



Mariana Martins Coutinho Cabral e Lopes

Investigação Farmacêutica no âmbito do desenvolvimento científico veterinário: panorama atual e perspetivas futuras para o Cão

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Martins Coutinho Cabral e Lopes

Investigação Farmacêutica no âmbito do desenvolvimento científico veterinário: panorama atual e perspetivas futuras para o Cão

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
Orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Martins Coutinho Cabral e Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010130099, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de junho de 2016.

«O papel do Farmacêutico no mundo é tão nobre quão vital. O Farmacêutico representa o órgão de ligação entre a medicina e a humanidade sofredora. É o atento guardião do arsenal de armas com que o Médico dá combate às doenças. É quem atende às requisições a qualquer hora do dia ou da noite. O lema do Farmacêutico é o mesmo do soldado: servir.»

Monteiro Lobato

Agradecimentos

Aos meus Pais, aos meus Irmãos e restante Família:

Um agradecimento particular e muito especial por todo o apoio, incentivo e amor demonstrados ao longo destes anos, que espelham muito esforço e dedicação da minha parte. Jamais se teriam concretizado sem estes pilares incondicionais. Sinto-me lisonjeada por ter nascido no seio da família maravilhosa a que pertenço. Graças a ela nunca me faltou possibilidade de seguir os meus sonhos e objetivos. A eles devo tudo o que hoje sou. Gratidão é o que sinto por tudo o fizeram de mim e por mim. Tentarei retribuir-lhes com o mesmo amor e amizade. Tudo o que fiz, faço e farei espero que se traduza num enorme orgulho para todos eles. O meu Pai e a minha Mãe, dois seres humanos fantásticos e imprescindíveis para a minha vida e criação. Embora relativamente longe, tenho-os sempre perto do coração. Apesar de ter abandonado precocemente a minha terra Natal e ter vindo em busca do conhecimento e concretização profissional para Coimbra, nunca me senti desprovida de aconchego e carinho familiar. Tive a tremenda sorte de me proporcionarem o máximo conforto e recursos, para que nada me faltasse e fosse sempre bem-sucedida aos seus olhos. Estudar e viver/ viver em Coimbra, foi das melhores experiências que me poderiam ter proporcionado a todos os níveis! Uns pais de mão cheia só poderiam dar-me uns irmãos que me encham de orgulho todos os dias, dotados de qualidades várias: bons, amigo do amigo, trabalhadores, génios da ciência, inteligentes.... Os meus melhores amigos! Sempre me ampararam ao longo deste longo, conturbado e aliciante caminho. Desde pequena que fui influenciada a fazer o bem, a ser útil em e para a sociedade, a tornar-me numa pessoa culta e formada, graças à maravilhosa educação que tive e aos ensinamentos que vamos adquirindo por parte dos que nos querem bem. Desde sempre que me incentivaram a batalhar mais e mais, a procurar o mais desafiante e tantas vezes difícil, que me permitiu evoluir e crescer. Tudo isto e tanto mais sem o apoio deles dificilmente se concretizaria. Um agradecimento particular aos familiares que infelizmente partiram, mas que sempre me apoiaram incondicionalmente. Sinto uma enorme saudade de todos eles e um amor imenso que jamais desaparecerá. Destaco aqui a minha Avó materna que partiu recentemente e que foi sem dúvida uma peça fundamental na minha construção enquanto ser humano.

Aos Meus, à minha maravilhosa família, um enorme OBRIGADA! Sinto um amor enorme por vocês que cada dia tende a aumentar mais e mais.

Ao Snoopy:

Setembro de 2004, um mês cheio, uma viagem no tempo que eu dava tudo para fazer, uma das minhas viagens de sonho e que não vai passar disso. Lembro-me como se fosse hoje, eras tão pequeno, recém-nascido, acabado de chegar. Não sabia bem como se cuidava de ti. Um ser inofensivo, que logo despertou em mim um misto de sentimentos, tão bons, puros e genuínos. Fizeste despertar em mim aquela paixão pelos animais, aguçaste-a de tal forma, que foi o que delineou todo o meu percurso até hoje. Fui construindo um carinho enorme por ti, um amor sem explicação, desmedido e embarquei numa missão: a de cuidar de ti por muitos, bons e longos anos. Tinha 11 anos e uma vontade enorme de aprender tudo sobre ti, de me informar e de me especializar em tudo o que a ti respeitasse. Fazias-me tão feliz. Passei a ser uma criança ainda mais satisfeita com a vida, de bem com o Mundo. Passei a ter mais um ser vivo com quem partilhar tudo e com quem passar o tempo. Desde cedo que tomei consciência de que era importante e fazia parte da aprendizagem enquanto ser humano cuidar dos outros, graças a ti. Ganhei responsabilidade desde cedo quando comecei a cuidar de ti e vou-te ser eternamente grata por me teres dado essa oportunidade. Fizeste parte da construção da minha personalidade, aprendi a saber partilhar, construí valores pessoais... Quem ama cuida, e não me deste alternativa, cuidei de ti como só nós sabemos. Desde que te tive, que comecei a magiar, iria eu para Veterinária? Também tinha a paixão pela Farmácia e sabia que sendo eu um dia Farmacêutica, podia investir na área veterinária de igual forma. Assim foi, desde essa altura que leio, me informo, invisto em tudo o que seja matéria relacionada com a tua espécie. Um cão, um sinónimo de uma felicidade imensa, de um coração cheio, sei tão bem o que escrevo. Aos 14 anos separei-me de ti, por motivos académicos, sabes o quanto me custou, lembro-me como se fosse ontem. Ia ver-te quando podia, ligava para saber de ti a todo o instante, mandava o que podia, o que era bom para ti e do teu agrado. Quem me dera voltar a esses tempos, estávamos longe um do outro, mas aí, sabia que o longe era uma questão de quilómetros. Passámos por tanto, fiz-te curativos, dei-te medicação, sofri quando sofreste e te fizeram mal, mas acima de tudo, vivemos coisas maravilhosas que jamais alguém ou o tempo vão apagar. Sempre foste um cão saudável (apesar das peripécias da vida), animado, esperto, inteligente, amigo, companheiro, UM BOM CÃO, o melhor que podia ter tido, sempre o disse vezes sem conta e assim continuarei. Por tudo o que vivi contigo, por tudo o que me ensinaste, por tudo o que partilhámos, escolhi fazer esta monografia por ti. Tornaste-me melhor. Ensinaste-me a dar valor às coisas simples e naturais que a vida tem para nos oferecer. Fizeste parte da minha vida durante muitos anos, mas podiam ter sido mais. Sorte a minha ter-te tido na minha vida.

Não podia ter tido um pequeno Amigo tão grande como tu. Sei que muitos não entendem este tipo de amizade e ligação, o que é de lamentar. Não é realmente qualquer um que tem esta capacidade de amar os animais, de se entregar ao que de mais genuíno a vida tem para nos presentear. Não é qualquer um que tem a habilidade de proteger e cuidar de seres vivos que diferem de nós, apenas na espécie. Não é qualquer um que tem o privilégio de se cruzar na vida com um cão como foi o meu. De uma coisa tenho a firme certeza: tive tanta sorte em ter-te comigo, aliás tivemos, eras como um membro da família. Hoje, em 2016, sou uma pessoa mais pobre, menos feliz. Perdi-te, para sempre. Abril, mês negro, nunca vou esquecer aquele dia em que soube que ia ficar longe de ti e desta vez, para sempre. Deixaste-me de repente, pergunto-me todos os dias porquê, não é justo. Já fazer 12 anos, tínhamos tanto ainda para viver juntos. Que ironia, recebi-te com 11 anos e deixaste-me com os teus 11 anos. Quero que saibas que foste um dos melhores presentes que a vida me deu e dos melhores que a vida me tirou, é injusto, mas já ouvi dizer que a vida é assim, e ensinaste-me mais isto, o pior que me podias ter ensinado. Vou recordar-te para sempre, recordar tudo o que vivemos, e se algum dia, a minha memória me atraiçoar e levar de mim algum desses momentos, devolve-me tudo isso em sonhos. Vou amar-te eternamente Snoopy.

Aos meus Amigos:

Um agradecimento pela partilha e cumplicidade ao longo destes anos de faculdade. Sem a menor dúvida de que os amigos de faculdade são para a vida. Todo o caminho percorrido, seria mais difícil senão fosse partilhado em vários sentidos com eles.

Aos meus Professores:

Que me transmitiram conhecimentos imprescindíveis para no futuro exercer a minha profissão com diligência e sabedoria mediante várias situações. A eles que me moldaram e me transformaram num ser humano com capacidade profissional para intervir ativamente em sociedade, sinto-me eternamente grata. Obrigada pelo conhecimento, partilha e amizade ao longo destes anos.

Ao Professor Doutor João Canotilho:

Por último, mas de importância óbvia, um grande bem-haja ao meu Orientador pela disponibilidade e incentivo prestados ao longo da elaboração da presente monografia.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	XI
ABSTRACT.....	XII
RESUMO.....	XIII
1. O FARMACÊUTICO E O SEGMENTO VETERINÁRIO.....	I
2. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO NACIONAL ATUAL DOS MEDICAMENTOS E PRODUTOS PARA USO VETERINÁRIO.....	2
3. PRINCIPAIS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS QUE ATUAM NO MERCADO GLOBAL DA SAÚDE ANIMAL.....	3
4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS.....	3
5. AFEÇÕES PREVALENTES NO CÃO.....	4
6. ALTERNATIVAS À DESPARASITAÇÃO EXTERNA CONVENCIONAL EM CÃES...5	
6.1. BRAVECTO® (Fluralaner): comprimidos mastigáveis.....	5
6.1.1. Uma nova classe de proteção.....	5
6.1.2. Forma farmacêutica, apresentações e posologia.....	6
6.1.3. Propriedades farmacológicas.....	7
6.1.4. Estudos epidemiológicos.....	7
6.1.4.1. Atividade inseticida e acaricida contra Pulgas.....	8
6.1.4.2. Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP).....	10
6.1.4.3. Atividade inseticida e acaricida contra Carraças.....	10
6.1.4.4. Segurança.....	12
6.1.4.5. Doenças zoonóticas.....	12
6.2. BRAVECTO® (Fluralaner): <i>Spot-On</i>	13
7. ALTERNATIVA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA EM CÃES.....	14
7.1. UPCARD® (Torasemida).....	14
7.1.1. Primeira torasemida concebida para cães.....	14
7.1.2. Forma farmacêutica, apresentações e posologia.....	14
7.1.3. Propriedades farmacológicas.....	15
7.1.4. Potencial efeito diurético da Torasemida vs Furosemida.....	16
7.1.5. Segurança.....	17
8. O FUTURO DAS TERAPIAS BIOLÓGICAS NO SETOR VETERINÁRIO – OSTEARTROSE (OA) CANINA.....	18
8.1. AINEs – Terapia sub-padrão.....	18

