



Emulsão e microemulsão: novos sistemas de liberação controlada de fármacos no tratamento veterinário

[*Emulsion and microemulsion: new controlled release systems of veterinary drugs*]

"Revisão/Review"

SRL Basto^{1*}, JC Ferreira-Silva², FLA Silva¹, GAS Aleixo², TCM Stamford³,
MV Silva⁴, MTS Correia¹

¹Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brasil.

²Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil.

³Departamento de Biotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brasil.

⁴Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brasil.

Resumo

A utilização de forma indiscriminada dos medicamentos veterinários não compromete apenas a eficiência, mas também elevam os custos dos tratamentos, independente da espécie animal. Diante da importância da indústria farmacêutica veterinária para a economia brasileira visando contribuir diretamente para manutenção da saúde e da produtividade animal, com essa revisão objetivou-se abordar sobre novos sistemas de liberação controlada de fármacos, especialmente as emulsões e microemulsões utilizadas no tratamento veterinário. As emulsões são misturas uniformes de pequenas partículas de uma substância num determinado fluido, no qual não é solúvel. Essas emulsões são dispersões coloidais formadas pelas fases dispersa e dispersante, além do agente emulsivo que contribui para estabilizar a emulsão. As microemulsões são sistemas homogêneos pouco viscosos e termodinamicamente estáveis. Apresentam dimensões variando entre a escala micrométrica e nanométrica, transparência ótica, capacidade de veicular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, além de serem formadas facilmente pela mistura de seus componentes. Nos sistemas de liberação controlada de fármacos, mesmo utilizando pequenas quantidades de princípios ativos, ocorre uma otimização da ação do fármaco com consequente melhoria de sua biodisponibilidade e diminuição de sua toxicidade, além de facilitar sua administração. Finalizando, os sistemas de liberação controlada de fármacos, como as emulsões e as microemulsões, podem contribuir significativamente para a evolução da terapêutica veterinária por proporcionar o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e atender as necessidades da indústria animal moderna.

Palavras-chave: animal, farmacologia, terapêutica.

Abstract

The indiscriminate use of veterinary medicine products compromises not only its efficiency, but also increases treatment costs regardless of animal species. Given the importance of veterinary pharmaceutical industry for Brazilian economy and with a view to contribute directly to maintenance of animal health and productivity, the objective of this review was to analyze new controlled drug release systems, especially emulsions and microemulsions, used for veterinary treatments. Emulsions are uniform mixtures of small particles contained in a particular fluid in which it is not soluble. Such emulsions are colloidal dispersions formed by dispersed and dispersing phases, in addition to the emulsifying agent which contributes to stabilize the emulsion. Microemulsions are homogeneous, non-viscous and thermodynamically stable systems. They exhibit dimensions varying between micrometric and nanometric scale, optical transparency, the ability to transport hydrophilic and lipophilic drugs, besides its ease to be obtained by mixing their components. In controlled drug delivery systems, even using small amounts of active principles, there is an optimized activity of the drug with consequent improvement of its bioavailability and decrease toxicity, thus facilitating its administration. Finally, controlled drug delivery systems, such as emulsions and microemulsions, may contribute significantly to evolution of veterinary therapy by providing more efficient drugs, which meets the needs of modern animal industry.

Key-words: animal, pharmacology, therapeutics.

*Autor para correspondência/Corresponding author: Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901. E-mail: biologist.sarah@gmail.com

Introdução

A agropecuária é um setor importante para a economia brasileira e somente em 2011 foi responsável por 22,74% do Produto Interno Bruto (IBGE, 2011). Dentre os segmentos que compõem esse setor, a indústria farmacêutica veterinária merece destaque tendo em vista que é diretamente responsável, tanto pela manutenção da saúde e da produtividade dos diversos rebanhos, quanto pela segurança e a abundância do alimento produzidos pelos animais (OMOTE e SLUSZZ, 2013).

O Brasil é um dos cinco maiores mercados de produtos veterinários do mundo e, de um modo geral, esse crescimento tem sido influenciado pelo aumento das exportações de produtos agropecuários, pela maior fiscalização sanitária, pelos critérios cada vez mais exigentes para a comercialização, bem como pela maior conscientização dos criadores da necessidade de manter a sanidade dos rebanhos (CAPANEMA et al., 2007).

