



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Diogo Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Inês Gonçalves e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2019

Diogo Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Inês Gonçalves e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2019



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diogo Miguel Lopes Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014211285, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 30 de maio de 2019.

Diogo Dias

(Diogo Dias)

“A paixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana.”

Charles Darwin

# Agradecimentos

Com o concluir da minha fase académica, resta-me dar um sincero agradecimento a todos os que estiveram comigo nestes últimos 5 anos.

Ao Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage, por toda a disponibilidade e apoio da elaboração desta Monografia.

A toda a equipa da Farmácia dos Olivais, pelos ensinamentos e amizade que marcaram os últimos 6 meses, ao Doutor Luís Parreira e Doutora Cristina Almiro pela oportunidade de estagiar nesta farmácia de excelência e à Sara e ao João, pelo companheirismo e entreaajuda durante este estágio.

Aos meus padrinhos, pelo apoio e disponibilidade durante estes últimos 5 anos.

Às minhas afilhadas e afillhado, pela confiança que depositaram em mim.

À minha família do outro lado do Mundo.

Aos meus amigos de Ourém, que já me acompanham há muitos anos.

À Marta, por ter vivido comigo a maior aventura da minha vida e por nunca me ter deixado desistir.

A todos os amigos que fiz em Coimbra.

Ao André, Inês e Devora pela companhia durante os longos dias de aulas.

À Inês, pela paciência na revisão gramatical desta monografia e também por me abrir os olhos para o Mundo que me rodeia.

À Rita, por todos os conselhos e pelas sebtas milagrosas nas épocas de exames.

Ao Ricardo e á Vanessa, pela amizade e por acompanharem de perto os melhores 5 anos da minha vida.

Por último, mas não menos importante, um sincero agradecimento aos meus pais e irmão, pelo apoio constante e pela paciência para comigo durante os momentos menos bons da minha vida.

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	8
Introdução.....	9
I. Apresentação da Farmácia.....	10
2. Análise SWOT.....	11
2.1) Pontos Fortes.....	12
2.1.1) Casos Práticos.....	12
2.1.2) Equipa Técnica.....	12
2.1.3) Horário da Farmácia.....	12
2.1.4) Medicamentos Manipulados.....	13
2.1.5) Organização do Estágio.....	13
2.2) Oportunidades.....	14
2.2.1) Formações.....	14
2.2.2) Grande variedade de dermocosmética.....	14
2.2.3) Várias farmácias do mesmo grupo.....	15
2.3) Pontos Fracos.....	15
2.3.1) Associação de Denominação Comum Internacional com marca comercial...	15
2.3.2) Conhecimentos em dermocosmética.....	16
2.3.3) Determinação de parâmetros bioquímicos.....	16
2.3.4) Medicamentos homeopáticos.....	17
2.4) Ameaças.....	17
2.4.1) Concorrência com espaços de venda de MNSRM.....	17
2.4.2) Medicamentos esgotados.....	17
2.4.3) Mudança de preços dos medicamentos.....	18
2.4.4) Receitas manuais.....	18
3. Casos Práticos.....	19
4. Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas.....	21

## Parte II – Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride

Abreviaturas.....	23
II. Resumo.....	24

III. Abstract.....	25
IV. Introdução.....	26
1) Ectoparasitoses no cão e no gato.....	28
1.1) Dermatite alérgica á picada da pulga.....	28
1.1.1) Etiologia.....	28
1.1.2) Manifestações Clínicas.....	29
1.2) Babesiose.....	29
1.2.1) Etiologia.....	29
1.2.2) Manifestações Clínicas.....	31
1.3) Doença de Lyme.....	32
1.3.1) Etiologia.....	32
1.3.2) Manifestações Clínicas.....	34
2) Inseticidas.....	36
2.1) Fipronil.....	36
2.1.1) Mecanismo de ação.....	36
2.1.2) Eficácia.....	37
2.1.3) Segurança.....	40
2.1.4) Produtos Comerciais.....	42
2.2) Imidaclopride.....	42
2.2.1) Mecanismo de ação.....	43
2.2.2) Eficácia.....	44
2.2.3) Segurança.....	46
2.2.4) Produtos Comerciais.....	48
3) Perspetivas Futuras.....	50
V. Considerações Finais.....	53
Referências Bibliográficas.....	54
Anexos.....	60
Anexo I – Manifestações clínicas da DAPP.....	60
Anexo II – <i>Ctenocephalides felis</i> .....	60
Anexo III – <i>Babesia gibsoni</i> em eritrócitos de cão.....	60
Anexo IV – <i>Borrelia burgdorferi</i> revelada por microscopia eletrónica de varrimento..	61
Anexo V – Carraça do género <i>Ixodes</i> .....	61
Anexo VI – Produtos comerciais contendo fipronil.....	61
Anexo VII – Produtos comerciais contendo imidaclopride.....	62
Anexo VIII – Produtos comerciais contendo isoxazolinas.....	62

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Orientado pela Doutora Inês Gonçalves  
Farmácia dos Olivais: Cristina Almiro e Castro Unipessoal, Lda.

## Abreviaturas

**CHUC** - Centro Hospitalar da  
Universidade de Coimbra

**CT** - Colesterol Total

**DCI** - Denominação comum  
Internacional

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra

**HBACI** - Hemoglobina glicada

**HIV** - Vírus da Imunodeficiência  
Humana

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**IPO** - Instituto Português de  
Oncologia

**MICF** - Mestrado Integrado em  
Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos não  
sujeitos a receita médica

**MNSRM-EF** - Medicamentos não  
sujeitos a Receita Médica de venda  
exclusiva em Farmácia

**MSRM** - Medicamento sujeito a  
receita médica

**PA** - Pressão Arterial

## Introdução

O presente relatório insere-se na unidade curricular de Estágio Curricular, incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Este estágio decorreu na Farmácia dos Olivais, situada na cidade de Coimbra, desde janeiro até junho de 2019, sob orientação da Farmacêutica Inês Gonçalves.

O estágio curricular é essencial para a formação de um farmacêutico, porque nos garante a possibilidade de familiarização com o ambiente de uma farmácia comunitária, o reconhecimento de vários produtos que estão disponíveis para dispensa ao utente, bem como o treino do atendimento ao público.

Ao longo do relatório farei uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*), da experiência que adquiri durante estes 6 meses de estágio, bem como do que proporcionou enquanto futuro farmacêutico.

# I. Apresentação da Farmácia

A Farmácia dos Olivais, situada na Rua Bernardo Albuquerque, 141-Coimbra, foi adquirida por trespasse e remodelada à cerca de dois anos, passando a ser propriedade da sociedade Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unip. Lda, cuja sócia gerente é a farmacêutica Cristina Almiro.

Encontra-se nas proximidades de vários hospitais, como o Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), Instituto Português de Oncologia (IPO), Maternidade Bissaya Barreto e Hospital Pediátrico. A faculdade de Economia, faculdade de Farmácia, faculdade de Medicina, Escola Superior de Enfermagem de Coimbra e Instituto Superior Miguel Torga também se encontram nas vizinhanças da farmácia, pelo que a população que a frequenta pertence a diferentes faixas etárias, contribuindo para o contato com uma população diversificada e com necessidades muito distintas.

A farmácia coloca à disposição dos utentes vários serviços de saúde: serviço de Nutrição, Preparação Individual da Medicação, Consulta de Pé Diabético, Administração de Vacinas e Injetáveis, Monitorização de Parâmetros Bioquímicos, serviço de Cessação Tabágica, entre outros. Está inserida no Programa de Troca de Seringas, com fins de prevenção de transmissão de doenças preocupantes, como o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e vírus das Hepatites B e C, em pessoas consumidoras de drogas injetáveis. O serviço da Valormed, para a recolha de medicamentos fora do prazo também está presente, permitindo assim evitar a contaminação do meio ambiente por medicamentos que já não devem ser utilizados.

A farmácia funciona todos os dias até às 24 horas, incluindo Domingos e Feriados, o que possibilita uma maior acessibilidade da população aos medicamentos.

Esta farmácia também apoia e colabora com várias instituições vizinhas.

**Tabela I – Equipa Técnica.**

<b>Nome</b>	<b>Categoria</b>
Dra. Cristina Almiro	Gerência
Dra. Ana Filipa Agria	Diretora-Técnica
Dra. Ana Brandão	Farmacêutica Substituto
Dra. Daniela Monteiro	Farmacêutica Substituto
Dra. Inês Gonçalves	Farmacêutica Substituto
Dra. Rita Mendes	Farmacêutica Substituto
Dra. Anabela Rocha	Farmacêutica
Dra. Andreia Figueiredo	Técnica de Farmácia
Fátima Frias	Auxiliar de limpeza

## 2. Análise SWOT

A análise SWOT divide-se em dois níveis: um externo e um interno.

A nível externo procura demonstrar as oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*) a que fui submetido durante o estágio.

A nível interno pretende explorar os pontos fortes (*Strengths*) bem como os pontos fracos (*Weakness*) detetados durante o estágio.

Poderei assim avaliar a minha visão geral do estágio curricular, perante a formação académica que obtive durante os últimos 4 anos como estudante de MICF na FFUC, bem como a aplicabilidade desses conhecimentos na farmácia comunitária.

Para sistematizar, apresento na seguinte tabela, a reunião dos pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do meu período enquanto estagiário.

**Tabela II – Análise SWOT - pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.**

<b>Análise Interna</b>	<b>Análise Externa</b>
<b>Pontos Fortes</b>	<b>Oportunidades</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Casos Práticos</li><li>• Equipa Técnica</li><li>• Horário da Farmácia</li><li>• Medicamentos Manipulados</li><li>• Organização do Estágio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Formações</li><li>• Grande variedade de dermocosmética</li><li>• Várias farmácias do mesmo grupo</li></ul>
<b>Pontos Fracos</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Associação DCI com marca comercial</li><li>• Conhecimentos em dermocosmética</li><li>• Determinação de parâmetros bioquímicos</li><li>• Medicamentos homeopáticos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Concorrência com espaços de venda de MNSRM</li><li>• Medicamentos esgotados</li><li>• Mudança de preços dos medicamentos</li><li>• Receitas manuais</li></ul>

## **2.1) Pontos Fortes**

### **2.1.1) Casos Práticos**

Atendimento ao público requer confiança, conhecimentos e boas capacidades de comunicação para ser bem-sucedido.

De forma a prepararem-me para atender os utentes de forma correta, foram-me colocados vários casos práticos para os quais deveria apresentar uma solução.

Alguns exemplos foram: o atendimento a uma criança com molusco, infeção fúngica e eritema da fralda, alergias em crianças e adultos, produtos capilares para uma senhora que fez alisamento brasileiro ou que tinha uma pelada, idoso com pernas cansadas e doridas, entre outros.

Esta atividade permitiu-me aumentar os meus conhecimentos acerca dos diversos produtos existentes na farmácia, bem como na utilização do sistema informático Sifarma 2000®. Todas estas situações contribuíram para aumentar a minha confiança no atendimento ao público, por forma a melhorar a interação e comunicação com o utente.

### **2.1.2) Equipa Técnica**

Na farmácia dos Olivais trabalha uma equipa técnica jovem e dinâmica.

Além das funções comuns, como o atendimento ao público, monitorização dos parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis, cada elemento é também responsável por determinadas funções específicas, como a gestão de *stocks*, promoções e *marketing*, devolução de produtos aos fornecedores, gestão de benzodiazepinas e psicotrópicos, entre outros. Fui acompanhado por cada elemento no que toca à sua função diferenciada, o que me permitiu observar a perspetiva de trabalho de cada um, tornando assim a minha experiência mais completa e enriquecedora.

Toda a equipa sempre se demonstrou disponível para responder a todas as minhas dúvidas e estavam sempre prontas para auxiliarem em qualquer problema que eu tivesse. Posto isto senti-me realmente como parte integrante da equipa, o que me motivou para fazer sempre mais e melhor.

### **2.1.3) Horário da Farmácia**

Como já foi anteriormente referido, a farmácia dos Olivais apresenta um horário de funcionamento alargado, visto esta estar sempre aberta até às 24 horas todos os dias. Encontra-se também próxima de várias escolas, hospitais e universidades.

Tive a oportunidade de estagiar em diferentes horários e dias, como dias úteis, feriados e até fins-de-semana. Foi uma mais valia para a minha formação, pois permitiu-me contactar com uma diversidade maior de clientes e situações diferentes, o que aumentou a variedade de atendimentos que efetuei.

#### **2.1.4) Medicamentos Manipulados**

“Os medicamentos manipulados podem ser classificados como Fórmulas Magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, ou Preparados Oficiais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário” (Ministério da Saúde, 2004).

A farmácia dos Olivais dispõe de um laboratório devidamente equipado, que possibilita a preparação frequente de medicamentos manipulados.

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de contactar com alguns destes medicamentos, dos quais destaco a pomada de enxofre a 1%, álcool boricado e suspensão de espironolactona.

Durante a preparação das mesmas foi-me dada autonomia para o preenchimento das fichas dos medicamentos, registo do movimento das matérias-primas e até alguns passos da preparação propriamente dita. Pude por isso colocar à prova alguns dos conhecimentos que adquiri em unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Foi gratificante a possibilidade de poder ajudar na preparação dos medicamentos porque, apesar de a grande maioria destes já estarem disponíveis na sua forma galénica final, ocasionalmente pode ser necessário uma preparação mais individualizada da medicação, para corresponder às necessidades fisiológicas de cada utente. Para a sua correta preparação, o treino e a prática são fundamentais.

Destaco ainda a oportunidade de preparação de suspensões orais de antibióticos. Por serem muito instáveis, podem ser preparadas apenas no momento da dispensa, se o utente assim o desejar.

