

RELATÓRIO RESUMIDO

Acesso Aberto

Eficácia do fluralaner ou imidacloprida / moxidectina administrados topicamente em cães com demodicose generalizada.



Josephus J. Fourie^{1*}, Leon Meyer² e Emmanuel Thomas³.

Resumo

Retrospecto: A demodicose canina é classificada como localizada ou generalizada de acordo com a extensão da doença. A demodicose generalizada crônica é uma doença de pele difícil de tratar e improvável de resolver sem tratamento. Este estudo de laboratório comparou a eficácia de duas medicações spot-on tópicas, fluralaner ou uma combinação de imidacloprida e moxidectina, contra demodicose generalizada adquirida naturalmente em cães.

Métodos: Dezesesseis cães de clientes com demodicose generalizada adquirida naturalmente foram randomicamente alocados a 1 de 2 grupos de estudo consistindo em 8 cães cada. No Dia 0, os cães de 1 grupo foram tratados uma vez com solução spot-on de fluralaner. Os cães do outro grupo foram tratados com a solução spot-on de imidacloprida/moxidectina em 3 ocasiões (Dias 0, 28 e 56) ou semanalmente nos casos graves. Os ácaros foram contados em raspagens da pele e as lesões demodécicas foram avaliadas em cada cão antes do tratamento e em intervalos de 28 dias durante o período de 12 semanas. Raspagens profundas da pele foram feitas dos mesmos 5 locais em cada cão em cada exame.

Resultados: Após a administração de fluralaner, a eficácia miticida foi de 99,7% no Dia 28, > 99,9% no Dia 56 e 100% no Dia 84. A eficácia nos cães tratados topicamente com a combinação de imidacloprida e moxidectina foi de 9,8% no Dia 28, 45,4% no Dia 56 e 0% no dia 84, e foi significativamente ($P < 0,01$) mais baixa do que o grupo tratado com fluralaner em cada momento após o tratamento.

Conclusões: Uma única administração tópica de fluralaner eliminou os ácaros *Demodex* sp. nos cães com demodicose generalizada. O tratamento tópico com a combinação imidacloprida/moxidectina administrado 3 vezes em intervalos de 28 dias, ou mais frequentemente, não eliminou os ácaros da maioria dos cães tratados.

Unitermos: Bravecto™ Solução Spot-on, Fluralaner, Advocate®, Spot-on, Imidacloprida, Moxidectina, Eficácia, Cães, Demodicose generalizada, *Demodex canis*, Sarna.

Retrospecto

Uma única dose de fluralaner oral é altamente eficaz contra uma variedade de espécies de ácaros nos cães, incluindo o *Demodex canis* [1-3]. Uma nova formulação de fluralaner (Bravecto™ Solução Spot-on, Merck Animal Health, Madison, NJ, EUA) aplicado topicamente está agora disponível. Essa nova opção para tratar cães com demodicose generalizada foi comparada com uma combinação tópica de imidacloprida e moxidectina (Advocate®, Bayer Animal Health, Leverkusen, Alemanha).

Métodos

Este estudo seguiu a mesma metodologia usada previamente para avaliar a eficácia do fluralaner oral e imidacloprida e moxidectina tópicos contra demodicose generalizada adquirida naturalmente (isto é, não experimentalmente infectada) em cães [1]. Os sinais de demodicose generalizada foram definidos como mais de

5 áreas afetadas ou pododemodicose envolvendo 2 ou mais patas, ou uma região inteira do corpo. Este foi também o critério de inclusão primário para os cães que participaram do estudo. Outros critérios de inclusão foram: (i) mais de 8 semanas de idade; (ii) aclimação ao centro de estudo por pelo menos 7 dias; (iii) raspagens profundas da pele realizadas no Dia -2 confirmando a presença de ácaros *Demodex* spp.; (iv) clinicamente saudável, exceto pelos sinais e sintomas clínicos associados à demodicose generalizada, avaliados no Dia -7 e novamente no Dia -2; (v) não clinicamente prenhe; (vi) não tratado com glicocorticoides ou qualquer ectoparasiticida ou lactona macrocíclica por pelo menos 12 semanas antes do Dia 0, até onde pudesse ser razoavelmente estabelecido por comunicação verbal durante o acordo de arrendamento dos animais; (vii) não excessivamente rebelde no sentido de representar um perigo para si mesmo ou para o pessoal do estabelecimento.