Apesar da eficiência dos medicamentos veterinários, a sua utilização de forma indiscriminada compromete não apenas a eficiência, mas também elevam os custos dos tratamentos, independente da espécie animal. No entanto, nos animais de produção, esse cuidado deve ser intensificado, especialmente porque essas substâncias podem ser acumuladas nos tecidos desses animais comprometendo o seu consumo (FREITAS FILHO et al., 2012). Esse fato pode promover desde simples reações alérgicas a quadros graves de intoxicações, além da ingestão de alimentos com resíduos de antibióticos favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana a determinados fármacos (VAN DEN BOGAARD e STOBBERINGH, 2000).

Nos últimos anos, a indústria animal moderna tem sido fortemente influenciada por novas exigências de mercado, especialmente no que concerne a qualidade dos produtos e ao bem-estar dos animais (MARTIN e KADOKAWA, 2006; SALLES, 2008). Assim é importante aperfeiçoar os fármacos existentes e desenvolver novas biotécnicas farmacêuticas, como as emulsões e microemulsões, que permitam melhorar a eficiência dos tratamentos farmacológicos.

As emulsões e microemulsões surgem como importantes ferramentas para potencializar o efeito dos fármacos tendo em vista que, mesmo utilizando pequenas quantidades de princípios ativos, os mecanismos de liberação controlada

desses fármacos promovem a otimização da entrega do mesmo no local de ação, melhoram sua biodisponibilidade, diminuem o risco de toxicidade e facilitam sua administração (FREITAS FILHO et al., 2012). Adicionalmente, a utilização de princípios ativos de origem orgânica na formulação das emulsões e microemulsões podem aumentar a eficiência desses produtos.

Diante do exposto, objetivou-se abordar sobre novos sistemas de liberação controlada de fármacos, especialmente as emulsões e microemulsões utilizadas no tratamento veterinário.

Sistemas de liberação controlada de fármacos

Os novos sistemas de liberação controlada de fármacos têm exercido papel importante na expansão da indústria farmacêutica de saúde animal (RATHBONE e MARTINEZ, 2004). As razões fundamentais para o desenvolvimento desses sistemas para uso veterinário são devido a possibilidade de diminuir o stress animal, os custos de produção, bem como minimizar a concentração de princípios ativos na formulação e, dessa forma, tornar os medicamentos mais eficientes por proporcionar o conhecimento da quantidade de substância ativa administrada e ainda reduzir a exposição humana a produtos veterinários (ROTHEN-WEINHOLD et al., 2000).

Nos tratamentos terapêuticos convencionais, pouco tempo após a administração do fármaco, sua concentração aumenta, atinge o clímax e logo depois é reduzida. Dessa forma, cada substância ativa obtém uma faixa de ação terapêutica que entremeia um máximo e um mínimo e fora dessa faixa se torna tóxica ou ineficiente. O principal objetivo dos sistemas de liberação controlada de fármacos é manter a concentração do medicamento entre estes dois níveis por um tempo prolongado, utilizando uma única administração (Figura 1).

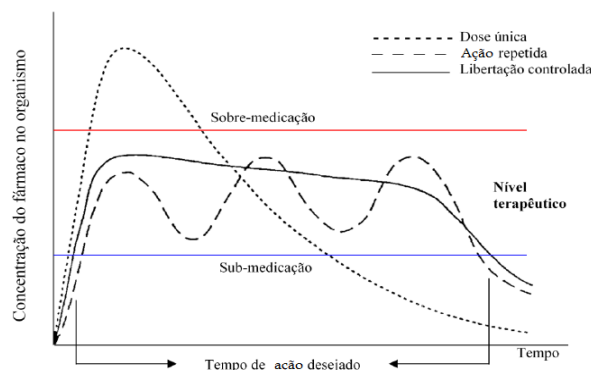


Figura 1. Influência do sistema de liberação controlada de fármacos sobre a sua concentração. Fonte: adaptada de Liberal (2008).

Emulsões

Emulsões são misturas uniformes de pequenas partículas de uma substância num determinado fluido, no qual não é solúvel. Essas emulsões são dispersões coloidais formadas por uma fase fracionada denominada de interna, dispersa ou descontínua e por outra que circunda as gotículas designada de externa, dispersante ou contínua. Além desses dois componentes existe também o agente emulsivo que contribui para estabilizar a emulsão (SANTOS, 2011). Esse agente, que compõe a interfase, é inserido entre as fases dispersa e dispersante para diminuir a separação (PRISTA et al., 1995).