#### **2.1.5) Organização do Estágio**

Durante os primeiros dias de estágio foi-me explicado em que é que o mesmo consistia.

Comecei no *backstage*, onde me foi instruída a tarefa de inserir as encomendas que vinham dos fornecedores no sistema informático Sifarma 2000<sup>®</sup>, bem como a respetiva arrumação dos produtos nos devidos locais de armazenamento. Tive sempre autonomia para assistir a todos os atendimentos, bem como para esclarecer qualquer dúvida que surgisse, ou até mesmo participar no aconselhamento.

A conferência do receituário e respetiva arrumação das receitas manuais também foi sempre incentivada pelas farmacêuticas.

Por fim, quando estava mais confiante nos meus conhecimentos sobre os produtos, foi-me dada a oportunidade de fazer atendimento ao público.

## **2.2) Oportunidades**

### **2.2.1) Formações**

O público das farmácias é cada vez mais exigente, pelo que o farmacêutico deve estar sempre preparado para as múltiplas situações que podem ocorrer durante um atendimento farmacêutico. Por forma a melhorar o atendimento personalizado os farmacêuticos participam e frequentam diversas formações externas, a convite de diversos laboratórios, sendo também realizadas algumas internamente na própria farmácia.

Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a várias formações de diversas marcas, como é o caso da Lierac<sup>®</sup>, Phyto<sup>®</sup>, Filorga<sup>®</sup>, Uriage<sup>®</sup>, Pharmanord<sup>®</sup>, Lazartigue<sup>®</sup> e mais algumas que dispõem de produtos comercializados pela farmácia dos Olivais.

A possibilidade para assistir a estas formações foi crucial para aprender a diferenciar os vários produtos das marcas, de forma a escolher o mais adequado a cada situação, o que tornou o aconselhamento personalizado ao doente mais eficaz.

### **2.2.2) Grande variedade de dermocosmética**

A farmácia dos Olivais dispõe de uma extensa variedade de marcas de dermocosmética corporal e capilar, abrangendo muitas das necessidades dos utentes que não podem ser resolvidas com recurso a medicamentos. Por conseguinte, foi necessário obter conhecimento acerca dos vários produtos disponibilizados por cada marca, por forma a fornecer o melhor aconselhamento possível aos utentes.

O facto de poder contactar diariamente com esta enorme variedade de produtos foi uma excelente oportunidade para conhecer bem o máximo de opções possíveis, o que torna mais fácil e completo o aconselhamento ao utente em diferentes situações.

A farmácia também recebe de forma regular conselheiras de várias marcas, o que proporciona um aconselhamento mais personalizado aos utentes de acordo com as suas características e o seu tipo de pele.

Poder contactar com as conselheiras também foi uma excelente oportunidade para expor muitas das minhas dúvidas em relação às referências da marca e obter informações cruciais sobre cada uma delas, a melhor forma de as aconselhar aos utentes bem como as técnicas de *cross-selling* para dispensar produtos complementares.

### **2.2.3) Várias farmácias do mesmo grupo**

A entidade proprietária da farmácia detém também outras farmácias.

Foi-me ensinado o processo de transferência de produtos entre as várias farmácias de um mesmo proprietário, sendo que tive total autonomia para as realizar.

Considero que foi uma mais valia para a minha formação, porque nem todos os proprietários possuem mais do que uma farmácia, pelo que esta função não está disponível em todas as farmácias.

Em adição, era muito útil na dispensa de produtos que me tinham sido solicitados e dos quais eu não dispunha visto que, caso esse produto estivesse em stock numa outra farmácia do grupo, poderia transferi-lo para a farmácia dos Olivais e dispensá-lo ao doente.

## **2.3) Pontos Fracos**

### **2.3.1) Associação de Denominação Comum Internacional com marca comercial**

Na faculdade sempre nos ensinaram os princípios ativos dos medicamentos, mencionando raramente o nome comercial dos mesmos.

No início do estágio tive alguma dificuldade em distinguir ambos, o que veio a melhorar com o tempo e com a experiência. Dar entrada das encomendas e arrumar os medicamentos foi um excelente auxílio, pois foi possível contactar com as caixas dos medicamentos, associando assim os princípios ativos às suas marcas comerciais.

Atualmente a prescrição dos medicamentos é feita por Denominação Comum Internacional (DCI), o que facilitou a identificação dos princípios ativos pelo farmacêutico no momento de apresentação da prescrição. Contudo, muitas vezes, provocava confusão nos utentes, que conheciam o medicamento pelo nome comercial e não pelo princípio ativo. Explicava sempre que o medicamento genérico é equivalente ao de marca, por apresentar a

mesma eficácia, segurança e qualidade que o segundo, mas com um preço inferior. Mesmo assim muitos dos utentes demonstravam alguma relutância na escolha de qual adquirir.

### **2.3.2) Conhecimentos em dermocosmética**

Durante a minha formação académica foram poucos os momentos de aprendizagem sobre dermocosmética.

O plano de estudos do MICF integra a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, que tem como objetivo abordar as principais diferenças entre os vários tipos de dermocosméticos que podem ser aconselhados na farmácia. No entanto, as informações não foram de todo suficientes para me preparar para o aconselhamento ao utente no que toca a produtos cosméticos e capilares.

No início do estágio senti muita dificuldade na distinção dos diferentes produtos, devido à elevada variedade disponível, aliada à minha fraca formação na área.

Com o tempo fui ganhando mais conhecimentos, através da leitura de folhetos informativos, formações que tive a oportunidade de assistir e também por ensinamentos das farmacêuticas, o que me permitiu aconselhar sempre o utente em relação aos produtos mais adequados para a sua necessidade.

### **2.3.3) Determinação de parâmetros bioquímicos**

Como já foi referido, a farmácia dos Olivais coloca à disposição dos utentes uma panóplia de serviços, dos quais se destaca a medição de parâmetros bioquímicos, como a medição da Glicémia, Índice de Massa Corporal (IMC), Pressão Arterial (PA), Hemoglobina glicada (HBAC1), Colesterol Total (CT), entre outros.

Senti alguma dificuldade e insegurança ao realizar estas medições, pois nunca tinha realizado muitas delas, como é o caso do CT. Outras, como a medição da Glicémia, PA e IMC, já tinha realizado, mas muito raramente.

Com o tempo fui melhorando. Foram-me dadas dicas essenciais para a realização de uma medição eficaz, tendo praticado em mim próprio, por forma a ganhar mais prática e confiança.

## **2.3.4) Medicamentos homeopáticos**

“Um medicamento homeopático é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na Farmacopeia Europeia, ou na sua falta, em Farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode ter vários princípios.” (Ministério da Saúde, 2006).

Quando iniciei o estágio apresentava certas dúvidas em relação a este tipo de medicamentos, pois nunca tinha obtido formação nesta área. É uma área muito recente da saúde, sendo raramente abordada durante a formação académica, a maior parte das vezes de forma negativa.

Questionei por isso a equipa técnica acerca deste tipo de medicamentos, de modo a conhecer a melhor forma de os aconselhar e dispensar aos utentes.

Aprendi que são medicamentos seguros e eficazes em várias situações, podendo também ser aconselhados a utentes mais preocupantes, como grávidas, crianças e utentes polimedicados.

## **2.4) Ameaças**

### **2.4.1) Concorrência com espaços de venda de MNSRM**

Espaços de venda de MNSRM, como parafarmácias, representam uma ameaça para as farmácias, pois têm a possibilidade de comprar grandes quantidades de produtos, vendendo-os assim a preços mais baixos. São por isso locais mais atraentes aos utentes que queiram adquirir esses produtos.

O aconselhamento farmacêutico assume então um papel fundamental, auxiliando o utente na escolha da opção mais adequada á sua situação, destacando-se assim destes pontos de venda.

### **2.4.2) Medicamentos esgotados**

Durante o decorrer do estágio foram várias as vezes em que um determinado medicamento se apresentava esgotado, tanto nos armazenistas como nos laboratórios.

Para tentar contornar esta situação, a farmácia despendia de algum tempo para ligar diretamente aos armazenistas, na tentativa de conseguir algumas unidades dos medicamentos em falta.

Muitas vezes não era possível, o que provocava nos utentes algum descontentamento, visto terem de optar por um laboratório que não conheciam ou até mesmo alterar a sua medicação para outras alternativas terapêuticas.

### **2.4.3) Mudança de preços dos medicamentos**

Os MSRM não apresentam um preço fixo, estando sujeitos a contínuas alterações.

Esta situação provocava alguma confusão nos utentes, pois eram confrontados com preços diferentes dos que estavam habituados a pagar por medicamentos que já conheciam há vários anos.

Nos utentes com receita eletrónica, com validades muito longas, esta situação era ainda mais recorrente, pois o utente podia não levantar toda a medicação numa mesma compra, comprando apenas de acordo com a sua necessidade.

O diálogo com os utentes tornava-se por isso difícil, pois muitas vezes esperavam um preço para a sua medicação, que não era correspondido na realidade.

### **2.4.4) Receitas manuais**

Apesar da maior parte das receitas ser em suporte eletrónico, alguns médicos ainda prescrevem de forma manual, desde que devidamente justificado.

Muitas vezes era difícil ler o que estava escrito, aumentando o risco de erro durante a dispensa dos medicamentos.

Como forma a tentar minimizar esse erro, pedia sempre uma segunda confirmação por parte de uma farmacêutica. Assim tinha a garantia que o medicamento dispensado era o correto, evitando assim erros que poderiam colocar em risco a saúde do utente.

## 3. Casos Práticos

### 3.1) Caso I

M. A., 30 anos, dirige-se à farmácia para adquirir medicação habitual e questiona-me acerca de um medicamento para o enjoo do filho de 3 anos. Inquiri sobre alguma possível alteração na alimentação da criança, mas garantiu-me que nenhuma tinha sido realizada.

Sugeri então Cocculine®. Este medicamento homeopático é indicado para a prevenção e tratamento de enjoos, podendo ser utilizado por crianças a partir dos 2 anos de idade (Resumo das Características do Medicamento – Cocculine, 2008).

Após mais algumas perguntas foi-me indicado que a criança se encontrava com vómitos e a fazer diarreia desde essa manhã. Rejeitei, portanto, o aconselhamento de Cocculine® e aconselhei a levar a criança ao médico, pois poderia estar com uma infeção viral.

Sugeri realizar a reidratação da criança com Electrolit®, administrando lentamente, começando com 1 a 2 colheres a cada 10 minutos (HUMANA, 2019). Aconselhei também a evitar a ingestão de produtos lácteos nos primeiros 2 dias após o início da diarreia, por forma a facilitar a restituição da enzima lactase.

### 3.2) Caso II

P. T., 40 anos, dirige-se à farmácia pois apresenta uma sensação desagradável na garganta.

Inquiri se a sensação que sentia era dolorosa, ou se era apenas sensação de arranhar na garganta, ao passo que a utente me referiu ter alguma dor. Sugeri por isso pastilhas para a garganta Strepfen®. Estas pastilhas contêm Flurbiprofeno, um anti-inflamatório, para a redução dos sintomas de garganta irritada, com dor e inchaço (Resumo das Características do Medicamento – Strepfen Laranja sem açúcar 8,75 mg pastilhas, 2016). Perguntei também se sentia mais algum sintoma, como dor ou calafrios. A utente respondeu-me que sim, pelo que aconselhei a toma de Bem-U-Ron® 500mg, paracetamol, um analgésico e antipirético (Resumo das Características do Medicamento – Ben-u-ron 500 mg comprimidos, 2014), 1 a 2 comprimidos a cada 8 horas consoante a dor, que a utente já possuía em casa.

Por fim, sugeri um suplemento de vitamina C, Cecrisina®, para reforçar o sistema imunitário contra infeções virais que podem provocar as constipações (Resumo das Características do Medicamento – Cecrisina 1000 mg Comprimidos Efervescentes, 2018).

## 4. Considerações Finais

A realização deste estágio foi, sem dúvida, um dos elementos mais importantes para a minha formação enquanto farmacêutico.

Durante a sua realização tive a oportunidade de contatar com as várias realidades do dia-a-dia de um farmacêutico, começando pela gestão e organização de uma farmácia, até ao contacto com o público, ouvindo as suas necessidades, o que permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica.

O facto de a farmácia ser um local de saúde muito próximo da população, aliado à cada vez maior exigência do público, obriga a que estejamos preparados para as mais diversas situações a que podemos ser sujeitos, por forma a orientar o utente para o correto uso do medicamento, melhorando assim a sua qualidade de vida.

Infelizmente, muitos utentes veem a farmácia como uma simples loja para adquirir produtos, e não como um local de saúde pública, e o farmacêutico como um simples “vendedor” de medicamentos. Cabe por isso aos farmacêuticos alterar esta mentalidade, demonstrando rigor e qualidade no aconselhamento dos mais diversos produtos que podem ser dispensados ao utente.

Iniciei o estágio inseguro das minhas capacidades de aconselhamento farmacêutico. Terminei agora mais confiante das minhas capacidades e conhecimentos para um correto atendimento ao público, por forma a garantir sempre a saúde e segurança do doente.

Este estágio foi sem dúvida fundamental para mim, permitindo-me adquirir todos os conhecimentos necessários para impactar nos utentes da forma mais positiva possível.