* Correspondência: josephus.fourie@clinvet.com

¹Clinvet International (Pty) Ltd, Uitzich Road, Bainsvlei, Bloemfontein, South Africa

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



Os cães que não satisfizessem os critérios de inclusão não eram alocados aos grupos do estudo. Dezesesseis cães de clientes com demodicose generalizada adquirida naturalmente foram, com o consentimento do dono, randomicamente alocados a 1 de 2 grupos de estudo consistindo em 8 cães cada. A idade do cão foi confirmada como acima de 8 semanas (um dos critérios de inclusão) por exame veterinário, pois os donos não puderam fornecer as datas de nascimento exatas. Todos os cães tinham dentição permanente e a idade estimada de cada cão era entre 6 e 12 meses. A randomização foi realizada usando as contagens de ácaros antes do tratamento como critério de classificação, antes de usar o software MS Excel para alocar randomicamente os cães aos respectivos grupos. Os cães incluídos foram transferidos para o centro de estudo, alojados individualmente em recinto fechado e alimentados com uma ração canina seca padrão disponível comercialmente uma vez ao dia, com água potável fornecida ad libitum.

No dia do tratamento, os 8 cães de 1 grupo foram tratados uma vez topicamente com fluralaner na dose mínima recomendada no rótulo de 25 mg de fluralaner/kg de peso corporal (PC). Esse tratamento não foi repetido em nenhum dos cães deste grupo. Todos os 8 cães do outro grupo foram tratados com uma combinação de imidacloprida e moxidectina na dose recomendada no rótulo de > 10 mg de imidacloprida/kg e 2,5 mg de moxidectina/kg PC e em mais 2 ocasiões em intervalos mensais (Dias 28 e 56). Além disso, 4 cães gravemente afetados, conforme avaliado por um veterinário no modo cego (sem acesso aos códigos de alocação dos grupos), foram tratados semanalmente com a combinação de imidacloprida e moxidectina conforme recomendado nas instruções de prescrição do produto [4]. O veterinário responsável pelo atendimento considerou os sinais clínicos (crostas, dejetos, descamação e pápulas eritematosas) e perda de pelo dentro do contexto do quadro clínico geral de cada cão. O veterinário classificou os casos como leve, moderado ou grave com base em opinião profissional imparcial e objetiva (sem conhecimento das alocações de tratamento) da condição clínica geral de cada cão. A classificação da gravidade, juntamente com as contagens de ácaros, foi usada para guiar as decisões sobre os tratamentos mensais ou semanais.

Todos os cães foram observados diariamente quanto à saúde geral com exame clínico por um veterinário a cada 2 semanas. Todos os cães foram também tratados com um antibiótico apropriado (Convenia®, Zoetis, Whippany, NJ, EUA) para piodermite potencial, iniciado 7 dias antes do tratamento com ectoparasitário tópico. Convenia® foi selecionado para tratamento concomitante preventivo, pois é registrado para o tratamento de piodermite superficial secundária. Biópsias foram realizadas no Dia -7 para avaliar os casos existentes potenciais de piodermite e novamente no Dia 27 para confirmar a ausência de células inflamatórias e bactérias. Os parâmetros avaliados durante os exames histopatológicos foram *Demodex*, acantose, hiperkeratose, formação de crostas superficiais, incontinência pigmentar, ceratose folicular, foliculite

mural, perifoliculite, dermatite, bactérias, granulomas e reação estromal dérmica. Convenia® foi administrado subcutaneamente a todos os cães a uma dose de 0,1ml/kg nos Dias -7, 7, 21, 35 e 49 (momento no qual os resultados da biópsia do Dia 27 ficaram disponíveis e eram negativos e o tratamento com Convenia® cessou). Todos os cães também receberam um probiótico (Protexin® Solúvel, Kyron Laboratories, Benrose, África do Sul) pelo menos duas vezes por semana. O diagnóstico e tratamento de piodermite potencial não fazia, portanto, parte do objetivo de avaliar o tratamento efetivo de demodicose generalizada (as contagens de ácaros vivos era o critério primário), mas foi empregado como medida de precaução como uma consideração ética para fornecer alívio para os cães do estudo. Os ácaros foram contados em raspagens de pele e as lesões demodécicas foram avaliadas em cada cão antes do tratamento ectoparasiticida inicial e em intervalos de 28 dias dali em diante durante o período do estudo de 12 semanas (isto é, as lesões foram avaliadas nos Dias -2, 28, 56 e 84 com as contagens realizadas nas últimas três ocasiões). As lesões avaliadas incluíram eritema, dejetos, descamação, crostas (todos expressos em porcentagem de cães por grupo afetado) e área(s) de queda de pelo. Esta última foi avaliada de acordo com um sistema de pontuação (score 1, 0 a 50%; score 2, > 50 a ≤ 90%; score 3, > 90%). As alterações gerais na aparência clínica foram também ilustradas por fotos tiradas de cada cão antes e depois da administração, mostrando a extensão geral e a resolução das lesões demodécicas de cada cão. Todas as contagens de ácaros foram realizadas pelo pessoal do centro mascarado para a condição de tratamento de cada cão do estudo. Raspagens profundas da pele (~4 cm²) foram feitas dos mesmos 5 locais em cada cão em cada exame. As raspagens foram transferidas para uma lâmina de microscópio identificada contendo óleo mineral e examinada com o auxílio de um estereomicroscópio. Todos os ácaros vivos (independentemente do estágio de desenvolvimento) foram contados e uma única contagem de ácaros vivos registrada. Os ácaros mortos não foram incluídos nas contagens.