De acordo com a absorção ou aversão à água da fase dispersante, esses sistemas podem ser classificados como óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), sendo também possível preparar emulsões múltiplas do tipo água/óleo/água (A/O/A) ou óleo/água/óleo (O/A/O), conforme descrito na Figura 2 (PRISTA et al., 1995).

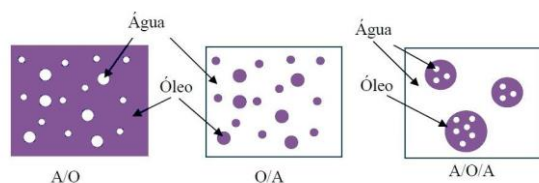


Figura 2. Diferentes tipos de emulsões. Fonte: Santos (2011).

Microemulsão

As microemulsões são sistemas homogêneos, pouco viscosos e termodinamicamente estáveis. Apresentam dimensões variando entre a escala micrométrica e nanométrica, transparência ótica, capacidade de veicular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, além de serem formadas facilmente pela mistura de seus componentes (ABOOFAZELI et al., 1994; CONSTANTINIDES et al., 1994; CONSTANTINIDES e YIV, 1995; VAN DEN BOGAARD e TOBBERINGH, 2000), sendo considerados sistemas líquidos ideais para a liberação de fármacos (HO et al., 1996).

Esses sistemas são formados basicamente por óleo, água, tensoativo e cotensoativos em proporções que podem ser definidas através da construção de um diagrama de fases, classificado de acordo com o tipo e o número de componentes utilizados, podendo ser pseudoternário, ternário ou quaternário. A preparação do diagrama definirá as microemulsões que podem ser preparadas com os princípios ativos previamente escolhidos (EL MAGHRABY, 2008).

As microemulsões podem ser administradas por diversas vias, sendo a oral, parenteral, tópica, ocular e nasal as mais frequentes. Atualmente também tem sido estudada a administração desse tipo de formulação através de vias mais modernas como pulmonar, transdérmica e intratecal (KOGAN e GARTI, 2006; ROSSI et al., 2007; TALEGAONKAR et al., 2008).

Emulsão e microemulsão no tratamento veterinário

O tratamento farmacológico vem sendo aperfeiçoado de maneira exponencial nos últimos anos com o objetivo de atender tanto o desenvolvimento racional da produção animal, quanto a especificidade farmacológica das diferentes espécies, assim como o bem-estar animal (GORNIK, 2005). Dessa forma, substâncias ou princípios ativos já utilizados há décadas como medicamentos, têm sido estudadas para minimizar os efeitos colaterais e potencializar seu mecanismo de ação com menor dano físico, químico, biológico e ecológico (RATHBONE e MARTINEZ, 2004).

O propofol foi introduzido na rotina clínica como agente de indução e manutenção anestésica como alternativa aos barbitúricos, é comercializado na concentração de 10%. Esse fármaco consiste de uma emulsão fina composta por óleo de soja, fosfolipídios de ovo purificado e glicerol que apresenta aspecto leitoso com pH entre 7 e 8,5 (YUAN et al., 2006; WHITE, 2008; TAMANHO et al., 2013).

A presença de produtos orgânicos sob a forma de emulsão lipídica e a ausência de antimicrobianos torna essa solução mais predisposta à contaminação. Em virtude desse fato, a utilização do propofol como uma microemulsão, constituída pelo sistema óleo/água pronto para uso, mostrou-se estável. Nessa formulação, as partículas hidrofóbicas dispersas apresentam tamanho reduzido (1-50nm) com aspecto transparente e viscosidade comparável a de uma solução aquosa (TAMANHO et al., 2013).

Estudo comparativo das respostas cardíacas e metabólicas em felinos, comparando o propofol comercial com a microemulsão de propofol, evidencia efeitos clínicos semelhantes entre as formulações, contudo, os animais submetidos a microemulsão apresentam maior estabilidade cardiorrespiratória durante a indução e a manutenção anestésica (TAMANHO et al., 2013).