## Referências Bibliográficas

HUMANA - **Electrolit®**. (acedido a 20 de abril de 2019). Disponível na internet: <https://humana.pt/produto/electrolit/>

INFARMED, I.P. - **Ben-u-ron 500 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento** (acedido a 20 de abril de 2019). Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=886&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=886&tipo_doc=fi)

INFARMED, I.P. - **Cecrisina 1000 mg Comprimidos Efervescentes: Resumo das Características do Medicamento** (acedido a 20 de abril de 2019). Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1532&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1532&tipo_doc=fi)

INFARMED, I.P. - **Cocculine: Resumo das Características do Medicamento** (acedido a 20 de abril de 2019). Disponível na internet: [farmaciabaptista.pt/br/index.php?controller=attachment&id\\_attachment=19](http://farmaciabaptista.pt/br/index.php?controller=attachment&id_attachment=19)

INFARMED, I.P. - **Streptfen Laranja sem açúcar 8,75 mg pastilhas: Resumo das Características do Medicamento** (acedido a 20 de abril de 2019). Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53219&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53219&tipo_doc=fi)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **DL no 176/2006 de 30 de agosto**. Diário da República I.a série. (2006) 6297–6303.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria nº594/2004, de 2 de junho**. Diário da República, I.a série-B. 129 (2004) 3441–5.

## **Parte II**

# **Ectoparasitoses em cães e gatos: eficácia e segurança do Fipronil e do Imidaclopride**

## Abreviaturas

**ACHRS** - Recetores nicotínicos

**AIM** - Autorização de Introdução  
no Mercado

**APVMA** - Australian Pesticides and  
Veterinary Medicines Authority

**DAPP** - Dermatite alérgica á picada  
da pulga

**DL** - Doença de Lyme

**FAD** - Flea allergy dermatitis

**GABA** - Ácido gama-aminobutírico

**GFK** - Growth from Knowledge

**OSP** - Outer surface protein

**SALP15** - Proteína salivar da  
carraça

**VLSE** - Protein-like sequence

## II. Resumo

Ectoparasitoses são infecções frequentes em animais, causadas por parasitas que se instalam nos tecidos externos dos hospedeiros, como a pele e a pelagem. São consideradas parasitoses preocupantes, pois muitos dos vetores, transportadores dos agentes infecciosos que afetam os animais, podem ser transmitidos ao ser humano e provocar doenças potencialmente severas.

A presente monografia, efetuada através de uma pesquisa bibliográfica, pretende apresentar a etiologia, bem como as manifestações clínicas de três patologias que afetam tanto o cão (*Canis lupus familiaris*) como o gato (*Felis catus*) – ambas provocadas por ectoparasitas. São elas a Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP), causada pela pulga e Babesiose e Doença de Lyme (DL), causadas por carrças.

Por fim, será feita uma comparação entre dois fármacos (Fipronil e Imidaclopride), que atuam no controlo das doenças, prevenindo o seu aparecimento. Estes atuam contra o parasita, impedindo que haja colonização do hospedeiro.

**Palavras-chave:** Ectoparasitose; cão; gato; dermatite alérgica á picada da pulga; babesiose; doença de Lyme; fipronil; imidaclopride.

### III. Abstract

Ectoparasitoses are frequent infections in animals, caused by parasites that are installed in the external tissues of the host, like the skin or fur. They are considered worrying diseases, since many vectors that carry the infectious agents that affect the animals, can be transmitted to the human being and cause worrisome diseases.

The present monography, carried out through a bibliographical research, intends to present the etiology as well as the clinical manifestations of three pathologies that affect both the dog (*Canis lupus familiaris*) and the cat (*Felis catus*), both caused by ectoparasites. These are Flea allergy dermatitis (FAD), caused by fleas and Babesiosis and Lyme disease, caused by ticks.

Finally, a comparison will be made between two drugs (fipronil and imidacloprid), which act to control the diseases, preventing their appearance. They act against the parasite, preventing the colonization of the host.

**Keywords:** Ectoparasitose; dog; cat; flea allergy dermatitis; babesiosis; Lyme disease; fipronil; imidacloprid.

## IV. Introdução

Para a realização desta monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, consistindo nas principais doenças causadas pela pulga e carraça no cão e no gato. Surgiram, então, a DAPP, Babesiose e doença de Lyme como três das principais patologias causadas por ectoparasitas nestes animais.

Adicionalmente faço referência a dois inseticidas, o Fipronil e o Imidaclopride, dando relevância à segurança e eficácia de ambos, bem como descrição dos seus mecanismos de ação e exemplos de produtos comerciais no mercado.

Termino com perspectivas futuras para novas estratégias que têm emergindo para o combate às parasitoses externas nestes animais de companhia.

A presença dos animais de companhia em lares portugueses tem vindo a aumentar. Segundo um estudo da GFK, realizado em 2016, estima-se que cerca de 2,151 milhões de lares portugueses possuem, pelo menos, um animal de companhia. O cão é mais popular, quando comparado ao gato (33% dos lares têm o cão como animal de companhia, quando comparado com 23% para o gato). Os gastos com os animais de companhia também têm aumentado, principalmente a nível da saúde (Carvalho, 2017).

Animais de exterior são normalmente mais suscetíveis a serem infetados do que animais de interior. O conhecimento da epidemiologia das ectoparasitoses é fundamental para o desenvolvimento e implementação de medidas preventivas e de controlo dos mesmos, procurando a prevenção destas patologias, através do bloqueio dos ciclos de vida dos respetivos vetores, responsáveis pela transmissão destas doenças (Silva *et al.*, 2017).

O parasitismo é o relacionamento simbiótico entre o parasita e o hospedeiro, que se define por uma dependência fisiológica do primeiro em relação ao segundo (Ferreira *et al.*, 2010).

Ectoparasitas são normalmente artrópodes que se encontram sobre o hospedeiro ou superficialmente incluídos no tecido cutâneo (Ferreira *et al.*, 2010). Por esta razão são fáceis de detetar, sendo as doenças mais reportadas e as que mais preocupam os donos dos animais.

Muitos destes ectoparasitas são hospedeiros-vetores, ou seja, são artrópodes responsáveis por transmitirem o parasita de um hospedeiro para outro. Se o parasita necessitar de completar parte do seu ciclo de vida no interior desse artrópode, então este é considerado um vetor biológico. Caso o artrópode se limite a transportar o parasita de um hospedeiro para outro, é considerado um vetor mecânico (Ferreira *et al.*, 2010).

Pulgas e carraças são dos parasitas mais frequentemente encontrados nos tecidos externos do cão e do gato. Apesar de estes serem os hospedeiros principais, estes artrópodes também podem ser transmitidos ao Homem, provocando, assim, zoonoses graves. O diagnóstico precoce pode ser feito através da observação dos parasitas adultos, de qualquer um dos outros estádios (ovos, larvas ou pupas) ou das suas fezes no pêlo dos animais.

As pulgas do género *Ctenocephalides* spp. são as mais frequentes, sendo os cães e os gatos infetados principalmente por *Ctenocephalides felis*. Alguns animais são alérgicos à saliva da pulga, provocando DAPP nos mesmos (Gamito, 2009).

As carraças são vetores de várias espécies de *Babesia* spp., agentes patógenos responsáveis por babesioses em cães e gatos (Solano-Gallego and Baneth, 2011), bem como de espécies de *Borrelia* spp., responsáveis por provocarem doença de Lyme quer em cães, quer em gatos. Estas doenças são zoonoses, o que significa que podem ser transmitidas ao Homem e provocar patologias semelhantes às que provocam nos animais em questão (Straubinger, 2019c).

A prevenção é a melhor estratégia para evitar o aparecimento das doenças ou limitar o seu agravamento. Os compostos utilizados na profilaxia das patologias são normalmente os mesmos utilizados para o tratamento das mesmas (Gamito, 2009). O Fipronil e o Imidaclopride são dois dos compostos mais usuais no controlo e prevenção das infeções por pulgas e carraças, em cães e gatos.

Devido à sua aproximação com a população, a farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro local onde os utentes procuram informação sobre a saúde animal. Por isso, o farmacêutico, como agente da saúde humana e animal, detém a responsabilidade de informar o utente sobre as melhores estratégias para prevenir infeções por parasitas, salvaguardando tanto a sua saúde como a do seu animal.

# I) Ectoparasitoses no cão e no gato

## I.1) Dermatite alérgica á picada da pulga

### I.1.1) Etiologia

A Dermatite alérgica à picada da pulga é uma das patologias dermatológicas mais comuns em animais de companhia. Existem cerca de 2000 espécies e subespécies de pulgas. No entanto, a mais comumente encontrada, tanto em cães como em gatos, é a *Ctenocephalides felis* (Lam and Yu, 2009). Estes ectoparasitas são classificados como obrigatórios permanentes, uma vez que preferem permanecer no hospedeiro, em detrimento do ambiente externo.

Esta condição patológica pode afetar animais de todas as raças e de ambos os sexos, alargando-se, também, a todas as idades.

O ciclo de vida da pulga pode variar desde um mínimo de 12 dias até um máximo de 190 dias durando, em média, 21 dias (Lam and Yu, 2009). Varia muito dependendo das condições ambientais, sendo a temperatura e a humidade dois dos fatores mais relevantes. Os artrópodes desenvolvem-se, preferencialmente, a uma temperatura de 25°C e a uma humidade que varia entre os 75 e os 85% (Gamito, 2009).

Durante o seu ciclo de vida, a pulga passa por 4 estádios diferentes, sendo os 3 primeiros estádios larvares e o último estágio a fase de adulto (Gamito, 2009). O primeiro é o estágio de ovo, que pode eclodir quer no hospedeiro animal, quer no ambiente. Uma fêmea pode desovar até 1000 ovos num período de 30 dias, e durante toda a sua vida pode mesmo chegar a desovar até 2000 ovos. O segundo estágio é o de larva, que tem de se desenvolver fora do hospedeiro, pois é muito sensível às elevadas temperaturas do calor corporal. Estas alimentam-se das fezes dos adultos que caem para o solo, compostas por sangue digerido de cão ou de gato. O terceiro estágio é o de pupa, que dura normalmente entre 8 a 9 dias, mas, devido à sua elevada resistência à dessecação e temperaturas elevadas, consegue sobreviver num período de até 6 meses, caso as condições ambientais não sejam as mais adequadas para o seu desenvolvimento (Lam and Yu, 2009). O último estágio é o de fase adulta. Após eclodirem dos casulos, estes parasitas procuram um hospedeiro apropriado, sendo atraídos pelo calor, movimento e dióxido de carbono expelidos dos animais (Gamito, 2009). Quando encontram um hospedeiro para parasitarem, dentro de 24 horas, começam a alimentar-se e a reproduzir-se. As fêmeas alimentam-se mais que os machos, consumindo até 15 vezes o seu peso corporal em sangue por dia. Porém, os machos alimentam-se com maior frequência (Gamito, 2009).

### 1.1.2) Manifestações Clínicas

A DAPP ocorre devido a uma hipersensibilidade à saliva da pulga, porque esta contém compostos do tipo histamina, enzimas proteolíticas e anticoagulantes, que desencadeiam um processo inflamatório nos animais mais sensíveis (Lam and Yu, 2009). As complicações dependem, entre outros fatores, do grau de sensibilidade imunitária do animal, da quantidade de antígeno injetada e da carga parasitária a que os animais estão expostos (Gamito, 2009).

A lesão primária caracteriza-se por uma pápula eritematosa e altamente pruriginosa no local da picada, resultante da hipersensibilidade imediata à picada. Após alguns dias, estas lesões evoluem para uma crosta (Gamito, 2009).

Devido ao elevado grau de comichão, os animais têm tendência para morder, arranhar ou coçar a zona afetada, o que pode levar a lesões secundárias, como alopecia, eritema, hiperpigmentação da pele e mais lesões papulares (Dryden, 2018). No cão há, ainda, o risco de sofrer infeção por *Dipylidium caninum* (um parasita intestinal), após a ingestão de pulgas contaminadas com o parasita (Bayer AnimalHealth Portuguese – Bayer, 2019). Em casos mais graves, podem, ainda, desenvolver infeções cutâneas secundárias por bactérias do género *Staphylococcus* ou fungos do género *Malassezia*.

Em infeções muito graves, com elevada carga parasitária, os hospedeiros podem mesmo sofrer de anemias, devido à excessiva perda de sangue.

Nos animais pouco sensíveis à picada da pulga, as lesões são normalmente mínimas e resultam num prurido ligeiro a moderado.

Nos cães, as zonas mais afetadas são a região lombosacral dorsal, abdómen, pescoço e orelhas e nos gatos, são a região dorsal, pescoço e face.

## 1.2) Babesiose

### 1.2.1) Etiologia

Babesiose é uma patologia provocada por protozoários intracelulares do género *Babesia*, que infetam os eritrócitos de vários animais domésticos, incluindo o cão e o gato. Atinge todo o globo, apesar de ter maior incidência em zonas com climas tropicais, subtropicais e temperados.

Carraças da família *Ixodidae* são os vectores biológicos responsáveis pela transmissão do parasita. *Rhipicephalus sanguineus* e *Dermacentor reticulatus* são os principais vetores nos cães. Nos gatos, o vetor ainda não foi devidamente identificado (Hartmann *et al.*, 2013).

Os cães são, geralmente, parasitados por *Babesia canis* e *Babesia gibsoni*, também conhecidas por grande e pequena babésia, respetivamente. Nos gatos a Babesiose aparece mais raramente, sendo reportada principalmente no sul do continente Africano, por infeções por *Babesia felis* (Hartmann *et al.*, 2013).