A porcentagem de redução média nas contagens de ácaros do momento antes e depois da administração para cada grupo foi calculada como:

$$\text{Diminuição (\%)} (\text{grupo}) = \left(\frac{M \text{ pré-administração} - M \text{ pós-administração}}{M \text{ pré-administração}} \right) \times 100$$

Onde M pré-administração é a média aritmética das contagens de ácaros vivos antes da administração e M pós-administração é a média das contagens de ácaros vivos após a administração.

Nenhum critério específico definindo falha ou sucesso do tratamento foi aplicável, uma vez que a eficácia do tratamento não era baseada em uma taxa de sucesso por animal, mas sim na redução média das contagens de ácaros vivos (antes e depois da administração) para o grupo específico como um critério primário pré-definido. Além disso, como o objetivo primário deste estudo era a avaliação da eficácia usando as contagens de ácaros

vivos como critério, as causas subjacentes específicas que levaram à demodicose generalizada canina não foram investigadas.

As contagens de ácaros medidas durante o estudo foram comparadas usando uma análise da covariância de medidas repetidas (modelo linear misto RMAN-COVA), com o tratamento, a visita e a interação do tratamento por visita como efeitos fixos; o animal como efeito aleatório e os valores antes da administração como covariada (SAS versão 9.3 TS Nível 1M2, SAS Institute (Pty.) Ltd., Houghton Johannesburg, África do Sul). O nível de significância dos testes formais era 5% e todos os testes eram bilaterais.

A estrutura da covariância na análise das medidas repetidas foi investigada usando 4 pressuposições estruturais, a saber, simetria composta (CS), CS com

variâncias heterogêneas (CSH), autorregressivo de primeira ordem [AR(1)] e autorregressivo de primeira ordem com variâncias heterogêneas [ARH(1)]. A pressuposição que desse o valor mínimo do critério de informação de Akaike (AIC) era selecionada na análise final. Se a interação do tratamento por visita fosse significativa ($P < 0,05$), então o efeito no grupo de tratamento era determinado em cada visita usando o LSMEANS com TRT x VISITA no enunciado.

Se a interação do tratamento por visita não fosse significativa, então o principal efeito do tratamento era avaliado (usando um alfa de 0,05 como significativo). As variâncias heterogêneas nos dados das contagens de ácaros não transformados (média aritmética) levaram ao uso de um teste de Kruskal-Wallis em lugar do RMANCOVA.

Tabela 1. Contagens de ácaros de cada cão e eficácia calculada após o tratamento dos cães com demodicose generalizada com fluralaner tópico ou uma combinação de imidacloprida e moxidectina

Tratamento	Cão	Contagem de ácaros			
		Período basal (Dia -2)	Dia 28	Dia 56	Dia 84
Fluralaner	1	114	0	0	0
	2	159	1	1	0
	3	48	0	0	0
	4	698	0	0	0
	5	240	3	0	0
	6	136	0	0	0
	7	26	0	0	0
	8	72	0	0	0
	Média	186,6	0,5	0,1	0,0
	Eficácia (%)	na	99,7	> 99,9	100
Imidacloprida / moxidectina	1	36	1	0	5
	2 ^a	101	40	1	0
	3 ^a	286	144	15	14
	4 ^a	165	394	39	5
	5	83	1	95	143
	6	130	24	2	0
	7	308	167	9	1
	8 ^a	39	264	466	983
	Média	143,5	129,4	78,4	143,9
	Eficácia (%)	na	9,8	45,4	0
	Valor de P (teste de Kruskal-Wallis)	na	$X^2 = 9,8401$, $df = 1$, $P = 0,0017$	$X^2 = 9,1891$, $df = 1$, $P = 0,0024$	$X^2 = 8,4375$, $df = 1$, $P = 0,0037$

