

Comparação da preferência demonstrada por cães quando oferecidos dois produtos ectoparasiticidas orais, comercialmente disponíveis, contendo afoxolaner (NexGard®) ou sarolaner (Simparic™)

Douglas S. Carithers¹
Lénaïg Halos²
Jordan Crawford¹
Heather Stanford³
William R. Everett⁴
Sheila J. Gross⁵

1: Merial, Inc., 3239 Satellite Blvd. Duluth, GA, Estados Unidos

2: Merial SAS, 29 Avenue Tony Garnier, Lyon, França

3: Summit Ridge Farms, Susquehanna, PA, Estados Unidos

4: BerTek, Inc., Greenbrier, AR, Estados Unidos

5: Estatística Independente, Piscataway, NJ, Estados Unidos

Palavras-chave: *Palatabilidade, preferência, tratamento com ectoparasiticida oral, adesão*

Resumo

Delineamento do Estudo

A aceitabilidade e palatabilidade das formulações orais são questões críticas para estabelecer e manter excelente adesão do proprietário, especialmente no caso de tratamentos administrados regularmente, como os produtos mensais para controle de pulgas e carrapatos. Estas formulações são desenvolvidas para serem altamente palatáveis e, se possível, assegurar que sejam consumidas de forma voluntária e completa pelo pet. O presente estudo teve como objetivo comparar a preferência de cães entre duas formulações de ectoparasiticidas orais comercialmente disponíveis de afoxolaner (NexGard®, Merial) e sarolaner (Simparic™, Zoetis).

Métodos: Em dois experimentos separados, ofereceu-se simultaneamente a 204 cães em dois locais independentes (100 cães do centro 1 e 104 cães do centro 2) uma escolha entre tabletes/comprimidos mastigáveis, de tamanho similar, de afoxolaner e sarolaner. Os 204 cães tiveram oportunidade de farejar os dois produtos e ambos foram simultaneamente oferecidos manualmente a cada cão, permitindo diariamente, durante 4 dias consecutivos, que o cão escolhesse e consumisse um ou outro produto. A cada dia os produtos eram oferecidos em mãos alternadas para evitar qualquer efeito de lateralidade. Foi feito o registro do consumo individual e do comportamento relacionado. Durante a realização dos estudos, as formulações foram oferecidas a cada cão pelo mesmo indivíduo (pesquisador). Foi registrado o número total de tabletes/comprimidos mastigáveis consumidos de cada formulação, e a preferência de cada cão foi definida como o consumo de uma dada formulação em mais dias.

Resultados: Nos dois estudos, foi consumido um total de 622 (81,4%) tabletes de afoxolaner e 142 (18,6%) comprimidos de sarolaner. A proporção no consumo entre NexGard® e Simparic™ (4,4:1) favoreceu NexGard® de forma significativa ($p < 0,0001$). Além disso, em cada dia significativamente ($p < 0,0001$) mais cães consumiram NexGard®.

Nestes dois estudos combinados sobre a preferência demonstrada pelos cães ao longo do período de teste, 93,1% ($p < 0,0001$) preferiram NexGard® em relação a Simparic™, “preferência” sendo definida como o consumo do produto em mais dias. A proporção da preferência por NexGard® em relação a Simparic™ foi de 13,5:1.

Conclusão: Este estudo demonstrou que quando era oferecido aos cães uma escolha entre os dois produtos ectoparasiticidas, foi observada uma preferência significativa por NexGard®.

NexGard® é marca registrada de Merial, Inc., Duluth, GA, Estados Unidos.

Simparic™ é marca registrada de Zoetis, Florham Park, NJ, Estados Unidos.