Quando a carraça se fixa num animal infetado e se alimenta do seu sangue dá-se início ao ciclo de transmissão do parasita. Suspeita-se que a presença de sangue no sistema digestivo da carraça constitui o mecanismo responsável por desencadear a maturação do esporozoíto infetante (Solano-Gallego and Baneth, 2011). Durante a alimentação, os esporozoítos entram no animal hospedeiro, juntamente com a saliva do artrópode. Uma vez na corrente sanguínea, contactam com a parede celular dos glóbulos vermelhos e penetram nestes por endocitose. No seu interior desenvolvem-se em merozoítos e trofozoítos (Ferreira, 2008). Da multiplicação destes podem resultar até 8 parasitas, por divisão binária, no interior de apenas um eritrócito, acabando por provocar a rotura da membrana e libertação dos parasitas para a corrente sanguínea. Consequentemente, novos eritrócitos saudáveis podem ser infetados com mais *Babesia* (Ferreira, 2008). Caso uma carraça se alimente de sangue de um animal infetado por *Babesia*, poderá ingerir os merozoítos, dando continuidade ao ciclo de transmissão. No trato digestivo da carraça ocorre reprodução sexuada do parasita, seguida de uma fase esporogónica nos tecidos do artrópode. O parasita desloca-se, então, para as glândulas salivares do ectoparasita, por forma a infetar novos hospedeiros animais, assim como para os seus ovos (caso seja uma carraça fêmea), garantindo a transmissão do parasita a gerações futuras (Solano-Gallego and Baneth, 2011). Por esta razão, considera-se que os parasitas do género *Babesia*, para além da transmissão vetor-hospedeiro, também são transmitidos por infeção transovariana (Urquhart *et al.*, 1996).

A fisiopatologia desta doença varia consoante a espécie de *Babesia* infetante. Pode dividir-se em dois processos: hemolítico e inflamatório (Ferreira, 2008).

O processo hemolítico caracteriza-se pela destruição dos eritrócitos, o que pode ocorrer por vários mecanismos diferentes. O mais comum consiste na ligação de anticorpos do organismo hospedeiro aos antigénios do parasita, que se encontram à superfície da membrana eritrócitária. Todavia também pode ocorrer por lesão oxidativa dos eritrócitos, aumento da fagocitose dos glóbulos vermelhos pelo sistema imunitário do hospedeiro ou por aumento da fragilidade da membrana celular dos eritrócitos, resultante da divisão binária no interior da célula (Solano-Gallego and Baneth, 2011). Dependendo da extensão da hemólise, pode surgir hemoglobinúria, hemoglobinemia, bilirrubinúria e bilirrubinemia.

Devido à lise eritrócitária, sucede-se uma acentuada perda de hemoglobina. Consequentemente, pode ocorrer hipoxia no animal hospedeiro, levando a múltiplas complicações como, por exemplo, lesão renal, falência de múltiplos órgãos e até mesmo acidose metabólica, devido à produção excessiva de ácido láctico (Ayoob *et al.*, 2010).

O processo inflamatório resulta de uma resposta imunitária exacerbada a mediadores inflamatórios, formados durante a infecção. Aparece uma lesão inflamatória tecidual que pode levar a vasodilatação e, subsequentemente, a hipotensão do hospedeiro. Quanto maior a severidade da doença, maior a concentração de proteínas de fase aguda encontradas no plasma do animal (Ferreira, 2008).

Em alguns casos verifica-se trombocitopenia, que pode ocorrer devido à libertação de mediadores inflamatórios durante a lise de eritrócitos, sequestro no baço ou destruição mediada, pelo sistema imunitário, das plaquetas do hospedeiro (Solano-Gallego and Baneth, 2011).

O sistema imunitário do hospedeiro é, regularmente, ineficaz na eliminação completa do parasita, pelo que estes animais se tornam portadores crónicos do mesmo (Hartmann *et al.*, 2013).

### 1.2.2) Manifestações Clínicas

A doença demora cerca de uma semana para apresentar os primeiros sintomas. Inicialmente, os hospedeiros apresentam febres altas (na ordem dos 41°C), seguida de aumento da frequência respiratória, anemia, tremores musculares e perda de peso (Carter, 2018).

Os sinais clínicos são variáveis consoante a espécie de *Babesia* infetante e as características do animal parasitado (principalmente idade e estado imunológico). Os animais mais jovens são, normalmente, mais suscetíveis à infecção que os animais mais velhos, mas, com terapia medicamentosa adequada, a taxa de sobrevivência é elevada (Ayoob *et al.*, 2010).

O principal indicador clínico de infecção por *Babesia* é a anemia, causada pela hemólise dos eritrócitos, devido ao aumento da fragilidade da membrana eritrócitária ou de processos imunomediados (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

A doença pode classificar-se como complicada ou não complicada. Uma doença não complicada é acompanhada de anemia hemolítica e sinais clínicos consequentes (como febre, anorexia, cansaço, icterícia, hematúria, bilirrubinémia), cuja gravidade pode ir desde ligeira a muito severa, podendo mesmo pôr em risco a vida do animal (Ayoob *et al.*, 2010). A forma

complicada (observada principalmente em infecções por *Babesia rossi*, mas também descrita em casos de *Babesia canis*) apresenta sinais clínicos mais graves, não necessariamente relacionados com a hemólise dos glóbulos vermelhos. Frequentemente observa-se hepatopatia, coagulopatia, edema pulmonar, hipotensão, hemoconcentração, pancreatite e alterações neurológicas (Ferreira, 2008). Mais raramente podem observar-se problemas cardíacos, respiratórios, gastrointestinais, ascite e, ainda, necrose dos membros (Ferreira, 2008).

No cão, todas as espécies de *Babesia* têm a capacidade de provocar manifestações como fraqueza, anorexia, apatia, febre, letargia, membranas mucosas descoradas, linfadenopatia, trombocitopenia, icterícia e hematúria (Ayoob et al., 2010). Ocasionalmente, podem ocorrer petéquias e hematomas. Cães com infecção subclínica, na grande maioria, não desenvolvem manifestações clínicas, contudo, situações de stress ou terapia com glucocorticoides podem potenciar o seu aparecimento (Ayoob et al., 2010).

No gato (apesar de aparecer mais raramente que no cão), também exibem sinais clínicos como letargia, fraqueza e anorexia. O surgimento de febre não é comum, ao contrário do que se sucede nos cães (Hartmann et al., 2013). Na sua forma mais ligeira, os sintomas clínicos estão normalmente relacionados com a anemia hemolítica provocada pela rutura dos eritrócitos. Na forma mais severa pode ocorrer falência renal, hepatopatia, edema pulmonar e problemas neurológicos (Hartmann et al., 2013).

Se estivermos na presença de uma infecção, esta deverá ser sempre tratada, uma vez que a doença pode ser letal. No cão infetado por *Babesia canis*, o fármaco de eleição deverá ser o dipropionato de imidocarb, administrado por via intramuscular ou subcutânea na dose de 6,6 mg/Kg, podendo ser repetido ao fim de 15 dias, caso seja necessário (Solano-Gallego et al., 2016). No gato, deverá ser utilizado fosfato de primaquina (um composto antimalárico), que é administrado oralmente, na dose de 0,5 mg/Kg a cada 24 horas, durante 1 a 3 dias (Hartmann et al., 2013).

### 1.3) Doença de Lyme

#### 1.3.1) Etiologia

Doença de Lyme (DL) é uma das patologias mais vulgarmente transmitidas por carrças, que afeta os animais de companhia, como o cão e o gato, podendo ser transmitida ao ser humano (Vogt et al., 2018).

Os agentes etiológicos responsáveis pela doença são as bactérias espiroquetas do género *Borrelia*. Apesar de existirem várias espécies de *Borrelia*, as mais associadas à DL estão

incluídas no complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Vogt et al., 2018). São bactérias de tamanho muito reduzido, medindo, em média, 25 mm de comprimento por 0,2 mm de largura. Apresentam mobilidade em fluidos e tecidos corporais, tendo, por isso, um crescimento favorável dentro dos hospedeiros. Em meio líquido, à temperatura de 33°C, o seu tempo de divisão é de, aproximadamente, 12 horas, sendo, assim, designadas de bactérias de lento crescimento (Krupka et al., 2010).

A doença é mais usualmente diagnosticada nos meses de verão, quando os vetores estão mais ativos (Parry, 2017).

Os vetores, relacionados com a transmissão das *Borrelia*, são as carrças do género *Ixodes spp.* Na Europa, a espécie mais relevante é *Ixodes ricinus* (Vogt et al., 2018). Apresentam ciclos de vida de 2 a 3 anos, durante os quais podem ficar infetados com a bactéria, depois de se alimentarem de reservatórios animais infetados - pequenos mamíferos, aves ou até mesmo lagartos, durante a sua fase larvar. Após ultrapassar um inverno de existência, a larva sofre metamorfose para o estágio de ninfa, sustentando-se, então, de animais de maiores proporções, como veados, cavalos, cães, gatos e, inclusive, humanos. Possuem um tamanho diminuto (entre 2 e 3 mm de diâmetro), sendo dificilmente detetáveis, e, por esse motivo, representam um risco acrescido para a transmissão da doença (Krupka et al., 2010). Os hospedeiros saudáveis podem tornar-se portadores durante a alimentação das ninfas, da mesma forma que ninfas, desprovidas de infeção, se podem tornar portadoras, caso o animal, do qual se alimentam, esteja infetado. A ninfa portadora evolui, então, para a fase adulta. A fêmea é inseminada pelo macho durante a sua última refeição de sangue, libertando-se do animal e depositando cerca de 3000 ovos fertilizados no solo. A transmissão transovariana de *Borrelia* é muito rara, pelo que as larvas nascem normalmente saudáveis (Straubinger, 2019c). Por essa razão, considera-se que a infeção por alimentação de animais infetados é a principal via de transmissão da doença (Krupka et al., 2010).

De forma a que a *Borrelia* seja transmitida do vetor para o animal, esta terá de sofrer algumas alterações fisiológicas. Isso só ocorrerá cerca de 24 horas após a fixação da carrça no hospedeiro (Straubinger, 2019c). Seguidamente, para que a bactéria consiga escapar ao sistema imunitário do hospedeiro, a *outer surface protein* (OSP) terá de ser alterada de OSPA para OSPC. Pensa-se que o fator ativador para este processo será o aumento de temperatura do sistema digestivo da carrça (onde as espiroquetas se encontram), durante a refeição de sangue (Krupka et al., 2010). A proteína OSPC é uma proteína variável, que facilita a fuga da bactéria ao sistema imunitário. Como nem todas as bactérias sofrem esta

metamorfose, só uma parte consegue escapar ao sistema imunitário e provocar infeção (Krupka *et. al.*, 2010).

*Borrelia* também produz outra proteína de membrana exterior, denominada *variable major protein-like sequence* (VLSE), que consegue alterar rapidamente a sua sequência de aminoácidos, impedindo a produção de anticorpos neutralizantes contra a bactéria por parte do hospedeiro. Consequentemente, a espiroqueta consegue escapular-se, mais facilmente, ao sistema imunitário do hospedeiro e provocar infeção (Parry, 2017). Esta proteína apresenta regiões constantes, utilizadas no diagnóstico de anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* em cães e humanos (Parry, 2017).

Outro fator de virulência é a proteína salivar da carraça (SalpI5), que se liga á OSPC durante a picada do inseto e protege as espiroquetas contra o ataque do sistema imune do hospedeiro. Assim, a transmissão das bactérias entre o vetor e o hospedeiro é simplificada (Krupka *et. al.*, 2010).

O mecanismo, através do qual a bactéria se dissemina no hospedeiro, ainda não se encontra relatado satisfatoriamente. Pensa-se que esta poderá disseminar-se através da corrente sanguínea, persistindo, assim, no sangue (Parry, 2017). Outra hipótese sugere que as bactérias se acumulam nos tecidos ricos em colagénio, como a pele, articulações e o tecido fibroso cardíaco (Parry, 2017). Acredita-se, também, que os sintomas, causados pela presença das bactérias, não estejam relacionados com a sua atividade direta, mas sim devido ao aumento da resposta inflamatória, resultante da sua presença.

### 1.3.2) Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da DL são muito mais frequentes no cão do que no gato. Por esta razão, o cão é, muitas vezes, utilizado como sentinela para a prevenção da doença em Humanos (Bowser *et. al.*, 2018).

Mesmo assim, manifestações clínicas em cães são pouco comuns – apenas 5% dos animais expostos a *B. burgdorferi* as desenvolvem (Parry, 2017). A doença é, habitualmente, vista como subclínica, mas, nalguns casos, pode evoluir para crónica. Isto porque a bactéria não é totalmente erradicada do organismo, pois possui mecanismos de evasão ao sistema imunitário (proteínas OSPC e VLSE) (Krupka *et. al.*, 2010). Após a entrada das espiroquetas no organismo, os granulócitos e macrófagos migram para o local de entrada, onde tentam destruir a bactéria infetante, através da fagocitose ou da produção de mediadores de inflamação, como radicais de oxigénio. Decorrente desta inflamação, forma-se uma pequena lesão avermelhada no local onde a carraça se fixou, que, no cão, acaba por desaparecer ao

fim de alguns dias, após a retirada do inseto (Krupka *et. al.*, 2010). Os primeiros sinais decorrentes da infecção são, normalmente, inespecíficos, podendo incluir anorexia, febre, letargia e linfadenopatia (Straubinger, 2019b). Caso haja disseminação da *B. burgdorferi* para tecidos ricos em colagénio, como as articulações e o tecido conjuntivo, poderá advir indução de reações inflamatórias, causadoras de inchaço e dor. A infecção ocorre, vulgarmente, na articulação mais próxima do local da picada e, se não for devidamente tratada, pode evoluir para poliartrite (Parry, 2017). Outro sintoma muito comum nas infeções avançadas, indicadores de DL, é glomerulonefrite associada a perda severa de proteínas (Parry, 2017), com provável surgimento de edema, urémia e proteinúria (Krupka *et. al.*, 2010). Este sintoma, caso não seja sujeito a tratamento, é, muitas vezes, fatal para o animal. Houve, também, aparecimento de problemas cardíacos e neurológicos, mas estes revelaram-se mais escassos (Straubinger, 2019b).