^a Cães que receberam um tratamento semanal

Abreviação: na não aplicável

Resultados

Não foram registrados eventos adversos relacionados ao tratamento em nenhum dos cães do estudo. As contagens de ácaros nos cães não tratados e a eficácia calculada (Tabela 1) mostram que o tratamento com fluralaner foi significativamente ($P < 0,01$) mais eficaz do que a combinação de imidacloprida e moxidectina para eliminar os ácaros dos cães com demodicose generalizada em todos os 3 momentos de avaliação (veja também o exemplo fotográfico na Fig. 1). No grupo tratado com fluralaner, apenas 1 cão tinha 1 ácaro em 56 dias após o tratamento e não foram contados ácaros em

nenhum dos cães em 84 dias após o tratamento. Dos cães tratados com uma combinação tópica de imidacloprida e moxidectina, somente 1 cão estava livre dos ácaros em 56 dias (após pelo menos 2 tratamentos) e apenas 2 dos 8 cães estavam livres de ácaros ao final do estudo de 12 semanas. Contudo, 2 cães no grupo da imidacloprida/moxidectina mostraram um aumento nas contagens de ácaros após o tratamento e, embora a eficácia tenha sido baseada nas contagens médias de ácaros do grupo, isto teve impacto significativo na eficácia deste tratamento (consulte as contagens de ácaros individuais tabuladas na Tabela 1).

Discussão

Esses resultados mostram que o fluralaner tópico é altamente eficaz no controle de ácaros *Demodex* sp. em cães com demodicose generalizada, como foi relatado previamente para o fluralaner administrado oralmente [1]. A combinação de imidacloprida e moxidectina é significativamente menos eficaz na eliminação dos ácaros. Na avaliação final deste estudo, não havia diferença entre o número médio de ácaros nos cães tratados com imidacloprida e moxidectina comparado ao do início do estudo, principalmente devido ao aumento da contagem de ácaros em dois cães deste grupo. Esses achados também são condizentes com resultados anteriores [1].

Os dados farmacocinéticos do fluralaner administrado oralmente e topicamente mostram que existem diferenças sutis entre os níveis plasmáticos do medicamento após a administração por essas diferentes vias. [5, 6]. No entanto, os resultados deste e do estudo anterior [1] mostram que qualquer uma das abordagens de administração (tópica ou oral) fornece níveis do medicamento suficientes para conseguir a eliminação dos ácaros. Ao mesmo tempo, é interessante observar que uma investigação dos níveis de ácaros em cães saudáveis tratados com fluralaner não encontrou um efeito significativo nas populações de ácaros ao final do período do estudo [7]. Uma possível explicação poderia ser que existe uma diferença nos níveis do medicamento obtidos nos folículos capilares dos cães com demodicose generalizada comparados aos folículos capilares do cão não afetado. No entanto, a informação acima deve ser considerada com cautela, pois o estudo mencionado [7] avaliou a presença de DNA de ácaro in animais clinicamente saudáveis e não de raspagens da pele de áreas visualmente afetadas.