INTRODUÇÃO

A adesão é um fator crítico para manter a prevenção e controle eficaz e os programas de tratamento.¹ Em geral, os humanos adultos entendem a necessidade das medicações, e tomam os medicamentos necessários no momento oportuno (quando se lembram), mesmo que o medicamento não seja altamente palatável. Na medicina veterinária, o desafio é mais semelhante ao da medicina humana pediátrica. O pai/mãe (proprietário do pet) tem consciência da necessidade crítica do medicamento, mas a criança (ou o pet) não entende e não tolera de imediato algo que não tem gosto, não tenha um gosto bom ou tem um sabor residual desagradável, principalmente se for um produto a ser administrado a longo prazo. Para fazer frente a este desafio, agentes saborizantes têm sido historicamente adicionados aos medicamentos para torná-los mais atraentes ou toleráveis. Como resultado, muitos medicamentos são agora formulados como mastigáveis e as soluções orais são promovidas como aceitáveis tanto para a saúde humana como a animal. Infelizmente, a simples inclusão de um agente saborizante no medicamento nem sempre torna o produto tolerável para o paciente, especialmente quando é necessária a administração a longo prazo.²

Em geral, a administração de medicamentos a longo prazo tem sido sempre um desafio, mesmo com as formulações às quais foram adicionados saborizantes. Como resultado, mais do que depender de formulações com adição de saborizante, há uma tendência para buscar e desenvolver formulações que sejam mais palatáveis utilizadas como veículos para medicamentos. Para este esforço, a consideração tem sido melhorar a conveniência e com isso maximizar a adesão. Para os animais de companhia, as formulações de medicamentos altamente palatáveis podem ser consideradas como um meio de facilitar a ligação entre o homem e o animal. De fato, se um produto for mais apetitoso para um cão ou um gato, será considerado como um petisco especial tanto pelo pet como pelo proprietário. Não há um padrão ou uma definição de palatabilidade que sejam amplamente aceitos.

Recentemente, o Comitê para os Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) da Agência Europeia de Medicamentos ratificou uma diretriz sobre a demonstração da palatabilidade de medicamentos veterinários, em que a palatabilidade é definida como “a propriedade de ser aceitável por via oral”, “gosto agradável” ou “gosto aceitável”. Quando aplicado a um produto veterinário, este termo sugere que o produto é palatável o suficiente para assegurar o consumo voluntário.³

É complicado determinar a palatabilidade em cães e gatos devido à natureza subjetiva da resposta individual do animal em um dado momento ou ao longo de um período de tempo. Um teste de preferência é baseado na livre escolha entre duas opções e é estruturado para responder às perguntas: O animal prefere uma opção e não a outra? A preferência é constante, ao longo de um período de tempo, mais do que quando oferecido uma única vez? Como os estudos de preferência oferecem uma alternativa, permitindo que os animais façam uma escolha, estes testes são mais sensíveis do que um teste de aceitação.⁴

Recentemente, vários compostos da classe isoxazolina têm sido comercializados como tratamento ectoparasiticida de administração oral para cães. A meta do presente estudo foi avaliar a preferência demonstrada por cães quando era oferecida simultaneamente a escolha entre duas das formulações orais de moléculas da família isoxazolina: afoxolaner, formulada como tablete mastigável, macio, palatável, sabor carne (NexGard®, Merial) e sarolaner, formulada como comprimido mastigável sabor fígado (Simparic™, Zoetis).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram conduzidos dois experimentos separados, com delineamento similar, em dois centros de estudos distintos. Um total de 204 cães foram incluídos no estudo, 100 cães no centro 1, (Summit Ridge Farms) e 104 cães no centro 2 (BerTek, Inc.). No centro 1, foram incluídos 49 fêmeas e 51 machos. Estes cães pesavam entre 6,85 kg e 18,65 kg, e tinham idades entre 3,5 meses e 14 anos. No centro 2, foram incluídos 57 machos e 47 fêmeas. Estes cães pesavam entre 9,9 kg e 16,8 kg e tinham idades entre 10 meses e 8 anos.