Em cães submetidos a mesma avaliação, a farmacocinética não apresenta diferença entre as formulações (CORRÊA et al., 2013), sendo ainda constatado que, devido ao tamanho reduzido de suas partículas, é possível empregar a microemulsão de propofol em regime de infusão contínua (KIM et al., 2007). Além disso, esse fármaco sob a forma de microemulsão apresenta menor afinidade lipídica e menor volume de distribuição, que gera maiores concentrações, quando comparada à emulsão lipídica (JUNG et al., 2010). Esse fato é sugestivo de que essa microemulsão proporciona maior potência anestésica quando administrada nas mesmas concentrações do fármaco comercial (GEHRCKE et al., 2012).

O metimazol é uma droga utilizada para o tratamento do hipertireoidismo em gatos com idade superior a seis anos (HILL et al., 2011). Na formulação comercial, recomenda-se que seja utilizado duas vezes ao dia por via oral, todavia, além da dificuldade em se administrar comprimidos aos felinos, provoca efeitos adversos, como problemas gastrointestinais, renais e hepatopatias (PETERSON et al., 1988; BECKER et al., 2000; LANGSTON e REINE, 2006; WILLIAMS et al., 2010).

Ao contrário do que ocorre quando o tratamento é realizado com a formulação comercial do metimazol, a grande maioria dos felinos tratados com essa substância na forma de microemulsão apresenta maior tolerância ao tratamento. De um modo geral, quando utilizado na forma de microemulsão lipídica, administrada diariamente por via transdérmica, é eficaz tanto para reduzir, quanto para normalizar a concentração de tiroxina total por até dois anos (HILL et al., 2011).

A Ciclosporina, fármaco também avaliado sob a forma de microemulsão, é um imunomodulador utilizado no tratamento de um número crescente de doenças em caninos e contra a rejeição de órgãos transplantados em cães e gatos (BERNSTEEN et al., 2003; KADAR et al., 2005; ALLENSPACH et al., 2006; GNIRS, 2006). A ciclosporina se encontra disponível em duas formulações orais, sendo uma composta de óleo original e a outra na forma de microemulsão. A formulação em microemulsão é mais utilizada porque melhora a absorção e mantém a concentração plasmática dessa substância por maior período (ARCHER et al., 2014). A microemulsão de ciclosporina apresenta melhores

resultados no tratamento da furunculose anal quando comparada a formulação comercial (O'NEILL et al., 2004).

Mesmo sendo escassos, os relatos da utilização de nanoestruturas nas áreas de produção e sanidade animal, um estudo experimental demonstrou maior eficiência da estreptomicina e da doxiciclina quando foram incorporadas a nanoestruturas e testadas frente a isolados de *Brucella melitensis* (TRONCARELLI et al., 2013). Outros pesquisadores verificaram ainda que os fármacos comerciais são menos eficientes do que as nanocápsulas para reduzir a carga bacteriana presente no fígado e no baço de *Mus musculus* infectados (SELEEM et al., 2009).

Estudos preliminares têm mostrado que a utilização de nanocarreadores poliméricos de iodo no tratamento da mastite em ovelhas pode ser uma alternativa ao tratamento convencional (SANTANA et al., 2016). O processo de encapsulamento melhora a estabilidade do óleo, promove a liberação controlada do princípio ativo, reduz a dosagem e aumenta a eficiência dos tratamentos anti-helmínticos (MESQUITA et al., 2013). Anti-helmínticos sob a forma de nanoemulsões ou nanopartículas poliméricas melhoraram a biodisponibilidade dos antiparasitários, como praziquantel e ivermectina (XIE et al., 2011; ALI et al., 2013).

Emulsão e microemulsão de produtos naturais no tratamento veterinário

O desenvolvimento dos sistemas de liberação controlada de fármacos tem por objetivo melhorar a eficácia dos tratamentos veterinários e minimizar o risco e o custo dos tratamentos. Além disso, a indústria animal moderna requer produtos mais eficientes e ecologicamente correto (MARTIN e KADOKAWA, 2006).

Diante do exposto, existe um crescente interesse nos estudos relativos ao uso de produtos derivados de plantas medicinais de importância veterinária. Sistemas coloidais como as nanocápsulas, nanoesferas, nanoemulsões ou microemulsões e outros sistemas nanoestruturados são objetos de pesquisas sobre novas configurações de carrear e liberar fármacos para locais específicos (SCHAFFAZICK et al., 2003).

