham mais de 5 pulgas. Para manter o número adequado de cães para a avaliação da eficácia, dois cães do grupo do fluralaner e um cão do grupo controle com menos de 5 pulgas no Dia -1 foram, portanto, retidos no estudo.

Os 20 gatos com as contagens mais altas no Dia -35 foram reunidos em blocos de dois e randomizados para o grupo do fluralaner ou o grupo controle com tratamento simulado (10 gatos por grupo). Um gato no grupo controle foi removido do estudo no Dia -3 por má saúde e não foi substituído, ficando 9 gatos no grupo controle.

O fluralaner foi aplicado topicamente usando uma seringa calibrada entre as escápulas para os cães e na base do crânio para os gatos. As taxas da dose clínica mínima foram 25 mg/kg para os cães e 40 mg/kg para os gatos. Os animais dos grupos controle negativos receberam tratamento simulado com uma seringa vazia para simular o tratamento com o produto ativo, para manter o manuseio similar dos animais em ambos os grupos e fornecer um tempo de referência para as atividades pós-tratamento. Cada animal era mantido na bancada de tratamento por

aproximadamente 5 min após a administração e monitorado quanto a qualquer ocorrência anormal potencial antes de ser retornado para seu ambiente simulado.

Em ambos os estudos, a meia linha dorsal, o local de aplicação do produto (incluindo a base do crânio para os gatos) de todos os animais era examinada antes do tratamento (Dia -2), aproximadamente 24 e 48 h após o tratamento, e dali em diante em intervalos semanais até a conclusão do estudo. A saúde de todos os animais do estudo foi verificada 1, 3 e 6 h após o tratamento e pelo menos diariamente até o final do estudo. Todos os animais foram atentamente monitorados quanto a eventos adversos, definidos como qualquer observação que fosse desfavorável e não pretendida que ocorresse após o tratamento, fosse ou não considerada como relacionada ao tratamento.

Avaliações estatísticas

O cão ou gato individual era a unidade experimental. A avaliação da eficácia era considerada válida para ambos os estudos se pelo menos 1 pulga viva fosse contada em pelo menos 6 animais controle em cada avaliação. A adequação das infestações era vista como uma demonstração de um ciclo da pulga autorreplicante em cada baia/gaiola. Os dados de cada momento foram analisados separadamente. Os dados de contagem das pulgas foram transformados antes da análise usando a transformação $Y = \log_e(x+1)$. Os dados transformados em logaritmo foram analisados por um modelo linear misto incluindo o tratamento como efeito fixo e o bloco como efeito aleatório. As médias dos mínimos quadrados foram usadas para comparações dos tratamentos e retrotransformadas para obter as estimativas da média geométrica das contagens de pulgas. Um ajuste de Kenward-Rogers foi usado para determinar o grau de liberdade do denominador para testar a hipótese.

Um teste t bicaudal foi usado para a comparação entre os grupos de tratamento. A significância estatística era declarada quando $P \leq 0,05$. O software primário usado foi o SAS versão 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA, Release 9.3).

A eficácia foi calculada usando as médias aritméticas e geométricas com a fórmula de Abbott:

$$\text{Eficácia (\%)} = 100 \times (M_c - M_r) / M_c$$

onde M_c é o número médio total de pulgas vivas adultas nos cães/gatos não tratados e M_r é o número médio total de pulgas vivas adultas nos cães/gatos tratados.

Resultados

Os cães e gatos incluídos nos estudos demonstraram suscetibilidade às infestações de pulgas com base nas contagens de pulgas na inclusão. A contagem de pulgas de todos os cães incluídos variou entre 75-99 pulgas vivas no Dia -63. As contagens de pulgas de todos os gatos incluídos variou entre 63-92 no Dia -35. O fluralaner tópico foi aplicado em um único ponto em volumes que variaram entre 0,7-1,2 ml por cão; e entre 0,3-0,8 ml por gato, representando a dose clínica mínima de 25 mg/kg para os cães e 40 mg/kg para os gatos. Não foi observada perda ou escorrimento do produto no local de tratamento dos cães ou dos gatos. Não houve observações anormais no local de tratamento nem quaisquer eventos adversos relacionados ao produto em qualquer animal de qualquer um dos estudos.