Manejo e Bem-estar Animal

Estes estudos foram conduzidos por organizações independentes de pesquisa mediante contrato. O manejo dos animais foi similar nos dois centros e com a devida atenção ao seu bem-estar. O manejo dos animais estava em conformidade com as aprovações da Comissão Institucional de Cuidados e Uso de Animais (IACUC) da Merial, e os protocolos do estudo foram revisados e aprovados antes do início pela IACUC de Summit Ridge Farms e a IACUC de BerTek, Inc. Os dois centros atendiam as exigências de bem-estar animal do USDA-APHIS e o cães foram alojados em gaiolas de tamanho compatível com a Lei de Bem-Estar Animal e tiveram um período de pelo menos 7 dias para se aclimatarem ao centro em que o estudo seria feito. Antes do início do estudo foi determinada a disposição dos cães em aceitar os petiscos oferecidos em uma mão aberta. Todos os cães foram alimentados pela manhã (pelo menos 4 horas antes do teste) com uma ração comercial balanceada, para satisfazer suas necessidades nutricionais, e água fresca foi disponibilizada por meio de um sistema automático. Todos os cães foram avaliados duas vezes por dia e as gaiolas e comedouros foram limpos e higienizados diariamente. Os cães foram mantidos em um ciclo com 12 horas de luz e 12 horas de escuridão, sempre com tentativas de manter a temperatura entre 10°C e 30°C.

Tratamento

Os dois experimentos foram conduzidos em quatro dias consecutivos, mas o Dia 0 não foi o mesmo para os dois estudos. Os cães foram testados individualmente e em cada dia do estudo o teste foi feito da mesma maneira pelo mesmo pesquisador. Em cada um dos centros, antes do início do estudo, um produto foi escolhido aleatoriamente para ser oferecido a cada cão no primeiro dia na mão esquerda, e o outro produto foi oferecido na mão direita naquele dia. As mãos segurando os produtos eram invertidas todos os dias (para assegurar que não houvesse por parte dos cães qualquer preferência por uma mão), durante quatro dias consecutivos. Nas duas avaliações utilizou-se as menores apresentações disponíveis no mercado, com dois objetivos: Minimizar a dose total potencial da medicação administrada aos cães durante cada estudo de quatro dias, e assegurar que os dois produtos tivessem tamanhos parecidos, para não criar uma vantagem injusta para qualquer um dos produtos. NexGard® tabletes mastigáveis, 2-4 kg (11,3 mg de afoxolaner), e Simparic™ comprimidos mastigáveis, 2,5-5 kg (10,0 mg de sarolaner) foram oferecidos a todos os cães nos dois estudos.

PROCEDIMENTO DE OFERTA

No centro 1, no Dia 0, NexGard® foi aleatoriamente escolhido para ser oferecido na mão esquerda e Simparic™ foi oferecido na mão direita. No centro 2, Simparic™ foi aleatoriamente escolhido para ser oferecido na mão esquerda e NexGard® na direita. Nos dois estudos, as mãos segurando os produtos eram invertidas diariamente para minimizar qualquer tendência de lateralidade. Neste estudo, as mesmas pessoas conduziam os procedimentos de oferta e de registro para cada cão, e a oferta começava pelo menos quatro horas depois da alimentação habitual pela manhã. Em cada oferta, os produtos eram segurados na ponta dos dedos, posicionados no nível da cabeça do cão, a uma distância de aproximadamente 30 cm e com a mesma distância em relação ao cão, permitindo que o cão farejasse cada produto. Os produtos eram então passados para a palma das mãos e as duas mãos eram abertas, dando ao cão a oportunidade de pegar o produto de uma mão ou da outra.

Depois que o cão tinha selecionado um dos produtos, a mão oposta era fechada, e as duas mãos colocadas atrás das costas do pesquisador. Se o cão não pegasse nenhum dos produtos dentro de um minuto, “nenhum” era anotado no registro dos dados brutos.

O consumo do produto escolhido pelo cão era observado. Se o produto que o cão escolheu era então expelido de sua boca, o cão tinha 30 segundos aproximadamente para apreender o produto novamente e consumi-lo. Se depois deste período de tempo o cão não apreendesse o produto que tinha caído, colocando-o novamente na boca, o pesquisador pegava o produto com a mão apropriada e os dois produtos eram novamente oferecidos, da mesma maneira que na oferta anterior. Se depois de um minuto o cão não tivesse escolhido nenhum dos produtos, “nenhum” era anotado no registro dos dados brutos daquele cão naquele dia. A identidade do produto que foi inicialmente escolhido por cada cão (ou “nenhum”), bem como do produto finalmente consumido por cada cão (ou “nenhum”), eram registrados nos dados brutos originais.

O produto totalmente consumido era o produto preferido naquele dia e estes dados eram registrados para que se pudesse determinar a preferência geral de cada cão, uma vez que o cão é a unidade experimental neste estudo.