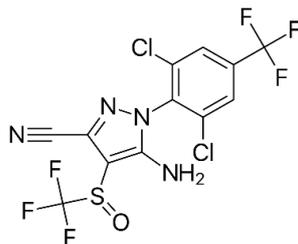
Nos gatos, as manifestações clínicas da doença não se evidenciam tão frequentemente como nos cães. Gatos infetados podem apresentar febre, cansaço, falta de apetite, poliartrite, glomerulonefrite e problemas do sistema nervoso e cardíacos, apesar de muitos não exibirem qualquer tipo de sintoma (Straubinger, 2019a). Ainda não se tem conhecimento da razão, pela qual a resposta à doença não é tão sensível como nos cães, mas as hipóteses decaem sobre o facto do sistema imunitário dos gatos ter a capacidade de debelar a infecção em maior extensão e sobre a presente imunidade à disseminação das bactérias (Krupka *et. al.*, 2010).

## 2) Inseticidas

### 2.1) Fipronil

5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-fluorometilsulfinil piazole, também conhecido como fipronil, é um inseticida fenilpiazole de segunda geração.

Tem sido muito utilizado na agricultura, na prevenção de infestações por insetos e no mundo veterinário, com o fim de evitar infeções de animais, por parte de artrópodes transmissores de doenças.



**Fig. 1** – Estrutura química do fipronil.

#### 2.1.1) Mecanismo de ação

Fipronil atua como antagonista dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA) - o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de vertebrados e invertebrados (Fatemi *et al.*, 2015).

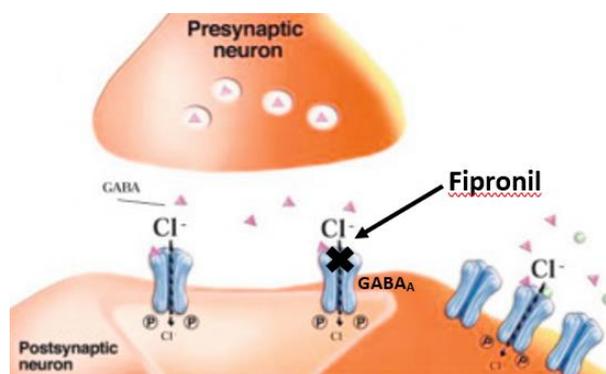
Existem dois tipos de receptores GABA: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Os recetores GABA<sub>A</sub> são recetores iónicos que, aquando da ligação do GABA, induzem o aumento da permeabilidade da membrana celular à passagem de iões cloro. Os recetores GABA<sub>B</sub> são acoplados a uma proteína-G e ligados a canais de cálcio e potássio (Wang *et al.*, 2016).

A ativação destes canais, pelo neurotransmissor GABA, reduz a atividade dos neurónios, tendo, portanto, um efeito inibitório ao nível do sistema nervoso central.

Fipronil liga-se aos canais de GABA<sub>A</sub>, alterando o seu normal funcionamento. Provoca um influxo de iões cloro para o interior da célula, resultando numa hiperexcitação neuronal. Com o acumular do composto na junção pós-sináptica, ocorrerá paralisia muscular dos insetos e, conseqüentemente, morte (Wang *et al.*, 2016).

Os recetores GABA<sub>A</sub> são expressos no sistema nervoso central de invertebrados e de vertebrados. No entanto, o fipronil apresenta uma maior afinidade para os recetores dos invertebrados (Badgular *et al.*, 2015). É, por isso, um composto seguro, no uso em animais de companhia.

Este inseticida atua, igualmente, nos canais de cloro dependentes de glutamato, o que esclarece a sua maior eficácia contra os insetos, visto que este tipo de canais é específico de invertebrados, não sendo encontrado em mamíferos (Wang *et al.*, 2016).



**Fig. II** – Mecanismo de ação do fipronil. (Adaptado de Clapp *et al.*, 2008).

### 2.1.2) Eficácia

O fipronil tem-se demonstrado eficaz, tanto em monoterapia como em associações, na proteção de cães e gatos contra infecções de carrapatos e pulgas.

Foi realizado um estudo de junho a agosto de 2011, no estado de Mato Grosso, no Brasil, cujo objetivo foi avaliar a eficácia de uma formulação spot-on à base de fipronil (FIPR 122), preventiva de *Rhipicephalus sanguineus* em cães, naturalmente infetados (Fischer *et al.*, 2013).

Cada animal foi submetido a somente uma aplicação tópica do produto, numa dose de, pelo menos, 6,7 mg de fipronil por quilograma de peso corporal. Foi realizada a contagem das carrapatos no momento de aplicação da formulação e a cada semana, após o tratamento, para se determinar a sua eficácia terapêutica. Adicionalmente, avaliou-se a contagem de carrapatos após re-infecção dos animais e conseguinte aplicação do produto, para se obter um entendimento a nível da eficácia preventiva.

Foram utilizados 50 cães, de diversas raças e sexos, que apresentavam no mínimo 3 carrapatos. A média de carrapatos por animal no início do teste foi de 13,88 carrapatos por animal. A contagem dos parasitas foi feita no dia de aplicação do produto (D0) e após uma semana, durante 6 semanas (D7, D14, D21, D28, D35 e D42). Foi, conjuntamente, calculada a percentagem de eficácia na eliminação dos parasitas.

Os resultados obtidos no grupo de ensaio estão descritos na Tabela I.

**Tabela I** – Contagem numérica de carraças e percentagem de eficácia na eliminação de carraças em cães tratados com fipronil no estado de Mato Grosso, no Brasil. (Adaptado de Fischer *et al.*, 2013).

Dias	0	7	14	21	28	35	42
Nº de carraças	13,88	0,3	1,06	1,10	0,70	1,30	1,34
Percentagem de eficácia na eliminação de carraças (%)	-	97,84	92,36	92,07	94,06	90,63	90,35

Os resultados obtidos permitem-nos concluir que esta formulação apresenta eficácia na eliminação de carraças em cães infetados até ao dia 42 do tratamento (até 90,35% de eficácia). A formulação FIPR 122 também se demonstrou altamente eficaz na eliminação de *R. sanguineus* durante os primeiros 7 dias de tratamento, atingindo uma percentagem de eliminação de 97,84% ao sétimo dia de tratamento (Fischer *et al.*, 2013).

Outro estudo realizado em 2012, teve, como finalidade, a determinação da eficácia de uma nova formulação spot-on (Eliminall®) em gatos, contendo a mesma composição, quantitativa e qualitativa de fipronil (10% m/v), da formulação original (Frontline® spot-on) (Kužner *et al.*, 2012).

O estudo consistiu na combinação de duas pesquisas distintas. O estudo I foi conduzido na clínica ClinVet International Pty Ltd, em Bloemfontein, República da África do Sul e tinha como objetivo mensurar a eficácia do produto contra as pulgas da espécie *Ctenocephalides felis*, em gatos. O estudo II decorreu nos laboratórios Charles River Laboratories, Preclinical Services Ireland Ltd, em Glenamoy no condado de Mayo, Irlanda e serviu para medir a eficácia da formulação contra carraças da espécie *Ixodes ricinus*, também em gatos (Kužner *et al.*, 2012).

Em cada estudo, os animais saudáveis foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos - oito gatos formaram um grupo controlo, não subjugado a terapêutica, e oito gatos fizeram parte de um grupo experimental, submetido a tratamento por via tópica, em dose unitária de 50 mg de fipronil por animal. Os gatos do estudo I foram infetados com 100 pulgas, enquanto que os gatos do estudo II foram infetados com 60 carraças, de forma a atingir um nível adequado de infeção. Os animais dos grupos experimentais foram, então, tratados topicamente com o Eliminall®. Os parasitas foram removidos e contados nos dias 2, 9, 16, 23, 30 e 37 após o tratamento dos grupos experimentais.

Os resultados obtidos para os estudos I e II estão descritos nas Tabelas II e III, respetivamente.

**Tabela II** – Média geométrica do número de pulgas no grupo controlo e percentagem de eficácia do Eliminal<sup>®</sup> na eliminação de pulgas *Ctenocephalides felis* no grupo experimental, em Bloemfontein, República da África do Sul. (Adaptado de Kužner *et al.*, 2012).

<b>Dias</b>	<b>Média geométrica de pulgas do grupo controlo (%)</b>	<b>Percentagem de eficácia na eliminação de pulgas no grupo experimental (%)</b>
<b>2</b>	60,0	100
<b>9</b>	56,9	100
<b>16</b>	51,5	100
<b>23</b>	52,3	100
<b>30</b>	56,3	99
<b>37</b>	50,9	96

**Tabela III** – Média geométrica do número de carraças no grupo controlo e percentagem de eficácia do Eliminal<sup>®</sup> na eliminação de carraças *Ixodes ricinus* no grupo experimental, em Glenamoy no condado de Mayo, Irlanda. (Adaptado de Kužner *et al.*, 2012).

<b>Dias</b>	<b>Média geométrica de carraças do grupo controlo (%)</b>	<b>Percentagem de eficácia na eliminação de carraças no grupo experimental (%)</b>
<b>2</b>	20,6	94
<b>9</b>	17,5	100
<b>16</b>	23,9	98
<b>23</b>	13,2	95
<b>30</b>	28,1	94
<b>37</b>	19,2	80

Os resultados obtidos sugerem que a formulação spot-on, contendo 10% m/v de fipronil, produz um efeito imediato na eliminação de pulgas e carraças. Isto é comprovado pela eficácia na eliminação dos parasitas, que no dia 2 após a aplicação, foi de 100 e 94%, para pulgas e carraças, respetivamente (Kužner *et al.*, 2012).

A formulação de fipronil apresentou-se, similarmente, eficaz no controlo de reinfeção por pulgas *Ctenocephalides felis* e por carrças *Ixodes ricinus*, durante 5 e 4 semanas respectivamente (96% de eficácia para a eliminação de pulgas e 94% de eficácia para a eliminação de carrças) (Kužner *et al.*, 2012). O fipronil, em monoterapia, revelou-se, nesse caso, eficaz na eliminação de pulgas e carrças em cães e gatos.

### 2.1.3) Segurança

O fipronil é um composto de segurança atestada, usado na desparasitação externa de cães e gatos. A explicação prende-se ao seu mecanismo de ação, que tem como alvos principais os canais de GABA<sub>A</sub> dos insetos, bloqueando-os.

No entanto, por ser um composto químico externo à fisiologia dos animais, verificam-se reações adversas que, apesar de relativamente raras, não devem ser descoradas.

As reações adversas mais visíveis, quer nos cães quer nos gatos, são reações cutâneas no local de aplicação, notadas, principalmente, após a aplicação do produto. Alopecia, descamação, prurido e eritema são os sintomas mais frequentemente observados (Resumo das Características do Medicamento – Eliminal 50 mg, 2018). Sintomas mais graves têm origem, muitas vezes, em lesões provocadas pelo próprio animal, como resposta ao prurido que se gera no local. Consequentemente, o estrato córneo da pele fica lesado, provocando um incremento da absorção sistémica do fipronil (Walters, 2002), o que poderá levar à ocorrência de sobredosagem do composto.

Após a aplicação do produto, o animal poderá ter tendência a lambar o local de aplicação e, portanto, ingerir o fármaco. Pode observar-se um breve período de hipersalivação, devido, principalmente, à natureza do veículo *carrier* (Resumo das Características do Medicamento – Frontline spot-on cães S, 2018), e vómitos.

Problemas neurológicos, como depressão, hiperestesia e nervosismo são, identicamente, observados, apesar de serem raros e, normalmente, reversíveis (Resumo das Características do Medicamento – Eliminal 50 mg, 2018).

A Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários (APVMA) realizou em 2011 um relatório, onde discriminava os efeitos adversos mais comumente observados em cães e gatos, após a utilização de uma formulação, contendo apenas fipronil como princípio ativo. Este continha dois tipos de apresentações diferentes: na forma spot-on (Frontline<sup>®</sup> spot-on) e na forma de spray (Frontline spray<sup>®</sup>) (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA), 2011).

Os resultados obtidos estão descritos na Tabela IV, representada posteriormente.

**Tabela IV** – Principais tipos de reações adversas observadas em cães e gatos, após a utilização de duas formulações diferentes, ambas contendo fipronil como princípio ativo, na Austrália. (Adaptada de Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA), 2011).

Reação adversa	Cães		Gatos	
	Frontline® spot-on	Frontline spray®	Frontline® spot-on	Frontline spray®
<b>Cutânea</b>	156	23	69	1
<b>Neurológica</b>	23	0	23	2
<b>Gastrointestinal</b>	9	0	3	1
<b>Ocular</b>	0	1	-	-

Analisando a tabela IV, compreende-se que as reações cutâneas são, efectivamente, as reações adversas mais recorrentes. É, igualmente, notório que estas são mais frequentes aquando da utilização da formulação spot-on (Frontline® spot-on), comparativamente à formulação em spray (Frontline spray®), tanto em cães como em gatos. Reações neurológicas e gastrointestinais também são verificadas, mas em muito menor extensão.

Nos cães foi visualizado um caso de lesão ao nível ocular, em seguimento da utilização de Frontline spray®. O facto de a formulação ser em spray e ter, exclusivamente, ocorrido num dos casos em estudo, pode remeter para a possível indevida administração da formulação no animal.

Vale ainda ressaltar que as formulações em spot-on estão formuladas com uma dosagem de fipronil adequada para cada tipo de animal, consoante o seu peso, e que não devem ser administradas em animais, que não detenham essas características. O não cumprimento deste aspeto, constitui um perigo relacionado com a sobredosagem do princípio ativo e intoxicação do animal.

Uma das maiores causas de intoxicação em cães e gatos, que levam os donos a recorrer a auxílio veterinário, é a administração errada de uma formulação spot-on com desparasitante (que pode ou não ser o fipronil, em monoterapia ou em associação), não adequada para o peso do animal. Além disso, uma formulação preparada para cães nunca deverá ser administrada num gato (Resumo das Características do Medicamento – Frontline spot-on cães S, 2018) - risco de dose bruscamente desadequada e, subsequente, “envenenamento” indesejável.