8.2.	<i>PETization</i> TM	19
8.3.	Ranevetmab (NV-01) – Controlo da dor crónica associada à osteoartrose (OA) canina.....	19
	CONCLUSÃO.....	21
	BIBLIOGRAFIA.....	23

ABREVIATURAS

I&D – Investigação e Desenvolvimento

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

MADRP – Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas

DGV – Direção-Geral de Veterinária

EMA – *European Medicines Agency*/ Agência Europeia do Medicamento

ESCCAP – *European Scientific Counsel Companion Animal Parasites*

DAPP – Dermatite Alérgica à Picada da Pulga

FDA – Food and Drug Administration

RCM – Resumo das Características do Medicamento

EPAR – *European Public Assessment Report*

IV – Administração via intravenosa

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroides

AUC – Área subjacente à curva

T_{máx.} – Tempo máximo requerido para alcançar a concentração máxima do fármaco depois da sua administração

C_{máx.} – Concentração plasmática máxima

OA – Osteoartrose

mAbs – Anticorpos Monoclonais

NGF – *Nerve Growth Factor*/ Fator de Crescimento Neuronal

USAN – United States Adopted Name

ABSTRACT

Nowadays veterinary field has taken, more than ever, clear and important advances that provide a better quality of life to animals. It's imperative the action of a multidisciplinary health team to obtain qualified scientific advances, so, the pharmacist has also an important role in this theme.

In veterinary medicine there are emerging needs in order to develop new therapies that can be helpful to animals and their owners. Pets has taken an increasing featured place in family's life, implying that their health care should be a primary concern. Just talking about dog health there are a lot of questions that science still can't give solutions. There are an impressive overlap of data between human and vetrinary medicine trying to give answers to several animals' needs, however, we should be warned and worried about it because of the side effects that could be, in a worst scenary, death.

Innovative molecules and therapies designed specifically for the dog are now the main focus of pharmaceutical companies with veterinary action domain. The fluralaner, a new class of protection against flea and tick, is a revolutionary molecule with insecticide and acaricide actions. This is an alternative option to the use of fipronil. **UpCard**[®], is the first torasemide design for dogs, to treat congestive heart failure, it's another example of veterinary current inovations.

In the future, the biological therapies involving monoclonal antibodies, promise to revolutionize the global health market, offering valuable alternatives for the treatment of various pathologies, such canine osteoarthritis, as described in this document.

RESUMO

Atualmente a área veterinária é um setor onde se têm feito notar avanços claros e importantes, que fornecem aos animais uma melhor qualidade de vida. É imprescindível a atuação de uma equipa multidisciplinar de saúde para se obterem avanços científicos qualificados, por isso, o farmacêutico tem também um papel importante nesta área.

Na medicina veterinária, são demais as necessidades emergentes em desenvolver novas terapêuticas que respondam convenientemente às carências sentidas pelos animais e respetivos donos. Os animais de companhia têm vindo a assumir um lugar de destaque cada vez maior no seio familiar, implicando que a sua saúde seja uma preocupação primordial. Só no que diz respeito à saúde do cão, existem uma série de lacunas que a ciência ainda não pode preencher convenientemente. Há um cruzamento impressionante de dados entre a medicina humana e veterinária, algo na maioria inconveniente para colmatar as carências sentidas no setor de saúde animal, conduzindo muitas vezes à ocorrência de efeitos colaterais graves e potencial morte.

Moléculas inovadoras e terapias especificamente concebidas para o cão são hoje a grande aposta de indústrias farmacêuticas com domínio de atuação veterinário. O fluralaner, uma nova classe de proteção contra pulgas e carraças, é uma molécula revolucionária com ação inseticida e acaricida. Esta é uma opção face à utilização do fipronil. **UpCard®**, a primeira torasemida concebida para cães, para tratar a insuficiência cardíaca congestiva, é um outro exemplo entre as mais recentes inovações veterinárias.

Futuramente, as terapias biológicas, envolvendo anticorpos monoclonais prometem revolucionar o mercado global da saúde, oferecendo alternativas preciosas para o tratamento de várias patologias, exemplificando no presente documento o caso da osteoartrose canina.

I. O FARMACÊUTICO E O SEGMENTO VETERINÁRIO

A presente monografia visa a exposição breve referente à investigação atual e futura no âmbito do desenvolvimento científico veterinário por parte do farmacêutico, incidindo em terapêuticas inovadoras nomeadamente direcionadas para patologias mais prevalentes no cão, com vista a promover a saúde destes animais mais eficazmente face a opções convencionais ou indevidamente concebidas para o efeito. O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial o doente, a proteção e promoção da saúde pública/ humana, para a qual é necessária uma monitorização eficaz e segura da saúde animal, que necessariamente tem repercussões na saúde humana. Atualmente, as saúdes humanas e animais são indissociáveis, levando a tomadas de consciência que geraram a necessidade imediata de consagrar códigos e leis referentes ao medicamento de uso veterinário. O farmacêutico é um agente de saúde pública, cujo dever é desenvolver atividades que contribuam para a salvaguarda da saúde pública da comunidade onde se insere, promovendo o uso racional do medicamento. Por razões de uma farmacovigilância mais eficaz, esta regulamentação adicional conduziu a procedimentos diferenciados quer para medicamentos de uso humano quer veterinário, bem como a criação de entidades reguladoras ou de controlo distintas e específicas. O farmacêutico devido às atividades profissionais que lhe estão incumbidas de praticar, é dotado de um elevado grau de responsabilidade aos mais variados níveis de atuação. É o profissional com maior especialização na área do medicamento, sendo por isto, o profissional mais capacitado para agir em prol da saúde e ainda para fornecer a informação conveniente às autoridades competentes. De entre as várias atividades praticadas pelo farmacêutico, saliento a responsabilidade pelos mais variados processos referentes ao medicamento de uso veterinário, desde o seu desenvolvimento, preparação da forma farmacêutica, registo, fabrico e controlo, bem como pelos restantes processos a ele inerentes. A importância do farmacêutico no setor veterinário, nomeadamente no desenvolvimento de terapêuticas alternativas às existentes para o cão será demonstrada de seguida, através de exemplos de produtos específicos. A investigação científica veterinária por parte do farmacêutico é uma mais valia, sendo que existe um longo caminho ainda a percorrer para o desenvolvimento de produtos específicos e adequados às diferentes patologias, o que se consegue através de um trabalho conjunto entre áreas como a tecnologia farmacêutica e farmacologia veterinária. Ainda não são suficientes os farmacêuticos a atuar neste ramo, o que compromete a Investigação e Desenvolvimento (I&D) promissores do segmento veterinário, daí se justificar a baixa velocidade inovadora de alternativas terapêuticas veterinárias face às humanas. O

farmacêutico sendo dotado de uma série de valências, tem possibilidade de exercer um papel ativo na área veterinária, para benefício de todos.

2. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO NACIONAL ATUAL DOS MEDICAMENTOS E PRODUTOS PARA USO VETERINÁRIO

Devido à integração de Portugal na União Europeia, várias alterações ao longo dos anos ocorreram relativamente à regulamentação dos medicamentos veterinários, havendo necessidade de harmonizar o regime jurídico nacional com a legislação comunitária existente.

No que diz respeito à legislação nacional é de considerar: o regime jurídico de medicamentos de uso veterinário farmacológicos (*Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho*); os medicamentos veterinários imunológicos (*Decreto-Lei n.º 245/2000, de 29 de setembro*) e as normas relativas ao fabrico, AIM, armazenamento, transporte, comercialização e utilização de produtos de uso veterinário (*Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de junho*), regulamentados por diploma próprio. No entanto, após transposição da legislação europeia, nomeadamente da *Diretiva 2004/28/CE* do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004 e da *Diretiva 2001/82/CE* do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, são agregados num único diploma.

Os medicamentos veterinários farmacológicos têm a tutela única do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas (MADRP) de acordo com o *Decreto-Lei n.º 209/2006 de 27 de outubro*, cujo Decreto Regulamentar n.º 11/2007 de 27 de fevereiro aprovou a lei orgânica da Direção-Geral de Veterinária (DGV). O que nos termos do artigo 2.º, alínea h), atribui à DGV as seguintes competências: «Proceder à avaliação, autorizar, controlar e inspecionar a comercialização e a utilização dos medicamentos veterinários farmacológicos, imunológicos, pré-misturas medicamentosas, homeopáticos e as suas matérias-primas bem como os produtos de uso veterinário» [1].

As autoridades competentes dos Estados-Membros têm o dever de trocar informação entre si, garantindo que qualquer decisão tomada relativamente a um pedido ou a uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), seja do conhecimento da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e quaisquer decisões de concessão ou revogação devem ser facultadas ao público.

3. PRINCIPAIS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS QUE ATUAM NO MERCADO GLOBAL DA SAÚDE ANIMAL

As principais empresas que operam no mercado global da saúde animal incluem: *Zoetis Inc.; Merck & Co. Inc.; Merial Limited; Bayer AG; Virbac S.A.; Ceva Sante Animale S.A.; Boehringer Ingelheim GmbH; Elanco Animal Health Inc. (Lilly) e Vétoquinol S.A.* Muitas outras dispersas pelo Mundo, têm impacto na pesquisa, investigação e desenvolvimento de medicamentos e produtos veterinários, sendo elas: *Nexvet®; Valneva; Aratana Therapeutics; Kindred Biosciences; Ambrx; Entest Biomedical; Anacor Pharmaceuticals; VetStem Biopharma; Jaguar Animal Health Solutions; Abaxis; Pfizer; Orion; Abbott; JBS United; Anika Therapeutics; ACell; GenVec; ImmuCell; Putney; Idexx Laboratories; Perrigo; Aurora Pharmaceutical; Greer Laboratories; Scynexis; Garnet Bio Therapeutics; IntelGenX; BCN peptides*, muitas outras ficam por mencionar. Toda esta panóplia de indústrias vem comprovar o esforço que tem sido feito no sentido de desenvolver novas soluções terapêuticas e também métodos de diagnóstico para animais, em especial os de companhia. Acrescentando deste modo valor à profissão farmacêutica, demonstrando o vasto domínio de atuação da mesma.