TABELA 1. RESUMO DAS PREFERÊNCIAS DOS CÃES NA COMPARAÇÃO ENTRE NEXGARD® E SIMPARIC™

Dia da oferta	No. cães	NexGard®	Simparic™	Nenhum
Dia 0	204	152* (82,2%)	32 (17,8%)	20
Dia 1	204	157* (83,1%)	32 (16,9%)	15
Dia 2	204	149* (76,4%)	46 (23,6%)	9
Dia 3	204	164* (84,1%)	31 (15,9%)	9
Preferência Geral		162* (93,1%)	12 (6,9%)	30

* Significativamente diferente de 50% ($p < 0,0001$)

ANÁLISES ESTATÍSTICAS:

Todas as análises e cálculos foram realizados utilizando SAS Versão 9.4. A significância estatística foi estabelecida como um valor de p bilateral igual a 0,05.

A taxa de consumo foi calculada com base no número total de tabletes/comprimidos de cada produto consumidos durante o estudo. Para a comparação da proporção de tabletes/comprimidos de cada produto consumido foi usado o teste do qui-quadrado.

Para determinar a preferência geral por NexGard®, Simparic™ ou nenhum dos dois, foi feita a comparação do número de vezes que cada produto era inteiramente consumido por cada um dos cães. Se um produto era consumido com maior frequência do que o outro, era definido que o cão preferia aquele produto. Quando havia um empate no número de produtos consumidos (0/0, 1/1, 2/2), a preferência do cão era definida como “nenhum”.

A proporção de cães consumindo NexGard® em cada dia e a proporção de cães preferindo NexGard® ao longo da oferta nos quatro dias foram comparadas a 50% (número igual de cães preferindo cada produto), ignorando os cães que diariamente não consumiam nenhum dos produtos, e os cães que não preferiam nenhum dos produtos no geral, usando um teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Foi consumido um total de 764 tabletes/comprimidos pelos 204 cães durante os 4 dias dos estudos, incluindo 622 (81,4%) tabletes mastigáveis de afoxolaner e 142 (18,6%) comprimidos mastigáveis de sarolaner. Como um todo, houve uma proporção significativa ($p < 0,0001$) de consumo (4,4 para 1) em favor de NexGard® em relação a Simparic™. Em cada dia, um número significativamente ($p < 0,0001$) maior de cães consumiu os Tabletes Mastigáveis de NexGard® do que os Comprimidos Mastigáveis de Simparic™ (Tabela 1).

Nos dois estudos combinados, 93,1% ($p < 0,0001$) dos cães mostraram uma preferência por NexGard® em relação a Simparic™ ao longo do período do teste, sendo que “preferência” é definida como o consumo do produto inteiro em mais dias (Tabela 1). Assim 162 cães preferiram NexGard® enquanto que 12 cães preferiram Simparic™. A proporção da preferência de Tabletes Mastigáveis de NexGard® em relação a Simparic™ foi de 13,5 para 1.

DISCUSSÃO

Neste estudo, quando era oferecida uma escolha entre os dois produtos, 13,5 vezes mais cães preferiram NexGard® a Simparic™. Estes resultados demonstram uma significativa ($p < 0,0001$) preferência geral pela formulação comercialmente disponível de tabletes mastigáveis de afoxolaner em relação à formulação comercialmente disponível de sarolaner. Um estudo anterior avaliou a preferência das formulações orais comercialmente disponíveis de afoxolaner (NexGard®) e fluralaner (Bravecto®, MSD Animal Health) mostrando uma proporção de preferência de 4,9 para 1 em favor de NexGard® frente a Bravecto®.⁵

A palatabilidade de um produto é influenciada pelo seu cheiro e sabor, e também por suas características físicas imediatas (como formato, tamanho, textura, dureza, cor). Não se pode afirmar que a palatabilidade baseia-se exclusivamente na sua composição (saborizantes, adoçantes e/ou agentes mascarantes) e formulação. Considera-se que a preferência natural de cães e gatos tende para sabores com base em carne e misturas complexas de sabores,⁴ e nenhuma característica específica dos ingredientes primários em cada formulação pode explicar a diferença no nível de desejo pelos produtos. Por isso, além do cheiro, sabor e características físicas, os próprios processos de fabricação têm um impacto sobre a palatabilidade. Um ou todos estes componentes podem explicar a diferença observada no presente estudo.