#### 2.1.4) Produtos Comerciais

O fipronil está largamente distribuído em produtos desparasitantes para animais de companhia. Apesar de as formulações em spot-on serem uma das mais populares, no que toca a desparasitantes externos (devido á sua fácil aplicação), o fipronil pode, igualmente, ser encontrado em diversos tipos de formulações, como coleiras, champôs e sprays.

Existem várias marcas comerciais, sendo, provavelmente, Frontline® a mais conhecida. Frontline® dispõe de formulações contendo, unicamente, fipronil em monoterapia (Frontline® spot-on e Frontline spray®), utilizadas para a eliminação e prevenção de surgimento de pulgas e carraças. Existem, também, associações com outros compostos, como (S)-metopreno (Frontline® Combo), que eliminam adicionalmente piolhos, ou permetrina (Frontline® Tri-Act), útil na exclusão de distintos tipos de parasitas, como moscas dos estábulos, mosquitos e flebótomos (todos eles transmissores de doenças graves para o animal).

Uma diferente associação de fipronil com permetrina pode ser encontrada na marca Effitix®. É importante ressaltar que estas formulações, contendo permetrina, apenas devem ser utilizadas em cães e nunca em gatos. Isto deve-se à fisiologia dos gatos, impeditiva da metabolização da permetrina – a expressão da enzima glucoroniltransferase é muito mais inferior do que nos restantes mamíferos, ficando esta acumulada e provocando, por isso, convulsões potencialmente fatais nos gatos (*Virbac Portugal – Porquê Effitix?, 2019*).

Amflee® Combo é uma alternativa comercial ao Frontline® Combo, visto apresentar, similarmente, uma associação de fipronil com (S)-metopreno, na forma de spot-on de aplicação tópica.

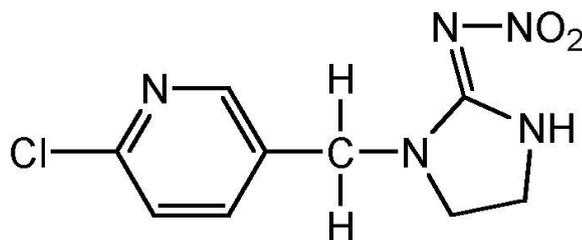
Nas farmácias portuguesas podemos encontrar marcas comerciais, que apresentam o fipronil como único princípio ativo. Destacam-se a Eliminall®, a Effinol® e a Fipon®, disponíveis tanto em spot-on como em spray para pulverização cutânea, e a Diptron®, Flevox® e Amflee®, presentes apenas em formulações spot-on.

#### 2.2) Imidaclopride

N-{1-[6-Cloro-3-piridil]metil}-4,5-dihidroimidazol-2-il} nitramida, também conhecido como imidaclopride, é um inseticida, que atua a nível sistémico e pertence à classe de compostos neonicotinóides.

Á semelhança do fipronil, o imidaclopride é muito utilizado como pesticida no controlo de insetos nocivos para plantas. Na veterinária, é considerado um dos compostos

de eleição para o controlo de pulgas e carraças, em animais de companhia, tal como o cão e o gato.



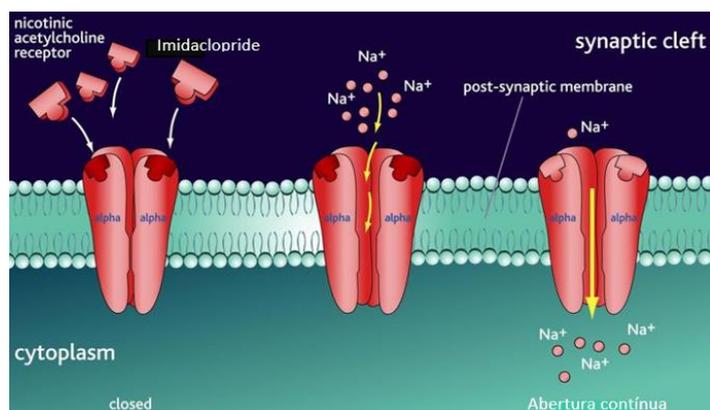
**Fig. III** – Estrutura química do imidaclopride.

### 2.2.1) Mecanismo de ação

Imidaclopride atua como agonista dos recetores nicotínicos (ACHRS), mimetizando de forma contínua a ação da acetilcolina (neurotransmissor excitatório). A ligação deste composto aos ACHRS conduz a uma abertura destes canais, prosseguindo-se, por isso, uma contínua excitação das membranas neuronais, devida à constante passagem de Sódio ( $\text{Na}^+$ ) pelos neurónios (provoca paralisia, tremores, convulsões e exaustão celular). Isto leva a que o composto apresente um efeito inseticida, incitando a morte dos insetos (Simon-Delso *et al.*, 2014).

A ligação dos neonicotinóides aos recetores varia de acordo com a estrutura das subunidades constituintes dos mesmos. Este raciocínio explica porque é que os neonicotinóides, nos quais se inclui o imidaclopride, apresentam maior relação de toxicidade para com os insectos, comparativamente aos seres vertebrados. Estes compostos têm uma melhor seletividade para os ACHRS dos insectos, traduzindo-se numa maior toxicidade para estes (Simon-Delso *et al.*, 2014).

O imidaclopride, por ser relativamente mais hidrossolúvel que outros compostos de diferentes classes de inseticidas (como por exemplo os organofosforados, pireteróides e organoclorados). Todavia é menos eficaz na penetração da pele, tornando-se, assim, a sua utilização, como inseticida, mais segura do que as restantes opções disponíveis (Sun, 2017).



**Fig. IV** – Mecanismo de ação do imidaclopride. (Adaptado de Efang, 2019).

### 2.2.2) Eficácia

À semelhança do fipronil, também o imidaclopride ostenta bons resultados na prevenção de infestações por pulgas em animais de companhia, tanto em monoterapia como em associação sinérgica com outros compostos. No que toca à eliminação de carrapatos, imidaclopride em monoterapia não atinge a mesma eficácia que atinge na eliminação de pulgas, sendo necessário recorrer a associações para se ter uma prevenção e controlo apreciável destes parasitas.

Em 2008 o Instituto de Parasitologia da Universidade de Medicina Veterinária de Hannover, na Alemanha, publicou um estudo onde comparou a eficácia de quatro inseticidas na eliminação de pulgas da espécie *Ctenocephalides felis* em gatos experimentalmente infetados. De entre os quatro inseticidas encontrava-se o imidaclopride (Schnieder *et al.*, 2008).

Trinta gatos foram separados aleatoriamente em cinco grupos (um para cada inseticida e um grupo controlo), compostos por seis gatos, infetados com cinquenta pulgas no dia -2 do estudo. Ao dia 0, os gatos do grupo experimental imidaclopride foram tratados topicamente com uma solução spot-on contendo imidaclopride, enquanto que os gatos do grupo controlo não receberam nenhuma terapêutica. A contagem das pulgas foi feita seis horas após o tratamento com o inseticida. Os animais foram então reinfetados semanalmente, durante cinco semanas, tendo sido determinado o número de pulgas ao fim de vinte e quatro horas após cada reinfecção (Schnieder *et al.*, 2008).

A eficácia do imidaclopride na eliminação de pulgas da espécie *Ctenocephalides felis* foi calculada de acordo com as guidelines EMEA/CVMP, com recurso à fórmula seguinte:

$$\% \text{ (Eficácia)} = \frac{\text{Média geométrica de pulgas no grupo controle} - \text{Média geométrica de pulgas no grupo experimental}}{\text{Média geométrica de pulgas no grupo controle}} \times 100$$

Os resultados obtidos neste estudo estão descritos na Tabela V.

**Tabela V** – Percentagem de eficácia do Imidaclopride na eliminação de pulgas *Ctenocephalides felis*, em comparação com o grupo controle, em Hannover, na Alemanha. (Adaptado de Schnieder *et al.*, 2008).

<b>Dia</b>	<b>Eficácia (%) do Imidaclopride na eliminação de pulgas</b>
<b>0</b>	100
<b>7</b>	100
<b>14</b>	99,7
<b>21</b>	97,4
<b>28</b>	95,7
<b>35</b>	90,8

Os resultados obtidos no estudo permitem-nos verificar que o imidaclopride demonstra uma eficácia na eliminação de pulgas superior a 90%, até 35 dias após o tratamento.

O imidaclopride tem, por isso, utilidade na redução do número de picadas provocadas por pulgas em gatos, o que diminui o risco de transmissão de doenças destes vetores para os animais de companhia (Schnieder *et al.*, 2008).

Outro estudo realizado no Laboratórios TRS em Athens, na Georgia, teve como objetivo demonstrar a eficácia de três formulações tópicas spot-on, contendo duas combinações de inseticidas (imidaclopride com permeterina e fipronil com (S)-metopreno), e de imidaclopride em monoterapia, na eliminação de carrças da espécie *Rhipicephalus sanguineus* em cães experimentalmente infetados (McCall *et al.*, 2004).

Cães de raça beagle, saudáveis e pesando entre 5,1 e 8,4kg foram distribuídos de forma aleatória em quatro grupos - um grupo controle, recetor de tratamento com uma formulação placebo, e três grupos experimentais expostos, respetivamente, a uma das três opções terapêuticas em estudo.

Todos os animais de ambos os grupos foram infetados experimentalmente com, aproximadamente, 50 carraças. Durante as duas semanas após a infeção, foram recolhidas e contadas as carraças vivas dos animais de ambos os grupos (McCall *et al.*, 2004).

Os resultados obtidos relativamente ao uso de imidaclopride, em monoterapia, estão descritos na Tabela VI.

**Tabela VI** – Percentagem de eficácia do Imidaclopride na eliminação de carraças *Rhipicephalus sanguineus*, em comparação com o grupo controlo, em Athens, Georgia, Estados Unidos da América. (Adaptado de McCall *et al.*, 2004).

<b>Dia</b>	<b>Eficácia (%) do Imidaclopride na eliminação de carraças</b>
<b>7</b>	27,3
<b>14</b>	22,4

Analisando estes resultados, é perceptível que o imidaclopride exibe uma eficácia muito reduzida no que toca à eliminação de carraças, em animais infetados, não devendo, por isso, ser utilizado como componente em monoterapia na prevenção e controlo destes ectoparasitas externos.

Os resultados obtidos em ambos os estudos dão-nos a possibilidade de verificar que o imidaclopride em monoterapia pode ser usado eficazmente na eliminação de pulgas, em animais de companhia. No entanto, relativamente à eliminação de carraças, a sua eficácia é muito reduzida, devendo-se evitar o seu uso em monoterapia, para o fim descrito.

A associação do imidaclopride com outros compostos aumenta a sua eficácia no controlo e prevenção de carraças, permitindo que este composto seja utilizado para esse mesmo efeito.

### 2.2.3) Segurança

Analogamente ao fipronil, o imidaclopride é um composto relativamente seguro na desparasitação externa de cães e gatos, devido à sua maior seletividade para os ACHRS dos insetos e, também, à sua hidrosolubilidade superior a outras classes de inseticidas, sendo, portanto, absorvido em menor extensão por via cutânea.

No entanto, como qualquer outro composto químico, que não está presente na fisiologia dos animais, este apresenta algumas reações adversas raras, que devem ser tidas em conta aquando da utilização deste produto.

As reações adversas mais frequentes são devidas à ingestão do produto por parte dos animais. Quando o cão ou o gato lambem o local de aplicação do produto pode ocorrer hipersalivação, originada pelo sabor amargo deste, que desaparece ao fim de alguns minutos se o animal suspender o comportamento descrito (Resumo das Características do Medicamento – Advantage 40, 2017).

Sinais neurológicos, tais como depressão, tremores, agitação e incoordenação motora, decorrentes da ingestão do produto são muito raros, mas foram observados em alguns cães e gatos tratados com uma formulação spot-on, contendo imidaclopride (Resumo das Características do Medicamento – Advantage 250, 2017; Resumo das Características do Medicamento – Advantage 40, 2017).

Reações cutâneas, como lesões, vermelhidão, comichão e alopecia, também foram encontradas após a utilização de imidaclopride, em animais de companhia. Mas estas reações surgiram em menor extensão do que as que foram observadas aquando da utilização de formulações spot-on, contendo fipronil (Resumo das Características do Medicamento – Advantage 250, 2017).

Em 2007 foi publicado um estudo realizado por cientistas do Departamento de Pequenos Animais, da Faculdade de Ciências Vivas de Copenhaga na Dinamarca, e por cientistas da Bayer Healthcare, em Monheim, na Alemanha. O objetivo primário desta pesquisa foi determinar a eficácia e segurança de uma formulação spot-on, contendo 10% de imidaclopride e 2,5% de moxidectina, aplicada em vinte e sete cães (Willesen *et al.*, 2007).

Os resultados obtidos relativamente à segurança estudada estão descritos na Tabela VII.

**Tabela VII** – Principais reações adversas observadas em vinte e sete cães, após a utilização de uma formulação spot-on contendo 10% de imidaclopride e 2,5% de moxidectina, na Dinamarca. (Adaptado de Willesen *et al.*, 2007).

<b>Sintomas clínicos</b>	<b>Número de cães</b>	<b>Ocorrência (%)</b>
<b>Diarreia</b>	4	14,8
<b>Vómitos</b>	5	18,5
<b>Salivação</b>	1	3,7
<b>Síndrome vestibular</b>	1	3,7
<b>Cansaço</b>	1	3,7
<b>Pneumotórax</b>	1	3,7

Analisando a tabela, averigua-se que os efeitos adversos mais recorrentes são de carácter gastrointestinal, sendo a diarreia e o vómito os mais comuns (Willesen *et al.*, 2007).