4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Na medicina veterinária, há que ter à disposição meios apropriados e eficazes para as diferentes situações, devido ao facto de existir uma enorme diversidade de espécies e mesmo dentro de uma dada espécie existirem parâmetros que variam, do qual são exemplo, diferentes tamanhos corporais, barreiras de absorção de fármacos distintas, que habitualmente requerem terapias de longa duração de ação, sujeitas, portanto a poucas administrações, tornando-se isto vantajoso a vários níveis. Assim, tendo em conta este último aspeto, é fulcral, a utilização de princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos aquando o desenvolvimento de formas farmacêuticas. Antes da seleção de uma dada via de administração, têm de ser consideradas diversas variáveis, como a espécie alvo, a duração desejada da libertação, o perfil de libertação, o custo e a posologia. Assim sendo e por forma a facilitar estes processos, são vários os esforços feitos pela indústria farmacêutica, que coloca ao dispor da medicina veterinária opções várias de formulação e ainda estratégias subjacentes que permitam facilitar a administração, sempre com vista a promoção da terapêutica. Existem infinitas possibilidades de formulações, produtos e dispositivos ao alcance da medicina veterinária para atender todas as necessidades clínicas sentidas pelos animais. Destaco entre muitas as seguintes: biscoitos medicamentosos; cápsulas; colírios;

emulsões; enemas; géis (oftálmicos, otológicos e transdérmicos); produtos homeopáticos; injetáveis; pastas orais; pomadas (oftálmicas e otológicas); pós; produtos para diagnóstico; soluções (orais, cutâneas e otológicas); sprays; suspensões; champôs; xaropes; comprimidos (forma convencional e mastigáveis); pipetas *spot-on*; coleiras...

A indústria farmacêutica *DrogaVET*[®] é hoje um exemplo de meio de atuação no Mundo, dada a sua capacidade inovadora em aliar a qualidade dos seus produtos à satisfação dos clientes. É uma empresa voltada para a manipulação de medicamentos para animais de companhia e também na elaboração de alternativas a formas farmacêuticas que possam não ser bem toleradas pelos animais. A manipulação veterinária é uma realidade e tem o intuito de atender melhor às necessidades clínicas existentes e que não são corretamente satisfeitas. Este tipo de serviço salvaguarda casos especiais como: dosagem inexistente no mercado; flavorização – adequação dos sabores por espécie; produção de medicamentos sem açúcar, corantes ou conservantes; formulação de produtos indisponíveis comercialmente, entre outros [2].

5. AFEÇÕES PREVALENTES NO CÃO

Diferentes raças de cães têm predisposição para diferentes doenças e alterações no decorrer da sua vida. Algumas doenças podem ser de origem genética, manifestando-se logo nos primeiros dias de vida ou por vezes surgindo mais tarde. O conhecimento de dadas afeções é desde cedo importante, para que se possam tomar as medidas necessárias para travar o seu desenrolar, ou impedir que surjam outras patologias relacionadas ou ainda evitar consequências nefastas devido à debilidade do animal. É dever do farmacêutico e da equipa multidisciplinar que integra, promover a saúde, conferindo ao ser vivo sanidade e uma qualidade de vida aceitável durante a sua vida, de preferência por muitos anos. No caso do cão a sua esperança média de vida é em média 10-12 anos, mas isto varia com a raça e outros aspetos, havendo quem defenda que as raças pequenas têm maior esperança média de vida que as de porte grande. Reside aqui um grande desafio para a medicina veterinária e profissionais de saúde envolvidos, para tal recorre-se à I&D de métodos eficazes e seguros para o diagnóstico, monitorização e tratamento de patologias que comprometam a saúde dos animais a curto e longo prazo. Existem doenças mais prevalentes nos cães, estas aparecem mediante a existência de fatores condicionantes como a raça, idade e causas ambientais. Enumero de seguida algumas das doenças mais incidentes e problemáticas que podem atacar os cães: cinomose; coronavírus; dermatofitose; dirofilariose; esgana; giardíase;

hepatite viral canina; insuficiência renal e hepática; leishmaniose; leptospirose; obesidade; otite; parvovirose; piroplasmose; raiva; tosse de canil ou traqueobronquite infecciosa canina; osteoartrose canina; doenças oculares; Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP); insuficiência cardíaca congestiva; doenças oncológicas...

Existem atualmente tratamentos para as referidas patologias, no entanto, são muitas vezes ineficazes, insuficientes, inadequados e desvantajosos por uma série de razões. Há ainda o facto de alguns deles devido ao uso sistemático, gerarem resistências por parte do animal, o que a longo prazo anula a sua eficácia, cito o exemplo de produtos para desparasitação externa que contenham fipronil na sua composição. Começa aqui a necessidade emergente de reinventar e solucionar as problemáticas existentes.

6. ALTERNATIVAS À DESPARASITAÇÃO EXTERNA CONVENCIONAL EM CÃES

6.1. BRAVECTO® (Fluralaner): comprimidos mastigáveis

A Comissão Europeia garantiu a AIM válida para toda a União Europeia, para o Bravecto® a 11 de fevereiro de 2014. O titular de AIM é *Intervet International B.V.* O n.º. de AIM é: EU/2/13/158/001-015 [3].

6.1.1. Uma nova classe de proteção

Nos últimos tempos, são poucos os avanços feitos nesta matéria, verificando-se atualmente um conjunto de terapias que partilham as mesmas moléculas e modos de ação semelhantes. Há relatos da ocorrência de resistência global a um dos constituintes mais comumente utilizado – o fipronil – sendo que se tem vindo a demonstrar que a eficácia deste tem vindo a diminuir face a estudos primordiais. Sem alternativas, o mais provável será os proprietários de animais recorrerem a outros produtos que não sejam sujeitos a receita médico-veterinária disponíveis por exemplo em supermercados, cujo controlo de qualidade e eficácia muitas vezes são insuficientes e duvidosos, podendo por em risco a saúde do animal dada a livre aquisição sem recomendação profissional prévia. Os tratamentos convencionais mensais para desparasitação externa acarretam também algumas desvantagens, podendo levar a riscos de incumprimento:

- 🐾 Cerca de metade dos animais não são desparasitados regularmente, não há essa consciencialização por parte dos seus donos, sendo que a cobertura média de tratamentos por ano é muito baixa, verificando-se no geral alguma preocupação com

esta questão nos meses mais quentes do ano, apenas. No entanto, sabe-se que épocas de precipitação são igualmente propícias à transmissão de parasitas externos, pois a chuva é um dos veículos de propagação destes seres;

- 🐾 Muitos dos proprietários de animais escolhem e adquirem um método de desparasitação adequado, no entanto utilizam-no erradamente, o que compromete a eficácia do dito tratamento;
- 🐾 Quando a opção terapêutica requer um maior número de tratamentos por ano, pode conduzir a um maior risco de incumprimento pelo proprietário, abrindo lacunas na proteção;
- 🐾 As aplicações tópicas implicam riscos de transferência do produto aplicado, podendo deixar manchas no pelo e zonas pegajosas;
- 🐾 Os banhos podem afetar a eficácia dos produtos tópicos;
- 🐾 A duração de eficácia dos tratamentos convencionais é baixa frente a pulgas e carraças, favorecendo a atuação destes parasitas como vetores de doença.

Atualmente, a *MSD Animal Health* revoluciona o mercado de antiparasitários externos, devido ao lançamento do **Bravecto**[®] (etoparasiticida), o único produto que proporciona até 12 semanas de eficácia e segurança contra pulgas e carraças, trata-se de uma autêntica inovação. O **Bravecto**[®] traduz-se num comprimido oral mastigável, sendo uma solução inovadora pela comodidade, melhoria do cumprimento de calendário de desparasitação por parte do proprietário do animal e ainda pelo facto de com uma única administração se triplicar a duração da eficácia frente a tratamentos convencionais. Há assim uma menor necessidade de dependência em efetuar tratamentos de desparasitação com tanta frequência. **Bravecto**[®] é exclusivo para cães, fornecendo uma eficácia comprovada, duradoura e de ação rápida. **Bravecto**[®] terá sido a primeira inovação real no controlo de pulgas e carraças nestes moldes. O fluralaner é o constituinte ativo do **Bravecto**[®], é uma molécula revolucionária, pertencente à família das Isoxazolinas, que são uma nova classe de parasiticidas, única e diferente das opções encontradas no mercado. Este medicamento é exclusivo para uso veterinário e é sujeito a receita médico-veterinária.

6.1.2. Forma Farmacêutica, apresentações e posologia

Bravecto[®] é um comprimido mastigável, castanho, cuja superfície é lisa ou ligeiramente rugosa, de formato circular. Apresenta na sua constituição os seguintes excipientes: aromatizantes de fígado de suíno; sacarose; amido de milho; laurilsulfato de sódio; embonato disódico mono-hidratado; estereato de magnésio; aspartante; glicerol e óleo de soja. Esta combinação confere-lhe a característica de extrema palatibilidade (91,7%)

[4], em que o cão aceita o comprimido de forma voluntária. De acordo com o peso do cão, temos disponíveis cinco apresentações, em recipientes de dose unitária.

Porte muito pequeno	2 – 4,5 kg	Bavecto® 112,5 mg
Porte pequeno	>4,5 – 10 kg	Bavecto® 250 mg
Porte médio	>10 – 20 kg	Bavecto® 500 mg
Porte grande	>20 – 40 kg	Bavecto® 1000 mg
Porte muito grande	>40 – 56 kg	Bavecto® 1400 mg

Tabela 1: sendo possível não serem comercializadas todas as apresentações. Adaptado de [4].