Além da palatabilidade e aceitabilidade, é imperativo desenvolver uma formulação em que a medicação tenha biodisponibilidade consistente, permitindo que a eficácia e a segurança sejam adequadas. Como os ectoparasitas são as causas mais comuns de desconforto de cães e gatos,⁶ assegurar a eficácia contra estas pragas é crítico. Foi demonstrado em estudos anteriores que os tabletes mastigáveis de NexGard® atendem estes critérios. A rápida absorção de NexGard® e sua meia-vida longa permitem a rápida eliminação de pulgas e carrapatos, protegendo contra estes parasitas durante todo o mês.⁷

Os proprietários de pets reconhecem a necessidade de proteger seus companheiros contra parasitas, e estão dispostos a pagar um preço maior pela facilidade de administração.⁸ Também foi afirmado que uma das principais razões para a falha no controle de parasitas relacionadas ao proprietário do pet é a falta de adesão.⁹ Assim, qualquer meio que possa aumentar a conveniência da administração também deve favorecer a adesão, aumentando a prevenção geral contra ectoparasitas. Além de eficácia e segurança, que são os principais atributos de um produto farmacêutico, a palatabilidade está se tornando um critério para escolher um produto oral, uma vez que pode afetar positivamente a conveniência e, possivelmente, a adesão ao tratamento.

Este estudo demonstrou que, quando se oferece aos cães a escolha entre as duas formulações comercialmente disponíveis de compostos isoxazolina, afoxolaner formulado como tablete mastigável palatável sabor de carne (NexGard®) e sarolaner, formulado como comprimido mastigável (Simparic™), foi observada uma preferência significativa ($p < 0,0001$) pela formulação de afoxolaner.

LIMITAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

®NexGard® é marca registrada de Merial Inc., Duluth, GA, Estados Unidos

™SIMPARIC™ é marca registrada de Zoetis.

®Bravecto® é marca registrada de Intervet Inc., uma subsidiária de Merck & Company (d/b/a Merck Animal Health/MSD Animal Health).

Este documento tem apenas propósitos científicos. Qualquer referência a uma marca ou marca registrada neste documento é apenas com finalidade de informação e não tem nenhum objetivo comercial ou para reduzir os direitos dos respectivos proprietários da(s) marca(s) ou marca(s) registrada(s).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Adherence to longterm therapies: evidence for action. Geneva : World Health Organisation; 2003
2. Gee SC, Hagemann TM. Palatability of Liquid Anti-Infectives: Clinician and Student Perceptions and Practice Outcomes. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT. 2007;12(4):216-223. doi:10.5863/1551-6776.12.4.216.
3. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) of the European Medicines Agency (2014) Guideline on the Demonstration of Palatability of Veterinary Medicinal Products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170030.pdf
4. Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(10):1399-413.
5. Halos L, Carithers D, Solanki R, Gross SJ. Preference of Dogs between Two Commercially Available Oral Formulations of Ectoparasiticide Containing Isoxazolines, Afoxolaner or Fluralaner. Open Journal of Veterinary Medicine, 5, 25-29. <http://dx.doi.org/10.4236/ojvm.2015.52004>
6. Guaguère, E. and Beugnet, F. (2008) Parasitic skin conditions. In Practical Guide to Canine Dermatology (Guaguère, E. and Prélaud, P., eds), pp. 179–226, Kallianxis
7. American Animal Hospital Association: Compliance: Taking Quality Care to the Next Level – Executive Summary, 2009, Available at: <http://www.aahanet.org/PublicDocuments/Compliance-ExecutiveSummary0309.pdf> Accessed August 16, 2016.
8. Letendre L, Huang R, Kvaternick V, Harriman J, Drag M, Soll M. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable Antiparasitic for dogs. Veterinary Parasitology 201, 190-197.
9. Halos L, Beugnet F, Cardoso L, Farkas R, Franc M, Guillot J, Pfister K, Wall R. Flea control failure? Myths and realities. Trends Parasitol. 2014