

INFLUÊNCIA DO USO DO FLURALANER SOBRE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM CÃES

Diógenes Gama Lacerda¹, João Paulo Machado²

Resumo: O uso do fluralaner tem gerado debates pelo fato de alguns proprietários e até Médicos Veterinários acusarem o fármaco de supostamente causar efeitos adversos e intoxicações em seus cães e, em alguns casos, até mesmo a morte. O objetivo deste trabalho foi investigar possíveis alterações hematológicas e bioquímicas séricas relacionadas ao uso do fluralaner em cães adultos e sem raça definida. Foram utilizadas amostras sanguíneas de seis cães provenientes do canil da Univiçosa. As coletas foram realizadas antes do tratamento (dia 0) com fluralaner e aos 30, 60, 90 e 120 dias após a administração do medicamento. Apesar de alguns parâmetros avaliados demonstrarem variações estatísticas, o fluralaner não foi capaz de causar alterações graves e duradouras em tais parâmetros. Estudos com um número maior de animais e com avaliações periódicas ainda devem ser continuados.

Palavras-chave: Bravecto®, controle de ectoparasitos, hematologia, reações adversas

Introdução

O controle de pulgas e carrapatos possui grande importância na clínica médica de cães e gatos, uma vez que os distúrbios de pele provocados pelas pulgas representam o problema mais frequente na prática dermatológica veterinária (RAMSEY, 2010). A maior importância dos carrapatos diz respeito ao grande número e à variedade de doenças microbianas que eles transmitem aos animais domésticos (BOWMAN, 2010).

¹ Graduando em Medicina Veterinária – FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA. e-mail: diogenes_gamalacerda@yahoo.com

² Professor do Curso de Medicina Veterinária – FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA. e-mail: jp@univicoso.com.br

Nas últimas décadas houve uma mudança drástica no controle das pulgas devido à introdução no mercado de diversos produtos formulados para administração mensal em cães e gatos (BOWMAN, 2010). Em 2014, a MSD Saúde Animal lançou no Brasil o fluralaner (Bravecto®), primeiro comprimido mastigável com dupla ação parasiticida (pulicida e carrapaticida) (MSD Saúde Animal, 2014). O fluralaner pertence a uma nova classe de compostos com atividade antiparasitária, as isoxazolinas. Esses compostos têm atividade contra o ácido γ -aminobutírico (GABA) e canais de cloro ativados por glutamato com seletividade significativamente maior pelos neurônios do inseto do que sobre os neurônios de mamíferos (WALTHER et al., 2014).

Recentemente, o uso do fluralaner tem gerado debates pelo fato de alguns proprietários e até Médicos Veterinários acusarem o fármaco de supostamente causar efeitos adversos e intoxicações em seus cães e, em alguns, até mesmo a morte. O fato de se tratar de uma nova molécula e, portanto, não haver total conhecimento sobre possíveis efeitos adversos e suas contraindicações, reforça as suspeitas sobre a segurança do fluralaner, apesar de não haver até o momento evidências concretas que possam comprovar a ocorrência de toxicoses relacionadas ao uso desse medicamento.

O objetivo deste trabalho foi investigar possíveis alterações hematológicas e bioquímicas séricas relacionadas ao uso do fluralaner em cães adultos sem raça definida.

Material e Métodos

Este trabalho foi executado após avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o Uso de Animais (CEPEUA) da Faculdade de Ciências e Tecnologia de Viçosa – FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA (Protocolo Nº 007/2017-I).

Foram utilizadas amostras sanguíneas de seis cães, provenientes do Canil do Hospital Veterinário da Univiçosa, sem raça definida, adultos, de ambos os sexos e de diferentes faixas de peso.

Foi realizada coleta sanguínea anteriormente à administração

do fluralaner, caracterizando-se como dia zero (D0), seguida de coletas aos 30 (D30), 60 (D60), 90 (D90) e 120 (D120) dias após a administração. As coletas foram feitas por meio de punção venosa, utilizando seringa de 5,0 mL e agulha hipodérmica 25x7 (25 mm de comprimento x 0,7 mm de diâmetro). A veia de eleição para coleta sanguínea variou entre veia cefálica, veia jugular externa e veia safena lateral. O sangue coletado foi armazenado em tubos com anticoagulante EDTA para realização de hemograma e em tubos sem anticoagulante para realização do perfil bioquímico sérico. As amostras foram imediatamente processadas após a coleta.