6.1.3. Propriedades Farmacológicas

Bravecto[®] insere-se no grupo farmacoterapêutico de etoparasiticidas para uso sistêmico. O fluralaner é o seu componente activo, com propriedades acaricidas e inseticidas, eficaz contra carrças (*Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.* e *Rhipicephalus sanguineus*) e pulgas (*Ctenocephalides spp*) no cão. A sua atividade inseticida e acaricida contra carrças (nas primeiras 12h após o contacto) e pulgas (nas primeiras 8h após o contacto), ocorre após exposição pela alimentação, ou seja, o fluralaner é sistemicamente ativo contra estes parasitas. Depois da administração do comprimido, o fluralaner rapidamente atinge os fluidos dos tecidos apenas sob a pele do cão. As pulgas e carrças ao se fixarem no hospedeiro, entram em contacto com os fluidos corporais e ingerem a substância ativa do **Bravecto**[®], ocorrendo paralisação das pulgas e carrças, com conseqüente morte pouco tempo depois. O fluralaner é um potente inibidor do sistema nervoso dos artrópodes, atuando antagonisticamente nos canais de cloreto ligando dependentes – recetores GABA e Glutamato. O fluralaner atua assim de forma DUAL. Após administração oral única, o fluralaner é rapidamente absorvido [5]. É expectável que atinja concentrações máximas plasmáticas num dia, sendo que os alimentos aumentam a absorção deste fármaco [6]. O fluralaner é distribuído sistemicamente, atingindo concentrações maiores no tecido adiposo, fígado, rim e músculo, por ordem decrescente. A permanência de concentrações efetivas de fluralaner que providenciam um intervalo considerável entre subseqüentes administrações deve-se à: persistência prolongada e lenta eliminação a partir do plasma (tempo de semivida de 12 semanas) e metabolismo pouco extensivo. A via de eliminação maioritária do fluralaner é através da respetiva excreção inalterada nas fezes (≈ 90% da dose), sendo a depuração renal a via minoritária.

6.1.4. Estudos Epidemiológicos

Foram levados a cabo estudos de laboratório (in vitro e in vivo) na Alemanha, tendo por base a lei da proteção animal em vigor, tendo sido obtida previamente aprovação ética à realização dos mesmos. A realização destes estudos de laboratório, permitiu avaliar a eficácia, a segurança, a duração e a velocidade de ação do fluralaner. Para avaliar a eficácia, recorreu-se a infestações de pulgas (entre 80 a 100), nos dois dias que precederam a administração do **Bravecto**[®], o processo de infestação repetiu-se às 4, 8 e 12 semanas subsequentes. Foram incluídos neste estudo mais de 1000 cães, tendo sido demonstrada boa tolerância ao **Bravecto**[®]. Não foram reportadas quaisquer reações adversas e nenhum cão teve de abandonar os ensaios [7][8].

Os estudos de campo tiveram o seu desenvolvimento na Alemanha, França e Espanha, envolvendo 561 cães. O objetivo principal foi avaliar a eficácia inseticida e acaricida do **Bravecto**[®] em condições de campo, sob a supervisão de um veterinário clínico [7][10].

	Dia 0	Dia 14	Dia 28	Dia 56	Dia 84
Exame clínico incluindo DAPP	x	x	x	x	x
Contagem de pulgas e carraças	x	x	x	x	x
Tratamento com fluralaner	x				
Tratamento com fipronil	x		x	x	
Avaliação de possíveis efeitos adversos	x	x	x	x	x

Tabela 2: Mapa do estudo de campo.

6.1.4.1. Atividade inseticida e acaricida contra Pulgas

O fluralaner exerce uma ação inseticida imediata e persistente até 12 semanas [9]. Imediata devido ao potente efeito inseticida que elimina cerca de 99% das pulgas nas primeiras 8h de contacto entre os parasitas e os fluidos corporais do animal (Gráfico 1). As pulgas morrem antes de porem ovos. A atividade persistente é justificada devido à eficácia até 100% durante 12 semanas (86 dias) (Gráfico 2).

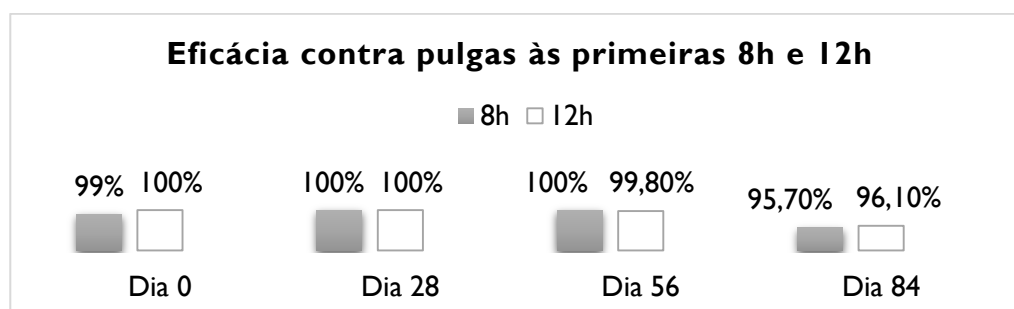


Gráfico 1.

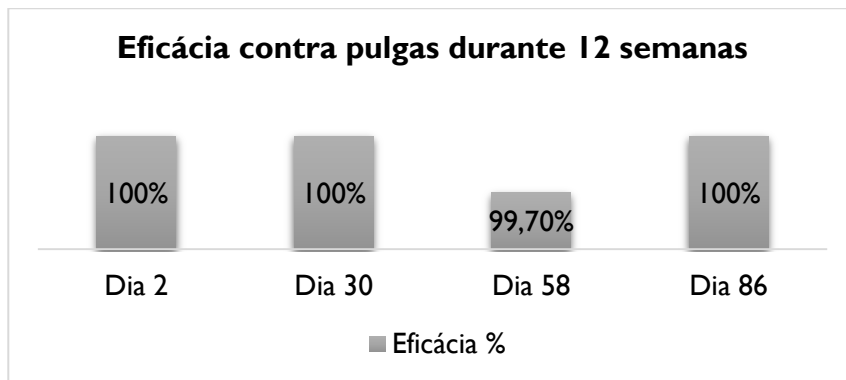


Gráfico 2.

Um estudo in vitro terá demonstrado que concentrações muito baixas de fluralaner bloqueiam a produção de ovos viáveis, há assim quebra do ciclo de vida da pulga, graças ao rápido início de ação e à eficácia duradoura contra pulgas adultas no animal e respetiva produção de ovos viáveis, o que contribui para a diminuição de pulgas no ambiente [10]. O **Bravecto**[®] contribui assim para o controlo de populações de pulgas nas áreas a que os cães tratados têm acesso. Os estudos de campo têm comprovado a eficácia do fluralaner nos cães e famílias observadas [7]. Há evidências de maior eficácia do **Bravecto**[®] face a inseticidas com atividade tópica, aplicados a cada 4 semanas, esta evidência notou-se durante todo o ensaio [7]. **Bravecto**[®] foi o primeiro inseticida que demonstrou atividade imediata e persistente até 12 semanas, estando entre as vantagens o reduzido risco de incumprimento por parte do proprietário.

Segundo a ESCCAP, salientam-se as seguintes falhas terapêuticas mais frequentes quando usados tratamentos convencionais: não se tratarem todos os animais de forma simultânea; não ter em conta que os banhos podem reduzir a eficácia dos produtos aplicados topicamente; exposição a outros animais ou a ambientes com pulgas e não identificar e eliminar «hot-spots» de infestações, não existindo um controlo ambiental. Com a utilização do **Bravecto**[®] estes problemas são minimizados, há um controlo efetivo do ambiente (Gráfico 3) o que evita re-infestações e sendo um medicamento de ação sistémica não há impacto na eficácia quando o animal está em contato com a água, nem transferência de produto.

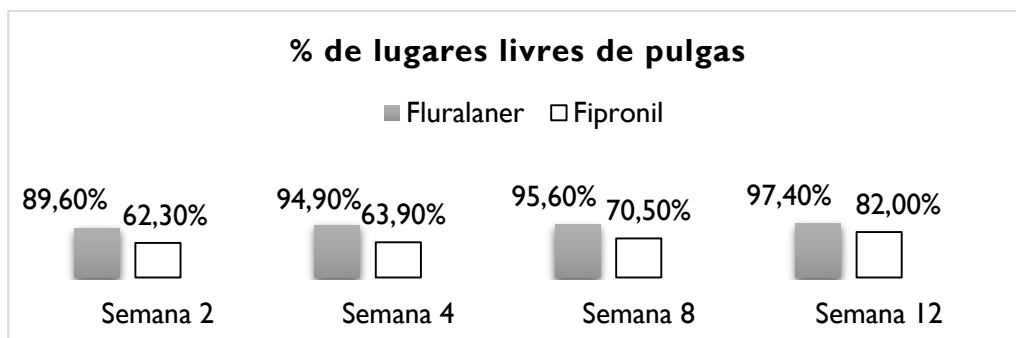


Gráfico 3.

6.1.4.2. Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP)

A DAPP é a doença de pele mais comum entre os cães, pensava-se que a picada de uma única pulga seria suficiente para produzir e manter os sinais clínicos desta doença, no entanto, dados atuais demonstram que na base da manutenção de um quadro clínico em sujeitos sensíveis estão 3 aspetos: elevado período de alimentação da pulga com consequente elevada ingestão de sangue; libertação do antigénio infetado através da saliva pela pulga e o número de pulgas que se alimentam. Este medicamento veterinário pode ser usado como parte da estratégia integrante no tratamento da Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP) [11].

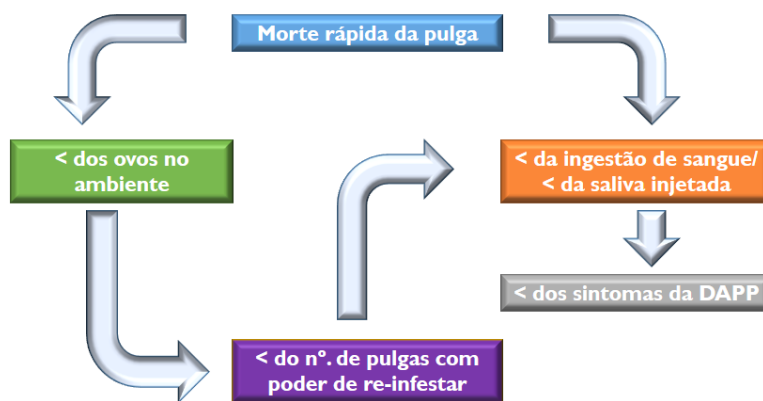


Figura 1.