A seleção de uma planta medicinal a ser analisada cientificamente é realizada a partir de um estudo etnofarmacológico, no qual a escolha ocorre de acordo com o uso terapêutico demonstrado por um determinado grupo étnico, fato que também

ocorre na etnoveterinária (MACIEL et al., 2002; KONÉ e ATINDEHOU, 2008).

Como descrito anteriormente, as microemulsões são dispersões de óleo em água com as gotículas do princípio ativo estabilizadas por tensoativos e/ou cotesoativos (ANTON et al., 2008). As microemulsões possuem, na sua composição, a presença de um núcleo ou princípio ativo circundado por um dispersante (VAUTHIER e BOUCHEMAL, 2009). Esses sistemas submicro-métricos são capazes de promover a diminuição de efeitos tóxicos e aumentar a eficiência terapêutica dos fármacos (SCHAFFAZICK et al., 2003).

A rodococose equina, doença que acomete o trato respiratório de potros, tem como agente etiológico a bactéria *Rhodococcus equi* (RIBEIRO et al., 2005; MUSCATELLO et al., 2007). O tratamento com antimicrobianos macrolídeos associados com a rifampicina são as principais formas de controle da doença, no entanto, a existência de isolados de *Rhodococcus equi* resistentes a esses compostos vem sendo descrita (GIGUÈRE et al., 2002). Por esse motivo, estudos acerca de novas terapias utilizando plantas medicinais e seus compostos têm sido implementados com a finalidade de obtenção de novos fármacos com ação antimicrobiana (BERTINI et al., 2005).

As microemulsões e as nanocápsulas do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* inibem o crescimento dos isolados do solo e das fezes de *Rhodococcus equi*. Adicionalmente, o uso das nanoestruturas contendo óleo essencial dessa planta em comparação com o óleo essencial puro não nanoestruturado aumenta consideravelmente sua capacidade inibitória (SAGAVE et al., 2015).

O reduzido tamanho dos fármacos, quando associados aos sistemas nanoestruturados, aumentam a eficiência terapêutica. Em suínos, a atividade antimicrobiana da clorexidina associada à nanocapsulas apresenta maior atividade sobre o *Staphylococcus epidermidis* do que os fármacos comerciais (LBOUTOUNNE et al., 2002).

A atividade antifúngica de nanopartículas contendo anfotericina B é superior à do fármaco comercial (PAULO et al., 2010). O aumento da atividade inibitória do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, quando associado a microestruturas em comparação à atividade do óleo puro não nanoestruturado foi igualmente demonstrado (FLORES et al., 2013).

Múltiplos protocolos terapêuticos têm sido instituídos para controlar a sarna psorótica em

coelhos, tanto através do tratamento sistêmico com ivermectina ou moxidectina (FERRERO et al. 1994; WAGNER e WENDLBERGER, 2000), quanto por meio dos tratamentos tópicos utilizando piretróides ou organofosforados (MELO et al., 2008). Apesar da eficiência dos tratamentos sistêmicos com esses produtos, faz-se necessário levar em consideração seus efeitos adversos nos animais e nos seres humanos em consequência de resíduos presentes nos produtos de origem animal (O'Brien, 1999; HANSEN et al. 2005; NERO et al. 2007).

Emulsão formulada com 10% do óleo de nem (*Azadirachta indica*) no controle de Psoroptes ovis em coelhos naturalmente infestados é bastante eficaz, especialmente, quando comparada ao tratamento convencional (FERNANDES et al., 2012). Resultados semelhantes são descritos por Dakshinkar et al. (1992) ao utilizarem emulsões formuladas com nem, fruta-do-conde (*Annona squamosa*) e alho (*Allium sativum*) para o controle desses parasitas.

A ivermectina com uma formulação contendo extratos de nem, Cedro do Himalaia (*Cedrus deodara*) e Vidanga ou falsa pimenta-negra (*Embelia ribes*) no controle do Psoroptes ovis em coelhos naturalmente infestados é maior do que o emprego da ivermectina (MASKE e KOLTE, 1999).

A emulsão formulada com o óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis labiatae*) para controle dos sinais clínicos da diarreia neonatal de leitões, apresenta eficiência similar em relação à enrofloxacina, que é o antibiótico de eleição para o tratamento dessa enfermidade (ROSSI et al., 2015). A enrofloxacina inibe, de forma irreversível, a enzima bacteriana girase em curto período de tempo e o efeito antimicrobiano dos óleos essenciais está relacionado à sensibilização da bicamada fosfolipídica da membrana celular do microrganismo (SINGH et al., 2002).