Estes efeitos adversos foram de curta duração (entre 1 a 2 dias), tendo sido notados nos primeiros dias após o tratamento e solucionados sem recurso a nenhum outro tratamento (Willesen *et al.*, 2007).

Não houve registos de efeitos adversos graves ou fatais.

Conclui-se, então, que o imidaclopride expõe uma segurança apreciável, podendo ser usado em animais de companhia, na prevenção e controlo de parasitas externos transmissores de doenças.

Tal como a indicação relativa à segurança do fipronil, também o imidaclopride deve possuir ponderações. Cada formulação spot-on é detentora de uma dose específica para cada tipo de animal, consoante o seu peso, não devendo ser utilizada em animais que não apresentem as características para as quais essa formulação é destinada. Se este preceito for contrariado, poderemos estar a impor um risco de ocorrência de intoxicação por imidaclopride no animal.

#### 2.2.4) Produtos Comerciais

O imidaclopride tem tido um uso recorrente, há vários anos, de forma eficaz, como antiparasitário externo para prevenção e controlo em animais de companhia. Muitas marcas comerciais apresentam o imidaclopride em vários tipos de formulações, que vão desde formulações em spot-on até coleiras antiparasitárias, sprays e mesmo champôs.

A Bayer tem se demonstrado pioneira na disponibilização ao público de produtos com fins antiparasitários externos para cães e gatos. Destacam-se cinco marcas comerciais pertencentes ao grupo farmacêutico Bayer (todas contendo imidaclopride na sua composição): Advantage<sup>®</sup>, Advantix<sup>®</sup>, Advocate<sup>®</sup>, Prinovox<sup>®</sup> e Seresto<sup>®</sup>.

Advantage<sup>®</sup> consiste numa formulação spot-on possuindo apenas imidaclopride como princípio ativo. Esta encontra-se destinada ao controlo e prevenção de pulgas e piolhos em cães e gatos.

Advantix<sup>®</sup> também consiste numa formulação spot-on, contendo uma associação de imidaclopride com permetrina que, para além do controlo e prevenção de pulgas e piolhos mastigadores, está indicada contra carraças. É de referir que Advantix<sup>®</sup> apenas pode ser aplicado em cães e nunca em gatos, visto que os gatos detêm de uma deficiência numa enzima (glucuroniltransferase), responsável pela metabolização da permetrina (Virbac Portugal - *Porquê Effitix?*, 2019).

Advocate® é uma formulação spot-on, cujo princípio ativo é uma combinação de imidaclopride com moxidectina, que atua não só nos parasitas externos, mas também no controlo e prevenção de parasitas internos, quer no cão quer no gato.

Prinovox® é uma alternativa ao Advocate®, por revelar-se uma formulação spot-on, constituída por uma associação de imidaclopride com moxidectina.

Seresto® difere dos produtos acima referenciados por se apresentar na forma de coleira anti-parasitária. As substâncias ativas são uma combinação de imidaclopride com fulmetrina, que estabelecem proteção, ao cão e ao gato, contra parasitas externos, como pulgas, carraças transmissoras de *Babesia* e de *Borrelia*, piolhos mastigadores e flebótomos transmissores de *Leishmania infantum* (Resumo das Características do Medicamento – Seresto, 2018).

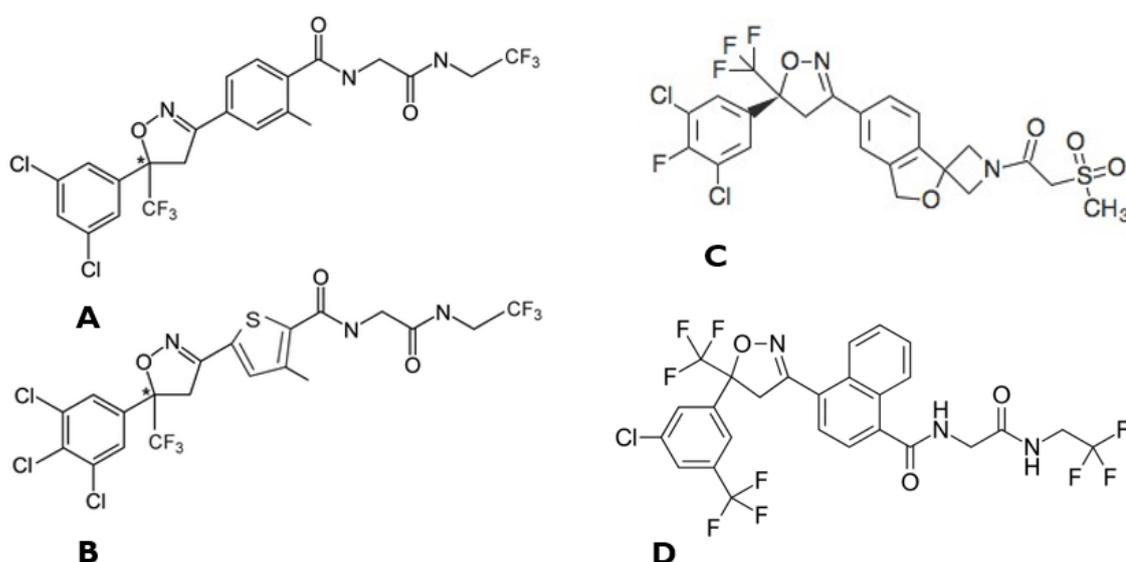
Nas farmácias portuguesas existe ainda Ataxxa® - um concorrente do Advantix® -, cujo princípio ativo é, identicamente, uma associação entre imidaclopride e permetrina. Está assinalada como proveitosa no tratamento e prevenção de infestações por pulgas (*Ctenocephalides felis*) em cães. Por essa razão, é considerada como uma estratégia no tratamento da DAPP (Resumo das Características do Medicamento – Ataxxa, 2018).

### 3) Perspetivas Futuras

No mercado farmacêutico existem vários tipos de formulações disponíveis para a desparasitação externa de animais de companhia. Apesar de serem eficazes na prevenção e tratamento deste tipo de infeções, têm de ser administradas topicamente, o que aumenta o risco de utilização incorreta por parte dos proprietários dos animais, comprometendo, assim, a eficácia das mesmas.

Nos últimos anos, tem-se procurado novos compostos seguros e eficazes, que possam atuar, sistemicamente, em animais de companhia e que possuam um tempo de proteção mais alargado, do que o apresentado nas opções existentes.

Surgiu, então, uma nova classe de ectoparasiticidas, anunciada em 2013 (Junquera, 2018) – a classe das isoxazolininas. Este grupo de fármacos, que atua a nível sistémico, oferece uma eficácia prolongada no controlo e prevenção de parasitas externos em cães e gatos. Atualmente, existem quatro moléculas pertencentes a esta recente categoria: fluralaner, afoxolaner, sarolaner e lotinaler (Junquera, 2018).



**Fig. V** – Estrutura química do Fluralaner (A), Lotilaner (B), Sarolaner (C) e Afoxolaner (D).

A classe de fármacos isoxazolininas, analogamente ao fipronil, atua como antagonista dos canais de cloro (aniónicos), tanto dos recetores de GABA como de glutamato, inibindo-os. Quando a pulga ou carraça se fixam no animal e se alimentam de sangue, o composto é ingerido e ocorre um incremento da permeabilidade da membrana sináptica ao cloro,

provocando hiperexcitação muscular nos artrópodes, com consequente paralisia e morte dos mesmos (Pfister and Armstrong, 2016).

Apresentam muito maior afinidade para os neurónios dos invertebrados do que para os neurónios de mamíferos, visto que os canais de glutamato são apenas encontrados nos primeiros. São, por esse motivo, compostos seguros para os animais de companhia (Pfister and Armstrong, 2016).

Em Portugal, o composto mais utilizado pertencente a esta classe é, possivelmente, o fluralaner. Bravecto<sup>®</sup> adquiriu, a 11 de fevereiro de 2014, aprovação, pela Comissão Europeia, para ser introduzido no mercado (Resumo do EPAR destinado ao público – Bravecto, 2016). Pode ser encontrado na forma farmacêutica de comprimido mastigável, para cães, e na forma spot-on, para cães e gatos. Apresenta uma boa absorção tanto a nível oral como tópico. Para além disso, usufruí de um elevado volume de distribuição e baixa clearance, o que aponta para a presença de um elevado tempo de semi-vida no organismo. Por estas razões, atua de forma mais prolongada, conferindo uma proteção de até 12 semanas contra pulgas e carraças, tanto em cães como em gatos (Pfister and Armstrong, 2016), o que se torna uma mais valia para muitos donos.

Afloxolaner é vendido pelo nome comercial de Nexgard<sup>®</sup>, sob a forma de comprimidos mastigáveis, para ser utilizado apenas em cães. Obteve uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) válida, também, a 11 de fevereiro de 2014 (Resumo do EPAR destinado ao público – Nexgard, 2018).

Simparica<sup>®</sup> (sarolaner), apresenta-se, igualmente, sob a forma de comprimidos mastigáveis, apenas para cães, tendo obtido AIM a 6 de novembro de 2015 (Resumo do EPAR destinado ao público – Simparica, 2017). Para gatos, sarolaner encontra-se disponível numa formulação spot-on, denominada Stronghold Plus<sup>®</sup>, sendo esta uma associação de sarolaner com selemectina. Obteve AIM a 9 de fevereiro de 2017 (Resumo do EPAR destinado ao público – Stronghold Plus, 2017).

Lotinaler, o composto mais recente desta nova classe, é comercializado através do nome Credelio<sup>®</sup>. Pode ser adquirido sob a forma de comprimidos mastigáveis, quer para cães quer para gatos. Obteve AIM a 25 de abril de 2017 (Resumo do EPAR destinado ao público – Credelio, 2018).

Estes três últimos fármacos são eficientes no controlo e prevenção de pulgas e carraças, durante, pelo menos, cinco semanas.

Todos estes medicamentos se apresentam em diferentes dosagens, de acordo com o peso do animal para o qual se destinam, nunca devendo ser usados em animais que não sejam titulares dessas características.

A 20 de setembro de 2018, a FDA emitiu um comunicado onde alertava a ocorrência de eventos adversos neurológicos (convulsões) em animais de companhia, decorrentes da utilização destes quatro medicamentos descritos acima (FDA, 2018). A FDA tem, ainda, em consideração a eficácia e segurança, no controlo e prevenção contra pulgas e carraças, quando a aplicação é feita de forma adequada e na dose certa. No entanto, os proprietários dos animais devem ser alertados, no sentido de prestarem uma atenção redobrada, a fim de se evitar incidentes como os mencionados.

## V. Considerações Finais

A presença dos animais de companhia em lares portugueses tem sido submetida a um crescimento significativo, ao longo dos tempos. Com ela aumentou, também, a preocupação em manter os ambientes familiares saudáveis e livres de doenças.

A DAPP, Babesiose e DL são patologias potencialmente graves, mas de prevenção fácil, para as quais a medicina veterinária tem demonstrado avanços científicos bastante notáveis, contribuindo, assim, para um aumento da saúde e do bem-estar da comunidade e dos animais que com ela habitam.

No mercado português estão disponíveis diversas moléculas, apresentadas sobre diferentes formulações farmacêuticas. Todas elas possuem como objetivo a proteção dos animais de companhia contra doenças transmissíveis por vetores artrópodes.

Tanto o fipronil como o imidaclopride são usados para o controlo e prevenção de ectoparasitas, há diversos anos. Os seus mecanismos de ação garantem uma segurança adequada para a sua utilização em cães e gatos. Em monoterapia, o fipronil é mais eficaz na prevenção de carraças, quando comparado com o imidaclopride, apresentando, no entanto, eficácia equiparada no controlo de pulgas. A associação destes dois compostos com outros antiparasitários permitiu aumentar o espectro de proteção dos animais de companhia, abrindo portas para uma nova série de formulações farmacêuticas adaptadas às necessidades de cada utente.

Novas classes de compostos, como a classe das isoxazolininas, têm sido um avanço notável e imprescindível no combate a vetores artrópodes, que podem potencialmente prejudicar a vida dos nossos companheiros canídeos e felídeos. O objetivo será sempre garantir tanto a sua saúde como a do próprio ser humano.

A farmácia é um local que disponibiliza à população muitos destes medicamentos não sujeitos a receita veterinária, para a desparasitação externa de animais de companhia, sendo, justamente por esse motivo, um dos principais locais a que os utentes recorrem na busca de informação sobre a saúde animal. O farmacêutico tem, assim, a responsabilidade de informar o utente acerca de todas as opções eficazes e seguras, por forma a salvaguardar tanto a sua saúde como a do seu animal de companhia.

## Referências Bibliográficas

ANIMAL DRUG SAFETY COMMUNICATION- **FDA Alerts Pet Owners and Veterinarians About Potential for Neurologic Adverse Events Associated with Certain Flea and Tick Products.** (2018). (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm620934.htm>

AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY - **Safety of Fipronil in Dogs and Cats : a review of literature.** APVMA. (2011) 6-8.

AYOOB, ASHLEY L.; HACKNER, SUSAN G.; PRITTIE, JENNIFER - **Clinical management of canine babesiosis.** Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 20:1 (2010) 77-89.

BADGUJAR, PRARABDH C. et al. - **Fipronil induced oxidative stress involves alterations in SOD1 and catalase gene expression in male mice liver: Protection by vitamins E and C.** Environmental Toxicology. 31:9 (2015) 1147-1158.