O **Bravecto**[®] tem a capacidade de eliminar as pulgas nas primeiras 8h após fixação prévia dos parasitas ao animal, o que impede a produção de ovos. Está comprovado que cães tratados com **Bravecto**[®] recuperam mais rapidamente dos sinais da DAPP [7]. Embora as pulgas tenham de se alimentar para serem expostas ao fluralaner, o grau de eficácia no controlo de infestações de pulgas conduz à eliminação dos sinais clínicos a um ritmo superior que com um tratamento tópico convencional.

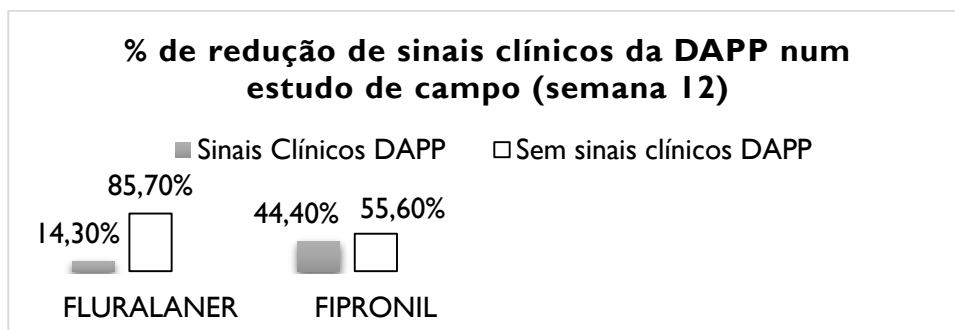


Gráfico 4.

6.1.4.3. Atividade inseticida e acaricida contra Carraças

Como se viu anteriormente, o ideal será a prática de intervalos de administração entre doses de 12 semanas para controlar infestações de pulgas. Quanto ao controlo de

infestações de carrças, o tempo de repetição do tratamento varia consoante a espécie: eliminação imediata e persistente das carrças durante 12 semanas para *Ixodes ricinus* [12], *Dermacentor reticulatus* e *D. variabilis* e eliminação imediata e persistente das carrças durante 8 semanas para *Rhipicephalus sanguineus*. **Bravecto**[®] elimina imediatamente as carrças nas primeiras 12h após fixação ao animal. A persistência do tratamento deve-se à sua eficácia ao longo de 8/12 semanas [7].

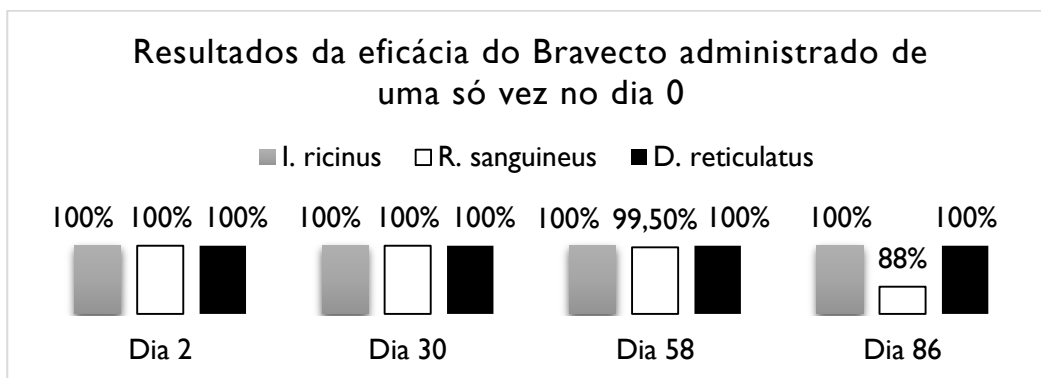


Gráfico 5.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA), exige uma percentagem de eficácia $\geq 90\%$, sendo que este resultado se obtém através de uma média aritmética dos resultados obtidos em estudos especificamente direcionados. A *Food and Drug Administration* (FDA), exige uma percentagem de eficácia $\geq 90\%$, que é obtida através de uma média geométrica dos resultados de eficácia obtidos. Para tal, realizaram-se 5 estudos de laboratório, em que o **Bravecto**[®] foi administrado no dia 0 aos cães participantes, que por sua vez foram expostos a infestações com 50 carrças nos dias -2, 28, 56 e 84. A contagem de carrças e avaliação da eficácia, foram feitas nas primeiras 48h (dias 2, 30, 58 e 86). No final, calcularam-se as médias aritméticas e geométricas nos 5 estudos [12][13].

% eficácia (48h)

	Dias de contagem	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3	Estudo 4	Estudo 5
Média aritmética	2	100%	100%	99,3%	100%	100%
	30	100%	100%	97,9%	100%	100%
	58	99,3%	99,5%	98,3%	99,1%	99,5%
	86	86,8%	89,4%	90,2%	98,4%	88%
Média geométrica		95,4%	93,9%	92,4%	99%	97,4%

Tabela 3.

Estudos de campo e situações de infestação real revelam que a eficácia do **Bravecto**[®] é de cerca de 100% contra carrças durante o período de 12 semanas. Através do gráfico seguinte podemos verificar que o fluralaner apresenta uma eficácia superior face

ao fipronil no controlo de carrças no ambiente. Sendo que durante as 12 semanas de estudo se recorreu a uma única aplicação de fluralaner na semana 0 e a três aplicações de fipronil nas semanas 0, 4 e 8 [7].

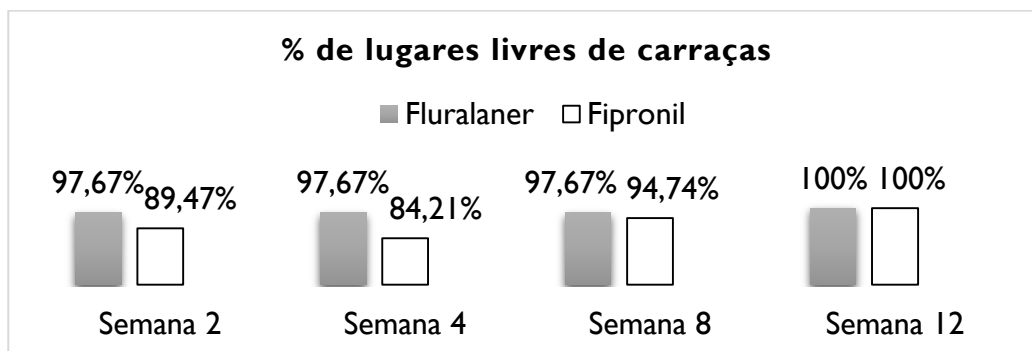


Gráfico 6.

6.1.4.4. Segurança

Para efeitos de avaliação da segurança, sujeitou-se o **Bravecto**[®] a alguns estudos, que terão envolvido cerca de 1000 cães de raça *Beagle* saudáveis, com 8 semanas de idade e 2 kg de peso. O objetivo foi avaliar possíveis impactos sobre a saúde de cães saudáveis, a partir da administração via oral repetida de **Bravecto**[®] na dose recomendada ou múltiplos da referida dose: 1, 3 ou 5 vezes a dose máxima recomendada (56, 168 ou 280 mg de fluralaner/ kg de peso corporal). A primeira dose foi administrada às 8 semanas de vida (54-62 dias) em que os cães tinham 2,0-3,6 kg de peso corporal [8]. Concluiu-se que, a administração a cães com as características supracitadas de uma dose até 5 vezes a dose máxima (280 mg/kg), por três vezes, em intervalos de 8 semanas não provoca nenhuma alteração na saúde do cão. Assim, a administração de fluralaner, via oral, na dose máxima de 56 mg/ kg é bem tolerada, tendo uma margem de segurança em cães saudáveis com 8 ou mais semanas de vida e que pesem 2 ou mais quilos. Foi demonstrada segurança na utilização do **Bravecto**[®] em gestantes, lactantes e animais destinados à reprodução, quando tratados com uma dose três vezes maior que a dose máxima recomendada (168 mg/kg). Não se observaram interações entre o **Bravecto**[®] e tratamentos habituais, no entanto é sempre melhor discutir todos os tratamentos a ser feitos pelo cão com o veterinário, incluindo-se os de prescrição médico-veterinária e os de suplementação alimentar. **Bravecto**[®] é um produto seguro para a família e outros animais, visto tratar-se de um produto sistémico e que não permanece na pele.

6.1.4.5. Doenças vetoriais

As carrças e pulgas são exemplos de vetores, através dos quais ocorre transmissão de doenças. Estas doenças podem ser muito graves, muitas vezes não se consegue prever a

sua transmissão. O diagnóstico e controlo são difíceis e os sinais clínicos podem ser vários, podendo levar a um longo período de incubação para se desenvolverem e manifestarem. Os animais afetados podem desenvolver infeções persistentes, atuando como reservatórios, sendo que várias destas doenças são importantes zoonoses. Vários podem ser os fatores na base do desenvolvimento de doenças vetoriais. O controlo dos parasitas externos é assim fundamental por forma a eliminar o risco associado à exposição de vetores infetantes. Grande parte das doenças vetoriais transmitem-se nas primeiras 24-48h após fixação do vetor no hospedeiro. A maioria dos produtos tópicos convencionais não asseguram a eliminação das carrças e pulgas nas primeiras 48h de aplicação. O tempo de atuação do **Bravecto**[®] é significativamente inferior ao tempo que os vetores necessitam para transmitir a maioria das doenças.

6.2. **BRAVECTO**[®] (Fluralaner): *Spot-On*

Recentemente, no passado dia 17 de março de 2016 [14], a *MSD Animal Health* recebeu por parte da Agência Europeia do Medicamento um parecer positivo para a concessão de uma autorização de comercialização de uma nova formulação do **Bravecto**[®] (fluralaner): pipetas *spot-on* com atividade inseticida e acaricida, com vista a serem utilizadas em cães e gatos. Este será o único tratamento *spot-on* sistémico imediato e persistente disponível no mercado contra pulgas e carrças eficaz durante 12 semanas. Este tratamento será recomendado igualmente para o tratamento da DAPP em cães e gatos. As pulgas e carrças ao se fixarem no hospedeiro onde foi aplicado o produto, entram em contato com a substância ativa, desencadeando-se o processo subsequente de paralisação e morte destes parasitas. Como efeitos secundários mais comuns em cães destacam-se: reações ligeiras e transitórias da pele, como eritema ou alopecia no local de aplicação da substância. Para já **Bravecto**[®] *spot-on* não passa de um projeto em desenvolvimento, com perspetiva de existir e ser um sucesso no futuro. As condições detalhadas a cerca do produto serão descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), que serão posteriormente publicadas no *European Public Assessment Report* (EPAR), sendo disponibilizadas após autorização de comercialização concedida pela Comissão Europeia.