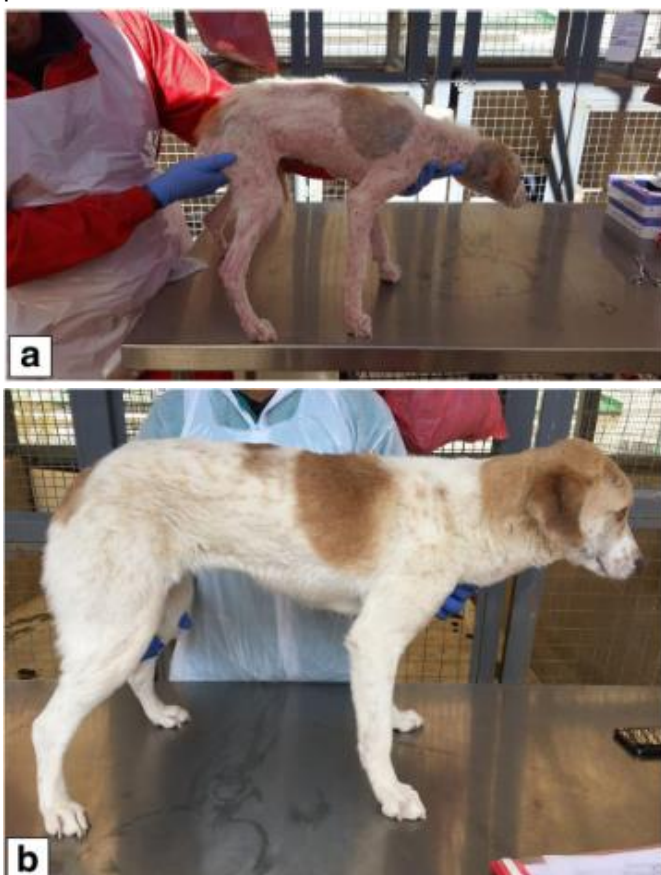


Fig. 1. Exemplo de crescimento de pelo em um cão que sofria de demodicose generalizada antes do tratamento (a) e 12 semanas depois do tratamento com fluralaner tópico (b).

Conclusões

Uma única administração tópica de fluralaner é altamente eficaz na eliminação de ácaros dos cães com demodicose generalizada. Administrações tópicas repetidas de uma combinação de imidacloprida e moxidectina são significativamente menos eficazes para a eliminação de ácaros.

Abreviações

AIC: Critério de informação de Akaike; AR1: Autorregressivo de primeira ordem; ARH1: Autorregressivo de primeira ordem com variâncias heterogêneas; PC: Peso corporal; CS: Simetria composta; CSH: CS com variâncias heterogêneas; Dia: Dia do estudo
LSMEANS: Médias dos mínimos quadrados; RMANCOVA: Análise da covariância de medidas repetidas; TRT: Tratamento

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a toda a equipe técnica e de pesquisa da Clinvet envolvida na condução do estudo, assim como a Karine Péré (perek@orange.fr) e Rob Armstrong pela revisão do manuscrito.

Financiamento

O estudo foi financiado pela empresa patrocinadora, MSD Animal Health. ET atuou como Representante do Patrocinador para este estudo. A função de ET é descrita em "Contribuições dos autores".

Disponibilidade dos dados e materiais

Os conjuntos de dados gerados e analisados durante o presente estudo não estão publicamente disponíveis devido a acordos de confidencialidade. Toda a documentação original do estudo está arquivada nas dependências da MSD (Alemanha) pela empresa patrocinadora, enquanto que as cópias estão arquivadas nas dependências da Clinvet em Bloemfontein, África do Sul.

Contribuições dos autores

LM realizou o estudo e escreveu o relatório do estudo com a colaboração de ET e JJF. JJF preparou a primeira minuta do manuscrito. LM e ET revisaram a minuta do manuscrito e forneceram colaboração. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Aprovação ética e permissão da participação

A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética para Animais da ClinVet (CAEC) antes do início do estudo.

Permissão para a publicação

Não aplicável.

Conflito de interesses

JJF é empregado da Clinvet International (Pty) Ltd e LM da Clinvet Marrocos. Ambos são afiliados à organização de pesquisa (Clinvet) que realizou o estudo. ET é empregado da MSD, a empresa patrocinadora que financiou o estudo.

Nota do Editor

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

Detalhes dos autores

¹Clinvet International (Pty) Ltd, Uitzich Road, Bainsvlei, Bloemfontein, South Africa. ²Clinvet Morocco, Douar Dbabebj, Beni Yekhlef, 28815 Mohammedia, Morocco. ³MSD Animal Health Innovation GmbH, GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

Recebido em: 27 de junho de 2018, Aceito em: 23 de novembro de 2018
Publicado online em: 25 de janeiro de 2019

Referências

1. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerth AR, Frénais R. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors*. 2015;8:187.
2. Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RK, Frénais R, Heckerth AR. Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasit Vectors*. 2016;9:392.
3. Taenzler J, de Vos C, Roepke RK, Frénais R, Heckerth AR. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasit Vectors*. 2017;10:30.
4. European Medicinal Agency. Advocate, Summary of Product Characteristics. 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/advocate-epar-product-information_en.pdf.
5. 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.
6. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasit Vectors*. 2016;9:296.
7. Zewe CM, Altet L, Lam ATH, Ferrer L. Afoxolaner and fluralaner treatment do not impact on cutaneous *Demodex* populations of healthy dogs. *Vet Dermatol*. 2017;5:468-e107

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 [embimedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)