Bayer AnimalHealth Portuguese – **Pulgas.** (2019). (Acedido a 13 de janeiro de 2019). Disponível na internet: [http://www.bayervet.com.pt/pt/animais\\_companhia/pulgas/index\\_pulgas.html](http://www.bayervet.com.pt/pt/animais_companhia/pulgas/index_pulgas.html)

BONNEAU, STÉPHANE; GUPTA, SANDEEP; CADIERGUES, MARIE-CHRISTINE - **Comparative efficacy of two fipronil spot-on formulations against experimental tick infestations (Ixodes ricinus) in dogs.** Parasitology Research. 107:3 (2010) 735-739.

BOWSER, NATASHA; ANDERSON, NEIL - **Dogs (Canis familiaris) as Sentinels for Human Infectious Disease and Application to Canadian Populations: A Systematic Review.** Veterinary Sciences. 5:4 (2018) 83.

CARTER, PHILLIP D. - **Babesiosis - Circulatory System.** Veterinary Manual (2018) (Acedido a 20 de janeiro de 2019). Disponível na internet: <https://www.msdsvetmanual.com/circulatory-system/blood-parasites/babesiosis#v14427015>

CARVALHO, ANA RITA - **Em Portugal, mais de metade dos lares têm um animal de companhia.** Público. (2017). (Acedido a 2 de janeiro de 2019). Disponível na internet:

<https://www.publico.pt/2017/06/18/p3/noticia/em-portugal-mais-de-metade-dos-lares-tem-um-animal-de-companhia-1828249>.

CLAPP, PETER; BHAVE, SANJIV V.; HOFFMAN, PAULA L. - **How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective**. Alcohol Research Current Reviews. 31:4 (2008) 310-339.

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Advantage 40 solução para unção punctiforme para gatos com menos de 4 kg de peso: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 31 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/4441>

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Advantage 250 solução para unção punctiforme para cães de 10 kg até 25 kg de peso: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 31 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/4444>

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Ataxxa 2000 mg/400 mg solução para unção punctiforme para cães com mais de 25 Kg: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 31 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5476>

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Eliminall 50 mg solução para unção punctiforme para gatos: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 16 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5216>

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Frontline spot-on cães S (2-10 Kg) 67 mg, solução para unção punctiforme: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 16 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5236>

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA, DGAMV - **Seresto coleira I,25 g + 0,56 g para cães ≤ 8 kg: Resumo das Características do Medicamento**. (Acedido a 31 de março de 2019). Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5467>

DRYDEN, MICHAEL W. - **Flea Allergy Dermatitis - Integumentary System.** Veterinary Manual (2018). (Acedido a 12 de janeiro de 2019). Disponível na internet: <https://www.msddvetmanual.com/integumentary-system/fleas-and-flea-allergy-dermatitis/flea-allergy-dermatitis>

EFANGE, SIMON - **Treating Neurodegenerative Diseases with Nicotine Receptor Ligands.** University of Minnesota Office for Technology Commercialization (2019). (Acedido a 30 de março de 2019). Disponível na internet: [http://license.umn.edu/technologies/99089\\_treating-neurodegenerative-diseases-with-nicotine-receptor-ligands](http://license.umn.edu/technologies/99089_treating-neurodegenerative-diseases-with-nicotine-receptor-ligands)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Bravecto: Resumo do EPAR destinado ao público.** (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bravecto-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bravecto-epar-summary-public_pt.pdf)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Credelio: Resumo do EPAR destinado ao público.** (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/credelio-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/credelio-epar-medicine-overview_en.pdf)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Nexgard: Resumo do EPAR destinado ao público.** (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexgard-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexgard-epar-medicine-overview_en.pdf)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Simparica: Resumo do EPAR destinado ao público.** (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/simparica-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/simparica-epar-summary-public_pt.pdf)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Stronghold Plus: Resumo do EPAR destinado ao público.** (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/stronghold-plus-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/stronghold-plus-epar-summary-public_pt.pdf)

FATEMI, S. HOSSEIN; FOLSOM, TIMOTHY D. - **GABA receptor subunit distribution and FMRP–mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism.** Schizophrenia Research. 167:1-3 (2015) 42-56.

FERREIRA, WANDA; SOUSA, JOÃO; LIMA, NELSON - **Microbiologia.** Lisboa: Lidel, (2010). 131-143.

FERREIRA, MARISA DA FONSECA - **Parasitoses caninas transmitidas por ixodídeos.** Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. (2008). 24-25.

FISCHER, VIVIANE LABS et al. - **Acaricidal efficacy of topical formulation of fipronil in naturally infested dogs in Amazonic region, Brazil.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária. 22:1 (2013) 186-188.

GAMITO, MARLENE - **Dermatites parasitárias no cão.** Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária (2009). 10-12

HARTMANN, KATRIN et al. - **Babesiosis in Cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery. 15:7 (2013) 643-646.

JUNQUERA, P. - **Isoxazolines for veterinary use on dogs against fleas and ticks** (2018). (Acedido a 6 de abril de 2019). Disponível na internet: [https://parasitopedia.net/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2668&Itemid=2951](https://parasitopedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2668&Itemid=2951)

KHALID, SALMAN et al. - **Comparative Efficacy of Ivermectin and Fipronil on Controlling Tick Infestation in Commercial Layers: A Randomized Controlled Trial.** Pakistan Journal of Zoology. 49:3 (2017) 1139-1142.

KRUPKA, INKE; STRAUBINGER, REINHARD K. - **Lyme Borreliosis in Dogs and Cats: Background, Diagnosis, Treatment and Prevention of Infections with Borrelia burgdorferi sensu stricto.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 40:6 (2010) 1103-1119.

KUŽNER, JERNEJ et al. - **Efficacy of a novel fipronil spot-on for the treatment and control of induced infestations of adult cat fleas (Ctenocephalides felis) and castor bean ticks (Ixodes ricinus) on cats.** Parasitology Research. 112:1 (2012) 365-372.

LAM, ANDREA; YU, ANTHONY - **Overview of Flea Allergy Dermatitis.** VetFolio. 31:5 (2009).

LITTMAN, MERYL P. et al. - **ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats.** Journal of Veterinary Internal Medicine. 32:3 (2018) 887-903.

MCCALL, JOHN W. et al. - **Comparative Efficacy of a Combination of Fipronil/(S)-Methoprene, a Combination of Imidacloprid/Permethrin, and Imidacloprid**

**Against Fleas and Ticks When Administered Topically to Dogs.** The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine. 1:2 (2004) 74-79.

MOST, DANA; FERGUSON, LAURA; HARRIS, R. ADRON - **Molecular basis of alcoholism.** Handbook of Clinical Neurology. (2014) 89-111.

OWENS-KURTZ, REED - **Lyme in your bones** (2017). (Acedido a 16 de abril de 2019). Disponível na internet: <https://medium.com/health-and-biological-research-news/lyme-in-your-bones-bd25e84efd7f>

PARRY, NICOLA - **Lyme Disease in Dogs: Pathophysiology and Clinical Signs.** In Trad. IVMA CE Self-Study Offering. Lafayette (2017) 1-9.

PFISTER, KURT; ARMSTRONG, ROB - **Systemically and cutaneously distributed ectoparasiticides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs.** Parasites & Vectors. 9:1 (2016).

SCHNIEDER, T.; WOLKEN, S.; MENCKE, N. - **Comparative Efficacy of Imidacloprid, Selamectin, Fipronil-(S)-Methoprene, and Metaflumizone against Cats Experimentally Infested with Ctenocephalides felis.** Veterinary Therapeutics. 9:3 (2008) 176-183.

SILVA, JULIANA et al. - **Ectoparasitos em cães de áreas peri-rurais do município de Rio Branco, Acre, Amazônia Ocidental.** Enciclopédia Biosfera. 14:26 (2017) 306-316.

SIMON-DELISO, N. et al. - **Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites.** Environmental Science and Pollution Research. 22:1 (2014) 5-34.

SOLANO-GALLEGO, LAIA; BANETH, GAD - **Babesiosis in dogs and cats—Expanding parasitological and clinical spectra.** Veterinary Parasitology. 181:1 (2011) 48-60.

SOLANO-GALLEGO, LAIA et al. - **A review of canine babesiosis: the European perspective.** Parasites & Vectors. 9:1 (2016) 6.

STRAUBINGER, REINHARD K. (2019a) - **Lyme Disease (Lyme Borreliosis) in Cats.** Veterinary Manual (2019). (Acedido a 25 de fevereiro de 2019). Disponível na internet: <https://www.msddvetmanual.com/cat-owners/disorders-affecting-multiple-body-systems-of-cats/lyme-disease-lyme-borreliosis-in-cats>

STRAUBINGER, REINHARD K. (2019b) - **Lyme Disease (Lyme Borreliosis) in Dogs**. Veterinary Manual (2019). (Acedido a 25 de fevereiro de 2019). Disponível na internet: <https://www.msdsvetmanual.com/dog-owners/disorders-affecting-multiple-body-systems-of-dogs/lyme-disease-lyme-borreliosis-in-dogs>

STRAUBINGER, REINHARD K. (2019c) - **Overview of Lyme Borreliosis - Generalized Conditions**. Veterinary Manual (2019). (Acedido a 24 de fevereiro de 2019). Disponível na internet: <https://www.msdsvetmanual.com/generalized-conditions/lyme-borreliosis/overview-of-lyme-borreliosis>

SUN, QUANCAI - **Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, impairs lipid and glucose metabolism**. Universidade de Massachusetts Amherst, (2017). 38-39.

URQUHART, G. M. et al. - **Parasitologia Veterinária**. 2. ed. GUANABARA KOOGAN, (1996) 210-214.

Virbac Portugal - **Porquê Effitix?**. (2019) (acedido a 17 de março de 2019). Disponível na internet: <https://pt.virbac.com/porque-effitix>.

VOGT, NADINE A. et al. - **Efficacy of Borrelia burgdorferi vaccine in dogs in North America: A systematic review and meta-analysis**. Journal of Veterinary Internal Medicine. 33:1 (2018) 23-36.

WALKER, K. - **All About the Cat Flea, Ctenocephalides felis** - petMD (2019). (Acedido a 15 de abril de 2019). Disponível na internet: <https://www.petmd.com/cat/parasites/about-cat-flea>

WALTERS, KENNETH A - **Dermatological and transdermal formulations**. I. ed. M. Dekker, (2002). 89-196.

WANG, XU et al. - **Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism**. Critical Reviews in Toxicology. 46:10 (2016) 876-899.

WILLESEN, J.L. et al. - **Efficacy and safety of imidacloprid/moxidectin spot-on solution and fenbendazole in the treatment of dogs naturally infected with Angiostrongylus vasorum (Baillet, 1866)**. Veterinary Parasitology. 147:3-4 (2007) 258-264.

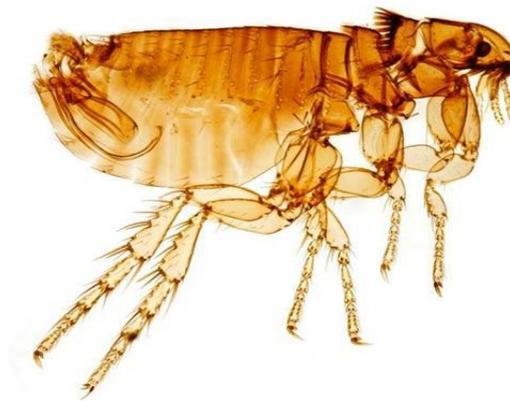
## Anexos

### Anexo I – Manifestações clínicas da DAPP



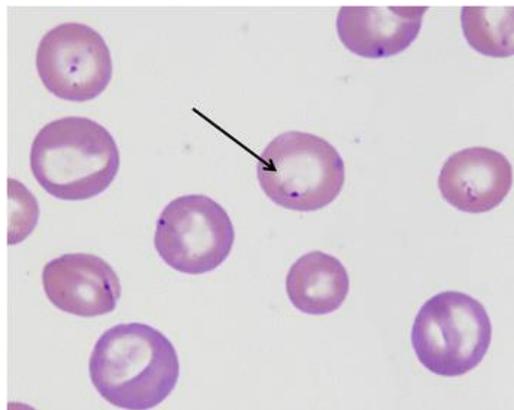
**Fonte:** Fotografias cedidas pela Doutora Maria Francisca Reis do Hospital Escolar FMV / ULisboa

### Anexo II – *Ctenocephalides felis*



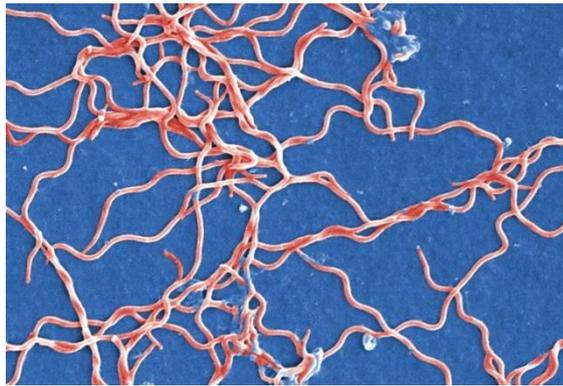
**Fonte:** (Walker, 2019)

### Anexo III – *Babesia gibsoni* em eritrócitos de cão



**Fonte:** (Solano-Gallego et al., 2016)

## Anexo IV– *Borrelia burgdorferi* revelada por microscopia eletrónica de varrimento



Fonte: (Owens-Kurtz, 2017)

## Anexo V– Carraça do género *Ixodes*



Fonte: (Straubinger, 2019c)

## Anexo VI – Produtos comerciais contendo fipronil



Fonte: Fotografia tirada na Farmácia dos Olivais em Coimbra

## Anexo VII – Produtos comerciais contendo imidaclopride



Fonte: Fotografia tirada na Farmácia dos Olivais em Coimbra

## Anexo VIII – Produtos comerciais contendo isoxazolininas



Fonte: Fotografia tirada na Farmácia dos Olivais em Coimbra