7. ALTERNATIVA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM CÃES

7.1. UPCARD® (Torasemida)

A Comissão Europeia garantiu a AIM válida para toda a União Europeia, para o UpCard® a 31 de julho de 2015. O titular de AIM é *Vétoquinol SA*. O n.º. de AIM é: EU/2/15/184/001-008 [15].

7.1.1. Primeira torasemida concebida para cães

UpCard® é a primeira torasemida em medicina veterinária, um diurético para o tratamento dos sinais clínicos, incluindo edema e derrame relacionados com a insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento é altamente eficaz e os efeitos são rápidos e visíveis. Trata-se de um diurético inovador com sabor, desenvolvido pela farmacêutica *Vétoquinol*, que se dedica em exclusivo à defesa da Saúde Animal. A sua atividade passa pela investigação, desenvolvimento, produção, *marketing* e comercialização, apostando em novas soluções terapêuticas em áreas várias. **UpCard®** é um medicamento sujeito a prescrição médico-veterinária, cujo cumprimento do tratamento é fundamental em cardiologia. Esta é a primeira torasemida especificamente desenhada para cães. Trata-se de um diurético da ansa com sabor a bacon, o que torna bastante fácil a sua administração, cerca de 94% [16] dos cães aceitam estes comprimidos sem hesitação.

7.1.2. Forma Farmacêutica, apresentações e posologia

UpCard® está formulado sob a forma de comprimidos divisíveis com sabor a *bacon*, alongados e esbranquiçados. Terão sido aprovadas quatro dosagens diferentes: 0,75 mg; 3 mg; 7,5 mg e 18 mg de torasemida [17] (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações). É administrado via oral, podendo ser feito ou não em conjunto com alimentos. Recomenda-se a dose situada entre 0,1 a 0,6 mg/ kg de peso corporal, uma vez por dia. Uma dose inferior a 0,3 mg/ kg de peso corporal por dia, é na maioria suficiente para estabilizar os cães. A monitorização da função renal, estado de hidratação, estado eletrolítico, frequência respiratória e auscultação são importantes para um controlo eficaz do estado de saúde do cão a fazer este tipo de terapêutica. Se os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva estiverem controlados e o cão estiver estável, a dose a manter a longo prazo será a mínima eficaz. Contudo, é o acompanhamento do cão por parte do médico veterinário que vai aperfeiçoando a determinação da dose adequada de diurético a administrar. O horário diário de administração pode ser planeado por forma a controlar o período de micção de acordo com a necessidade. Em cães com edema pulmonar em crise

aguda, derrame pleural e/ou ascite que requeiram tratamento de emergência, deve considerar-se a administração de medicamentos injetáveis para o efeito antes de iniciar a terapêutica diurética oral com **UpCard®**. Em todos os casos é aconselhada a dose inicial de 0,1 mg/kg de torasemida uma vez por dia. O tratamento deve ser sintomático.

7.1.3. Propriedades Farmacológicas

As características farmacodinâmicas e farmacocinéticas da torasemida são geralmente bem documentadas e têm sido satisfatoriamente avaliadas em cães. A torasemida é um diurético da ansa, pertencente à classe sulfonilureia piridilo. O seu principal local de ação é a porção ascendente da ansa de Henle, onde inibe o co-transportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, limitando a reabsorção tubular de sódio e cloreto, conduzindo a uma subsequente diminuição da hipertonicidade intersticial medular e redução da reabsorção de água. Isto promove a ocorrência direta de dois fenómenos: diurese e salurese. O efeito exercido pela torasemida é assim de relevância direta para a indicação pretendida. A redução do volume extracelular, reduz por sua vez a pressão do enchimento cardíaco e o volume diastólico final, melhorando assim a função cardíaca e reduzindo a incidência de edema sistémico e/ou pulmonar. Dados documentados cientificamente revelam que após administração de diferentes doses por dia de torasemida durante 5 dias, a cães normais, quando maior fosse essa mesma dose, maior seria a percentagem média excretada na urina durante 24h: 0,15 mg/kg (33% e 50%); 0,4 mg/kg (181% e 328%) e 0,75 mg/kg (264% e 418%) [16].

A propriedade farmacocinética mais relevante para uma utilização segura é a biodisponibilidade oral absoluta da torasemida, que é muito elevada no cão, assim seria expectável dada a elevada biodisponibilidade que se verifica também nos humanos. A torasemida é praticamente absorvida pelo trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral absoluta, após administração via oral varia entre os 80-100% ($\approx 90\%$), com um $T_{\text{máx}}$ médio inferior a 1h. Apresenta um tempo de semivida no plasma de cerca de 8h e 14h após administração de 5 mg/kg por via IV e oral, respetivamente. Possui uma elevada afinidade para se ligar às proteínas plasmáticas, cerca de 98-99% e um pequeno volume de distribuição (0,142 l/kg). A depuração renal é cerca de 70% a depuração corporal total, em que 70% da dose administrada é eliminada como fármaco original, sendo a restante eliminada sob a forma de metabolitos desalquilados e hidroxilados. O tempo de semivida de eliminação é de 6,90h (para uma dose de 0,1 mg/kg por via oral). As enzimas de fase I envolvidas no metabolismo da torasemida são os citocromos das famílias P450 3A4, 2E1 e em menor extensão 2C9. A torasemida pode assim ter interações baseadas na farmacocinética com fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 ou fármacos que tenham elevada

afinidade para as proteínas plasmáticas. Destaque para a quase possível interação farmacodinâmica entre diuréticos da ansa e os AINEs, pois nos humanos sabe-se que os AINEs diminuem a ação terapêutica dos diuréticos da ansa. Em cães isto não foi devidamente investigado [16]. A absorção de torasemida é influenciada pelos alimentos. A administração simultânea com alimentos, conduz a um aumento da AUC em média de 36%, o que origina um ligeiro atraso no T_{máx}, sem que se observe um impacto significativo sobre a C_{máx}. Os parâmetros farmacocinéticos: C_{máx} e AUC, aumentam de forma proporcional à dose ao longo do intervalo de 0,2-1,6 mg/kg [16].

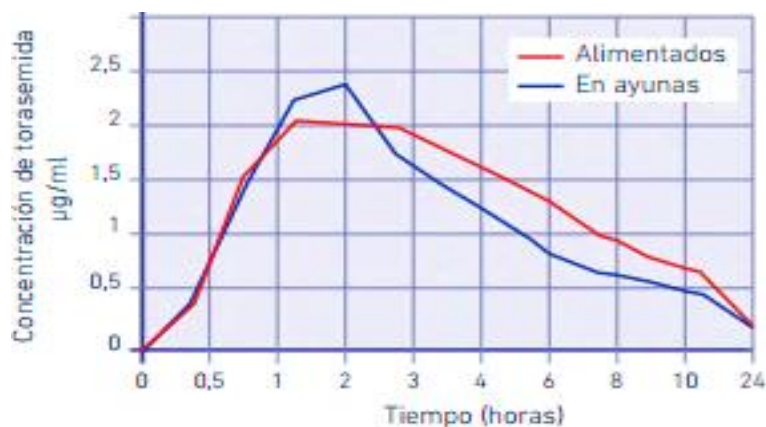


Gráfico 7: concentração da torasemida (µg/ml) em cães alimentados e em jejum. Adaptado de [18].

7.1.4. Potencial efeito diurético da Torasemida vs Furosemida

A furosemida desde 2009 era considerada o único diurético da ansa recomendado para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em cães [19]. A torasemida, tornou-se num novo e recente diurético da ansa com provas notórias de eficácia e segurança para a aplicação pretendida, com vantagens comprovadas face à furosemida. A torasemida apresenta uma maior biodisponibilidade e maior tempo de semivida, sendo capaz de exercer efeitos anti fibróticos no miocárdio, o que faz dele um potencial diurético para a doença cardíaca congestiva em cães [20].

	Torasemida [16]	Furosemida [21]
Dose para estabilizar os cães	0,1 – 0,6 mg/kg (1x/dia) (normalmente < 0,3 mg/kg)	2 – 4 mg/kg (1 a 3 x/dia)
Tempo de semivida de eliminação	6,90h	≈ 15 minutos
Picos de efeito máximo	< 1h após via oral	1h – 2h após via oral
Duração da ação diurética	8h após administração IV	2h após administração IV
	14h após administração oral	6h após administração oral
Ligação às proteínas plasmáticas	98% - 99%	91% - 97%
Biodisponibilidade oral	80% - 100%	50%

Tabela 4: breve comparação entre os potenciais efeitos diuréticos.

Dada a importância histórica da furosemida, houve necessidade em quantificar as potencialidades destes dois diuréticos, por forma a comparar as atividades diuréticas de ambos. Um estudo onde se pretendia comparar o potencial diurético entre a torasemida e a furosemida, revelou que em cães saudáveis, uma dose única de torasemida (0,1 e 0,6 mg/kg) tinha aproximadamente 20 vezes o efeito diurético de uma única dose de furosemida. O que torna a torasemida altamente eficaz [22].

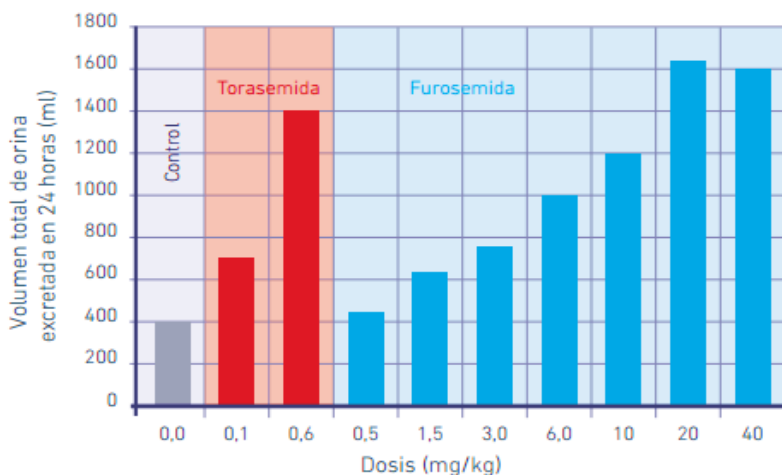


Gráfico 8: Volume total de urina excretada em 24 horas, em cães saudáveis, que não foram sujeitos à toma de nenhum fármaco (grupo de controlo) ou que receberam diferentes doses de torasemida ou furosemida por via oral. Adaptado de [18].

