

Segurança do tratamento concomitante de cães com fluralaner (Bravecto™) e milbemicina oxima – praziquantel.

Feli M Walther^{1*}, Petr Fisara², MarkJ Allan¹, Rainer KA Roepke¹ e Martin C Nuernberger¹

Resumo

Retrospecto: Fluralaner (Bravecto™; Merck/MSD Animal Health) é um novo ectoparasiticida sistêmico para cães que proporciona controle de longa duração das pulgas e carrapatos após uma única dose oral. Milbemicina oxima e praziquantel são rotineiramente usados para controlar *Dirofilaria immitis* e infecções por vermes intestinais em cães. A segurança do uso concomitante de fluralaner e um comprimido combinado de milbemicina oxima mais praziquantel disponível comercialmente, em particular com relação aos sintomas gastrointestinais, foi investigada usando doses orais nas taxas ou acima das taxas máximas recomendadas.

Achados: Alguns achados clínicos menores e transitórios foram observados durante o período do estudo; no entanto, nenhum desses foi considerado relacionado ao tratamento concomitante com fluralaner e milbemicina oxima mais praziquantel, ou ao uso de qualquer um dos produtos individualmente.

Conclusões: O tratamento concomitante com fluralaner, milbemicina oxima e praziquantel é bem tolerado em cães.

Unitermos: Bravecto™, Fluralaner, Cão, Segurança, Milbemicina oxima, Praziquantel.

Achados

O fluralaner (Bravecto™; Merck/MSD Animal Health) é um produto inseticida e acaricida administrado sistemicamente. Numerosos estudos, incluindo um estudo de campo recente em cães, mostraram que uma única dose de fluralaner administrada oralmente em comprimido mastigável fornece controle de pulgas e carrapatos por doze semanas [1].

A milbemicina oxima é ativa contra os estágios larvais e adultos dos nematódeos, assim como contra os estágios sanguíneos larvais do verme do coração (*Dirofilaria immitis*). O praziquantel é ativo contra cestódeos e trematódeos [2,3].

Os cães podem concomitantemente ser expostos a infestações de carrapatos e pulgas, infestações de vermes do coração e infestações de vermes intestinais, portanto, os veterinários podem optar por administrar fluralaner concomitantemente com milbemicina oxima e praziquantel. Para ambos os produtos, efeitos gastrointestinais leves e transitórios, como vômito, inapetência, baba e diarreia, podem ocorrer após a administração oral [2-4]. Para confirmar a segurança do uso concomitante de fluralaner e milbemicina oxima mais praziquantel, em particular com relação aos sintomas gastrointestinais, foi conduzido um estudo em cães saudáveis. Comprimidos de fluralaner (Bravecto™)

e um comprimido combinado de milbemicina oxima mais praziquantel disponível comercialmente foram administrados oralmente na dose ou acima da dose de tratamento recomendada (dose de tratamento recomendada: 25-56 mg/kg PC para o fluralaner, 0,5 - 5 mg/kg PC para a milbemicina oxima, 5-50 mg/kg PC para o praziquantel) [2-4].

Métodos

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 2014/05/768).

Vinte cães machos e fêmeas saudáveis de várias raças, de 1,4 - 8,6 (média 5,3) anos de idade e pesando 5,8 - 33,9 (média 21,6) kg, foram designados randomicamente a dois grupos de estudo. Os cães foram aclimatados por 7 dias antes do tratamento. No dia 0, os cães do grupo de tratamento receberam comprimidos mastigáveis de fluralaner e comprimidos combinados de milbemicina oxima mais praziquantel disponíveis comercialmente. Os cães do grupo controle receberam somente os comprimidos combinados de milbemicina oxima mais praziquantel.

* Correspondência: feli.walther@msd.de

¹ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany

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

Tabela 1. Doses de fluralaner, milbemicina oxima e praziquantel administrados aos cães do grupo de tratamento e do grupo controle.

Princípio ativo (mg/kg)	Grupo de tratamento		Grupo controle	
	Faixa de dose	Dose média	Faixa de dose	Dose média
Fluralaner	50 – 87	64	-	-
Milbemicina oxima	2,6 – 4,4	2,9	2,5 – 4,1	2,8
Praziquantel	26 – 44	29	25 – 41	28

Tabela 2. Achados clínicos no grupo de tratamento e no grupo controle após o tratamento.

	Número de cães afetados	
	Grupo de tratamento*	Grupo controle**
Lesões cutâneas pequenas e leves isoladas (marcas / papiloma / manchas inflamadas/alopecia/eritema/laceração/esfoladura/crosta/descamação)	4	7
Pequena quantidade de secreção ocular serosa	2	1
Arritmia sinusal	1: dia 28	(1: dia -7)
Fezes amolecidas com fezes normais	1: dia 7	0
Outros	1 excesso de cera de ouvido, 2 tártaro dentário	1 secreção peniana, 1 tártaro dentário, 1 claudicação transitória

*Nenhuma dessas observações foi considerada como relacionada ao tratamento, porque uma incidência similar ocorreu no grupo controle, elas já tinham sido observadas antes do tratamento e/ou devido ao longo intervalo entre o tratamento e a ocorrência. Todas as observações foram achados comuns em uma colônia de cães.

**Nenhuma dessas observações foi considerada como relacionada ao tratamento, pois elas já tinham sido observadas antes do tratamento e/ou são achados comuns em uma colônia de cães.

As doses reais administradas aos cães em ambos os grupos do estudo são apresentadas na Tabela 1. Os cães de ambos os grupos foram alimentados diretamente antes do tratamento conforme recomendado nas bulas do produto [2-4].