Considerações Finais

Os fármacos produzidos através de emulsões ou microemulsões apresentam menor risco de proliferação microbiana devido à ausência de substâncias de origem animal na sua composição e maior tempo de armazenamento em consequência da maior estabilidade termodinâmica de sua formulação.

Nos sistemas de liberação controlada de fármacos, mesmo utilizando pequenas quantidades

de princípios ativos, ocorre uma otimização da ação do fármaco com conseqüente melhoria de sua biodisponibilidade e diminuição de sua toxicidade, além de facilitar sua administração.

Finalizando, os sistemas de liberação controlada de fármacos, como as emulsões e as microemulsões, podem contribuir significativamente para a evolução da terapêutica veterinária por proporcionarem o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e atender as necessidades da indústria animal moderna.

Referências

- ABOOFAZELI, R. et al. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and either an alkanolic acid, amine, alkanediol, polyethylene glycol alkyl ether or alcohol as cosurfactant. **International Journal of Pharmaceutics**, v.111, n.1, p.63-72, 1994.
- ALI, M. et al. Improved antifilarial activity of ivermectin in chitosan-alginate nanoparticles against human lymphatic filarial parasite, *Brugia malayi*. **Parasitology Research**, v.112, n.8, p.2933-2943, 2013.
- ALLENSPACH, K. et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.2, p.239-244, 2006.
- ANTON, N. et al. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review. **Journal of Controlled Release**, v.128, n.3, p.185-199, 2008.
- ARCHER, T.M. et al. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.1, p.1-20, 2014.
- BECKER, T.J. et al. Effects of methimazole on renal function in cats with hyper-thyroidism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.36, n.3, p.215-223, 2000.
- BERNSTEEN, L. et al. Microemulsified Cyclosporine-Based Immunosuppression for the Prevention of Acute Renal Allograft Rejection in Unrelated Dogs: Preliminary Experimental Study. **Veterinary Surgery**, v.32, n.3, p.213-219, 2003.
- BERTINI, L.M. et al. Perfil de sensibilidade de bactérias frente a óleos essenciais de algumas plantas do nordeste do Brasil. **Infarma**, v.17, n.3-4, p.80-83, 2005.
- CAPANEMA, L.X.D.L. et al. Panorama da indústria farmacêutica veterinária. **BNDES Setorial**, n.25, p.157-173, 2007.
- CONSTANTINIDES, P.P. et al. Formulation and intestinal absorption enhancement evaluation of water-in-oil microemulsions incorporating medium-chain glycerides. **Pharmaceutical Research**, v.11, n.10, p.1385-1390, 1994.
- CONSTANTINIDES, P.P.; YIV, S.H. Particle size determination of phase-inverted water-in-oil microemulsions under different dilution and storage conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.115, n.2, p.225-234, 1995.
- CORRÊA, A.L. et al. Efeitos clínicos e cardiorespiratórios do propofol em microemulsão em cães. **Ciência Rural**, v.43, n.6, p.1107-1113, 2013.
- DAKSHINKAR, N.P. et al. Effect of crude extracts of three indigenous plants against ear mange of rabbits. **Indian Veterinary Medical Journal**, v.16, n.4, p.288-291, 1992.
- EL MAGHRABY, G.M. Transdermal delivery of hydrocortisone from eucalyptus oil microemulsion: effects of cosurfactants. **International Journal of Pharmaceutics**, v.355, n.1, p.285-292, 2008.
- FERNANDES, J.I. et al. Eficácia acaricida de uma emulsão contendo 10% de óleo de nim (*Azadirachta indica*) no controle de *Psoroptes ovis* em coelhos naturalmente infestados. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.12, p.1253-1256, 2012.
- FERRERO, O. et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of the rabbit ear canker. **Veterinaria Argentina**, v.11, p.242-242, 1994.
- FLORES, F.C. et al. Antifungal activity of nanocapsule suspensions containing tea tree oil on the growth of *Trichophyton rubrum*. **Mycopathologia**, v.175, n.3-4, p.281-286, 2013.
- FREITAS FILHO, J.R. et al. Medicamentos Veterinários: contextualizando o ensino de Química Orgânica/Veterinary Medicines: contextualizing the teaching of Organic Chemistry. **Acta Scientiae**, v. 13, n. 2, p. 129-144, 2012.
- GEHRCKE, M.I. et al. Determinação das doses letal 50 e 100 do propofol em nanoemulsão ou em emulsão lipídica pela via intraperitoneal em camundongos. Semina: **Ciências Agrárias**, p.1911-1917, 2012.
- GIGUÈRE, S. et al. Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals. **Journal of**