Imediatamente após ser realizada a primeira coleta sanguínea, foi feita a administração de um comprimido de fluralaner, por via oral, a cada um dos animais, seguindo as dosagens recomendadas de acordo com o peso.

Os parâmetros hematológicos avaliados no hemograma foram os seguintes: hematimetria, hemoglobina, hematócrito, proteína plasmática total (parte do hemograma da rotina do Hospital Veterinário da Univiçosa), VGM (volume globular médio), HGM (hemoglobina globular média), CHGM (concentração hemoglobínica globular média), plaquetas e leucócitos (contagem total e diferencial).

Os parâmetros bioquímicos avaliados foram os seguintes: ureia, creatinina, colesterol total, triglicérides, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), GGT (gama glutamiltransferase), FA (fosfatase alcalina), bilirrubina total, proteínas totais, albumina, cálcio, fósforo, globulina e relação A/G (albumina/globulina).

Os resultados das análises bioquímicas e hemograma foram analisados de forma pareada e submetidos à Análise de Variância (ANOVA) para que as médias fossem comparadas por meio do teste de Tukey, utilizando software SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc., San Jose, USA), ao nível de 5% de significância.

Resultados e Discussão

No hemograma foram observadas diferenças estatísticas entre os dias de coleta em quatro dos oito parâmetros avaliados. Tais

diferenças se manifestaram no hematócrito; proteínas plasmáticas totais; VGM e HGM. Já os valores de hematimetria, hemoglobina, CHGM e plaquetas não se manifestaram estatisticamente diferentes entre os diferentes dias de coleta ao longo do tempo.

O hematócrito apresentou-se em níveis mais elevados em D0 se comparados com os níveis expressos em D90, não havendo variação estatística nas demais coletas. Tal redução foi observada em todos os seis animais testados.

A proteína total demonstrou valores maiores em D0 e, posteriormente, sofreu queda em seus níveis até atingir os menores valores em D90, elevando-se discretamente em D120 em relação à coleta anterior.

O VGM apresentou-se em níveis superiores em D0 em relação a D90, não havendo diferenças significativas nas demais coletas. Não se observou variação nos valores de HGM durante D0, D30 e D60, porém todas as três coletas apresentaram valores superiores em relação a D90, quando foi constatado o valor mais baixo, e D120.

Em estudo realizado por Walther et al. (2014) observou-se que animais tratados com doses de fluralaner cinco vezes maiores que a dose máxima recomendada apresentaram valores menores de hematócrito quando comparados aos animais do grupo controle. Isso pode indicar que o fluralaner seja responsável por causar tal redução. Porém, tal redução não foi considerada clinicamente relevante pelos autores.

Os achados para VGM e HGM, quando associados aos do hematócrito, permitem inferir que, aos 90 dias pós-administração, tanto o volume das hemácias quanto a quantidade de hemoglobina também diminuíram. Além disso, tais dados podem explicar a redução do hematócrito também neste mesmo período (dados apresentados acima), pois, uma vez que o tamanho das hemácias está menor, há uma tendência à diminuição do hematócrito. De fato, nenhum animal se apresentou anêmico durante todo o tratamento, o que mostra mais uma vez que a redução do hematócrito está associada ao volume das hemácias, não ao número.