Os cães de ambos os grupos foram observados quanto à saúde geral durante a primeira hora após o tratamento e foram examinados por um veterinário 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 e 84 horas, e 4, 5, 6 e 7 dias após o tratamento. O veterinário examinava anormalidades no comportamento, locomoção, pelo e pele, respiração, olhos, ouvidos, nariz, cavidade oral, membranas mucosas, tempo de reposição capilar, palpação do pulso, vômito, fezes e urina presentes na baia e quaisquer outras anormalidades visíveis.

Os exames veterinários continuavam nos dias do estudo, 16 e 28 (os exames incluíram a avaliação de anormalidades no comportamento, locomoção, auscultação do coração e tórax, frequência cardíaca, frequência respiratória, palpação do pulso, membranas mucosas, tempo de reposição capilar, palpação abdominal, linfonodos superficiais, pele, olhos, pupilas, ouvidos, nariz, boca, dentes, língua, ânus, vagina, orifício peniano, glândulas mamárias, testículos, articulações, patas, almofadas das patas, temperatura retal, condição corporal) e observações da saúde geral dos cães em suas baias eram realizadas duas vezes ao dia com pelo menos 6 horas de intervalo. O veterinário investigador do estudo avaliava todos os parâmetros registrados e todos os achados clínicos quanto à sua relação com o tratamento com fluralaner e/ou com o produto combinado de milbemicina oxima mais praziquantel. Os pesos corporais eram registrados semanalmente.

Resultados e discussão

Durante todo o período de 4 semanas do estudo, não foram encontrados achados relacionados ao tratamento

concomitante com fluralaner e milbemicina oxima mais praziquantel (grupo de tratamento), ou ao tratamento com milbemicina oxima mais praziquantel (grupo controle).

Os cães estavam no estado alimentado quando tratados, assegurando a máxima exposição sistêmica ao fluralaner [5]. As observações clínicas foram programadas para cobrir o período de mais alta exposição sistêmica à milbemicina oxima, ao praziquantel [2,3] e ao fluralaner [6]. Portanto, os sinais clínicos associados ao uso concomitante, p. ex., sintomas gastrointestinais, estariam mais provavelmente aparentes nesses momentos. No entanto, não foi observado vômito, diarreia ou outros sinais clínicos em nenhum cão durante a primeira hora da observação clínica ou durante os frequentes exames veterinários realizados durante os primeiros dias subsequentes ao tratamento. Achados clínicos ocasionais foram observados em cães individuais do grupo tratado e do grupo controle durante o estudo (Tabela 2). Os achados clínicos incluíram incidências de lesões cutâneas pequenas e leves isoladas (ambos os grupos; incluem marcas, papiloma, manchas inflamadas, alopecia, eritema, laceração, esfoladura, crostas, descamação), pequenas quantidades de secreção ocular serosa (ambos os grupos), excesso de cera no ouvido (grupo tratado), tártaro dentário (ambos os grupos), secreção peniana (grupo controle), claudicação transitória imediatamente após o tratamento (grupo controle), arritmia sinusal (ambos os grupos; evento único no grupo tratado 28 dias após o tratamento) e fezes amolecidas com fezes normais (grupo tratado; evento único 7 dias após o tratamento); todos esses foram menores e transitórios em ambos os grupos e nenhum afetou a condição de saúde geral dos cães. As observações no grupo tratado foram consideradas como não relacionadas ao tratamento concomitante com fluralaner e milbemicina oxima mais praziquantel ou ao

uso de qualquer um dos produtos individualmente, porque uma incidência similar ocorreu no grupo controle, elas já tinham sido observadas antes do tratamento e/ou devido ao longo intervalo entre o tratamento e a observação. Todas as observações foram achados comuns em uma colônia de cães. As observações no grupo controle foram consideradas como não relacionadas ao tratamento com milbemicina oxima mais praziquantel, porque elas já tinham sido observadas antes do tratamento e/ou são achados comuns em uma colônia de cães.

Não houve alterações óbvias nos pesos corporais médios dos grupos durante o estudo (os pesos corporais médios do grupo de tratamento eram 21,3 kg antes do tratamento e 22,1 kg ao final do estudo e do grupo controle 21,9 kg antes do tratamento e 22,6 kg ao final do estudo).

Esses resultados são compatíveis com os dados anteriores mostrando nenhuma evidência de interações do Bravecto™ com outros produtos medicinais veterinários usados rotineiramente [3,7].

Conclusão

O tratamento concomitante com fluralaner, milbemicina oxima e praziquantel é bem tolerado em cães.

Conflito de interesses

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

Contribuições dos autores

FMW, PF, 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 à Von Berky Veterinary Services, Kurwongbah, Queensland, Austrália, pela assistência com o estudo.

Detalhes dos autores

¹MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany. ²MSD Animal Health, 26 Artisan Road, Seven Hills, NSW 2172, Australia

Recebido em: 7 de agosto de 2014, Aceito em: 6 de outubro de 2014
Publicado online em: 15 de outubro de 2014

Referências

1. Rohdich N, Roepke RKA, Zschesche 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.
2. SPC_262851 milbemax chewable tablets for dogs. 2013, <http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/>.
3. SPC_262853 milbemax chewable tablets for small dogs and puppies. 2013, <http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/>.
4. European Commission: Community register of veterinary medicinal products, product information bravecto, annex 1

summary of product characteristics. 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002526/WC500163859.pdf.

5. 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.
6. 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.
7. Walther FM, Fisara P, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ protectorband (deltamethrin). *Parasit Vectors* 2014, **7**:105.

doi:10.1186/s13071-014-0481-y

Cite este artigo como: Walther et al.: Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto™) and milbemycin oxime - praziquantel. *Parasites & Vectors* 2014 **7**:481.

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