7.1.5. Segurança

Como todos os diuréticos, o **UpCard**[®] pode afetar a função renal e o estado de hidratação. Doses elevadas deste medicamento, podem conduzir a um aumento de ureia e creatinina, mas sem relevância clínica. Não se deve administrar este medicamento simultaneamente com outros diuréticos da ansa. Deve-se ter precaução ao administrar **UpCard**[®] a cães com diabetes *mellitus*. A segurança deste medicamento não foi determinada durante a gestação, lactação ou reprodução, pelo que a sua administração durante estas fases não é recomendada. Não foram feitos estudos para avaliar a segurança com doses superiores a 0,8 mg/kg/dia, no entanto, será deduzível que uma sobredosagem aumenta os riscos de desidratação, desequilíbrio eletrolítico, insuficiência renal, perda de peso e colapso cardiovascular [16]. O tratamento com torasemida não deve ser uma opção em cães que se encontram estabilizados com um diurético alternativo, exceto se se justificar tendo em conta a destabilização da condição clínica e reações adversas.

8. O FUTURO DAS TERAPIAS BIOLÓGICAS NO SETOR VETERINÁRIO – OSTEOARTROSE (OA) CANINA

8.1. AINEs – Terapia sub-padrão

Nos últimos anos, a investigação científica confirmou que a dor crónica é altamente prevalente em animais de companhia, estando entre as causas: a osteoartrose (OA), doenças oncológicas, doenças inflamatórias e dor pós-cirúrgica. Destes, a OA é um dos principais fatores. Este tipo de doença tem vindo a aumentar, devido em parte às populações de animais de vida mais longa e também a uma maior diligência na identificação da dor e outros sintomas de artrite pelos donos dos animais e veterinários. As opções de tratamento para este tipo de patologia são escassas e muitas vezes designadas como sub-padrão. Os AINEs, são o padrão atual de medicamentos utilizado para controlar a dor associada à OA. No entanto, a sua eficácia é limitada. O tratamento da dor crónica deverá ter como pressuposto a base neurológica da dor, que envolve múltiplos sistemas correlacionados entre si e que a administração de um único analgésico não consegue resolver. Esta é uma das razões para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (mAbs), cujo alvo são os vários sistemas envolvidos na produção da dor. Um outro grande problema do uso de AINEs é que quando administrados a animais de companhia, os eventos adversos daí decorrentes representam um grande número de notificações reportadas à FDA, mais especificamente ao Centro de Medicina Veterinária [23]. Destaque para os seguintes relatos: vômitos, sangramento gastrointestinal, diarreia e toxidades hepáticas e renais. Efeitos colaterais estes de conhecimento geral dada a sua larga utilização em medicina humana no dia a dia. O número limitado de tratamentos disponíveis para o cão, leva a que sejam na maioria prescritos medicamentos aprovados para uso humano para situações idênticas. Exemplo do tramadol e da gabapentina, que podem apresentar riscos quando utilizados em animais. Os diferentes metabolismos comprometem a eficácia do tratamento, aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários e potencialmente fatais. Uma outra questão que se prende com as terapêuticas atualmente disponíveis para este tipo de situações, é o não cumprimento da terapêutica por parte do prestador de cuidados do animal. Muitos deles não cumprem o estipulado, ou porque se têm de fazer várias administrações diárias e não há disponibilidade por parte do dono por variados motivos, ou pela dificuldade em administrar a medicação devido à resistência oferecida pelo animal que com o passar do tempo agrava devido à forte aversão adquirida à prática, em especial à administração oral. Isto compromete a eficácia da terapêutica, e quando assim é, não há qualquer tipo de resultado positivo em benefício do animal, sendo que a relação com o seu dono fica extremamente

prejudicada. Assim sendo é emergente a necessidade de desenvolver rapidamente alternativas terapêuticas, preferencialmente inovadoras que sejam concebidas exclusivamente para cães e direcionadas aos alvos responsáveis pela doença, ao invés dos AINEs que interferem com múltiplas vias, conduzindo a efeitos nefastos sobre o estômago e intestinos [24].

8.2. *PETization*[™]

A NexVet[®] é uma empresa biofarmacêutica focada em revolucionar o mercado terapêutico direcionado para os animais de estimação, apostando no desenvolvimento de terapias biológicas. Para isso é detentora de uma tecnologia, a plataforma *PETization*[™], propriedade exclusiva da NexVet[®], que terá sido projetada para criar rapidamente anticorpos monoclonais, 100% específicos para uma dada espécie [25]. A sua atividade passa pela utilização de anticorpos que já tenham sido dados como eficazes e seguros em estudos para humanos, o que reduz os riscos clínicos e custos de desenvolvimento associados. Esta tecnologia computadorizada, recorre a uma base de dados que por meio de logaritmos determinam o mínimo de alterações necessárias em cada posição nas sequências de aminoácidos do anticorpo dador, para que se convertam em sequências de aminoácidos identificadas e exclusivas na espécie alvo. Há claras e evidentes vantagens desta tecnologia face às técnicas convencionais aplicadas em laboratório.

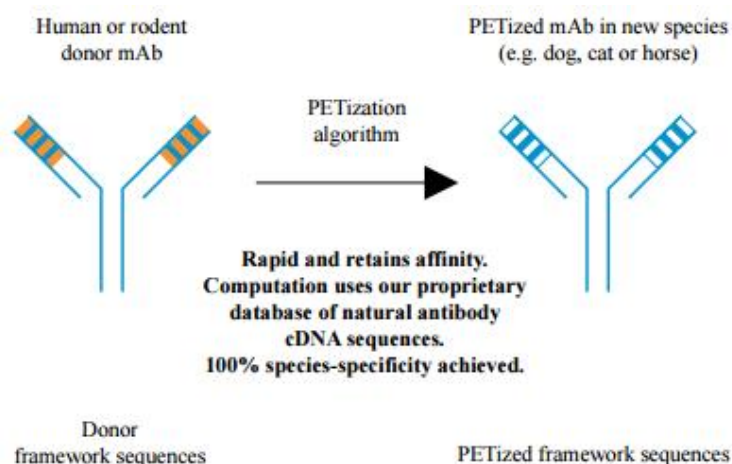


Figura 2: *PETization*[™]. Adaptado de [24].

8.3. Ranevetmab (NV-01) – Controlo da dor crónica associada à osteoartrose (AO) canina

O produto candidato **NV-01**, ainda em fase de desenvolvimento, tomou a designação genérica de **Ranevetmab** em 2015, por aprovação do conselho USAN (United States Adopted Name). Este é o produto em estado mais avançado da biofarmacêutica NexVet[®]

[26]. A sua futura indicação terapêutica é o controlo da dor crónica associada à osteoartrose (OA) canina [27]. Trata-se de um anticorpo monoclonal (mAb) *PETized*[™], que inibe a atividade do fator de crescimento neuronal (NGF), que existe em elevada quantidade nas articulações de pacientes que sofrem de osteoartrose. O NGF desempenha um papel importante no sistema nervoso central e periférico, promovendo a dor. Através da sensibilização da dor, há uma maior sensibilidade face a estímulos. Anticorpos monoclonais anti-NGF, têm mostrado ser eficazes ao inibir a ativação dos nervos responsáveis pela dor, diminuindo a proliferação do nervo em locais de inflamação, reduzindo assim a dor associada. O **Ranevetmab** está a ser desenvolvido como um injetável para administração via subcutânea, uma vez por mês.

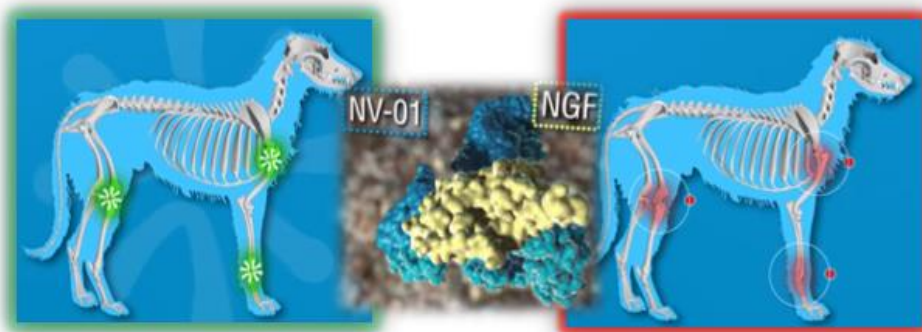


Figura 3: Controlo da dor associada à OA, após administração injetável do **Ranevetmab**. (1 toma mensal traduz-se em aproximadamente 4 semanas de eficácia do tratamento). Adaptado de [27].

Esta metodologia diminui os incumprimentos por parte dos donos dos animais uma vez que é da total responsabilidade do veterinário, melhora a segurança e há uma melhor gestão da dor. É um anticorpo 100% específico para a espécie canina. A falta de tratamentos seguros e eficazes para o alívio da dor crónica associada à OA em animais de companhia, ou seja, a ausência de meios para se obter alívio da dor nas articulações de forma persistente, é responsável por um aumento das taxas de eutanásia durante os meses mais frios. A futura utilização do **Ranevetmab**, vem evitar este tipo de desfechos tristes. Neste momento, o **Ranevetmab** encontra-se em desenvolvimento, mais concretamente em fase 3 (conclusão recente com sucesso do *pivotal study*) [26]. Estima-se que o **Ranevetmab** seja aprovado entre 2018/ 2019. Este é um projeto que está a ser desenvolvido em parceria com a *Virbac*, que será a distribuidora do **Ranevetmab** nos territórios fora dos EUA e Canadá (onde a *NexVet*[®] terá direitos exclusivos) após obtenção de AIM. Este é um exemplo de uma futura terapia inovadora que oferece perfis de segurança e eficácia claramente vantajosos.