- the American Veterinary Medical Association**, v.220, n.1, p.59-63, 2002.
- GNIRS, K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.47, n.4, p.201-206, 2006.
- GORNIK, S.L. O porquê de se prescrever Medicamentos Veterinários. **Revista da ANCLIVEPA-SP**, 2005.
- HANSEN, O. et al. Efficacy of a formulation containing imidacloprid and moxidectin against naturally acquired ear mite infestations (*Psoroptes cuniculi*) in rabbits. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.3, n.4, p.281, 2005.
- HILL, K.E. et al. The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.6, p.1357-1365, 2011.
- HO, H.O. et al. Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.85, n.2, p.138-143, 1996.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção da Pecuária Municipal**. v.37, p.1-55, 2011.
- JUNG, J.A. et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.104, n.5, p.563-576, 2010.
- KADAR, E. et al. Evaluation of the prevalence of infections in cats after renal transplantation: 169 cases (1987-2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.227, n.6, p.948-953, 2005.
- KIM, K.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v.106, n.5, p.924-934, 2007.
- KOGAN, A.; GARTI, N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. **Advances in Colloid and Interface Science**, v.123, p.369-385, 2006.
- KONÉ, W.M.; ATINDEHOU, K.K. Ethnobotanical inventory of medicinal plants used in traditional veterinary medicine in Northern Côte d'Ivoire (West Africa). **South African Journal of Botany**, v.74, n.1, p.76-84, 2008.
- LANGSTON, C.E.; REINE, N.J. Hyperthyroidism and the kidney. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.17-21, 2006.
- LBOUTOUNNE, H. et al. Sustained ex vivo skin antiseptic activity of chlorhexidine in poly (ϵ -caprolactone) nanocapsule encapsulated form and as a digluconate. **Journal of Controlled Release**, v.82, n.2, p.319-334, 2002.
- LIBERAL, J.P.M. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo Paracetamol**. 2009. 112 f. Dissertação (Mestrado em Controlo de Qualidade, especialidade em Medicamentos e Plantas Medicinais) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto.
- MACIEL, M.A.M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.3, p.429-438, 2002.
- MARTIN, G.B.; KADOKAWA, H. “Clean, Green and Ethical” Animal Production. Case Study: Reproductive Efficiency in Small Ruminants. **Journal of Reproduction and Development**, v.52, n.1, 2006.
- MASKE, D.K.; KOLTE, S.W. Studies on life-cycle of psoroptic mange mite in rabbits and chemotherapy under experimental conditions. **Journal of Veterinary Parasitology**, v.13, n.1, p.45-47, 1999.
- MELO, R.M.P.S. et al. Eficácia do piretróide permetrina no controle de *Psoroptes ovis* (Hering, 1838) (Acari: Psoroptidae) em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) naturalmente infestados. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.17, n.1, p.55-58, 2008.
- MESQUITA, M.A. et al. Anthelmintic activity of Eucalyptus staigeriana encapsulated oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Parasitology Research**, v.112, n.9, p.3161-3165, 2013.
- MUSCATELLO, G. et al. *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of ‘rattles’. **Equine Veterinary Journal**, v.39, n.5, p.470-478, 2007.
- NERO, L.A. et al. Organofosforados e carbamatos no leite produzido em quatro regiões leiteiras no Brasil: ocorrência e ação sobre *Listeria monocytogenes* e *Salmonella spp.* **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.27, n.1, p.201-204, 2007.
- O'BRIEN, D.J. Treatment of psoroptic mange with reference to epidemiology and history. **Veterinary Parasitology**, v.83, n.3, p.177-185, 1999.
- O'NEILL, T. et al. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis.