As contagens de pulgas vivas antes do tratamento (Dia -1) dos cães incluídos variaram entre 0-98. A média aritmética das contagens de pulgas vivas nos cães controle variou de 4,0 (Dia 14) a 58,0 (Dia 84). Em todos os dias de contagem após o tratamento, houve pelo menos 8 cães controle com uma ou mais pulgas vivas e todos os cães controle continuaram infestados em cada avaliação do Dia 28 até o Dia 84, estabelecendo, assim, a adequação da infestação (Tabela 1). No grupo tratado com fluralaner, foram encontradas 2 pulgas em 1 cão no dia seguinte ao tratamento e 3 pulgas em outro cão 14 dias após o tratamento. Não foram encontradas pulgas em nenhum dos cães tratados com fluralaner em qualquer outra avaliação após o tratamento. Portanto, nos cães, a eficácia do controle de pulgas com fluralaner tóxico neste modelo de ambiente doméstico simulado foi de 100% em todos os dias de contagem, com exceção de 96,0% no Dia 1 e 94,1% no Dia 14 (Tabela 1). As contagens de pulgas nos cães tratados com fluralaner foram significativamente mais baixas do que as contagens do grupo controle na primeira avaliação após o tratamento, (teste t: $t_{(9,0)} = -4,198$, $P=0,002$) e continuaram significativamente mais baixas

em todos os dias após o tratamento até a avaliação final no Dia 84 (teste t: $t_{(9,0)} = -28,25$, $P < 0,0001$).

No estudo do gato, a remoção de um gato controle por motivos de saúde antes do Dia 0 deixou dez gatos tratados com fluralaner e nove gatos controle para a análise dos dados e determinação da eficácia. As contagens de pulgas vivas antes do tratamento (Dia -1) dos gatos variaram entre 0-88. No grupo controle, houve pelo menos seis (6-9) gatos controle com ≥ 2 pulgas vivas, exceto nos Dias 7 e 14, e todos os 9 gatos controle foram infestados do Dia 28 até a avaliação final no Dia 84 (Tabela 2). A eficácia no controle das pulgas do tratamento com fluralaner foi 100% em todos os dias, exceto por 96,1% no Dia 1 (Tabela 2). Com exceção dos Dias 7 e 14, quando pouquíssimos gatos do grupo controle tinham infestação adequada para permitir comparações estatísticas, as contagens de pulgas no grupo tratado foram significativamente mais baixas do que no grupo controle no dia seguinte ao tratamento (teste t: $t_{(9,2)} = -3,447$, $P=0,007$) e continuaram significativamente mais baixas até a avaliação final no Dia 84 (teste t: $t_{(8,7)} = -24,18$, $P < 0,0001$).

Tabela 1. Eficácia do controle das pulgas nos cães tratados com fluralaner comparados aos controles com tratamento simulado em um ambiente doméstico simulado.

Dias antes / após o tratamento	Média da contagem de pulgas (aritmética/geométrica)		% de eficácia (aritmética/geométrica)	$t_{(df)}$	P
	Grupo controle ^a	Grupo do fluralaner ^a			
-1	41,6/24,2 (10/10)	19,4/10,4 (8/10)	na		
1	4,4/2,9 (8/10)	*0,2/0,1 (1/10)	95,5/96,0	$t_{(9,0)} = 4,198$	0,002
7	5,2/4,0 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 7,425$	<0,0001
14	4,0/2,5 (9/10)	**0,3/0,1 (1/10)	92,5/94,1	$t_{(18,0)} = 3,740$	0,001
21	26,7/12,6 (8/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 4,947$	0,001
28	27,8/19,9 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 9,925$	<0,0001
35	31,8/30,3 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 33,26$	<0,0001
42	17,7/15,0 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 15,80$	<0,0001
49	34,8/32,8 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 30,95$	<0,0001
56	47,5/40,2 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 18,43$	<0,0001
63	21,9/15,4 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 10,72$	<0,0001
70	12,3/8,9 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 10,49$	<0,0001
77	40,4/37,7 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 32,10$	<0,0001
84	58,0/52,8 (10/10)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 28,25$	<0,0001

Abreviações: df graus de liberdade, na não aplicável (pré-tratamento).