CONCLUSÃO

Os avanços científicos feitos na medicina veterinária hoje em dia são bastante notáveis, o que é de louvar, permitindo assim oferecer à comunidade em geral mais saúde e bem-estar. A presente monografia teve como objetivo mostrar o papel crucial que o farmacêutico pode exercer na medicina veterinária, ao contribuir com a sua vasta formação científica na pesquisa, descoberta, investigação e desenvolvimento de terapias destinadas para o cão. Tentei focar alguns dos problemas/ doenças que mais afetam negativamente a vida do cão no seu dia-a-dia ou que tendem a surgir com o decorrer dos anos. A desparasitação externa é algo feito rotineiramente, há imensos produtos no mercado direcionados para esta questão, que partilham as mesmas moléculas e modos de ação, e quando utilizados repetidamente geram o problema das resistências, daí a necessidade recorrente de inovação. Os trabalhos que têm vindo a realizar-se, passam pela aposta em moléculas mais eficazes e seguras, cuja eficácia não implique tantas aplicações quanto as convencionais, ou seja, a comodidade e durabilidade são requisitos requeridos atualmente. Isto torna-se uma mais valia para os donos que têm dificuldade em cumprir o calendário regular de desparasitações. O **Bravecto**[®] (fluralaner) com atividade inseticida e acaricida, formulado sob a forma de comprimidos mastigáveis para administração a cada 12 semanas vai de encontro aos critérios que têm vindo a ser solicitados, prezando-se ainda pelo fato de impedir a propagação de doenças vetoriais e tratar rapidamente sinais decorrentes da DAPP. Uma outra alternativa, que se espera obter futuramente para a desparasitação externa convencional, é o **Bravecto**[®] (fluralaner) sob a forma de pipetas **spot-on**, para aplicação tópica com eficácia durante 12 semanas.

A insuficiência cardíaca congestiva, é uma patologia com alguma incidência no cão, surge em especial em fases mais tardias da vida do animal. Exige um diagnóstico precoce para uma correta monitorização da doença, por forma a controlar os seus sinais e impedir o desenvolvimento de patologias diretamente associadas. Durante vários anos a furosemida foi o fármaco de eleição para o tratamento desta doença, no entanto através de desenvolvimentos científicos, surgiu a primeira torasemida especificamente desenhada para o cão: **UpCard**[®]. A torasemida tem uma potencialidade 20 vezes superior enquanto diurético da ansa face à furosemida.

O **Bravecto**[®] comprimidos mastigáveis terá sido aprovado no início de 2014 e o **UpCard**[®] em meados de 2015. São ambos exemplos de medicamentos revolucionários resultantes do trabalho recente de duas farmacêuticas com forte impacto no mercado atual veterinário.

Futuramente, são de esperar fortes revelações no mercado veterinário. Os progressos têm sido vários, nota-se uma maior tomada de consciência face à importância da promoção da saúde animal, procurando formas de satisfazer as suas necessidades da melhor forma possível. Algo muito promissor são as terapias biológicas, largamente estudadas em medicina humana. São terapias que vão revolucionar o mercado quando disponíveis para as mais variadas áreas de domínio. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais torna-se assim uma forte hipótese para o tratamento de complicadas patologias, cujo o alvo é preciso e exato. A criação de tecnologias de plataforma, como a *PETization*[™], propriedade da biofarmacêutica *NexVet*[®] tem claras vantagens face às técnicas convencionais de laboratório, pelo tempo e investimentos poupados e ainda pela redução da ocorrência de riscos clínicos. O **Ranevetmab**, designação genérica para o **mAb NV-01** (anti-NGF), é um exemplo promissor de um fármaco biológico que tem prevista aprovação entre 2018/ 2019. A *NexVet*[®] é uma empresa que aposta fortemente no desenvolvimento de terapias biológicas, possui um portfólio de propostas extremamente interessantes e que elucidam bem o que de melhor se faz na ciência atualmente. Ciência essa que conta com profissionais altamente qualificados como o farmacêutico, com elevadas e cruciais valências que aliadas à paixão científica, movem e revolucionam o Mundo. É fundamental tomar consciência de que as medicinas humana e veterinária são indissociáveis, e como tal a investigação científica farmacêutica deve encontrar um equilíbrio para satisfazer todas as necessidades respeitantes aos seres vivos que coabitam num mesmo espaço. O querer servir mais e melhor, tendo por base a qualidade científica, deve ser um dos lemas do farmacêutico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] T. Alberto, B. Costa, and J. Manuel, “Decreto Regulamentar n.º. 11/2007, de 27 de fevereiro,” pp. 2–3, 2007.
- [2] “Produtos – Vet – DrogaVET [Online] Available: <http://www.drogavet.com/vet/produtos/> (Acedido a 24/04/2016).” .
- [3] “A11019_-_Bravecto_ACVM_approved_Label_-_Oct_15_tcm51-156244.pdf [Online] Available: http://www.msd-animal-health.co.nz/binaries/A11019_-_Bravecto_ACVM_approved_Label_-_Oct_15_tcm51-156244.pdf (Acedido a 25/04/2016).” .
- [4] R. Das and C. Do, “Anexo i resumo das características do medicamento I [Online] Available: http://www.msd-animal-health.pt/Binaries/Bravecto_RCM_jan2014_tcm61-162281.pdf pp. 1–19 (Acedido a 10/05/2016),”.
- [5] S. Kilp, D. Ramirez, M. J. Allan, R. K. A. Roepke, and M. C. Nuernberger, “Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration,” *Parasit. Vectors*, vol. 7, no. 1, pp. 1–5, 2014.
- [6] F. M. Walther, M. J. Allan, R. K. A. Roepke, and M. C. Nuernberger, “The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs,” *Parasit. Vectors*, vol. 7, no. 1, pp. 1–4, 2014.
- [7] N. Rohdich, R. K. A. Roepke, and E. Zschiesche, “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,” pp. 2–6, 2014.
- [8] F. M. Walther, M. J. Allan, R. K. A. Roepke, and M. C. Nuernberger, “Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug , in dogs after oral administration,” pp. 1–7, 2014.
- [9] J. Taenzler, C. Wengenmayer, H. Williams, J. Fourie, E. Zschiesche, and R. K. A. Roepke, “Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs,” pp. 1–4, 2014.
- [10] H. Williams, D. R. Young, T. Qureshi, H. Zoller, and A. R. Heckerth, “Fluralaner , a novel isoxazoline , prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment,” vol. 7, no. 1, pp. 1–6, 2014.
- [11] C. Meadows, F. Guerino, and F. Sun, “A randomized , blinded , controlled USA field

- study to assess the use of fluralaner tablets in controlling canine flea infestations,” pp. 1–8, 2014.
- [12] C. Wengenmayer, H. Williams, E. Zschiesche, A. Moritz, J. Langenstein, R. K. A. Roepke, and A. R. Heckerath, “The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against Ixodes ricinus ticks on dogs,” pp. 1–5, 2014.
- [13] “1073_BRAVECTO_.pdf [Online] Available: http://www.webdeveterinaria.es/media/k2/attachments/1073_BRAVECTO_.pdf (Acedido a 11/05/2016).” .
- [14] “European Medicines Agency - Veterinary medicines - Bravecto [Online] Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002526/smops/Positive/vet_smop_000175.jsp&mid=WC0b01ac058008d7aa (Acedido a 11/05/2016).” .
- [15] “European Medicines Agency - Veterinary medicines - UpCard [Online] Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/003836/vet_med_000322.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8 (Acedido a 13/05/2016).” .
- [16] V. M. Division, “Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) CVMP assessment report for UpCard (EMEA/V/C/003836/0000) [Online] Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/003836/WC50,” vol. 44, no. June, 2015. (Acedido a 13/05/2016).” .
- [17] R. Das and C. Do, “Anexo i resumo das características do medicamento I [Online] Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/003836/WC500191632.pdf pp. 1–19 (Acedido: 15/05/2016).” .
- [18] U. Hace, S. U. Vida, M. Á. S. Fácil, E. E. L. Líquido, E. L. Diurético, C. O. N. Sabor, U. N. A. Vez, and A. L. Día, “Elimina el líquido que sobra [Online] Available: http://www.webdeveterinaria.es/media/k2/attachments/UpCard_Vetoquinol_dipticovetinario.pdf (Acedido a 15/05/2016).” .
- [19] C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene, and R. Stepien, “ACVIM Consensus Statement,” pp. 1142–1150, 2009.
- [20] E. Sa and M. Larman, “Effects of Loop Diuretics on Myocardial Fibrosis and Collagen

Type I Turnover in Chronic Heart Failure,” vol. 43, no. 11, 2004.

- [21] “Diuretics_ Systemic Pharmacotherapeutics of the Urinary System_ Merck Veterinary Manual [Online] Available:
http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/systemic_pharmacotherapeutics_of_the_urinary_system/diuretics.html (Acedido a 15/05/2016).” .
- [22] “Marc Schneider , Samir Abtout , Sylvie Bonavaud , Julie Ménard , Frédérique Woehrlé
I 2 Vétoquinol SA CiToxLAB, pp. 232–234, 2009 [Online] Available:
<http://www.sevc2015.com/index.php/es/posters/cardiologia/988-diuretic-dose-equipotency-between-torasemide-and-furosemide-in-healthy-dogs> (Acedido a 15/05/2016).” .
- [23] “Product Safety Information _ Veterinary Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Online] Available:
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/%20ProductSafetyInformation/ucm055434.htm> (Acedido a 18/05/2016).” .
- [24] N. Biopharma, “Chronic pain in companion animals The medical need and the potential of anti-NGF monoclonal antibody therapies Lessons from an expert forum Highlights from the 2015 Nexvet Animal Health Symposium, pp. 1–16, 2016 [Online] Available:
http://www.nexvet.com/files/3114/5757/6777/S4204_Nexvet_White_Paper_2016_Vets.pdf (Acedido a 18/05/2016).” .
- [25] “Nexvet _ The PETization Platform [Online] Available: <http://www.nexvet.com/our-science/petization-platform/> (Acedido a 18/05/2016).” .
- [26] “Nexvet Announces Successful Completion of NV-01 Pilot Field Study in Dogs With Osteoarthritis [Online] Available:
http://ir.nexvet.com/phoenix.zhtml?c=253841&p=irol-newsArticle_pf&ID=2146650 (Acedido a 18/05/2016).” .
- [27] “THERAPEUTIC FOCUS AREAS: chronic pain [Online] Available:
<http://www.nexvet.com/therapies/chronic-pain/nv-01/> (Acedido a 20/05/2016).” .