As proteínas plasmáticas totais apresentaram os maiores valores em D0, portanto, logo após a administração do fluralaner

houve uma diminuição estatisticamente significativa, observada de modo gradativo até D90, quando foi constatado o menor valor. Do mesmo modo, é neste período que o efeito protetor do medicamento se finda. Após este período houve discreta elevação em D120, quando já não existe mais a influência do medicamento. É relatado que o medicamento tem efeito protetor que dura por três meses, ou 12 semanas (Bravecto®, 2017). Em estudo realizado por Kilp et al. (2014) foi relatado que o fluralaner pôde ser quantificado no plasma por até 112 dias. Contudo, estes mesmos autores relatam elevada taxa de proteína de ligação e consideram que esta elevação se deve à predominância de depuração hepática do fármaco, presumindo que esta seja a principal via de eliminação. Tal afirmação pode denotar que exista uma sobrecarga hepática para eliminação do fluralaner, mesmo que em grau leve.

Dentre os parâmetros bioquímicos foram observadas variações estatísticas nos valores de ureia; creatinina; triglicérides; AST; bilirrubina total; albumina; cálcio; globulina e relação A/G.

Diversos parâmetros se mostraram aumentados aos 30 dias, dentre os quais: ureia, AST, albumina, triglicérides, globulina e cálcio. Por outro lado, bilirrubina e creatinina se mostraram diminuídas neste mesmo período. Em muitos destes casos, não existem relações que justifiquem a diminuição de um parâmetro com conseqüente elevação de outro.

A elevação de bilirrubina ocorreu somente aos 60 dias, ao contrário da AST, o que torna difícil associar estas variações a possíveis lesões hepáticas. Um dos achados mais relevantes no presente estudo foi uma elevação significativa das concentrações da enzima AST a qual se manteve elevada após a administração do fármaco. Enzimas hepatoespecíficas, tais como ALT e FA não apresentaram elevações significativas.

Um dos únicos estudos mais completos encontrados na literatura que avaliou parâmetros hematológicos e bioquímicos foi o realizado por Walther et al. (2014). Nesse trabalho os resultados apresentados demonstram diminuição não significativa das concentrações de creatinina plasmática, albumina, relação A/G. Além de aumento da globulina. Tais autores, no entanto,

realizaram as coletas de sangue nos dias 0, 8, 50, 106 e 162, mas não são apresentadas as variações de valores ao longo do tempo, apenas a média dos valores aos 162 dias. Porém, citaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratados e os grupos controle para alguns parâmetros de patologia clínica. Além disso, citam que alguns poucos resultados em marcações de tempo individuais caíram fora dos intervalos de referência. Tais variações foram consideradas pelos mesmos como clinicamente irrelevantes.

Todos os estudos disponíveis na literatura e que constam no Dossiê Técnico do produto comercial afirmam que não existem alterações clinicopatológicas significativas, o que não dispensa a continuação de estudos sobre este tema.

Conclusões

Apesar de terem sido observadas diversas alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos após administração do fluralaner, ainda não é possível associar tais alterações ao uso deste fármaco, tampouco é possível descartá-las. Todavia é possível inferir que o fluralaner não foi capaz de causar alterações graves e duradouras nos parâmetros aqui avaliados. Estudos com um número maior de animais e com avaliações periódicas ainda devem ser continuados.

Referências Bibliográficas

BOWMAN, D. D. **Georgis: Parasitologia Veterinária**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 432 p.

Bravecto, doze semanas de proteção. Disponível em: <https://www.bravecto.com.br/>. Acesso em: 14 de outubro de 2017.

KILP, S.; RAMIREZ, D.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K. A.; NUERNBERGER, M. C. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. **Parasites & Vectors**. v. 7, n. 85, 2014.

MSD Saúde Animal. **Uma única dose e 12 semanas de tranquilidade contra pulgas e carrapatos: MSD Saúde Animal lança Bravecto.** Disponível em: http://www.msd-saude-animal.com.br/news/uma_unica_dose_semanas_de_tranquilidade_contra_pulgas_e_carrapatos_msd_saude_animal_lanca_bravecto.aspx. Acesso em: 30 de outubro de 2017.

RAMSEY, I. K.; TENNANT, B. J. **Manual de Doenças Infecciosas em Cães e Gatos.** São Paulo: Roca, 2010. 308 p.

WALTHER, F. M.; ALLAN, M. J.; ROEPKE, R. K. A.; NUERNBERGER, M. C. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. **Parasites & Vectors**, v. 7, n. 87, 2014.