^a Número de infestados/número total no grupo.

Significativamente diferente do grupo controle: *P = 0,002, **P < 0,001.

Tabela 2. Eficácia do controle das pulgas nos gatos tratados com fluralaner comparados aos controles com tratamento simulado em um ambiente doméstico simulado.

Dias antes / após o tratamento	Média da contagem de pulgas (aritmética/geométrica)		% de eficácia (aritmética/geométrica)	$t_{(df)}$	P
	Grupo controle ^a	Grupo do fluralaner ^a			
-1	18,4/15,9 (9/9)	25,9/10,6 (9/10)	na	-	-
1	2,9/1,9 (6/9)	*0,1/0,1 (1/10)	96,5/96,1	$t_{(9,2)} = 3,447$	0,007
7	0,7/0,4 (3/9)	0,0/0,0 (0/10)	na	-	-
14	0,8/0,4 (3/9)	0,0/0,0 (0/10)	na	-	-
21	17,1/12,1 (8/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 7,603$	<0,0001
28	36,6/33,3 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 24,84$	<0,0001
35	19,2/17,1 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 17,77$	<0,0001
42	12,2/9,9 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(9,0)} = 11,31$	<0,0001
49	11,0/10,0 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 16,51$	<0,0001
56	23,1/21,5 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 24,77$	<0,0001
63	16,8/15,4 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 20,99$	<0,0001
70	16,4/12,9 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 11,24$	<0,0001
77	17,7/14,9 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 14,94$	<0,0001
84	37,0/32,7 (9/9)	**0,0/0,0 (0/10)	100/100	$t_{(8,7)} = 24,18$	<0,0001

Abreviações dfgaus de liberdade, na não aplicável pré-tratamento ou < 6 gatos controle infestados e eficácia não calculada.

^a Número de infestados/número total no grupo.

Significativamente diferente do grupo controle: *P = 0,007, **P < 0,001.

Discussão

Uma única aplicação de uma formulação tópica de fluralaner é bem tolerada e altamente eficaz na prevenção de infestações de pulgas em cães e gatos em um ambiente doméstico simulado durante 12 semanas após o tratamento. Sob essas condições de ambiente doméstico simulado, foi confirmado o rápido início do efeito protetor do fluralaner tópico contra infestações de pulgas tanto em cães como em gatos e a eficácia encontrada nesses estudos confirma os relatos de eficácia do fluralaner em cães e gatos, tanto sob condições de ambiente doméstico simulado como em cães e gatos de clientes infestados naturalmente [5, 21]. Os resultados podem ser atribuídos ao perfil farmacocinético sistêmico do fluralaner relatado após a administração tópica ou oral [20, 22].

Os resultados obtidos por nosso tratamento único com fluralaner em cães são condizentes com os achados de controle de pulgas relatados em outros estudos com ambiente doméstico simulado. Em um estudo mais curto (60 dias), os cães ficaram livres das pulgas após dois tratamentos orais mensais consecutivos com sarolaner e em um outro estudo ao longo de 90 dias nos quais os cães receberam três aplicações mensais consecutivas de selamectina [23, 24]. Nos gatos, nossos resultados estão também alinhados a dois outros relatórios de estudos em ambiente doméstico simulado, um descrevendo três aplicações mensais consecutivas de selamectina e outro no qual os gatos receberam seis tratamentos mensais consecutivos com imidacloprida ou fipronil [24, 25]. Todos esses tratamentos mensais consecutivos produziram um alto nível de controle das pulgas sob condições de ambiente doméstico simulado, mas sob as condições da vida real, a confiabilidade da adesão do dono a tratamentos mensais repetidos é questionável [26]. A pulga do gato é uma produtora prolífica de ovos estando, desse modo, bem adaptada para infestar residências e domicílios e portanto, a falha ou demora no tratamento tem o potencial de resultar em ressurgimento da contaminação ambiental com os estágios do ciclo de vida das pulgas em desenvolvimento [4]. A metodologia do desafio empregada no modelo de ambiente doméstico simulado usado nos estudos relatados aqui é bastante intensa, pois inclui pulgas adultas amadurecendo a partir dos estágios de vida no ambiente, assim como o desafio adicional repetido com pulgas vivas para imitar a infestação adquirida fora do ambiente doméstico, similar ao desavio natural. A eficácia do fluralaner foi de 100% na maioria dos momentos de avaliação dos cães e gatos, com apenas um número bastante baixo de pulgas encontradas esporadicamente nos animais tratados nos momentos iniciais de avaliação do estudo.