- Journal of small animal practice**, v.45, n.5, p.238-243, 2004.
- OMOTE, H.D.S.G.; SLUSZZ, T. Prospecção de Mercado visando P&D para Medicamentos Veterinários para Bovinocultura no Brasil. **GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, v.3, n.5, p.129-147, 2013.
- PAULO, C.S.O. et al. Antifungal nanoparticles and surfaces. **Biomacromolecules**, v.11, n.10, p.2810-2817, 2010.
- PETERSON, M.E. et al. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.2, n.3, p.150-157, 1988.
- PRISTA, L.N. et al. Tecnologia Farmacêutica. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste. **Gulbenkian**, v.1, 1995, p.562-567.
- RATHBONE, M.J.; MARTINEZ, M. Veterinary drug delivery: Part VI. **Advanced drug delivery reviews**, v.56, n.10, p.1339-1344, 2004.
- RIBEIRO, M.G. et al. Molecular epidemiology of virulent *Rhodococcus equi* from foals in Brazil: virulence plasmids of 85-kb type I, 87-kb type I, and a new variant, 87-kb type III. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v.28, n.1, p.53-61, 2005.
- ROSSI, C.A. et al. Uso de óleos essenciais no controle dos sinais clínicos das diarreias neonatais em leitões nascidos de fêmeas com diferentes ordens de parto. **Ciência Animal Brasileira**, v.16, n.1, p.93-102, 2015.
- ROSSI, C.G.F.T. et al. Microemulsões: uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. **Revista Universidade Rural: Série Ciências Exatas e da Terra**, v.26, n.1-2, p.45-66, 2007.
- ROTHEN-WEINHOLD, A. et al. Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals. **Pharmaceutical science & technology today**, v. 3, n. 7, p. 222-231, 2000.
- SAGAVE, L. et al. *Melaleuca alternifolia* activity in nanoformulations and terpinen-4-ol against *Rhodococcus equi* isolates. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.67, n.1, p.221-226, 2015.
- SALLES, H.O. Efeito macho: alternativa natural de sincronização do estro para a produção orgânica de caprinos e ovinos. **Embrapa Caprinos e Ovinos. Comunicado Técnico**, 2008.
- SANTANA, R.C.M. et al. Uso de antimicrobiano nanoparticulado para o tratamento da mastite subclínica de ovelhas de corte no período seco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, n.9, p.826-830, 2016.
- SANTOS, F.R.A. **Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações**. 2011. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa.
- SCHAFFAZICK, S.R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v.26, n.5, p.726-737, 2003.
- SELEEM, M.N. et al. Targeting *Brucella melitensis* with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline. **FEMS Microbiology Letters**, v.294, n.1, p.24-31, 2009.
- SINGH, N. et al. Efficacy of chlorine dioxide, ozone, and thyme essential oil or a sequential washing in killing *Escherichia coli* O157: H7 on lettuce and baby carrots. **LWT-Food Science and Technology**, v.35, n.8, p.720-729, 2002.
- TALEGAONKAR, S. et al. Microemulsions: a novel approach to enhanced drug delivery. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v.2, n.3, p.238-257, 2008.
- TAMANHO, R.B. et al. Cardiorespiratory and metabolic answer with microemulsion and lipid emulsion of propofol in cats. **Ciência Rural**, v.43, n.8, p.1435-1442, 2013.
- TRONCARELLI, M.Z. et al. Mastite bovina sob nanocontrole: A própolis nanoestruturada como nova perspectiva de tratamento para rebanhos leiteiros orgânicos. **Veterinária e Zootecnia**, v.20, p.124-136, 2013.
- VAN DEN BOGAARD, A.E.; STOBBERINGH, E.E. Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.14, n.4, p.327-335, 2000.
- WAGNER, R.; WENDLBERGER, U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes spp.*, *Demodex spp.* and *Psoroptes spp.* mites. **Veterinary Parasitology**, v.93, n.2, p.149-158, 2000.
- WHITE, P.F. Propofol Its Role in Changing the Practice of Anesthesia. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v.109, n.6, p.1132-1136, 2008.
- WILLIAMS, T.L. et al. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, n.4, p.863-869, 2010.

XIE, Y. et al. Complete mitochondrial genomes of chimpanzee- and gibbon-derived *Ascaris* isolated from a zoological garden in southwest China. **PloS One**, v.8, n. 12, p.e82795, 2013.

YUAN, Y. et al. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. **International Journal of Pharmaceutics**, v.321, n.1, p.117-123, 2006.