O período de tempo antes do tratamento para estabelecer as infestações de pulgas no ambiente doméstico simulado foi mais longo para os cães (56 dias) do que para os gatos (28 dias). Em ambos os estudos, o aumento constante nas contagens médias de pulgas no grupo controle durante o período do estudo indicou que as populações de pulgas estavam estabelecidas e mantidas neste ambiente natural contaminado simulado e forneciam um desafio constante adequado.

Não foram observados eventos adversos em nenhum dos cães ou gatos deste estudo. Adicionalmente, não ocorreram problemas no local do tratamento, nenhuma evidência de escorrimo (tratamento espalhado através do pelo) nem gotejamento (solução de tratamento saindo do animal) dos animais tratados.

Conclusões

Uma única administração tópica do fluralaner na dose clínica mínima é altamente eficaz para proteger tanto cães como gatos contra um desafio intenso de pulgas até 12 semanas após o tratamento.

Abreviações

PC peso corporal; Mc número médio total de pulgas vivas adultas nos cães/gatos não tratados; Mt número médio total de pulgas vivas adultas nos cães/gatos tratados; ADS: ambiente doméstico simulado

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar seu sincero apreço pela assistência que receberam das seguintes pessoas: William Ryan da Ryan Mitchell Associates, LLC, Albert Boeckh, Frank Guerino e Robert Armstrong por fornecer suporte valioso na preparação do manuscrito, Melissa Petersen e Mary Wray pela ajuda na condução dos estudos.

Financiamento

Ambos os estudos foram financiados pela Merck Animal Health, Madison, NJ, EUA.

Disponibilidade dos dados e materiais

Os dados deste estudo clínico são de propriedade e mantidos pela Merck Animal Health, Madison, NJ, EUA.

Contribuições dos autores

SR participou do desenho e condução do estudo com cães e na preparação do manuscrito. FS participou do desenho do estudo de ambos os estudos e realizou as análises estatísticas. DY participou do desenho e condução de ambos os estudos. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Aprovação ética

O protocolo foi revisado e aprovado pelo Comitê Institucional local de Cuidados e Uso de Animais. O estudo foi conduzido de acordo com as versões mais relevantes da Orientação para Boas Práticas Clínicas da FDA/CVM nº85, 9 de maio de 2001; VICH GL9 "Boas Práticas Clínicas" (BPC) adotadas pelo CVMP em junho de 2000 (CVMP/ VICH/595/98-Final); Diretriz para Teste e Avaliação da Eficácia de Substâncias Antiparasitárias para o Tratamento e Prevenção da Infestação de Pulgas e Carrapatos em Cães e Gatos da EMEA. EMEA/CVMP/EWP/005/2000,12-Rev.2; 2007. p. 1-16

Conflito de interesses

O estudo foi financiado pela Merck Animal Health, 2 Giralda Farm, Madison, NJ, EUA. SR e FS são atualmente empregados da MAH, DY é atualmente empregado da Young Veterinary Research Services e foi contratado pela MAH para conduzir os estudos.

Nota do Editor

A Springer Nature permanece neutra com relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.

Detalhes dos autores¹Merck Animal Health, 2 Giralda Farm, Madison, NJ 07940, USA.²David R Young, Young Veterinary Research Services, 213 South Roselawn Avenue, Turlock, CA 95380, USA.**Recebido em:** 12 de fevereiro de 2018, **Aceito em:** 1 de junho de 2018**Publicado online em:** 3 de julho de 2018**Referências**

- Otranto D. NEXGARD®. Afoxolaner, a new oral insecticide-acaricide to control fleas and ticks in dogs. *Editorial. Vet Parasitol.* 2014;201:177-8.
- McTier TL, Chubb N, Curtis MP, Hedges L, Inskip GA, Knauer CS, et al. Discovery of sarolaner: a novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet Parasitol.* 2016;222:3-11.
- Little SE. Lotilaner - a novel systemic tick and flea control product for dogs. *Parasit Vectors.* 2017;10:539.
- Dryden MW, Smith V, Bennett T, Math L, Kallman J, Heaney K, Sun F. 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.
- 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.
- Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke RK, Heckerroth AR. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:525.
- Lavan RP, Tunceli K, Zhang D, Normile D, Armstrong R. Assessment of dog owner adherence to veterinarians' flea and tick prevention recommendations in the United States using a cross-sectional survey. *Parasit Vectors.* 2017;10:284.
- McCoy C, Broce AB, Dryden MW. Flea blood feeding patterns in cats treated with oral nitenpyram and the topical insecticides imidacloprid, fipronil and selamectin. *Vet Parasitol.* 2008;156:293-301.
- Varloud M, Fourie JJ. Onset of efficacy and residual speed of kill over one month of a topical dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen combination (Vectra® 3D) against the adult cat flea (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs. *Vet Parasitol.* 2015;211:89-92.
- Blagburn BL, Young DR, Moran C, Meyer JA, Leigh-Heffron A, Paarlberg T, et al. Effects of orally administered spinosad (Comfortis) in dogs on adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis felis*). *Vet Parasitol.* 2010; 168:312-7.
- Pfister K, Armstrong R. Systemically and cutaneously distributed ectoparasiticides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs. *Parasit Vectors.* 2016;9:436.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J, Nanchen S. Assessment of the onset of lotilaner (Credelio™) speed of kill of fleas on dogs. *Parasit Vectors.* 2017;10:521.
- Otranto D, Little S. Tradition and innovation: selamectin plus sarolaner. A new tool to control endo- and ectoparasites of cats - a European perspective. *Vet Parasitol.* 2017;238(Suppl. 1):S1-2.
- 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.
- Rust MK. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. *Trends Parasitol.* 2005;21:232-6.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling feline flea infestations. *Parasit Vectors.* 2017;10:37.
- 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.
- Geurden T, Becskei C, Farkas R, Lin D, Rugg D. Efficacy and safety of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of naturally occurring flea and tick infestations in cats presented as veterinary patients in Europe. *Vet Parasitol.* 2017;238(Suppl. 1):S12-7.
- Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following topical or single intravenous administration. *Parasit Vectors.* 2016;9:296.
- Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerroth AR. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction *in vitro* and in a simulated home environment. *Parasit Vectors.* 2014;7:275.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuenberger MC. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:84.
- Six RH, Becskei C, Carter L, Gale B, Young DR, Mahabir SP, et al. Evaluation of the speed of kill, effects on reproduction, and effectiveness in a simulated infested-home environment of sarolaner (Simparica) against fleas in dogs. *Vet Parasitol.* 2016;222:23-7.
- Shanks DJ, Rowan TG, Jones RL, Watson MG, Murphy MG, Smith DG, et al. Efficacy of selamectin in the treatment and prevention of flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations on dogs and cats housed in simulated home environments. *Vet Parasitol.* 2000;91:213-22.
- Jacobs DE, Hutchinson MJ, Ryan WG. Control of flea populations in a simulated home environment model using lufenuron, imidacloprid or fipronil. *Med Vet Entomol.* 2001;15:73-7.
- Coles TB, Dryden MW. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasit Vectors.* 2014;7:8.

Comentado [BMA1]: Pesquisar estas duas referências**Pronto para submeter sua pesquisa? Escolha a BMC e beneficie-se com:**

- submissão online rápida e conveniente
- revisão completa de pares por pesquisadores experientes em seu campo
- rápida publicação quando da aceitação
- suporte para dados da pesquisa, incluindo tipos de dados amplos e complexos
- Acesso Aberto ouro que fomenta colaboração mais ampla e maior número de citações
- máxima visibilidade para sua pesquisa: mais de 100M visualizações de websites por ano

Na BMC, a pesquisa está sempre em progresso.Saiba mais em biomedcentral.com/submissions